



MINISTERO DELL'ISTRUZIONE, DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

---

DIPARTIMENTO DI SCIENZE E TECNOLOGIE MOLECOLARI E BIOMOLECOLARI  
DOTTORATO DI RICERCA IN "SCIENZE CHIMICHE"

SINTESI DI COMPOSTI ETEROCICLICI FLUORURATI  
PER APPLICAZIONI IN OPTOELETTRONICA

SETTORE SCIENTIFICO-DISCIPLINARE CHIM/06

Tesi di

*Alessandro Calabrese*

Coordinatore del Dottorato:

*Prof. Michelangelo Gruttadauria*

Tutor:

*Dr. Andrea Pace*

Co-tutor:

*Dr. Antonio Palumbo Piccionello*

XXIII CICLO \* ANNO ACCADEMICO 2010/2011



*«Creare è resistere.  
Resistere è creare.»*

*(Stéphane Hessel)*



# INDICE

---

INTRODUZIONE .....	7
MATERIALI E METODI .....	13
1. SENSORI FLUORESCENTI .....	15
2. CRISTALLI LIQUIDI .....	47
3. GELANTI FLUORURATI .....	69
4. OLED .....	95
CONCLUSIONI .....	103
APPENDICE .....	105



# INTRODUZIONE

---

## PROGETTO DI RICERCA

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica e tecnologica ha indirizzato consistenti energie verso lo sviluppo di nuovi sistemi per applicazioni nel campo della microelettronica. La ricerca di materiali ideali per celle fotovoltaiche ad alto rendimento in pannelli solari, di sensori fotoluminescenti per applicazioni analitiche e di dispositivi optoelettronici ha accresciuto l'interesse verso la sintesi di materiali dalle caratteristiche chimico-fisiche, elettroniche, fotochimiche e fotofisiche innovative. A questo scopo, sono stati studiati svariati sistemi funzionali, sia a livello molecolare che supramolecolare, e una certa attenzione è stata dedicata a quelli le cui caratteristiche potessero essere modulate a piacimento sulla base dei requisiti desiderati per il materiale finale.

Nel campo della optoelettronica, recenti studi hanno mostrato una vasta gamma di interessanti proprietà ottiche, elettriche, foto-elettriche e magnetiche in numerosi composti organici. Diversi di questi materiali organici sono stati efficacemente utilizzati come semiconduttori,<sup>1</sup> materiali fotoattivi per celle solari,<sup>2</sup> materiali con proprietà ottiche non lineari (NLO),<sup>3</sup> ferromagneti organici,<sup>4</sup> materiali elettrocromici,<sup>5</sup> e sono stati impiegati in dispositivi elettronici ed optoelettronici quali sensori,<sup>6</sup> *field-effect transistor*,<sup>7</sup> OLED,<sup>8</sup> e *switch* molecolari.<sup>9</sup>

Il programma di ricerca di questo Dottorato ha riguardato la progettazione e sviluppo di *target* eterociclici fluorurati con caratteristiche (strutturali/chimico-fisiche/elettroniche) funzionali alla costruzione di sistemi macroscopici finali.

I composti eterociclici fluorurati rappresentano precursori ideali per la realizzazione di strutture che possano trarre vantaggio sia dal particolare sistema eterociclico sia dalla presenza di gruppi fluorurati.

La messa a punto di protocolli sintetici per l'ottenimento di eterocicli fluorurati che rispondano a ben precise caratteristiche funzionali per la costruzione di strutture

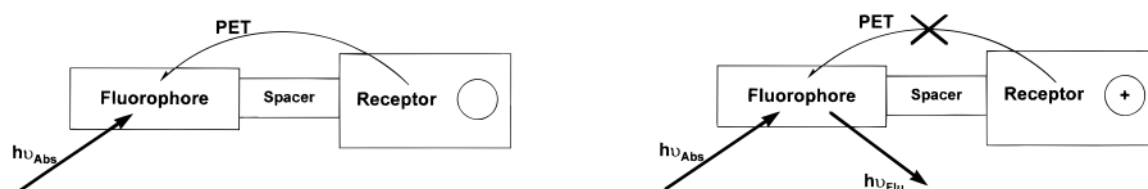
fluorurate più complesse rappresenta un campo di crescente interesse nell'ambito della Ricerca chimica in Italia. Nel corso di questo Dottorato di ricerca sono state sintetizzate nuove strutture eterocicliche fluorurate, studiate alcune loro proprietà chimico-fisiche e fotofisiche, la loro reattività chimica e valutate le loro possibili applicazioni in optoelettronica con particolare riferimento a:

- \* Sensori luminescenti
- \* Cristalli liquidi
- \* Gelanti fluorurati
- \* OLED.

#### Sensori luminescenti

In questo contesto, l'utilizzo di eterocicli fluorurati è motivato dalla spiccata luminescenza, generale stabilità fotochimica nonché dalla capacità dei gruppi fluorurati di fornire interazioni supramolecolari che possono far aumentare le capacità di interazione dei siti reattivi verso determinati analiti.

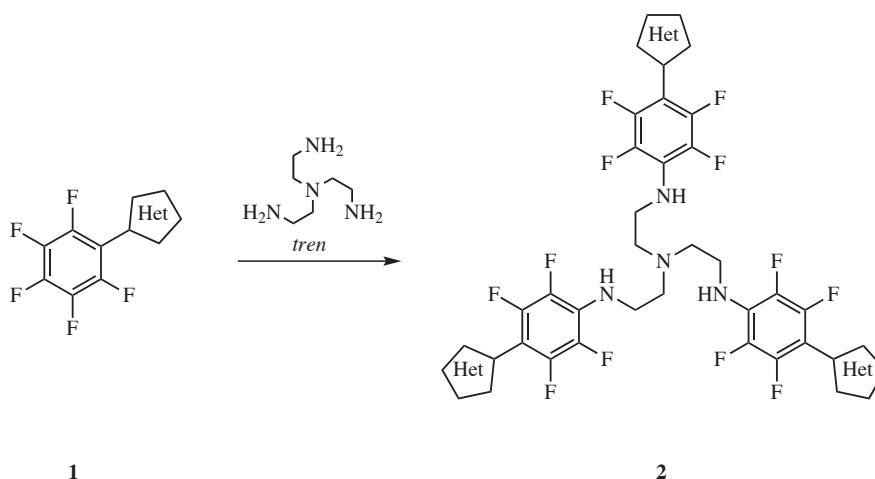
In linea generale sono stati costruiti sistemi analoghi a quelli schematicamente riportati nella figura 1 in cui il fluoroforo è rappresentato da un sistema eterociclico.



.....  
**Figura 1.** Schema del meccanismo di funzionamento di sensori OFF-ON.

Sfruttando la tendenza dei sistemi polifluoroarileterociclici a subire reazioni di  $S_NAr$ , possono essere costruiti sistemi del tipo 2 contenenti il frammento *tren* come sito recettore tanto di cationi metallici quanto di anioni (schema 1).<sup>6</sup>Tali sistemi sono stati studiati sia al variare dei sostituenti all'eterociclo sia in funzione dell'analita, mediante tecniche di indagine classiche quali misure spettrofotometriche in assorbimento ed emissione e di NMR (capitolo 1).

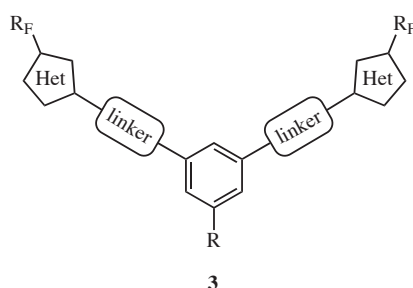




.....  
**Schema 1.** Modello di molecole stellate (*starburst molecule*) per sensori.

### Cristalli liquidi

Dal punto di vista chimico-fisico, la presenza di funzionalità fluorurate, dando luogo a fenomeni di segregazione con formazione di mesofasi fluoroordinate, apre la possibilità di ottenere nuove architetture supramolecolari basate su interazioni non di legame. In questo contesto, i composti eterociclici fluorurati rappresentano precursori ideali per la progettazione di nuovi materiali con caratteristiche cristallo-liquide.<sup>10</sup> In particolare sono state prese in considerazione strutture eterocicliche fluorurate del tipo *banana-shaped* 3 (schema 2).



.....  
**Schema 2.** Modelli di molecole cristallo-liquide.

La caratterizzazione chimico-fisica dei sistemi ottenuti è stata effettuata tramite misure di microscopia ottica a luce polarizzata (POM) e studi di calorimetria differenziale (DSC).

## Gelanti fluorurati

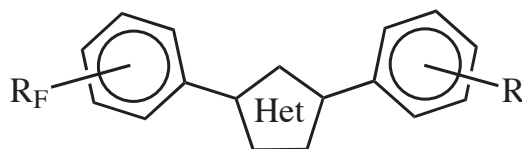
Durante la caratterizzazione di alcune molecole eterocicliche fluorurate mesogeniche è stata osservata la formazione di idrogel e di organogel. Dato l'interesse nel campo dell'optoelettronica di tali sistemi ci si è soffermati su tali indagini inizialmente non previste nel progetto di ricerca.

## OLED

Fra i diversi composti organici utilizzati per la sintesi di questi materiali, i composti eterociclici elettronpoveri hanno trovato larga applicazione come trasportatori di elettroni.<sup>8b</sup> Una significativa influenza sulle loro proprietà può derivare dall'uso di sistemi parzialmente o totalmente fluorurati, per i quali viene riportato in letteratura un aumento di luminosità ed efficienza rispetto agli analoghi non fluorurati<sup>11</sup>.

