



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE**

**CORSO DI LAUREA IN CHIMICA INDUSTRIALE**

**SINTESI DI MONOMERI FOTORESPONSIVI**

**Relatore: Prof. Cristian Pezzato**

**Laureando: Pietro Priori**  
**Matricola: 2000344**

**Anno Accademico 2022/2023**



# INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	5
1.1 Interruttori molecolari .....	5
1.2 Spiropirani.....	5
1.3 Proprietà e applicazioni.....	6
<b>2. SCOPO</b> .....	9
<b>3. RISULTATI E DISCUSSIONE</b> .....	11
3.1 Sintesi di I1·Br.....	11
3.2 Sintesi di I2·HBr .....	14
3.3 Sintesi di I2 .....	16
3.4 Sintesi di 1 .....	18
<b>4. PROCEDURA SPERIMENTALE</b> .....	21
4.1 Sintesi di 1-(2-idrossietil)-2,3,3-trimetil-3H-indolio bromuro (I1·Br) .....	21
4.2 Sintesi di (E)-1-(2-idrossietil)-2-(4-idrossistiril)-3,3-dimetil-3H-indolo bromuro (I2·HBr).....	22
4.3 Sintesi di 2-(3',3'-dimetilspiro[cromen-2,2'-indolin]-1'-il)etan-1-olo (I2).....	23
4.4 Sintesi di 2-(3',3'-dimetilspiro[cromen-2,2'-indolin]-1'-il)etil metacrilato (1).....	24
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	27
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	29



## **ABSTRACT**

Le molecole fotoresponsive possono modificare le loro proprietà chimiche interagendo con la luce. Molecole diverse possono mostrare risposte alla luce diverse, come variazioni di colore, modifiche nella struttura, trasferimenti di energia o variazioni nell'attività catalitica. La molecola su cui questa tesi si concentra è il 2-(3,3-dimetilspiro[cromo ne-2,2'-indolin]-1'-il)metacrilato di etile, un monomero necessario per la produzione e lo sviluppo di materiali polimerici fotoresponsivi. Infatti, la forma aperta protonata di questo composto, quando assorbe lunghezze d'onda nella regione del visibile, isomerizza per formare un anello liberando uno ione  $H^+$ . Questo fenomeno è reversibile ed è controllato da vari fattori quali la temperatura, l'intensità della luce incidente, l'acidità della soluzione ed i sostituenti sugli anelli aromatici. Questo lavoro si pone come obiettivo quello di ottimizzare il procedimento di sintesi del composto di interesse. Rispetto alle procedure di sintesi riportate in letteratura sono state usate condizioni di reazione diverse, al fine di semplificarne e migliorarne la separazione e la purificazione.



# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Interruttori molecolari

Gli interruttori molecolari rappresentano una classe di molecole che possono essere convertite in diversi stati stabili in maniera reversibile.<sup>[1]</sup> Questa proprietà crea tuttora spunti per possibili applicazioni e per nuovi materiali. Tra gli interruttori molecolari che hanno suscitato maggiore interesse vi sono i composti fotocromici, ovvero composti in grado di rispondere a stimoli luminosi come, ad esempio, gli azobenzeni<sup>[1]</sup>, i diarilieteni<sup>[2]</sup> e gli spiropirani<sup>[3]</sup>.

## 1.2 Spiropirani

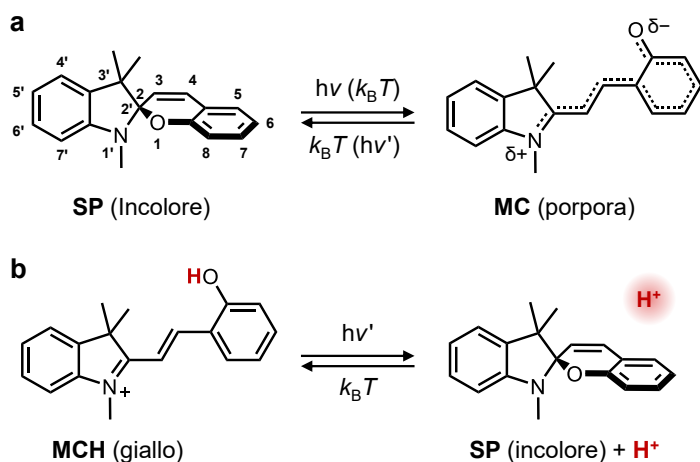


Figura 1. (a) Fotocromismo positivo (negativo) degli spiropirani e (b) dissociazione protonica foto-indotta della corrispondente forma aperta protonata;  $\nu$  e  $\nu'$  rappresentano rispettivamente frequenze di luce UV e visibile. Sono stati omessi i possibili enantiomeri della forma chiusa per chiarezza.

Gli spiropirani in particolare presentano la capacità di rispondere ad un'ampia gamma di stimoli. Le proprietà fotocromiche sono una caratteristica di alcune particolari strutture, tra cui la più importante e conosciuta è la molecola ottenuta da Fischer per condensazione della base di Fisher con l'aldeide salicilica.<sup>[1]</sup>

Gli spiropirani in generale sono una classe di composti organici

derivanti dal 2H-pirano a cui è stato sostituito un atomo di idrogeno in posizione 2 con un sistema eterociclico e con cui è condiviso un atomo di carbonio e comunemente possiedono proprietà acidocromiche e termocromiche. Le proprietà fotocromiche derivano dalla possibilità di rottura e formazione del legame  $C_{\text{pirano}}-O$  in condizioni di fotoeccitazione. Le radiazioni ultraviolette favoriscono la rottura del legame  $C_{\text{pirano}}-O$ , mentre le radiazioni di lunghezza d'onda nel visibile permettono la formazione di tale legame. Sotto le giuste condizioni di temperatura e irraggiamento, infatti, la forma chiusa (SP) può isomerizzare per formare la corrispondente forma aperta (MC) (Figura 1a).<sup>[4]</sup> D'altro canto, la forma aperta protonata di questi composti (MCH), quando

assorbe lunghezze d'onda nella regione del visibile, isomerizza per formare SP liberando uno ione  $H^+$  (Figura 1b). Generalmente, la radiazione che porta a questa isomerizzazione è compresa in un range molto variabile, che dipende dal tipo di molecola e alle condizioni sperimentali. Tuttavia, la risultante dissociazione protonica foto-indotta è reversibile ed è controllata da vari fattori quali la temperatura, la luce incidente, l'acidità della soluzione di partenza, i sostituenti sugli anelli aromatici e la polarità del solvente utilizzato. Recentemente è stato dimostrato che la foto-acidità di questi composti può essere sfruttata per la creazione di soluzioni tampone di cui si può controllare il pH in un range discretamente ampio.<sup>[5]</sup>

Diversi studi hanno anche dimostrato che materiali a base di spiropirani possono trovare applicazione in diversi campi, tra cui la conversione di energia<sup>[6]</sup> e la somministrazione di farmaci<sup>[7]</sup>.

### **1.3 Proprietà e applicazioni**

Diversi polimeri reticolati contenenti spiropirani sono in grado di espandersi o di restringersi più o meno efficacemente in base ad un cambiamento di carica elettrostatica in seguito ad assorbimento di luce. Nei casi in cui non siano presenti gruppi sostituenti carichi, l'isomerizzazione a spiropirano porta ad una diminuzione di carica (da +1 a 0) e quindi alla formazione di aggregati polimerici idrofobici. Al contrario, quando sono presenti sostituenti carichi, l'isomerizzazione può portare invece ad un aumento della carica netta e dunque ad una espansione del volume dell'idrogel. Inoltre, è stato osservato che anche la distribuzione delle molecole fotoresponsive nel polimero e il controllo del pH possano essere usati in sinergia per controllare al meglio le capacità foto-espansive di questi materiali polimerici.<sup>[6]</sup>

Un'altra possibile applicazione degli spiropirani che è stata studiata consiste nella creazione di interruttori protonici termo-controllati, ovvero copolimeri in grado di generare una variazione di pH ( $\Delta pH$ ) sia sotto illuminazione sia in seguito a variazioni controllate di temperatura. Le variazioni di temperatura presentano un limite superiore sopra il quale il polimero non risulta fotoacidico, ma presenta comunque un  $\Delta pH$  simile a quello registrato sotto condizioni di illuminazione.<sup>[9]</sup>

Un'altra importante applicazione consiste nella produzione di energia attraverso la creazione di sistemi fotoelettrochimici allo stato liquido. Tali sistemi sfruttano una illuminazione asimmetrica della soluzione per generare un gradiente di pH e quindi



una differenza di potenziale tra la regione illuminata e quella al buio. Inoltre, questi sistemi, sfruttando un sistema allo stato liquido, ottimizzerebbero l'utilizzo dello spazio e della luce rispetto a sistemi allo stato solido classici.<sup>[6]</sup>