A titolo di esempio, recenti brevetti riportano l'utilizzo di sistemi 1,2,4-ossadiazolici fluorurati in dispositivi organici luminescenti (OLED) e dimostrano che l'efficienza funzionale del materiale organico può essere migliorata dalla presenza delle funzioni fluorurate.<sup>12</sup> Sono stati impiegati con successo sia molecole *starburst* che polimeri, ed in generale l'uso di materiali amorfi determina una maggiore durata ed una migliore stabilità termica e morfologica dei dispositivi.<sup>8b,11</sup>

In questo progetto sono state prese in considerazione architetture molecolari come la 4 (schema 3) in cui la presenza di due anelli aromatici con effetti elettronici differenti promette di poter modulare le proprietà fotofisiche dell'eterociclo a cui questi sono legati.



4

.....  
**Schema 3.** Modello di struttura molecolare per OLED.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DEL CAPITOLO

1. Rajeshwar, K.; De Tacconi, N.R.; Chenthamarakshan, C.R., *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2765.
2. a) Deng, X.; Zheng, L.; Yang, C.; Li, Y.; Yu, G.; Cao, Y., *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 3451;  
b) Tani, T.; Grant, P.M.; Gill, W.D.; Street, G.B.; Clarke, T.C., *Solid State Commun.* **1980**, *33*, 499;  
c) Yu, G.; Heeger, A.J., *J. Appl. Phys.* **1995**, *78*, 4510.
3. Prasad, P.N.; Williams, D.J. in *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers*, John Wiley, New York, **1991**.
4. Matsushita, M. M.; Izuoka, A.; Sugawara, T.; Kobayashi, T.; Wada, N.; Takeda, N.; Ishikawa, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4369.
5. Monk, P.M.S.; Mortimer, R.J.; Rosseinsky, D.R., *Electrochromism: Fundamental and Applications*, VCH, Weinheim, **1995**.
6. De Silva, A.P.; Gunaratne, H.Q.N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A.J.M.; McCoy, C.P.; Rademacher, J.T.; Rice, T.E., *Chem Rev.* **1997**, *97*, 1515.
7. Katz, H.E.; Bao, Z.; Gilat, S.L., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 359.
8. a) Mitschke, U.; Bäuerle, P., *J. Mat. Chem.* **2000**, *10*, 1471;  
b) Kulkarni, A.P.; Tonzola, C.J.; Babel, A.; Jenekhe, S.A., *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4556.
9. Lewis, P.A.; Inman, C.E.; Maya, F.; Tour, J.M.; Hutchison, J.E.; Weiss, P.S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17421.
10. a) Pelzl, G.; Diele, S. Weissflog, W., *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 707;  
b) Dingemans, T.J.; Murthy, N.S.; Samulsky, E.T., *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8845;  
c) Torgova, S.; Karamysheva, L.; Strigazzi, A., *Brazilian J. Phys.* **2002**, *32*, 593;  
d) Torgova, S.I.; Geivandova, T.A.; Francescangeli, O.; Strigazzi, A., *Pramana-J. Phys.* **2003**, *61*, 239.
11. a) Guittard, F.; Taffin de Givenchy, E.; Geribaldi, S.; Cambon, A., *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 85;  
b) Guittard, F.; Geribaldi, S., *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 363.
12. a) Taguchi, T., US PATENT 2002, US 6451457 B1;  
b) Taguchi, T., JPN. KOKAI TOKKYO KOHO 2000, JP 2000096043, *Chem Abstr.* **2000**, *132*, 243760.



## MATERIALI E METODI

---

### CHEMICALS

I reagenti utilizzati sono prodotti *Aldrich*; l'etere di petrolio e l'acetato d'etile sono prodotti *J.T. Baker*. Le separazioni cromatografiche sono state effettuate su silice *flash* (*Merck*: 0.040-0.063 mm) utilizzando come eluente miscele di acetato d'etile ed etere di petrolio (frazione bollente tra 40-60 °C) in vari rapporti.

### APPARECCHIATURE PER P.F., IR, UV, PL.

I punti di fusione sono stati determinati su piastra Kofler. Gli spettri FT-IR (nujol) sono stati registrati con uno spettrofotometro *Shimadzu FTIR-8300*. Gli spettri di assorbimento UV/VIS sono stati registrati con uno spettrofotometro *Jasco 7800 UV/VIS*. Gli spettri di fluorescenza (PL) sono stati registrati con uno spettrofluorimetro *Jasco FP-777WI*.

### SPETTRI NMR

Gli spettri  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  NMR riportati, sono stati registrati con differenti spettrometri operanti alla frequenza indicata in parte sperimentale. Gli spettri  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR sono stati ottenuti utilizzando il picco residuo del solvente come riferimento; gli spettri  $^{19}\text{F}$  NMR sono stati registrati utilizzando  $\text{C}_6\text{F}_6$  come standard interno.

### SPETTROMETRIA DI MASSA

Gli spettri GC/MS sono stati registrati con un sistema *Shimadzu GCMS-QP2010 Plus*.

### TERMOGRAMMI DSC

Le curve DSC sono state ottenute con un apparecchio *TA Instruments DSC 2920 Modulated DSC* messo gentilmente a disposizione dal Laboratorio UTTRI-RIF del Centro

Ricerche ENEA Trisaia di Rotondella (MT). Si ringraziano il dott. Giuseppe Devincenzis e la sig.ra Maria Martino dell'ENEA per il prezioso contributo alla raccolta dei dati termometrici.

# I SENSORI FLUORESCENTI

---

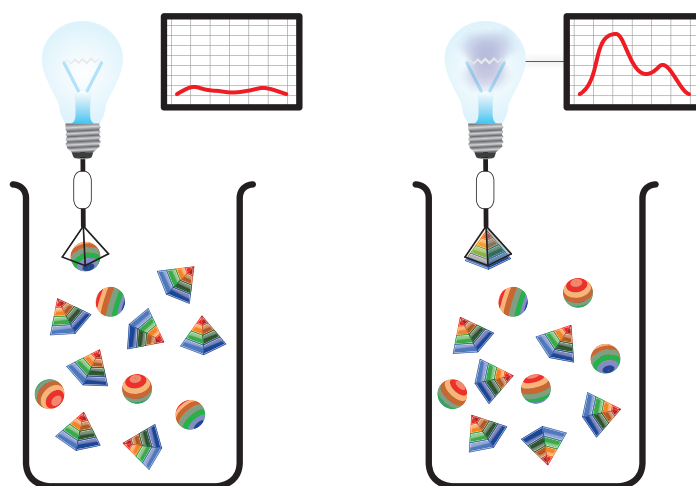
## INTRODUZIONE

### *Generalità*

Un sensore viene definito comunemente come un sistema “capace di rivelare” cioè di trasformare l’informazione ricevuta in una forma compatibile con le possibilità cognitive umane. Il corpo umano contiene svariati sensori sensibili alla luce, al calore, al gusto, etc. che però, la complessità delle società umane ha reso ben presto insufficienti per una conoscenza completa e oggettiva della realtà che ci circonda o dei meccanismi che regolano la vita degli esseri viventi. Solo con l’ausilio di sensori artificiali è possibile valutare, anche in tempo reale, la presenza nell’ambiente di composti pericolosi che possano pregiudicare la salute; monitorare i processi industriali, compresi quelli della produzione agricola e alimentare, per regolarne il funzionamento; conoscere la distribuzione di vari composti all’interno delle cellule.<sup>1</sup>

I sensori artificiali vengono spesso chiamati “sensori chimici” per distinguerli da quelli costituiti da molecole biologiche e/o che si legano in modo biospecifico e che vengono invece denominati “biosensori”. Secondo la IUPAC, “un sensore chimico è un dispositivo che trasforma l’informazione chimica, intesa come la concentrazione di uno specifico componente o di tutti i componenti di un sistema, in un opportuno segnale analitico”. Quindi sarà definito sensore sia una molecola attiva che un dispositivo analitico in miniatura capace di fornire in tempo reale informazioni sulla presenza di specifici composti in campioni anche complessi.<sup>2</sup> In termini più restrittivi, il sensore è una molecola o sistema supramolecolare in grado di fornire informazioni sul legame formato selettivamente con la specie con cui interagisce. In termini più generali invece vanno inclusi nella definizione anche l’elettronica di processo o di controllo, le reti, il software e tutti gli elementi necessari a rendere il segnale registrabile oltre che intellegibile.

In generale per rivelare una data molecola, particella o cellula, dispersa in un mezzo che può contenere altre specie simili, è necessario costruire un sensore che sia possibile incorporare o mettere in contatto con tale mezzo e che la legghi selettivamente. Occorre quindi un qualche meccanismo di trasduzione dall'evento molecolare di formazione del legame alla scala macroscopica dello strumento di misura e che detto meccanismo possa essere messo in relazione alla concentrazione dell'analita (figura 1).