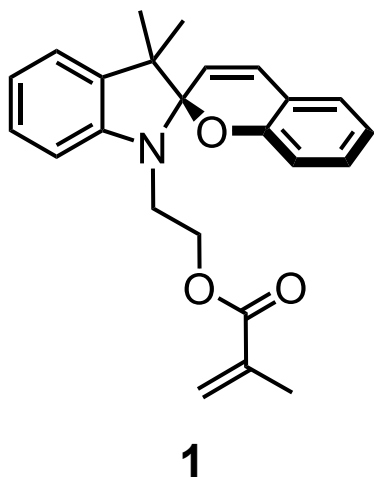
È stata studiata inoltre la possibilità di usare rivestimenti polimerici di spiropirani per il riconoscimento di solventi in base alla polarità. Nello studio, infatti, è stato sfruttato l'effetto solvatocromico, ossia la variazione in posizione ed in intensità delle bande di assorbimento, per l'identificazione di diversi solventi. Questo studio ha prodotto risultati interessanti in quanto ha permesso lo sviluppo di materiali capaci di riconoscere solventi diversi in base alla radiazione assorbita e quindi al colore della soluzione.<sup>[10]</sup>

Un ulteriore studio, invece, ha analizzato la possibilità di utilizzare gli spiropirani per la somministrazione controllata di farmaci. Sono state sintetizzate delle nanoparticelle (NP) a partire da degli spiropirani funzionalizzati con delle code idrofobiche. La caratteristica peculiare di queste NP consiste nel poter modificare le proprie dimensioni a seguito dell'irraggiamento con luce UV, infatti i gruppi SP isomerizzano a MC rendendo le molecole anfifiliche facendone aumentare le dimensioni e permettendo quindi il rilascio delle molecole contenute. Queste NP possiedono diverse caratteristiche vantaggiose quali: bassa citotossicità (che permette l'utilizzo di concentrazioni elevate), buona stabilità e la possibilità di essere funzionalizzate sia con molecole organiche che con glicole polietilenico. Queste NP permettono quindi di controllare il rilascio di farmaci attraverso un sistema foto attivato.<sup>[7]</sup>



## 2. SCOPO

Lo scopo di questo lavoro di Tesi è stato quello di sintetizzare il (3,3-dimetilspiro [cromone-2,2'-indolin] -1'-il)metacrilato di etile (di seguito denominato composto **1**, Figura 2), un prezioso intermedio per la progettazione e realizzazione di derivati



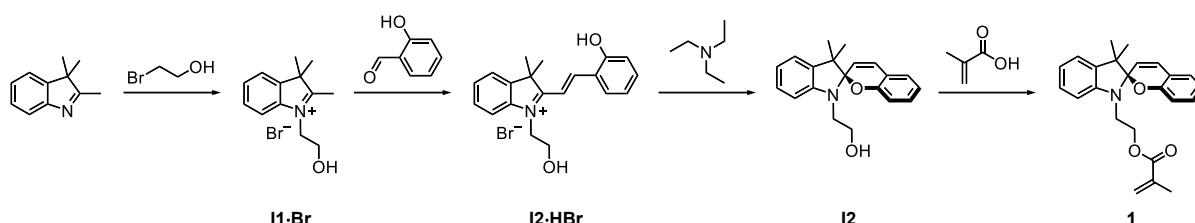
*Figura 2. Struttura molecolare del monomero oggetto di questa Tesi.*

polimerici foto-responsivi. Il composto target di questo lavoro consiste in uno spiropirano funzionalizzato con acido metacrilico<sup>[11]</sup> (Figura 2), che in seguito potrà essere sfruttato in reazioni di polimerizzazione per ottenere diversi composti polimerici lineari (copolimeri random o a blocchi) o reticolati (gel) in grado di rispondere a stimoli luminosi cambiando proprietà e caratteristiche. Tale monomero è estremamente versatile in quanto sfruttabile in diverse applicazioni. Tuttavia, per poterne sfruttare e studiare le proprietà è necessario disporre di diversi grammi di esso in forma pura. A tale scopo, si è scelto un processo di sintesi che prevede quattro reazioni, ognuna delle quali è stata svolta prima su piccola scala e successivamente con quantità maggiori. Si è posto quindi come obiettivo di questo lavoro quello di ottimizzare il procedimento di sintesi e di purificazione. Rispetto alla procedura di sintesi riportata in letteratura<sup>[6]</sup> è stato scelto di usare solventi e condizioni di reazione diverse, al fine di semplificarne e migliorare la separazione e la purificazione.



### 3. RISULTATI E DISCUSSIONE

Lo schema di reazione generale che si è seguito prevede quattro reazioni (Schema 1), ognuna della quali è stata svolta prima su piccola scala per ottimizzarla e successivamente con quantità di reagenti maggiori.

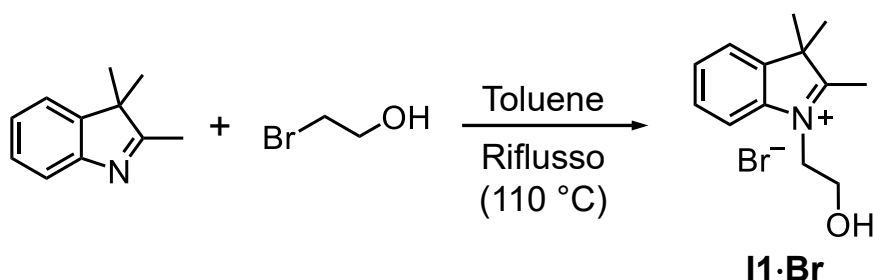


Schema 1. Via sintetica seguita per ottenere **1**.

La prima è una reazione di sostituzione nucleofila aromatica tra un'indolenina ed un bromuro alchilico per dare la corrispondente base di Fisher (**I1·Br**). La seconda reazione è una reazione di condensazione tra **I1·Br** e l'aldeide salicilica per dare una merocianina nella rispettiva forma aperta protonata, **I2·HBr**. Il terzo step è una reazione di un'isomerizzazione; infatti, **I2·HBr** viene fatto reagire con trietilammina (TEA) per indurre la sua deprotonazione e conseguente ciclizzazione per formare **I2**. L'ultima reazione è un'esterificazione dell'acido metacrilico con **I2** catalizzata da 4-dimetilamminopiridina (DMAP) e una carbodimide, la 1-etil-3 (3-dimetilaminopropil) carbodiimide (EDC·HCl) per ottenere **1**, il prodotto desiderato.

#### 3.1 Sintesi di **I1·Br**

Il primo step di reazione parte dalla 2,3,3-trimetilindolenina, un prodotto disponibile in commercio e a basso costo, che viene fatta reagire con 2-bromoetanolo per ottenere il bromuro corrispondente (Schema 2):



Schema 2. Sintesi di **I1·Br**.

A differenza della procedura descritta in letteratura si è preferito usare toluene come solvente. In questo solvente, infatti, il prodotto è insolubile e dunque precipita dalla miscela spostando la reazione verso destra. Per quanto riguarda la purificazione, invece di estrazioni con acqua seguite da essiccazione con evaporatore rotante, è stato deciso di eseguire una cristallizzazione caldo-freddo da etanolo. Come si può evincere dalla Figura 3, la scelta di questo solvente si è rivelata corretta, in quanto è stato possibile ottenere cristalli grandi in seguito a graduale raffreddamento della soluzione.

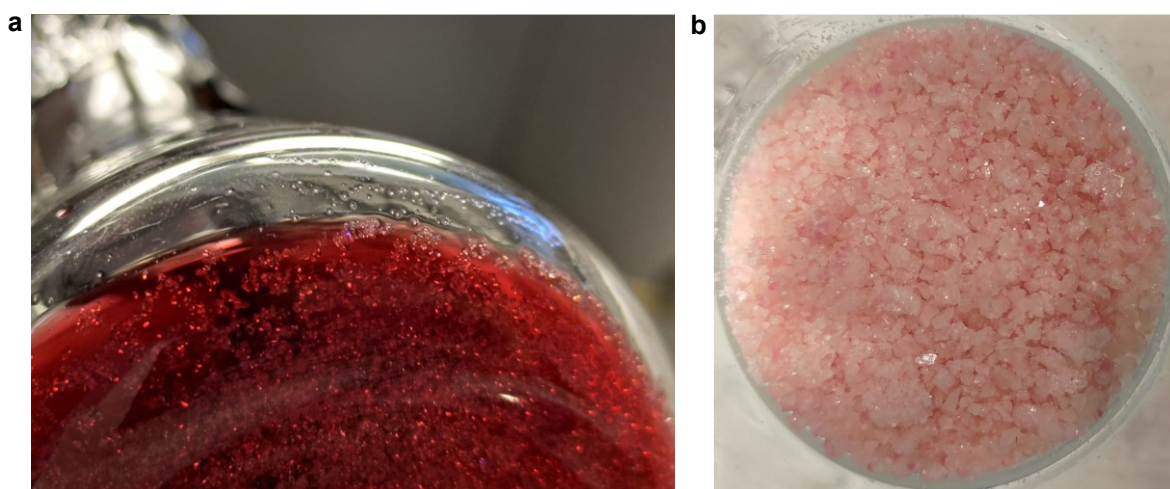


Figura 3. Purificazione di **I1·Br**. (a) Cristalli di **I1·Br** formati in seguito a filtrazione a caldo e raffreddamento graduale di una soluzione omogenea di crudo di reazione. (b) Cristalli di **I1·Br** in fase di asciugatore su gooch.

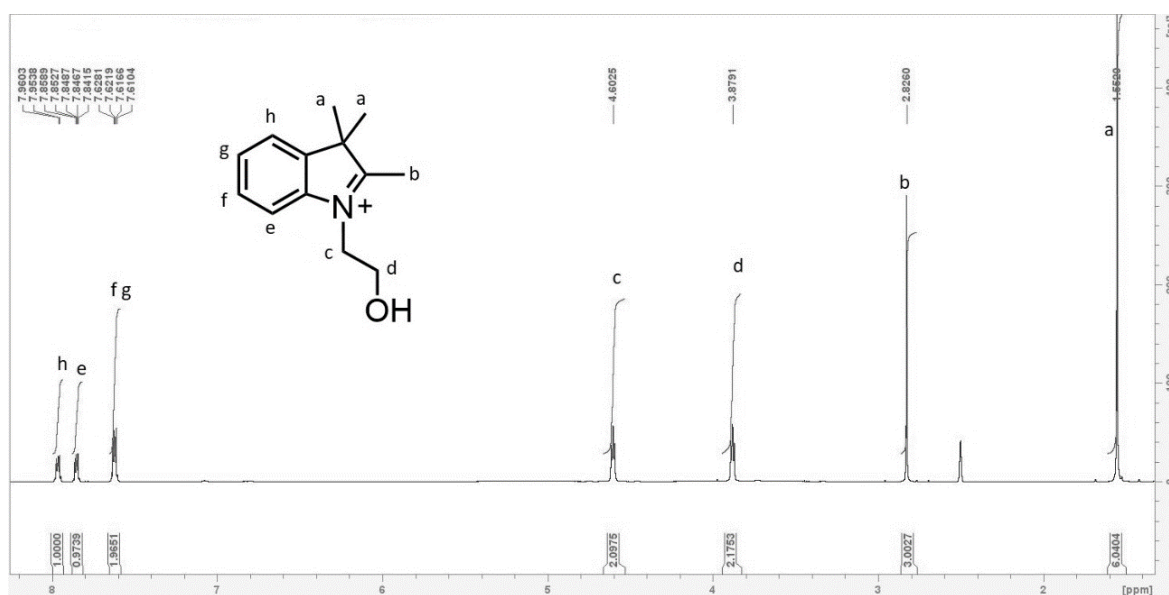


Figura 4.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) di **I1·Br** e relativa assegnazione di ciascun segnale. Il segnale del gruppo alcolico non risulta osservabile.

Per valutare l'esito della reazione e della purificazione, i cristalli di prodotto (resa isolata del 46%) sono stati analizzati tramite  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR e spettrometria di massa. Nello spettro  $^1\text{H}$  NMR (Figura 4) il numero di segnali corrisponde al numero di idrogeni, non sono presenti quindi picchi estranei. Nello spettro  $^{13}\text{C}$  NMR (Figura 5) il numero di segnali è corretto, mentre il picco singolo osservato nell' ESI-MS corrisponde allo ione molecolare positivo del prodotto in seguito a perdita di bromuro. Tutte e tre queste analisi, unitamente al fatto di esser riuscito ad individuare condizioni opportune di cristallizzazione, confermano un elevato grado di purezza del prodotto.

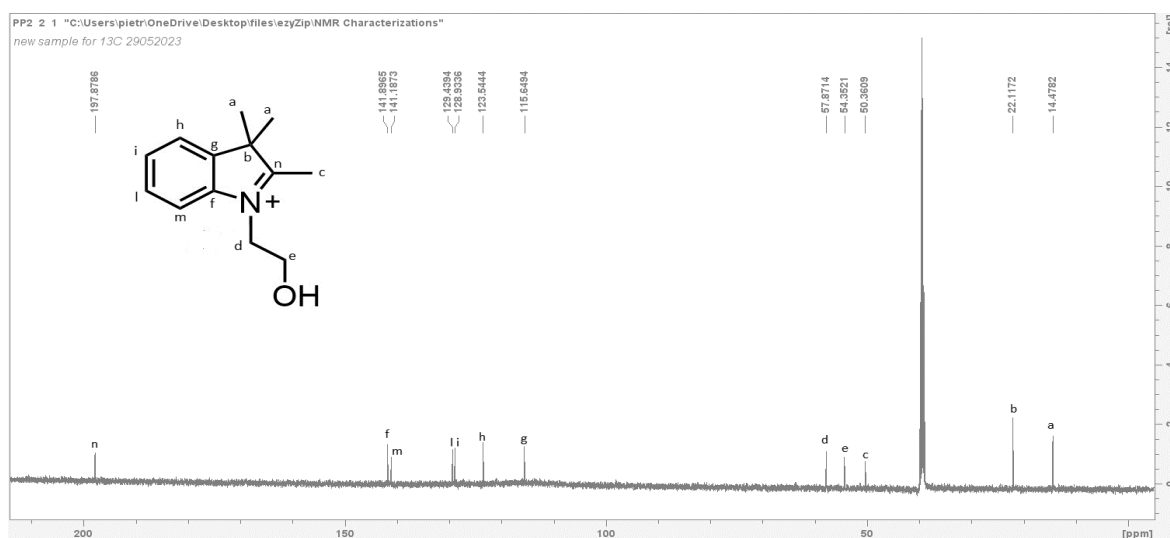


Figura 5.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) di **11-Br** e relativa assegnazione di ciascun segnale.

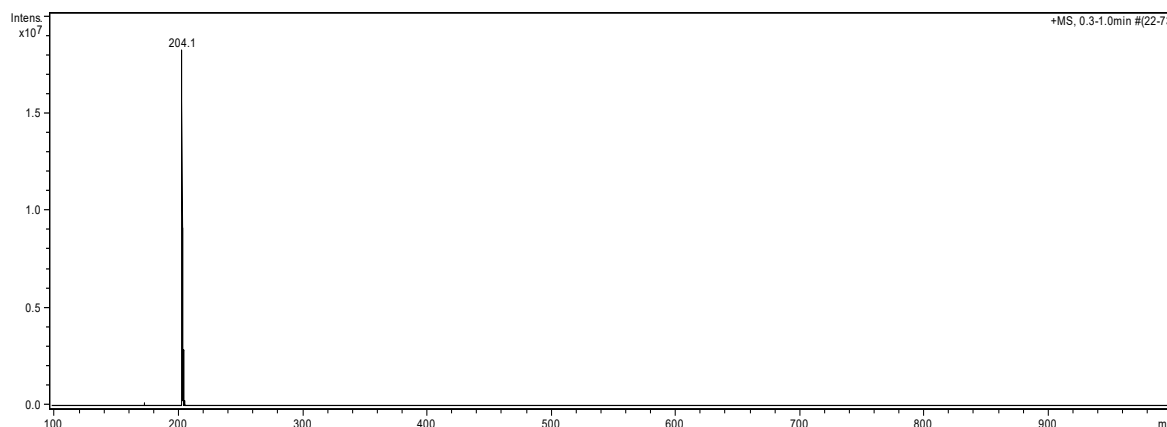
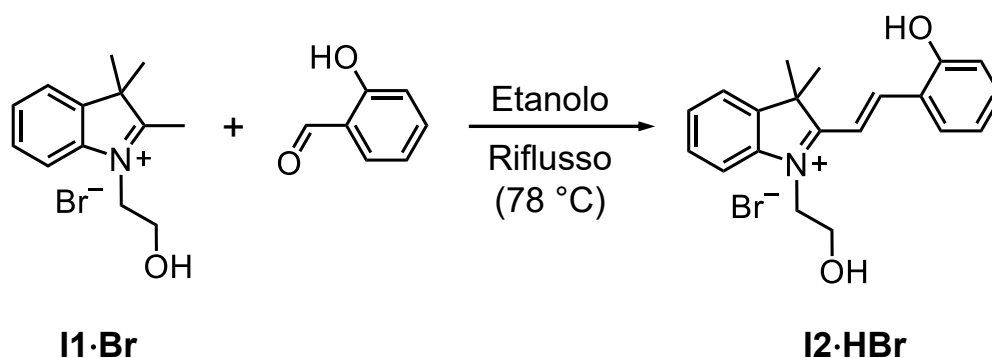


Figura 6. Spettro ESI-MS di **11-Br**. il picco osservato a  $m/z = 204.1$  corrisponde a  $[\text{M} - \text{Br}]^+$ .