**Figura 1.** Schematizzazione del funzionamento di un sensore chimico a risposta fotofisica.

Le tecnologie sensoriali adottate a tale scopo si basano su diversi principi fisici che possono essere usati in parallelo, in competizione o sinergicamente nello stesso sensore. Alcuni di questi principi, come ad esempio nei sensori acustici o nei microcalorimetri, possono essere applicati a qualunque interazione molecolare essendo basati su variazioni di massa o di calore e perciò sempre presenti nella formazione del complesso sensore-analita,<sup>3</sup> ma generalmente la necessità di strumenti sofisticati ne limita l'utilizzo pratico. Di contro, i sensori elettrochimici che si basano su reazioni elettrodiche redox<sup>4</sup> sono di estrema semplicità dato che traducono la formazione del legame direttamente in un segnale elettrico, ma non hanno un meccanismo di funzionamento sufficientemente generale da abbracciare qualunque problematica applicativa. Un metodo potenzialmente applicabile alla determinazione di qualunque analita, anche



per analisi *in situ*, che può far uso di strumenti economici e di semplice utilizzo, con una velocità di risposta sufficientemente elevata e una risoluzione spaziale abbastanza elevata da permettere, ad esempio, l'utilizzo in *microarray* con centinaia di *spot*, è la fluorescenza.

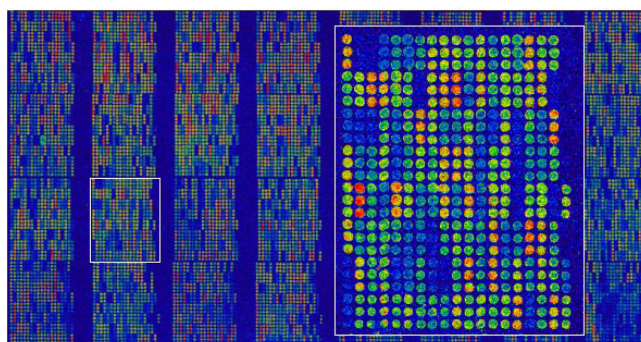
Rispetto ad altri metodi, la fluorescenza è dotata di elevatissima sensibilità<sup>5</sup> che la rende particolarmente indicata per la determinazione di analiti in tracce e che consente una drastica riduzione dei tempi e dei costi di analisi eliminando la necessità di procedure di preconcentrazione. Con un'opportuna scelta del sito fluorescente del sensore e delle condizioni sperimentali è possibile arrivare al limite di sensibilità assoluta di una singola molecola. Più complesso è intervenire sui parametri del segnale spettroscopico che sono correlati direttamente all'interazione fra il sito fluorescente e l'analita.

La velocità di risposta tipica della fluorescenza, che può arrivare a  $10^{-8}$ - $10^{-10}$  secondi, dipende dal valore del tempo di vita delle transizioni elettroniche e dalle velocità degli eventi fotofisici o fotochimici responsabili del segnale. Generalmente la velocità complessiva di risposta di un sensore fluorescente non è limitata dalla fluorescenza, ma dalle velocità di altri processi come ad esempio la diffusione reciproca fra le molecole del sensore e dell'analita oppure l'instaurarsi di equilibri dinamici fra molecole legate al sensore e molecole di analita libero.

La maggior parte delle applicazioni in campo medico o biologico beneficiano dell'aspetto non distruttivo e non invasivo dei sensori a fluorescenza, in cui il fluoroforo e lo strumento rivelatore sono posti a distanza e collegati otticamente. Ciò spiega perché questa tecnica viene adoperata tanto per telecontrollare reazioni chimiche in scala industriale quanto per rivelare molecole all'interno delle cellule viventi.

La grande versatilità della fluorescenza deriva dal fatto che il meccanismo di rivelazione, che consiste essenzialmente in un evento fotochimico accoppiato ad un evento molecolare generato dall'interazione analita-sensore, rimane fondamentale-

mente lo stesso in qualsiasi mezzo solido, liquido o gassoso e in tutte le loro interfacce. La virtuale assenza di limiti nella capacità di incorporazione del sito fluorescente in molecole, aggregati, nanocompositi, supporti solidi, etc. è responsabile dell'enorme sviluppo nella progettazione di sensori fluorescenti. Ad esempio, in fase omogenea, sono stati studiati nanosensori fluorescenti che esprimono anche altre proprietà ottiche, magnetiche o di autoassemblaggio oppure in cui sia possibile ridurre il volume minimo di rivelazione a nanolitri. In fase eterogenea sono stati sviluppati *microarray* (*sensor chip*) che consentono la simultanea determinazione di centinaia o migliaia di analiti (figura 2). Con le microscopie confocale e bifotonica è possibile la localizzazione spaziale degli analiti grazie all'uso di sensori tridimensionali.

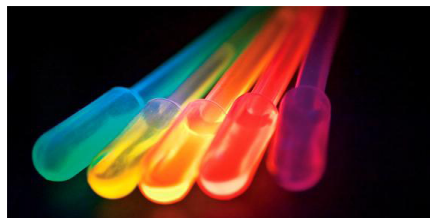


.....  
**Figura 2.** *Microarray* di sensori.

Negli ultimi decenni vi sono stati enormi sviluppi nello studio delle unità di rilevazione dei sensori note come leganti molecolari. Questi mostrano un'elevata affinità verso determinati analiti ed un'elevata capacità di discriminazione anche fra specie strutturalmente simili. La progettazione di un sensore che utilizzi tali leganti deve prevedere un opportuno meccanismo di trasduzione dello stato di legame verso un opportuno segnale di fluorescenza. La strategia ottimale nella tecnologia dei sensori fluorescenti consiste nella opportuna scelta fra i numerosissimi composti organici fluorescenti (fluorofori), nanoparticelle e nanocompositi e la misura dei pochi parametri spettroscopici disponibili cioè di spettri di emissione e di eccitazione e relative

intensità, anisotropie (o polarizzazioni) e tempi di vita di fluorescenza a particolari lunghezze d'onda.

Le unità fluorescenti vengono di solito chiamate “coloranti” perché in molti casi sono effettivamente coloranti organici contenenti sistemi  $\pi$  estesi con lunghezze d'onda di eccitazione e emissione nello spettro visibile. In altri casi si tratta di ioni di metalli di transizione che producono tipiche emissioni luminescenti con lunghi tempi di vita (per questi casi andrebbe preferito il termine meno comune di sensori luminescenti). Anche alcune nanoparticelle di semiconduttori, note come *quantum dot* (figura 3), con strette bande di emissione, vengono usate per costruire sensori.

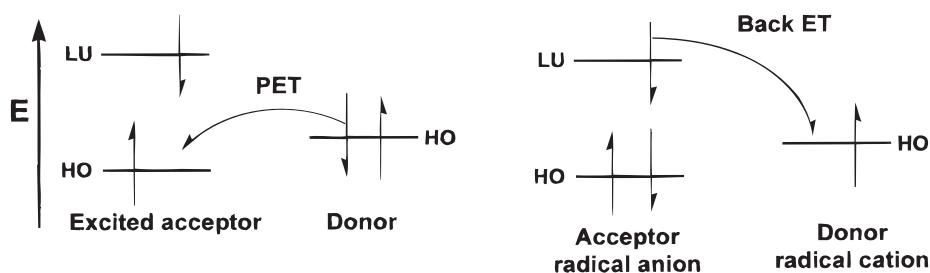


.....  
**Figura 3.** *Quantum dot*.

Altre possibilità interessanti sono offerte, in campo biologico, dalla proteina verde fluorescente (GFP) e analoghi in cui il raggruppamento fluorescente scaturisce dal ripiegamento della catena polipeptidica in seguito a interazione fra amminoacidi terminali vicini. Nella progettazione di sensori fluorescenti va posta particolare attenzione all'accoppiamento di queste unità con le molecole sensibili all'analita.

Sebbene lo sviluppo futuro della tecnologia dei sensori sia imprevedibile, è certo che i sensori sono rapidamente entrati nella vita di ogni giorno. Così per i malati di diabete sono già state realizzate lenti a contatto contenenti sensori colorati per il glucosio<sup>6</sup> ed è stato riportato lo sviluppo di un “nanobiosensore monouso ingeribile” che può essere assunto come una vitamina e rivelare con luce fluorescente stati cutanei patologici.<sup>7</sup>

I possibili meccanismi fotofisici responsabili della trasduzione del riconoscimento molecolare in segnali di fluorescenza sono numerosi: dai più comuni effetti emissivi degli stati eccitati  $n\pi^*$ ,  $\pi\pi^*$  o con trasferimento di carica (ICT, MLCT, TICT, etc.), che provengono tutti da singoli componenti fluoro/luminofori, agli effetti a carattere supramolecolare, in cui è essenziale la presenza ed interazione di due o più componenti (PET, EET, sistemi monomero-eccimero). Tra questi ultimi si segnala il trasferimento elettronico fotoindotto (PET).<sup>8</sup> La generazione del segnale mediante PET si distingue per la sua natura intrinsecamente supramolecolare dove ogni singolo componente esplica una o più distinte funzioni. Così, nel modulo fluoroforo avvengono i processi fotonici di eccitazione ed emissione, nel modulo recettore avviene la complessazione o il rilascio della specie *guest* e infine il modulo distanziatore garantisce che distanza e geometria fra il fluoroforo e il recettore ne consentano l'interazione. Ciò implica che, mediante una vera e propria ingegneria molecolare, cioè studiando le proprietà ottiche, di legame o redox dei componenti, sia possibile prevedere quantitativamente i parametri del segnale del sistema supramolecolare. Un'ulteriore caratteristica di questi sistemi è quella di essere del tipo "tutto o nulla": è possibile ottenere una fluorescenza indotta dal *guest* di tipo "off-on" e "on-off".