### 3.2 Sintesi di I2·HBr

Il prodotto **I1·Br** è stato poi fatto reagire con l'aldeide salicilica in etanolo. In questa reazione di condensazione si produce il fotoacido nella sua forma aperta, **I2·HBr** (Schema 3):



Schema 3. Sintesi **I2·HBr**

Come si può notare dalla Figura 7, il prodotto non è solubile in etanolo e dunque cristallizza spontaneamente col procedere della reazione. Il prodotto può dunque essere isolato con una semplice filtrazione. Per valutare l'esito della reazione e della



purificazione (resa isolata del 87%), i prodotti sono stati analizzati tramite  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR e spettrometria di massa. Nello spettro  $^1\text{H}$  NMR (Figura 8) il numero di segnali corrisponde al numero di idrogeni, non sono presenti quindi segnali estranei. Nello spettro  $^{13}\text{C}$  NMR (Figura 9) il numero di segnali è corretto mentre nello spettro ESI-MS (Figura 10), invece, sono presenti diversi segnali ma tutti associabili al prodotto: quello osservato a  $m/z = 308.3$  corrisponde allo ione molecolare  $[\text{M} - \text{Br}]^+$ , mentre quelli a massa più alta sono ascrivibili ad addotti con il sodio ( $m/z = 330.2, 353.3$ ). I risultati delle analisi confermano un ottimo grado di purezza del composto.



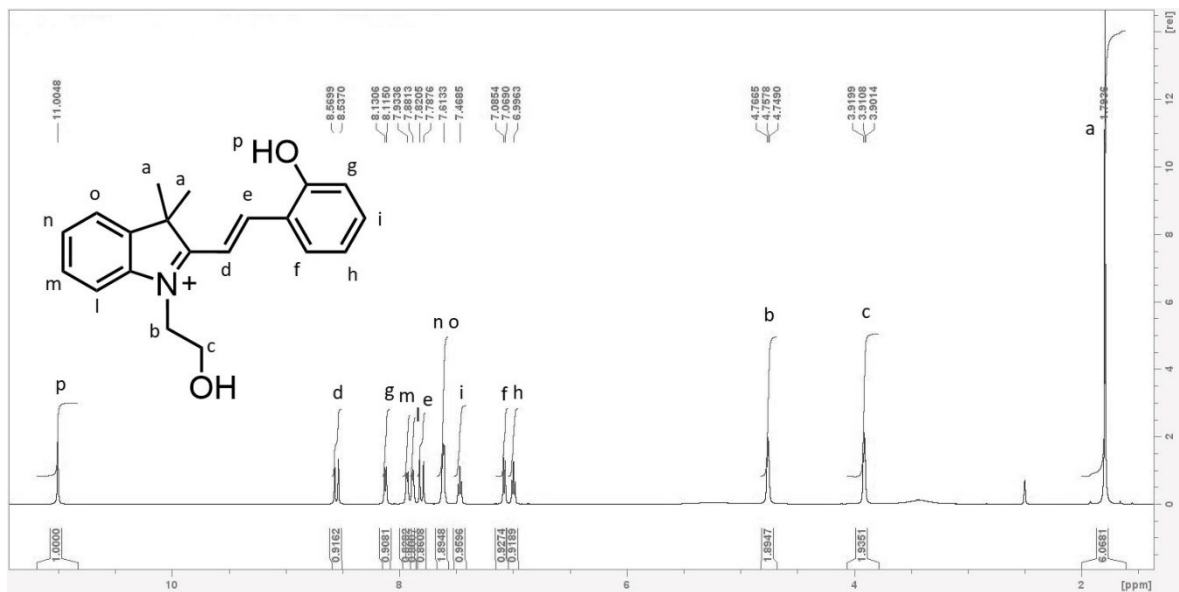


Figura 8.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) di **12-HBr** e relativa assegnazione di ciascun segnale.

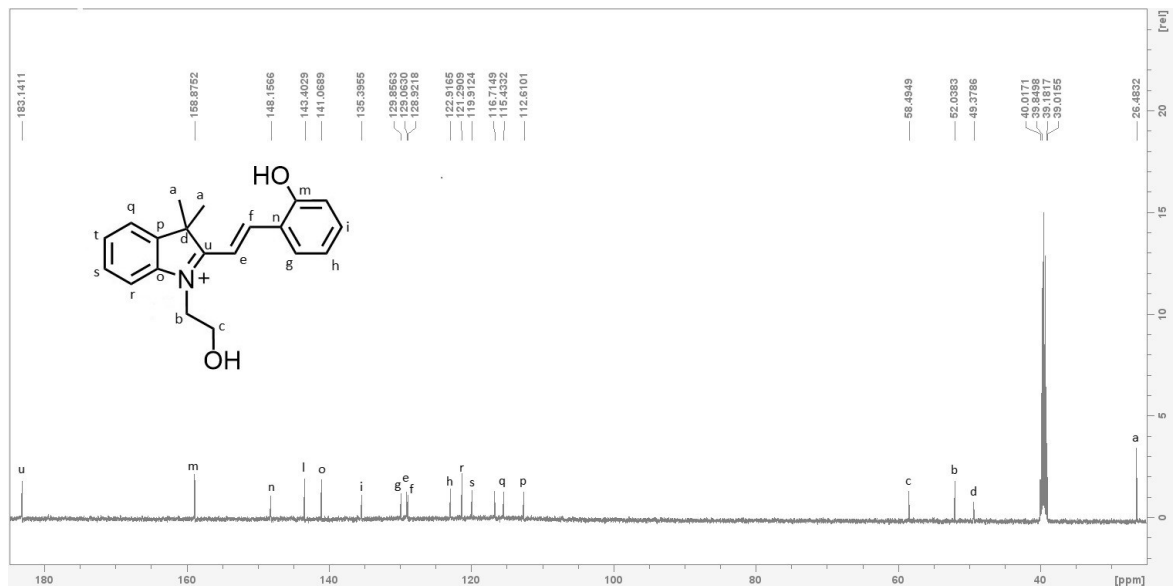


Figura 9:  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) di **12-HBr** e relativa assegnazione di ciascun segnale.

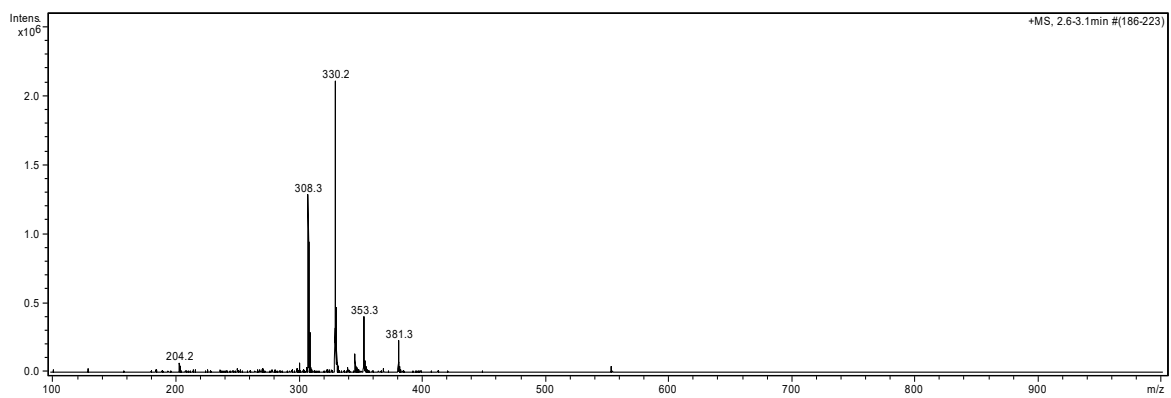
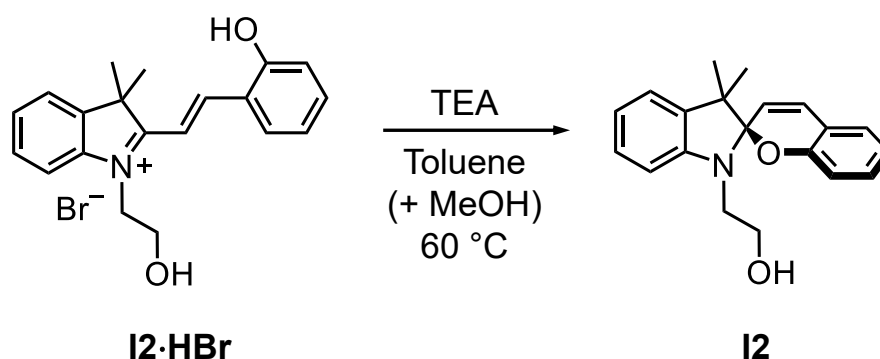


Figura 10: spettro ESI-MS di **12-HBr**, il picco osservato a  $m/z = 308.3$  corrisponde a  $[\text{M} - \text{Br}]^+$ .

### 3.3 Sintesi di I2

Come step successivo si è deciso di isomerizzare il fotoacido prima di procedere con la reazione successiva, in modo da ridurre il numero di possibili prodotti secondari. Per la chiusura dell'anello si è usata TEA che, reagendo con la porzione fenolica di **I2·HBr**, precipita spontaneamente sotto forma di trietilammonio bromuro – un sale bianco insolubile nella miscela di reazione composta da toluene e metanolo; dal momento che **I2·HBr** non è solubile in toluene, è stato necessario aggiungere qualche goccia di metanolo per attivare la reazione.



Schema 4: Sintesi di I2.

In seguito a filtrazione ed evaporazione del solvente, il prodotto ottenuto è risultato essere un olio ad alta viscosità. Per valutare la riuscita della reazione, il crudo è stato analizzato attraverso  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR e spettrometria di massa.

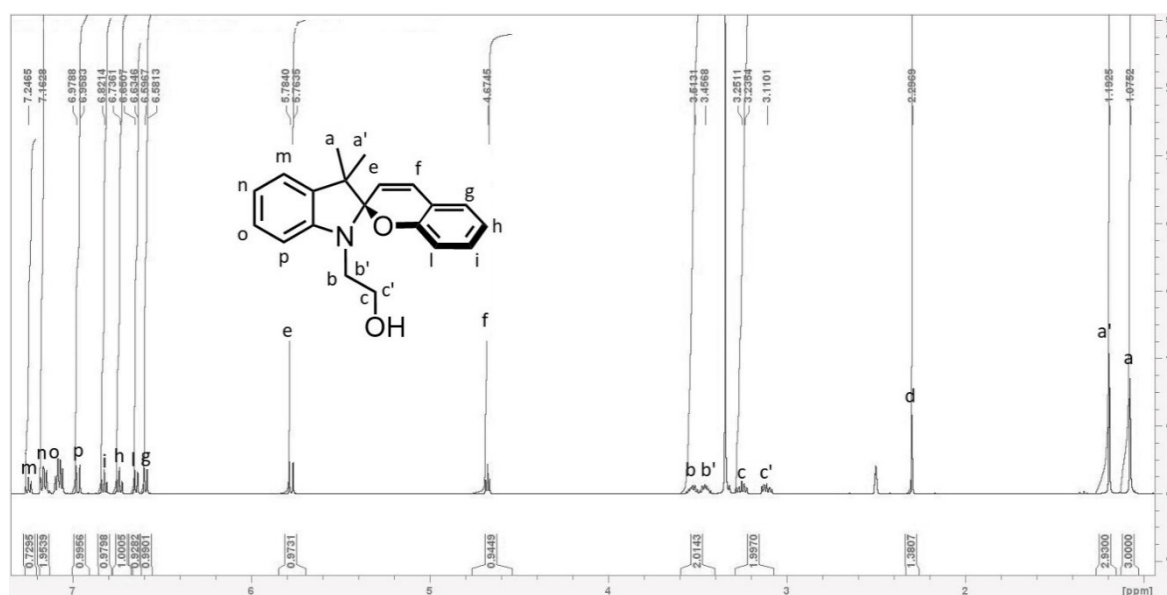


Figura 11.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) di I2 e relativa assegnazione di ciascun segnale.

Negli spettri  $^1\text{H-NMR}$  (Figura 10) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (Figura 12) sono presenti dei picchi non associabili alla molecola che sono stati attribuiti a impurezze di solvente, principalmente acqua e toluene. Nello spettro ESI-MS (Figura 13) il picco di base corrisponde al picco dello ione molecolare, mentre il secondo picco a  $m/z = 330.2$  corrisponde all'addotto con il sodio:  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Dal momento che le impurezze riscontrate riguardano tracce residue di solvente si è ritenuto possibile usare il prodotto ottenuto per l'ultimo step.

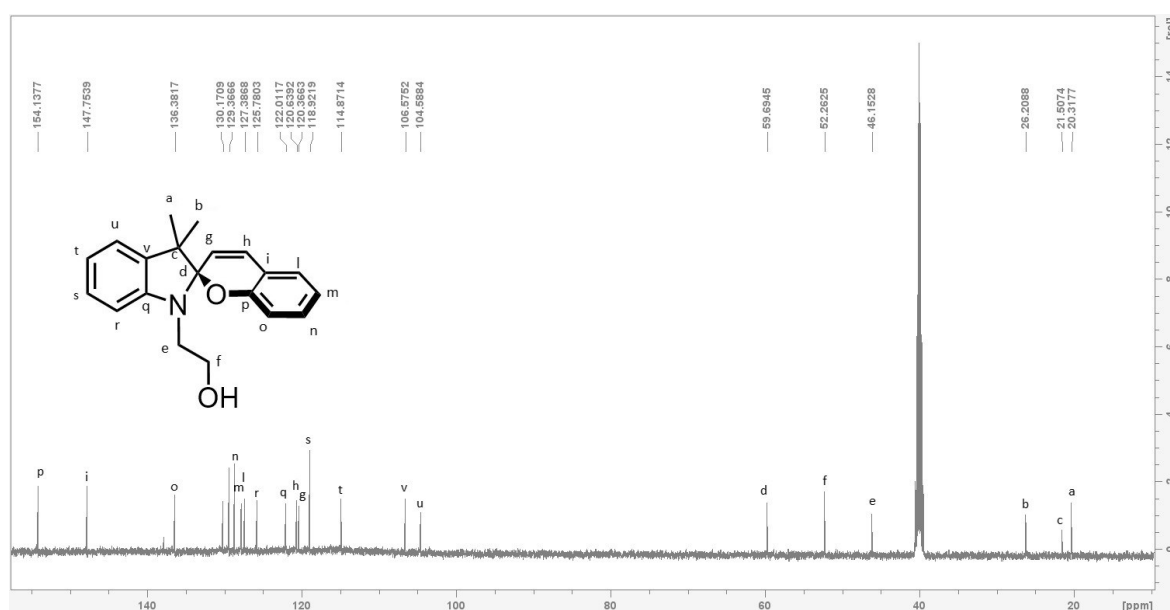


Figura 12.  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) di **12** e relativa assegnazione di ciascun segnale.

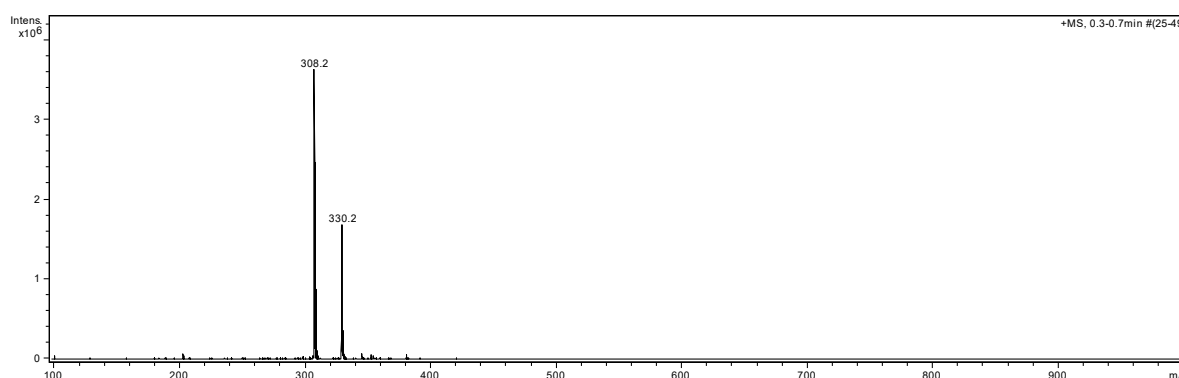
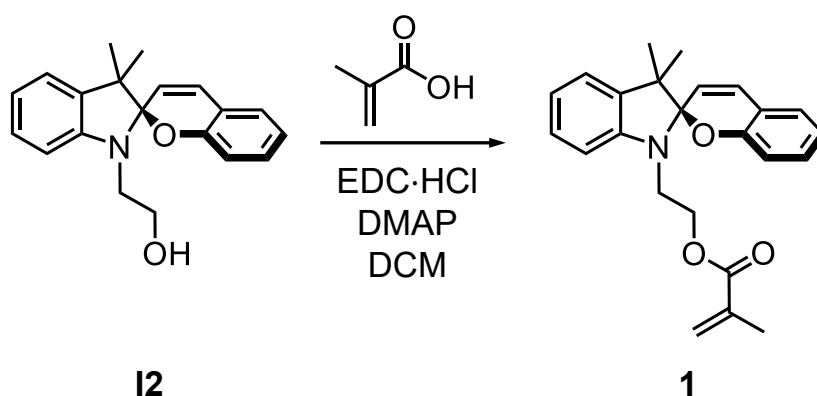