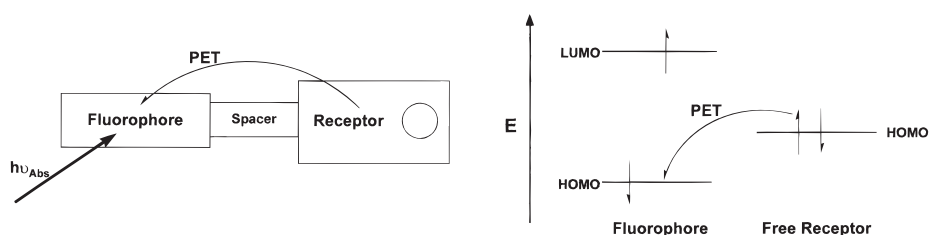
.....  
**Figura 4.** Diagrammi energetici degli orbitali di frontiera per PET e retrodonazione di elettroni.

Le basi termodinamiche del PET sono state studiate da Weller alla fine degli anni '60.<sup>9</sup> La figura 4<sup>8</sup> mostra schematicamente il meccanismo in termini di energie degli orbitali di frontiera. In essa si vede inoltre come in questi sistemi venga utilizzato un

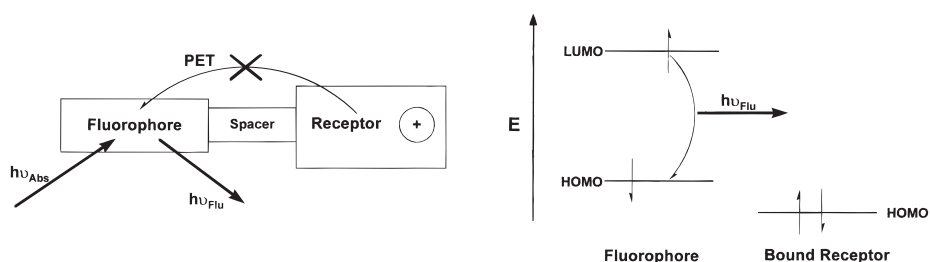
meccanismo termico di retrodonazione elettronica come risposta di autoriparazione del sistema al processo di PET potenzialmente distruttivo.

### Switch "Off-On" e "On-Off"

Il riconoscimento *host-guest* stechiometrico è quello più rappresentativo del meccanismo del PET in fluorescenza. Questo genere di sistemi è mostrato nelle figure 5<sup>8</sup> e 6<sup>8</sup>, in cui, il funzionamento schematizzato sulla sinistra è anche rappresentato sulla destra in termini di energie degli orbitali di frontiera.



**Figura 5.** Sistema fluoroforo-recettore con distanziatore nello stato "off". La condizione termodinamica per il PET è che l'energia dello stato eccitato del fluoroforo sia sufficiente ad ossidare il recettore e ridurre il fluoroforo.



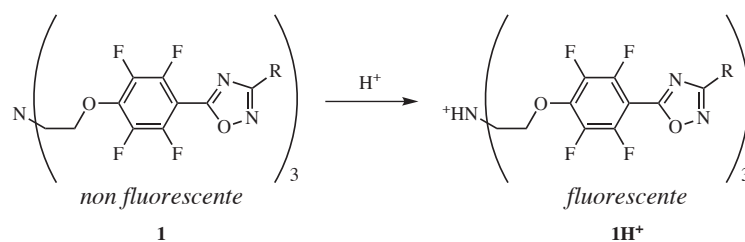
**Figura 6.** Sistema fluoroforo-recettore con distanziatore nello stato "on". Il PET è termodinamicamente sfavorevole poiché il potenziale di ossidazione del recettore è aumentato a causa del legame con il catione.

La scelta del *guest* cationico in questi schemi riflette la predominanza in letteratura di sensori con recettori per cationi metallici.

### Sensori per cationi metallici

La progettazione e realizzazione di sensori fluorescenti per l'analisi di metalli pesanti ha un elevato interesse in campo biochimico e ambientale, in quanto l'attivazione o disattivazione della fluorescenza di tali sistemi in presenza di determinati cationi

(risposta “on/off”) consente una rivelazione di questi ultimi in maniera rapida e non distruttiva.<sup>8,10</sup> Sono stati proposti numerosi sensori fluorescenti per lo ione  $\text{Hg}^{2+}$ ,<sup>11</sup> uno fra i cationi più pericolosi per l’ambiente,<sup>12</sup> dove la maggior parte di essi dà una risposta di *quenching* della fluorescenza in presenza del catione<sup>13</sup> mentre sono piuttosto rari i sensori che mostrano accensione della fluorescenza in sua presenza.<sup>14</sup> Sono stati riportati numerosi esempi di sensori basati sul raggruppamento tris(2-amminoetil)ammina (tren)<sup>15</sup> che sfruttano la coordinazione derivante dalla particolare struttura tripodale. Tuttavia solo alcuni di questa tipologia di sensori è risultata selettiva verso  $\text{Hg}^{2+}$ .<sup>16</sup> Una certa somiglianza strutturale con i sensori a base di tren può essere ravvisata in molecole *starburst* di 1,2,4-ossadiazoli fluorurati **1** con un nucleo trietanolamminico, che sono state presentate come emettitori blu per OLED (figura 7).<sup>17</sup> Le basse o nulle intensità di emissione in alcuni di questi derivati sono state attribuite alla disattivazione intramolecolare della fluorescenza con un meccanismo di trasferimento elettronico fotoindotto (PET) fra l’azoto terziario dell’ammina e l’eterociclo. In seguito alla protonazione dell’azoto terziario si interrompe il trasferimento elettronico e si ripristina la fluorescenza dell’ossadiazolo (figura 7).<sup>17</sup> Nonostante gli 1,2,4-ossadiazoli siano una classe di eterocicli ampiamente studiata per le numerose applicazioni in campo medico o nel campo dei nuovi materiali,<sup>18</sup> per le loro numerose reazioni di trasposizione<sup>19</sup> e per la particolare reattività fotochimica,<sup>20</sup> non sono stati riportati, almeno nei limiti della nostra conoscenza, sensori fluorescenti contenenti 1,2,4-ossadiazoli. Partendo da queste considerazioni, abbiamo tentato di sintetizzare molecole *starburst* contenenti porzioni 1,2,4-ossadiazoliche per la progettazione di sensori la cui fluorescenza potesse essere attivata da coordinazione di cationi metallici. In questo capitolo riportiamo la sintesi, la caratterizzazione e lo studio delle potenzialità applicative di molecole contenenti tren come sito di complessazione dei cationi di metallici.

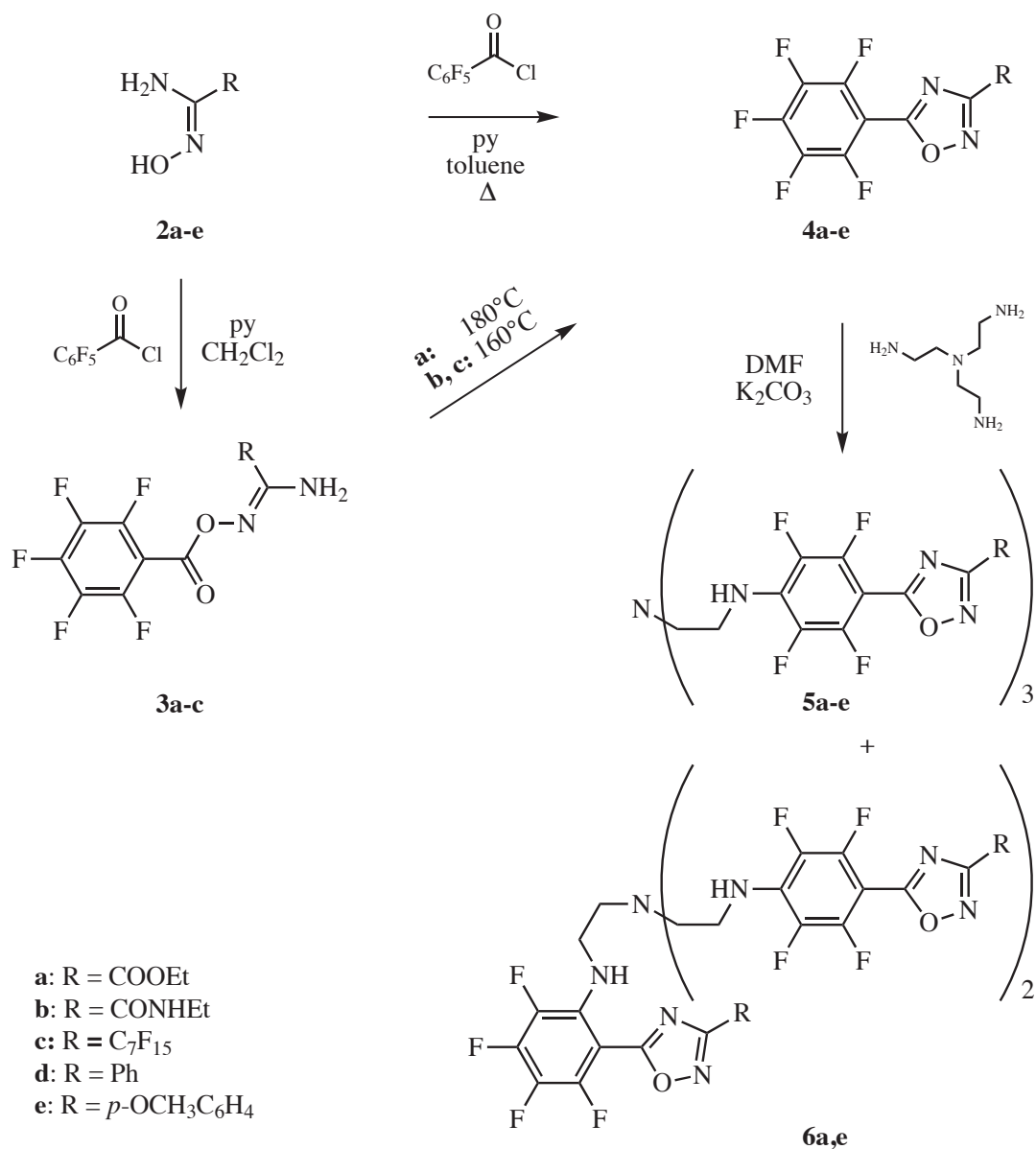


.....  
**Figura 7.** 1,2,4-ossadiazoli *starburst* pH-sensibili.