Figura 13. spettro ESI-MS di **12**, il picco osservato a  $m/z=308.2$  corrisponde a  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 3.4 Sintesi di 1

Al fine di garantire una buona riuscita delle future reazioni di polimerizzazione, si è deciso di separare la reazione di isomerizzazione da quella di formazione dell'estere per evitare di avere residui di TEA nel prodotto finale e per evitare reazioni parassite a causa del doppio legame libero. L'ultima reazione consiste nella formazione di un legame estero tra l'acido metacrilico ed il fotoacido nella sua forma chiusa (**I2**). Per fare ciò si è deciso di usare EDC·HCl come attivatore del gruppo carbossilico e la DMAP in qualità di catalizzatore. Inizialmente, la DMAP deprotona il carbossile dell'acido metacrilico, il quale poi reagisce con la carboimmide formando un addotto. Successivamente, gli azoti della carboimmide vengono protonati e la DMAP può così attaccare il carbonile dell'addotto con uscita dell'urea corrispondente. Il gruppo ossidrilico di **I2** può dunque addizionarsi al carbonile formando il prodotto e rigenerando la DMAP.



Schema 5. Sintesi di 1.

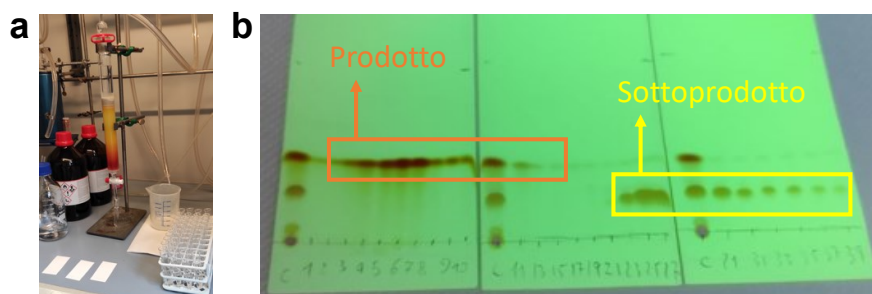


Figura 14. (a) colonna cromatografica e (b) cromatografia su strato sottile delle frazioni ottenute (eluente = esano/acetato di etile 9:1).

La reazione è stata condotta in diclorometano a temperatura ambiente per una durata complessiva di tre giorni. In seguito a work-up basico, il

crudo di reazione è stato poi purificato eseguendo una colonna cromatografica (SiO<sub>2</sub>, eluente: esano/acetato di etile 9:1) (Figura 14a). Sono stati ottenuti 0.383 g di **1** (R<sub>f</sub> ca.

0.5, Figura 14b) per una resa del 28%. Il prodotto ottenuto è stato analizzato tramite  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR e spettrometria di massa. Nello spettro  $^1\text{H}$  NMR (Figura 15) è presente un segnale non associabile alla molecola che è stato attribuito a tracce di acqua. Nello spettro  $^{13}\text{C}$  NMR (Figura 16) non sono presenti segnali non associabili alla molecola. Nello spettro ESI-MS (Figura 17) il picco a  $m/z = 376.3$  corrisponde al picco dello ione molecolare, mentre il picco a  $m/z = 398.2$  corrisponde all'addotto con il sodio,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Il picco osservato a  $m/z = 414.2$  può essere invece attribuito ad un addotto con il potassio,  $[\text{M} + \text{K}]^+$ .

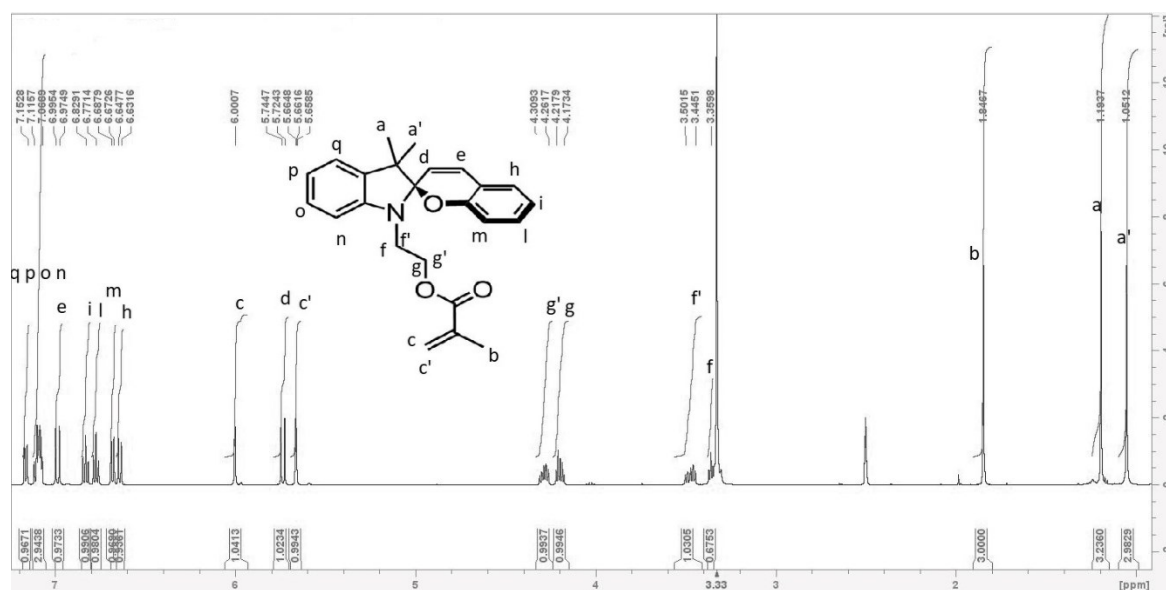


Figura 15.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) di 1 relativa assegnazione di ciascun segnale.

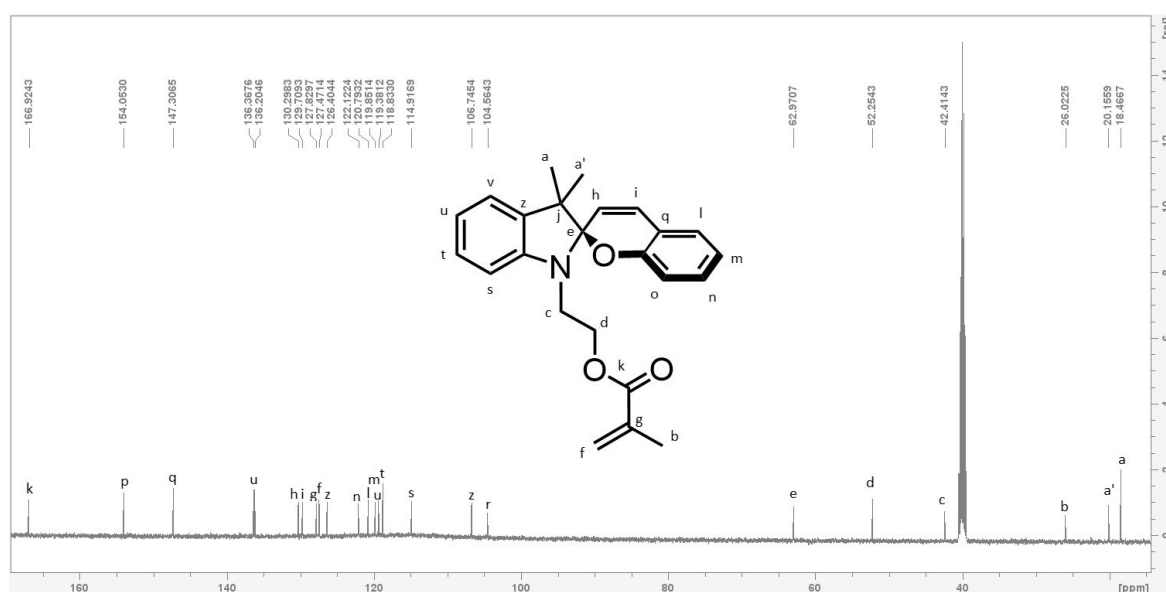


Figura 16.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) di 1 relativa assegnazione di ciascun segnale.

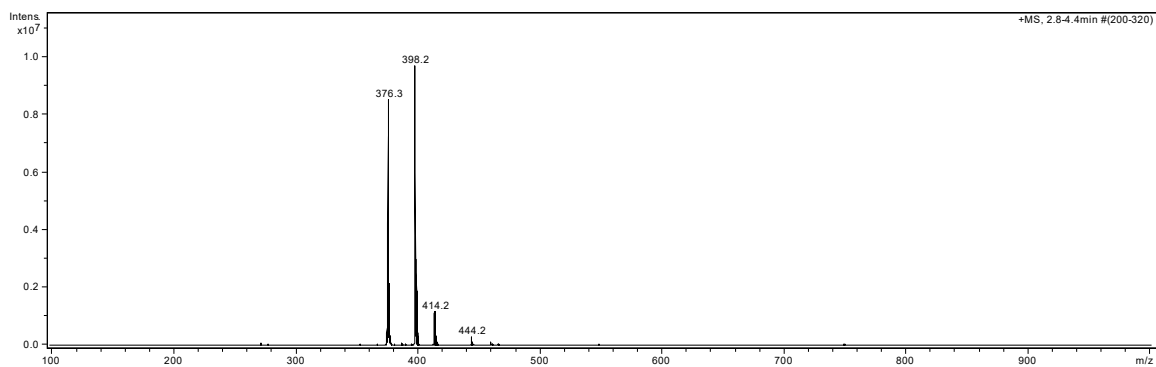
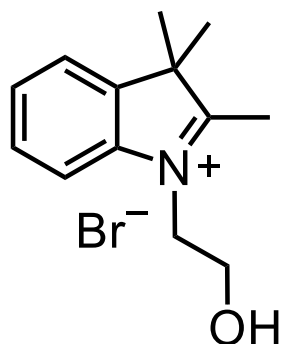


Figura 17. Spettro ESI-MS di **1**, il picco osservato a  $m/z = 376.3$  corrisponde a  $[M + H]^+$ .

## 4. PROCEDURA SPERIMENTALE

### 4.1 Sintesi di 1-(2-idrossietil)-2,3,3-trimetil-3H-indolio bromuro (I1·Br)



In un pallone da 50 mL sono stati sciolti 2.03 g (12.5 mmol) di 2,3,3-trimetilindolenina in toluene (20 mL) e sono stati aggiunti 1.85 g (14.6 mmol) di 2 bromoetano. La soluzione è stata messa sotto agitazione e portata a riflusso per una notte. È stata notata la formazione di un solido viscoso sul fondo del pallone, sono stati separati quindi il liquido surnatante e il solido. Il solido è stato disperso in un volume etanolo da 25 mL ed è stato successivamente fatto un tentativo di solubilizzazione scaldando l'etanolo. Si è notato il passaggio in soluzione del solido rosa ed è stato possibile quindi filtrare a caldo. Lasciando raffreddare la soluzione i cristalli rosa sono riprecipitati. Per cristallizzare il prodotto è stato fatto anche un tentativo di triturazione in etere con un'aliquota di soluzione. Si è notata la formazione di cristalli rosa, ma è stato deciso di procedere con una cristallizzazione caldo/freddo in etanolo per semplicità. È stata svolta una triturazione in etere anche con il liquido surnatante per controllare la presenza di **I1·Br**, ma non è stata notata la formazione di precipitato, quindi il liquido surnatante è stato scartato. I cristalli ottenuti sono stati seccati e pesati. Sono stati ottenuti 1.46 g di prodotto. È stato svolto un scale up della reazione usando cinque volte le quantità usate nella reazione precedente. Sono stati sciolti 10.05 g (63.11 mmol) di 2,3,3-trimetilindolenina in toluene (100 mL) di toluene e sono stati aggiunti 9.00 g (72.0 mmol) di 2 bromoetano. Il precipitato è stato separato dal liquido surnatante e lavato con toluene (2 × 25 mL). Il solido è stato quindi sciolto in etanolo (75 mL) e filtrato a caldo. La soluzione è stata dunque lasciata raffreddare

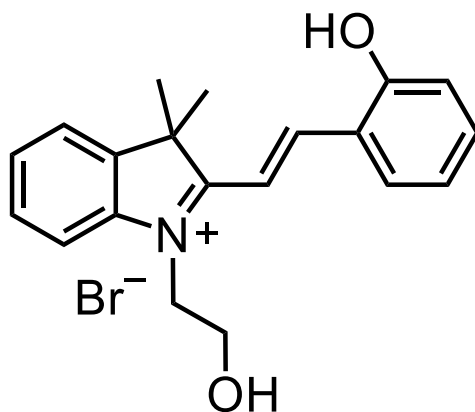
gradualmente fino a (-18°C) per favorire la cristallizzazione. I cristalli ottenuti sono stati dunque separati, seccati su filtro gooch e pesati. Sono stati ottenuti 8.12 g di prodotto per una resa del 46%.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.94-7.99 (m, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.60 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 198.26, 142.27, 141.57, 129.8, 129.03, 123.91, 116.03, 58.26, 53.73, 50.74, 22.52, 14.85.

ESI-MS (*m/z*): [M - Br]<sup>+</sup> calcolato per C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO 204.2; trovato 204.1.

## 4.2 Sintesi di (E)-1-(2-idrossietil)-2-(4-idrossistiril)-3,3-dimetil-3H-indolo bromuro (I2·HBr)



In un pallone da 50 mL sono sciolti 0.97 g (3.4 mmol) di **I1·Br** e 0.65 g (5.3 mmol) di aldeide salicilica in etanolo (25 mL). Si è portato a riflusso per 3 giorni. Sul fondo del pallone si è formato del precipitato arancione che è stato separato e lavato con etanolo (3 × 10 mL), e successivamente seccato su filtro gooch. Sono stati ottenuti 1.13 g di prodotto. È stato fatto successivamente uno scale-up della reazione in cui sono stati usati 100 mL di etanolo degassato, 5.00 g (17.6 mmol) di **I1·Br** e 2.8 mL (26.4 mmol) di aldeide salicilica. Sono stati fatti reagire per tre giorni sotto agitazione e riflusso. Il prodotto è stato quindi filtrato sottovuoto, lavato con etanolo freddo (3 × 20 mL), e seccato su filtro gooch. Sono stati ottenuti 5.90 g di prodotto per una resa del 87%.

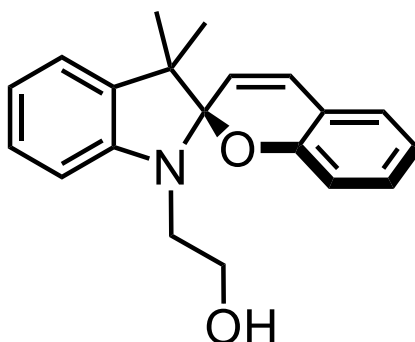


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11 (s, 1H), 8.55 (d,  $J = 16$ , 1H), 8.12 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 7.93 (m,  $J = 4.6$ , 1H), 7.88 (m,  $J = 4.6$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 16.4$ , 1H), 7.61 (m,  $J = 4$ , 2H), 7.47 (t,  $J = 7.7$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 8.3$ , 1H), 7.0 (t,  $J = 7.4$ , 1H), 4.75 (t,  $J = 4.3$ , 2H), 3.91 (t,  $J = 4.4$ , 2H), 1.79 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 183.15, 158.88, 148.16, 143.4, 141.08, 135.4, 129.86, 129.06, 128.92, 122.91, 121.29, 119.91, 116.71, 115.43, 112.61, 58.5, 52.04, 49.38, 26.48.

ESI-MS (m/z):  $[\text{M} - \text{Br}]^+$  calcolato per  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  308.2; trovato 308.3.