## RISULTATI SPERIMENTALI E DISCUSSIONE

### *Sintesi generale dei sensori*

Per sfruttare la reattività dei 5-(polifluorofenil)-1,2,4-ossadiazoli verso la sostituzione nucleofila aromatica dell'atomo di fluoro in posizione 4' che, come precedentemente riportato dal nostro gruppo di ricerca, avviene sotto blande condizioni sperimentali,<sup>21,22</sup> abbiamo sintetizzato i 5-(pentafluorofenil)-1,2,4-ossadiazoli **4** da impiegare per funzionalizzare i gruppi amminici terminali del tren. La sintesi degli ossadiazoli **4a-b** è stata effettuata in due stadi, seguendo la via analoga a quella riportata in letteratura per il composto **4c** (vedasi parte sperimentale per i riferimenti bibliografici delle sintesi). Nel primo stadio, l'ammidossima **2a-b** è stata trattata con cloruro di pentafluorobenzoile per preparare la corrispondente *O*-(pentafluorobenzoil)ammidossima **3a-b**. Nel secondo stadio questo composto è stato riscaldato senza solvente ottenendo l'ossadiazolo **4a-b** (schema 1). La sintesi degli ossadiazoli **4c-e** è stata effettuata secondo quanto riportato in letteratura. La reazione fra i composti **4a-e** e il tren, in rapporto molare 3:1, è avvenuta in una sospensione di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF. Dopo allontanamento del solvente e cromatografia del residuo si sono ottenuti i composti attesi **5a-e** insieme a minori quantità dei regioisomeri **6a-e** derivanti dalla S<sub>N</sub>Ar in posizione *orto* (schema 1, tabella 1).



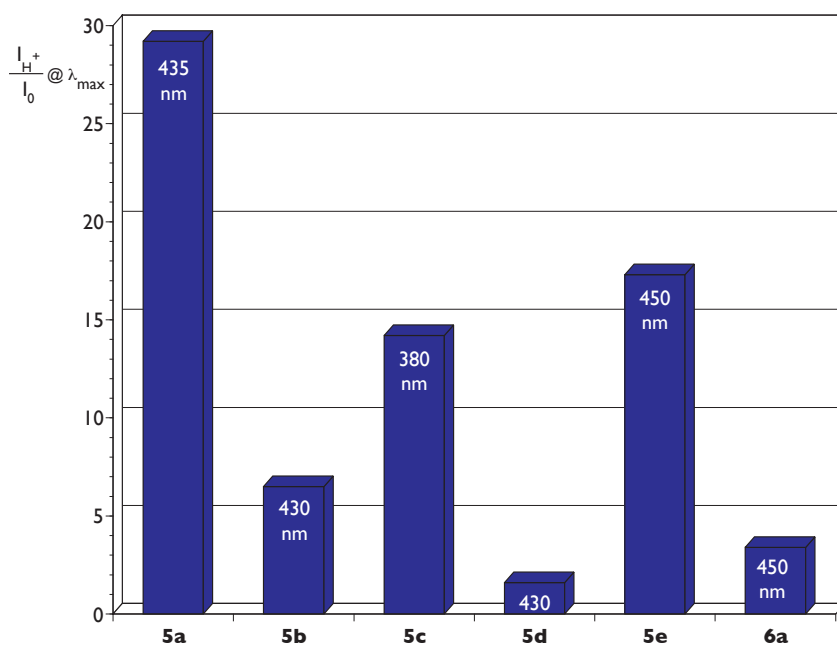
**Schema 1.** Schema generale delle sintesi dei sensori 5 e 6.

**Tabella 1.** Distribuzione dei prodotti delle reazioni dei composti 4 con tren.

ossadiazolo	tempo di reazione (h)	5	6	ossadiazolo recuperato
4a	2	77%	5%	10%
4b	24	24%	—	—
4c	24	75%	—	7%
4d	24	99%	—	—
4e	3	52%	15%	45%



La struttura dei composti **5** e **6** è stata confermata dai dati spettroscopici ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR, FT-IR e MS) ed attraverso indagini spettroscopiche UV/VIS e di fluorescenza è stato possibile studiarne il comportamento fotofisico. Sono stati misurati gli spettri di fluorescenza dei composti **5** e **6a** in acetonitrile, a lunghezze d'onda di eccitazione uguali a quelle dei rispettivi massimi di assorbimento, e in presenza di 2 equivalenti di HCl (figura 8). Come si vede il composto **5a** è risultato quello con il maggior fattore di amplificazione (*enhancement factor*)  $I_{\text{H}^+}/I_0$  ossia il rapporto fra le intensità di emissione del composto dopo l'aggiunta di acido e non trattato, misurate alla lunghezza d'onda del massimo di emissione e pertanto è stato scelto come molecola da cui iniziare lo studio fotofisico in presenza di metalli.

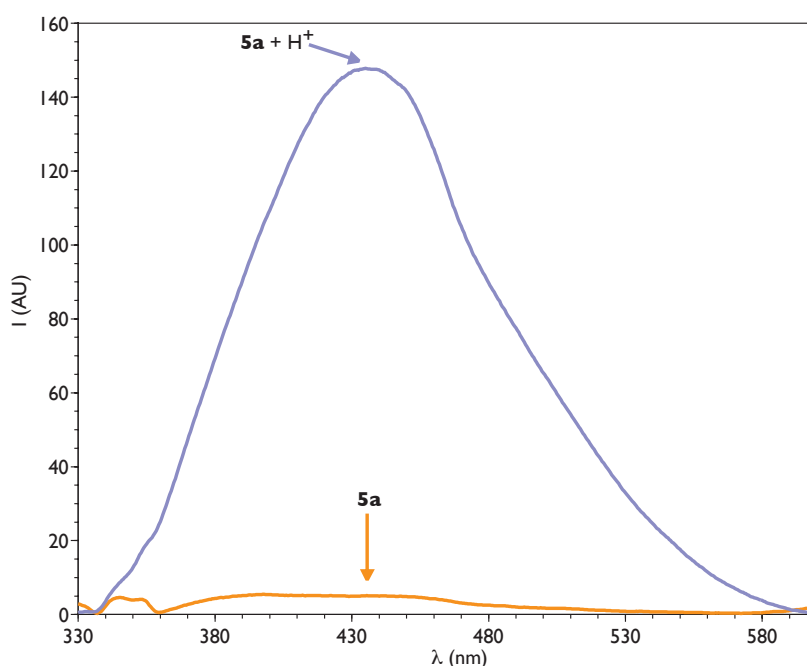


**Figura 8.** Intensità relative di fluorescenza dei composti **5** e **6a** ( $2 \mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) in presenza di HCl (2 equiv.) misurate alle lunghezze d'onda dei massimi di emissione (valori indicati all'interno degli istogrammi) e a lunghezze d'onda di eccitazione uguali a quelle dei rispettivi massimi di assorbimento.

#### Sensore fluorescente **5a** per il mercurio

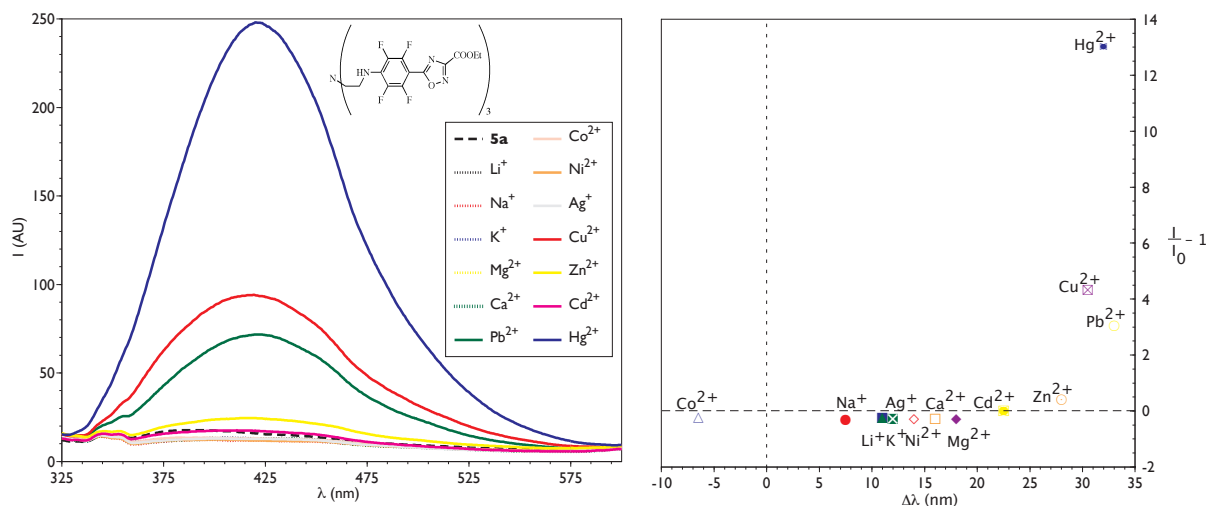
Gli spettri UV/VIS del composto **5a** misurati in acetonitrile mostrano un'intensa banda di assorbimento a  $313 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 7.9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Inoltre il composto **5a** non risulta

essere fluorescente in condizioni di neutralità, mentre in ambiente acido, dopo l'aggiunta di 2 equiv. di HCl, il suo spettro di emissione mostra un significativo aumento dell'intensità della fluorescenza con una banda centrata a 435 nm. Questo comportamento suggerisce che la fluorescenza del composto **5a** è normalmente disattivata mediante un PET dall'atomo di azoto terziario del tren (figura 9).



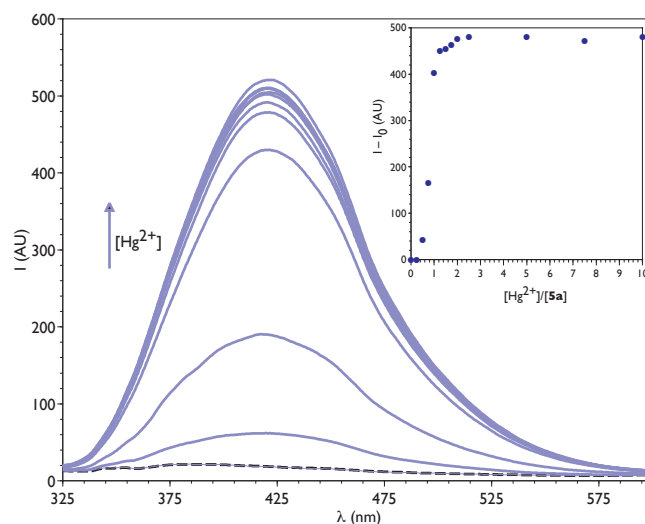
**Figura 9.** Fluorescenza del composto **5a** in ambiente acido (2equiv. HCl).

Gli spettri UV/VIS di soluzioni di **5a** (10  $\mu\text{M}$ ) in acetonitrile non mostrano significative variazioni dopo l'aggiunta di 10 equiv. di perclorati di vari metalli, quali  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ag}^+$ . Diverso è l'effetto dell'aggiunta di 10 equiv. dei suddetti sali sugli spettri di fluorescenza in emissione di **5a** (1  $\mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ): in presenza di  $\text{Hg}^{2+}$  appare una intensa banda di emissione a 420 nm ( $I/I_0 = 14$ ) (figura 10), la quale risulta essere meno intensa in presenza di alcuni altri ioni ( $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Pb}^{2+}$ :  $I/I_0 < 5.5$ ) o addirittura trascurabile per i rimanenti ( $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ag}^+$ ) (figura 10). Ciò indica che il composto **5a** mostra una buona sensibilità verso  $\text{Hg}^{2+}$  e selettività rispetto ad altri cationi competitivi.



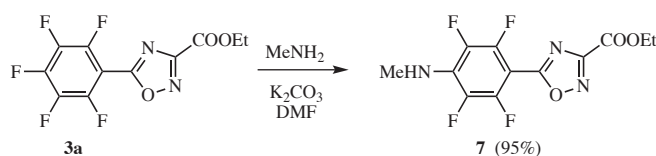
**Figura 10.** Spettri di fluorescenza di **5a** (1  $\mu\text{M}$ ) con aggiunta di perclorati di  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ag}^+$  (10 equiv., cad.) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  con lunghezza d'onda di eccitazione di 313 nm (*a sinistra*). Spostamenti dei massimi di emissione in funzione della variazione di intensità rispetto allo spettro di **5a** senza metalli (*a destra*).

La figura 11 mostra i risultati della titolazione di **5a** con  $\text{Hg}^{2+}$ . L'aggiunta di  $\text{Hg}^{2+}$  provoca un aumento dell'intensità della fluorescenza fino ad un massimo corrispondente a 1.5 equiv. di  $\text{Hg}^{2+}$ ; con 1 equiv. di  $\text{Hg}^{2+}$  è stato misurato un fattore di amplificazione  $I/I_0 = 24.2$ . Il *fitting* non lineare<sup>23</sup> della curva di titolazione (assumendo una stechiometria 1:1) ha permesso di stimare solo un limite inferiore per la costante di associazione ( $> 10^8 \text{ M}^{-1}$ ) (figura 11).



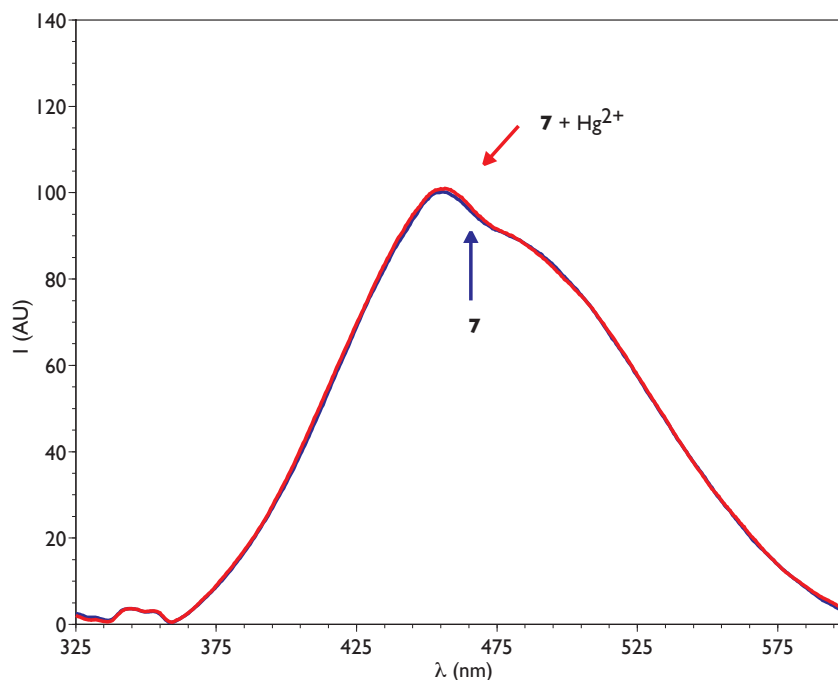
**Figura 11.** Variazioni negli spettri di fluorescenza ( $\lambda_{\text{ex}} = 313 \text{ nm}$ ) di **5a** (2  $\mu\text{M}$ ) misurati in  $\text{CH}_3\text{CN}$  dopo aggiunte di  $\text{Hg}^{2+}$ . *Inserto:* Variazione dell'intensità della fluorescenza a 420 nm.

Al fine di valutare l'effetto sulla fluorescenza dell'interazione fra il mercurio e l'anillo ossadiazolico è stato sintetizzato il composto **7** quale modello di fluoroforo nel composto **5a** (schema 2). Poiché per esso l'aggiunta di mercurio non porta a variazioni dello spettro di fluorescenza (figura 12), sarebbero da escludere le interazioni Hg-fluoroforo nell'attività del composto **5a** come sensore per questo metallo.



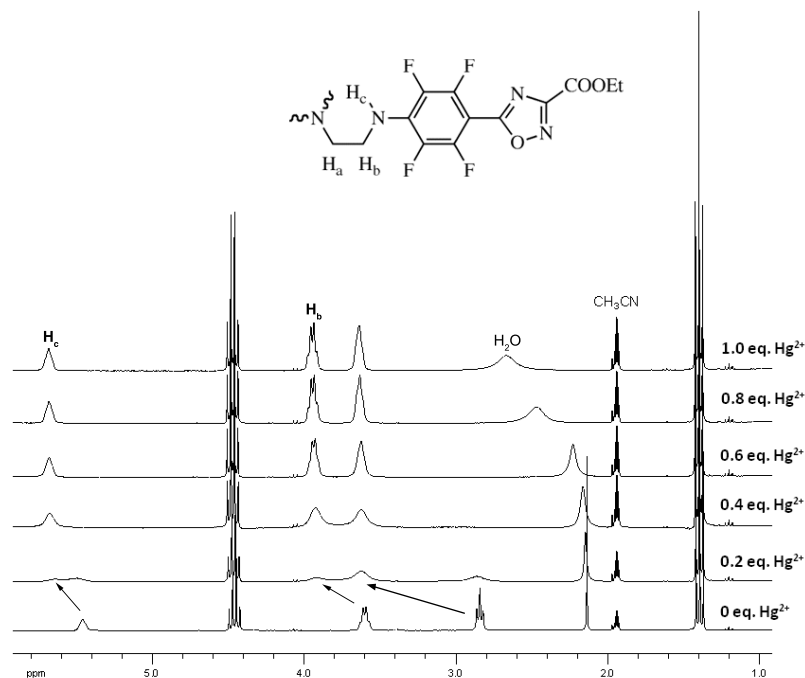
**Schema 2.** Sintesi del composto-modello **7**.

Per ottenere ulteriori informazioni sul meccanismo di funzionamento del sensore **5a** sono stati effettuati esperimenti di titolazione  $^1\text{H NMR}$  in  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Dopo l'aggiunta di quantità crescenti di  $\text{Hg}^{2+}$ , soltanto i segnali relativi ai protoni del tren si sono allargati e spostati a campi più bassi, mentre i segnali dei protoni del gruppo etossicarbonilico sono rimasti immutati (figura 13).