### 4.3 Sintesi di 2-(3',3'-dimetilspiro[cromen-2,2'-indolin]-1'-il)etan-1-olo (**I2**)



In un pallone da 50 mL sono stati aggiunti toluene (10 mL), 0.27 mL di TEA (1.9 mmol) e 0.5 g (1.3 mmol) di **I2·HBr**. La soluzione stata scaldata a 60°C e lasciata sotto agitazione per disperdere **I2·HBr**. Non si è notata alcuna reazione. Al fine di far entrare in contatto i reagenti è stato quindi deciso di aggiungere del metanolo (0.25 mL). Dopo l'aggiunta di metanolo, la soluzione ha cambiato colore, assumendo una colorazione blu scuro. Col passare del tempo però la soluzione è diventata progressivamente incolore. Dopo due giorni, la soluzione presentava un precipitato bianco che è stato eliminato tramite filtrazione. La soluzione così ottenuta è stata portata a secco ottenendo un olio molto viscoso. Il prodotto è stato lavato con del toluene (3 × 2 mL) e nuovamente asciugato. Per lo scale-up di questa reazione sono stati usati 60 mL di toluene, 1.5 mL di metanolo, 3.0 g (7.7 mmol) di **I2·HBr** e 3.2 mL di TEA (23 mmol). Al termine della reazione, il precipitato bianco è stato filtrato ed eliminato. È stato quindi

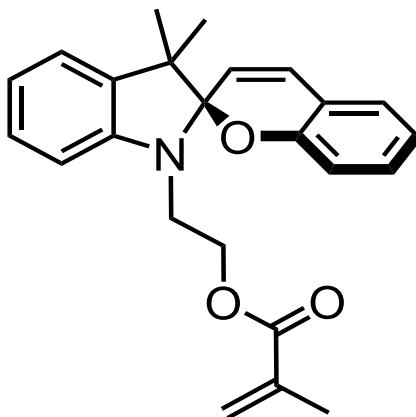
fatto evaporare il solvente ed il prodotto è stato poi lavato con toluene (4 × 10 mL) ed asciugato all'evaporatore rotante. Questa reazione procede quantitativamente.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.24 (t,  $J = 7.7$ , 1H), 7.16 (t,  $J = 7.6$ , 2H), 6.97 (d,  $J = 10.2$ , 1H), 6.82 (t,  $J = 7.3$ , 1H), 6.73 (t,  $J = 7.3$ , 1H), 6.64 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 6.59 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 5.77 (d,  $J = 10.2$ , 1H), 4.67 (t,  $J = 5.7$ , 1H), 3.49 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.19 (s, 3H) 1.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 154.14, 147.75, 139.19, 136.38, 130.17.21, 129.37, 127.39, 125.78, 122.01, 120.64, 120.36, 118.92, 114.87, 106.57, 104.58, 59.69, 52.26, 46.15, 26.20, 21.50.

MS-ESI (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcolato per  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  308.2; trovato 308.2.

#### 4.4 Sintesi di 2-(3',3'-dimetilspiro[cromen-2,2'-indolin]-1'-il)etil metacrilato (1)



Per l'ultima reazione sono stati pesati 1.15 g (3.73 mmol) di **12** direttamente nel pallone di reazione, nel quale sono stati poi aggiunti diclorometano anidro (25 mL), 0.091 g (0.75 mmol) di DMAP, 1.79 g (9.25 mmol) di EDC-HCl ed infine 0.79 mL (9.3 mmol) di acido metacrilico. La reazione è stata svolta sotto atmosfera di azoto per tre giorni. La miscela di reazione è stata lavata con  $\text{NaHCO}_3$  (3 × 20 mL) e una soluzione satura di  $\text{NaCl}$  (2 × 20 mL) e la fase organica anidrificata con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tramite cromatografia su strato sottile (TLC) si è ottimizzato l'eluente per procedere alla purificazione. Per la purificazione è stata usata una colonna di gel di silice con eluente una soluzione 9:1

di esano e acetato di etile. Durante lo sviluppo della colonna si è notata una seconda macchia colorata separata rispetto al prodotto desiderato, probabilmente imputabile ad una seconda reazione di esterificazione tra l'acido metacrilico e la porzione fenolica di **12** nella sua forma aperta. Sono state svolte delle TLC delle varie frazioni di eluente raccolte per individuare in quali fosse presente il composto di interesse. Il prodotto è stato verificato essere la "macchia" che si auto-sviluppa (essa, infatti, diventa arancio col passare del tempo) a  $R_f$  più alto. Le frazioni contenenti il prodotto sono state riunite ed il solvente allontanato con evaporatore rotante. Sono stati ottenuti 0.383 g di prodotto per una resa del 28%.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.16 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 7.00-6.97 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.77 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.73 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 5.66 (t,  $J = 1.55$  Hz, 1H), 4.30-4.26(m, 1H) , 4.21-4.17 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 166.92, 154.05, 147.30, 136.36, 136.20, 130.29, 129.70, 127.82, 127.47, 126.40, 122.12, 120.79, 119.85, 119.38, 118.83, 114.91, 106.74, 104.56, 62.97, 52.25, 42.41, 26.02, 20.15, 18.46.

ESI-MS (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcolato per  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  376.2; trovato 376.3.



## 5. CONCLUSIONI

Riassumendo, è stata quindi proposta e portata a termine la sintesi del monomero di interesse. Tutti gli intermedi di reazione sono stati isolati e caratterizzati. Sono stati ottenuti ottimi risultati in termini di purezza con procedure di sintesi semplificate. La resa globale (11%) è migliorabile, in quanto in letteratura <sup>[6]</sup> è stata riportata essere del 20%. Tuttavia, le procedure adottate consentono di ottenere il composto finale con un elevato grado di purezza.

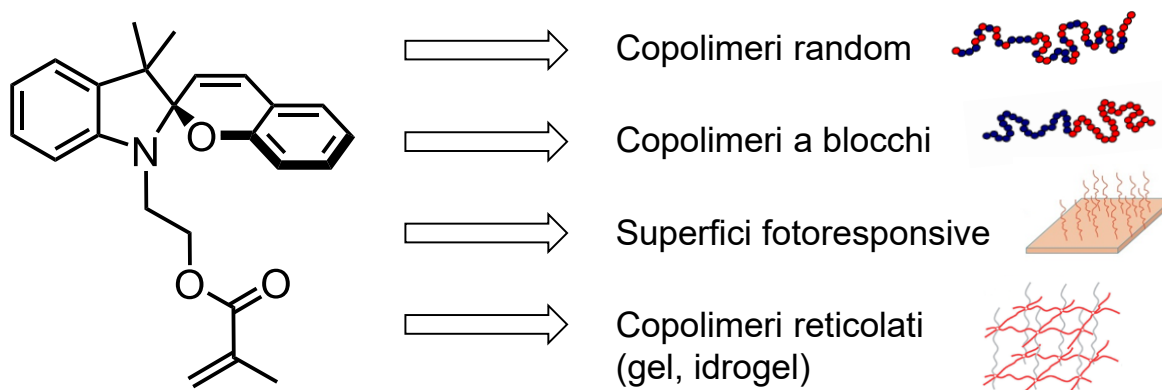


Figura 18. Possibili applicazioni del monomero sintetizzato.

I risultati sono promettenti e in futuro questo monomero sarà facilmente impiegabile per ottenere varie strutture polimeriche fotoresponsive (Figura 18).



## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Jerca, F.A., Jerca, V.V., Hoogenboom, R., *Nat. Rev. Chem.* **2022**, 6, 51–69;
- [2] Tian, H., Yang, S., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 85–97;
- [3] Kortekaas, L., Browne, W. R., *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 3406–3424;
- [4] Berton, C., Pezzato, C., *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300070;
- [5] Berton, C., Busiello, D. M., Zamuner, S., Scopelliti, R., Fadaei-Tirani, F., Severin, K., Pezzato, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 21737–21740;
- [6] Bae, J., Lim, H., Ahn, J., Kim, Y. H., Kim, M. S., & Kim, I. D., *Adv. Mater.* **2022**, 34, 2201734;
- [7] Tong, R., Hemmati, H. D., Langer, R., Kohane, D. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8848–8855;
- [8] Li, C., Iscen, A., Palmer, L. C., Schatz, G. C., Stupp, S. I., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 8447–8453;
- [9] Yang, L., Caire da Silva, L., Thérien-Aubin, H., Bannwarth, M. B., Landfester, K., *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, 40, 1800713;
- [10] Florea, L., McKeon, A., Diamond, D., & Benito-Lopez, F., *Langmuir*, **2013**, 29, 2790–2797;
- [11] Matthew J. Feeney, Samuel W. Thomas, *Macromolecules* **2018**, 51, 8027–8037.