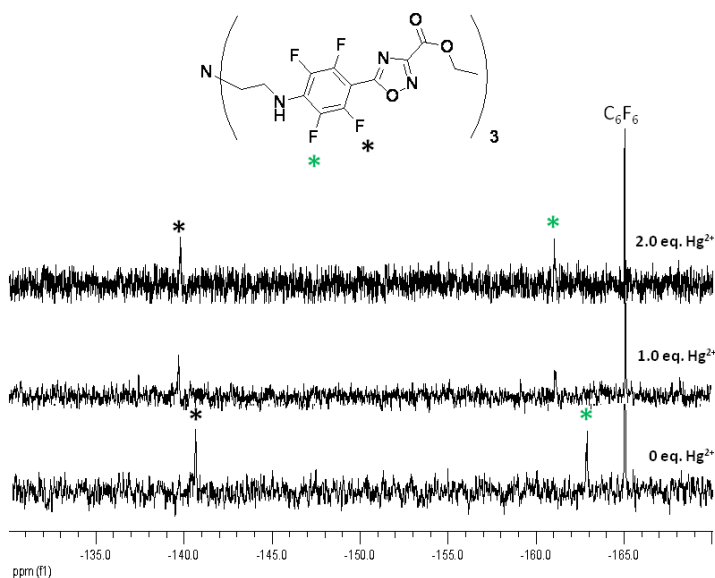


**Figura 12.** Spettri di fluorescenza del composto **7** ( $1\ \mu\text{M}$ ) (*in blu*) e in seguito ad aggiunta di  $\text{Hg}^{2+}$  (10 equiv.) (*in rosso*) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  con eccitazione a 313 nm.

Analogamente, nelle titolazioni  $^{19}\text{F}$  NMR si osserva un maggiore spostamento paramagnetico dei segnali degli atomi di fluoro nelle posizioni orto rispetto all'azoto del tren (figura 14).

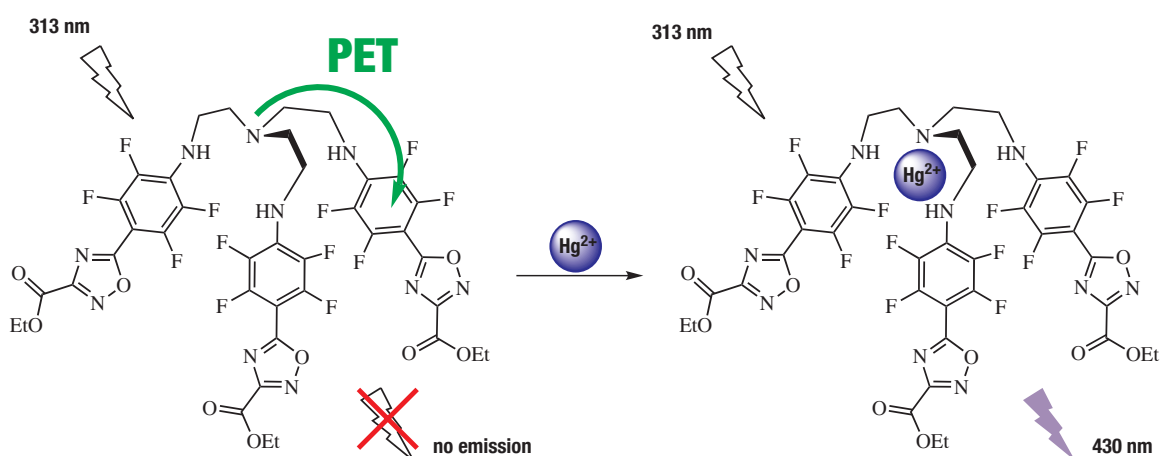


.....  
**Figura 13.** Spettri  $^1\text{H}$  NMR di **5a** ( $10^{-2}$  M) in  $\text{CD}_3\text{CN}$  in presenza di quantità variabili di  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ .



.....  
**Figura 14.** Spettri  $^{19}\text{F}$  NMR di **5a** ( $10^{-2}$  M) in  $\text{CD}_3\text{CN}$  in presenza di quantità variabili di  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ .

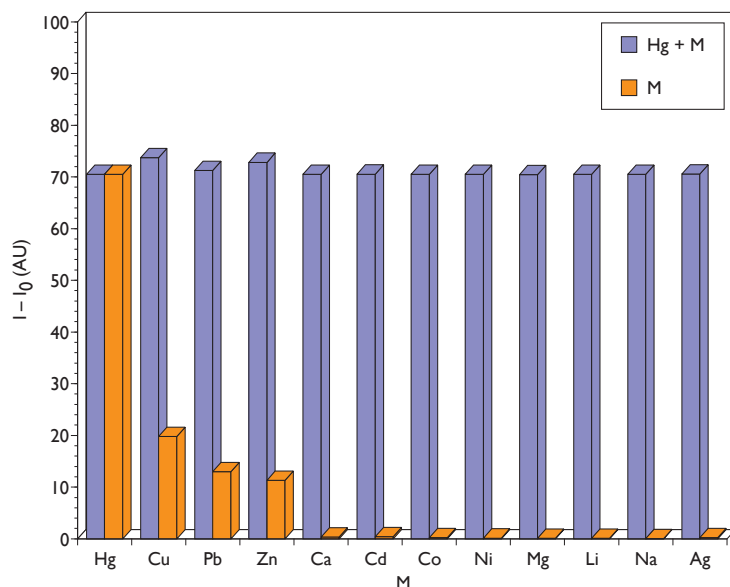
Da queste evidenze sperimentali si può ragionevolmente pensare che nella formazione del complesso con  $\text{Hg}^{2+}$  venga interessata solo la porzione amminica della molecola e che la stechiometria del complesso sia 1:1. Quindi, in conseguenza del legame con lo ione metallico, che inibisce il PET dall'atomo di azoto terziario del tren verso l'anello ossadiazolico, viene riattivata la fluorescenza del luminoforo eterociclico (figura 15).



**Figura 15.** Razionalizzazione del meccanismo di funzionamento del sensore **5a**.

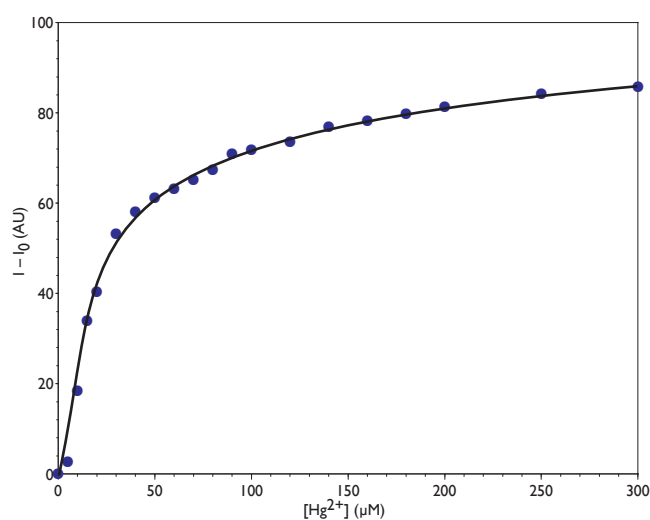
#### *Studi in mezzi acquosi*

Al fine di valutare l'applicabilità del sensore per l'analisi in mezzi acquosi sono stati studiati gli spettri di fluorescenza di **5a** in presenza di mercurio in miscele  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , all'aumentare della quantità di acqua. È stata osservata una diminuzione di fluorescenza all'aumentare del contenuto in acqua. Si è scelto quindi di utilizzare miscele contenenti il 5% (v/v) di acqua come buon compromesso per poter proseguire le indagini analitiche. In queste condizioni il composto **5a** continua a mostrare un'elevata selettività verso  $\text{Hg}^{2+}$  ed inoltre misure di *binding* competitivo mostrano che le caratteristiche di sensore per il mercurio non vengono modificate dalla presenza di vari cationi metallici (figura 16).



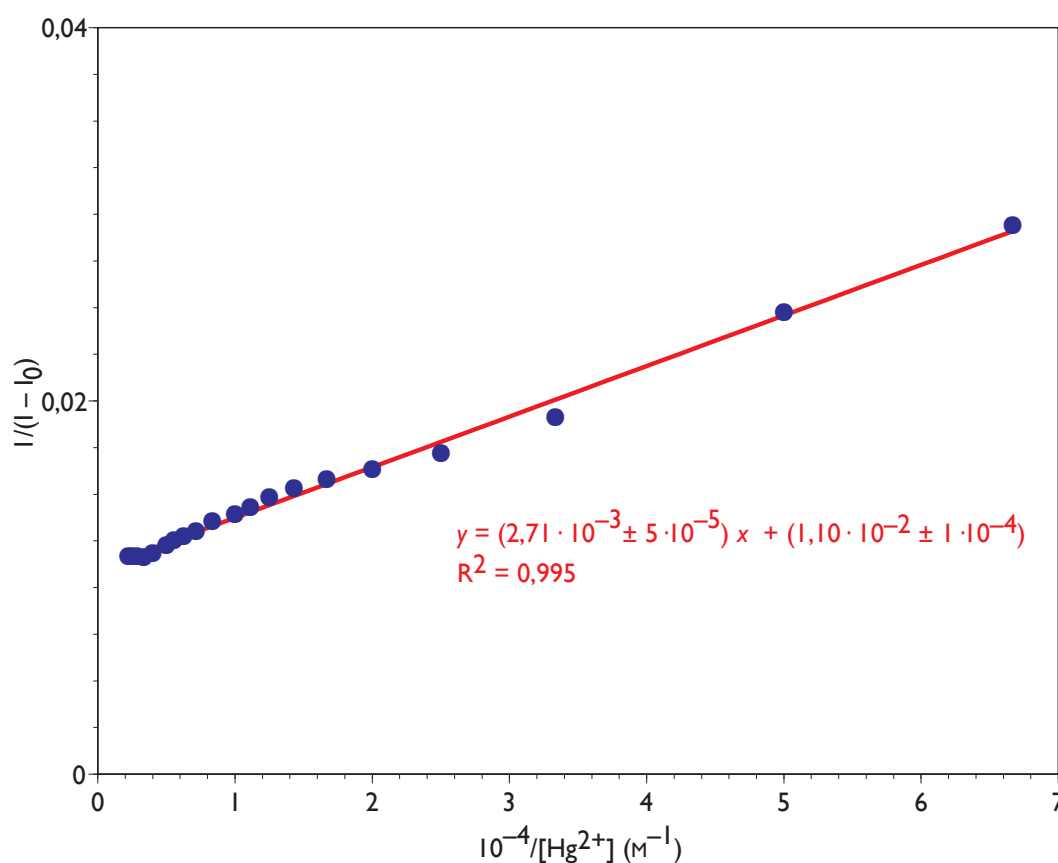
**Figura 16.** Variazione dell'intensità di fluorescenza a 430 nm di **5a** [ $2 \mu\text{M}$  in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (5% v/v)] ( $I_0$ ) dopo l'aggiunta (I) di: cationi metallici  $\text{M}^{n+}$  ( $40 \mu\text{M}$ ) (in arancio) o  $\text{M}^{n+} + \text{Hg}^{2+}$  ( $40 \mu\text{M} + 40 \mu\text{M}$ ) (in viola).

Seguendo la titolazione di **5a** con  $\text{Hg}^{2+}$  (in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  5% v/v) mediante la misura dell'intensità di fluorescenza a 430 nm, è stato possibile calcolare il valore della costante di associazione del complesso di **5a** con il mercurio, che è risultata essere  $4.06 \pm 0.04 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ , mediante il *fitting* non lineare<sup>23</sup> della curva di titolazione (assumendo una stechiometria 1:1) (figura 17).



**Figura 17.** Variazioni di intensità di fluorescenza a 430 nm ( $\lambda_{\text{ex}} = 313 \text{ nm}$ ) del composto **5a** [ $2 \mu\text{M}$  in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (5% v/v)] dopo l'aggiunta di  $\text{Hg}^{2+}$ .

La stechiometria 1:1 è stata inoltre confermata mediante l'applicazione del metodo di Benesi-Hildebrand;<sup>24</sup> riportando  $1/(I - I_0)$  contro  $1/[\text{Hg}^{2+}]$  si ottiene un andamento lineare e il valore della costante di associazione di **5a** con  $\text{Hg}^{2+}$  calcolato con questo metodo ( $4.07 \pm 0.05 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) è in accordo con il valore ottenuto dal *fitting* non lineare (figura 18).

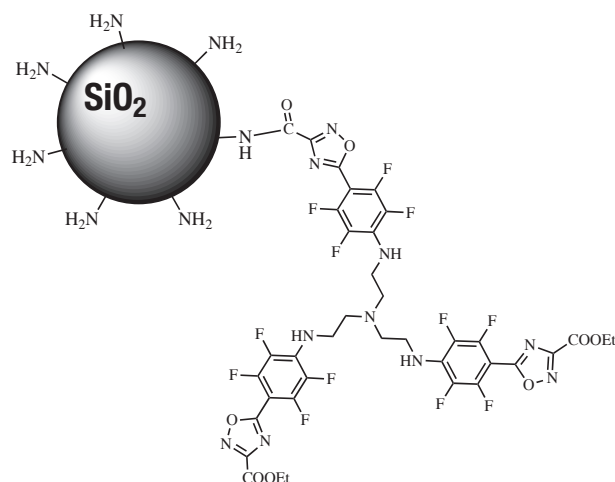


**Figura 18.** Diagramma di Benesi-Hildebrand per l'emissione a 430 nm ( $\lambda_{ex} = 313$  nm) del composto **5a** [ $2 \mu\text{M}$  in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (5% v/v)] assumendo una stechiometria 1:1 per il complesso fra **5a** e  $\text{Hg}^{2+}$ .

#### Nanosensore per il mercurio

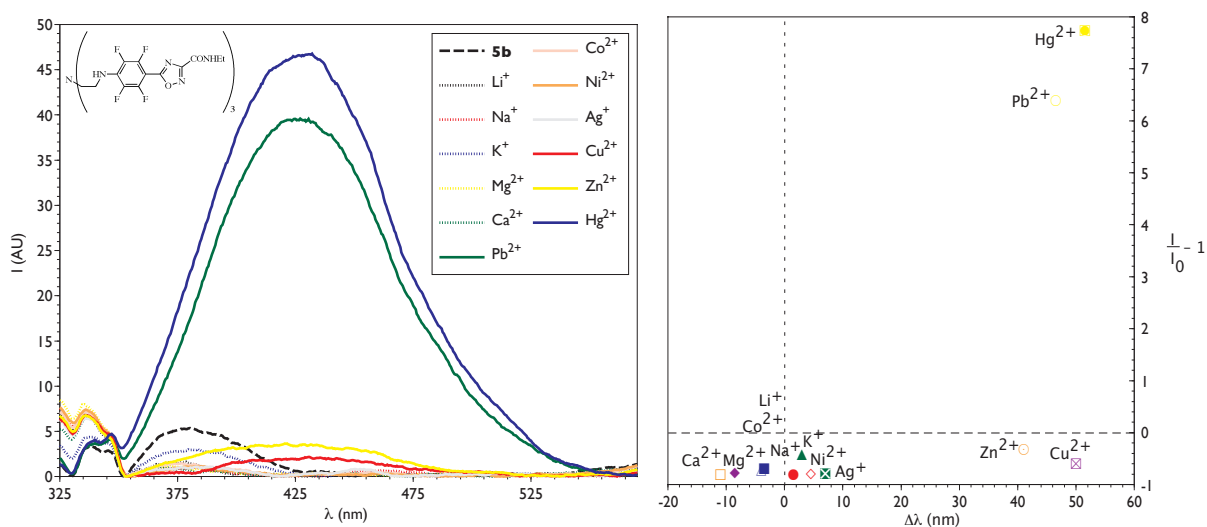
In collaborazione con il Dipartimento di Chimica organica dell'Università di Bari è stato effettuato l'ancoraggio del composto **5a** su nanoparticelle di  $\text{SiO}_2$  funzionalizzate con amminogruppi (figura 19) e sono in corso studi sulle proprietà del nanosensore ottenuto.





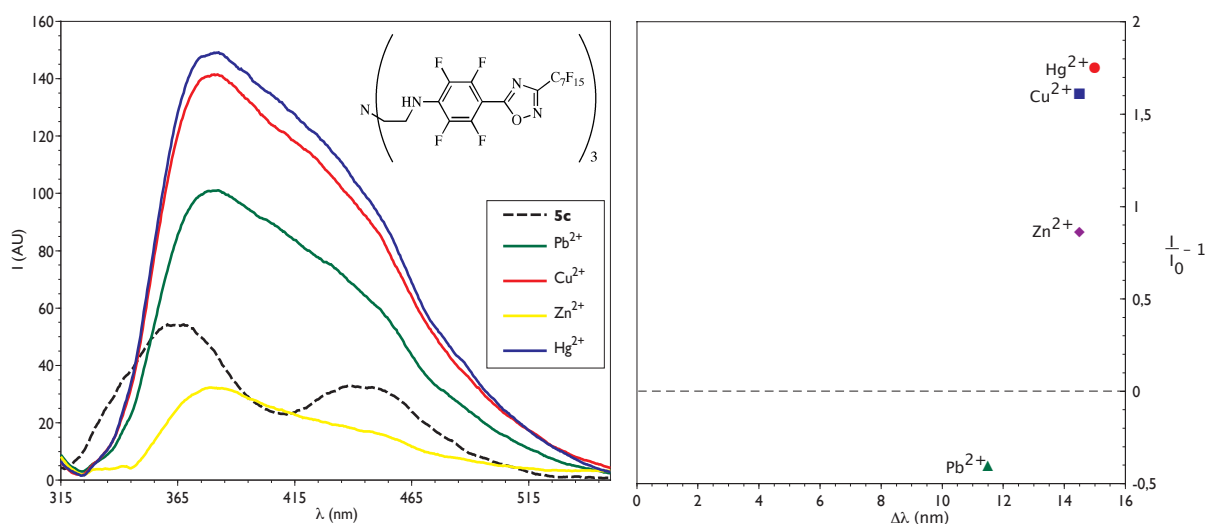
**Figura 19.** Rappresentazione dell'ancoraggio del composto **5a** su nanoparticella di silice.

Per valutare l'effetto della formazione del legame ammidico sulle proprietà fotofisiche del sensore, sono state effettuate misure di assorbimento UV e di fluorescenza sul composto modello **5b**. Gli spettri UV del composto **5b** non hanno subito significative variazioni in presenza di vari cationi metallici, mentre gli spettri di emissione in fluorescenza hanno confermato la selettività verso lo ione mercurio, seppure minore rispetto a quella del composto **5a** (figura 20).



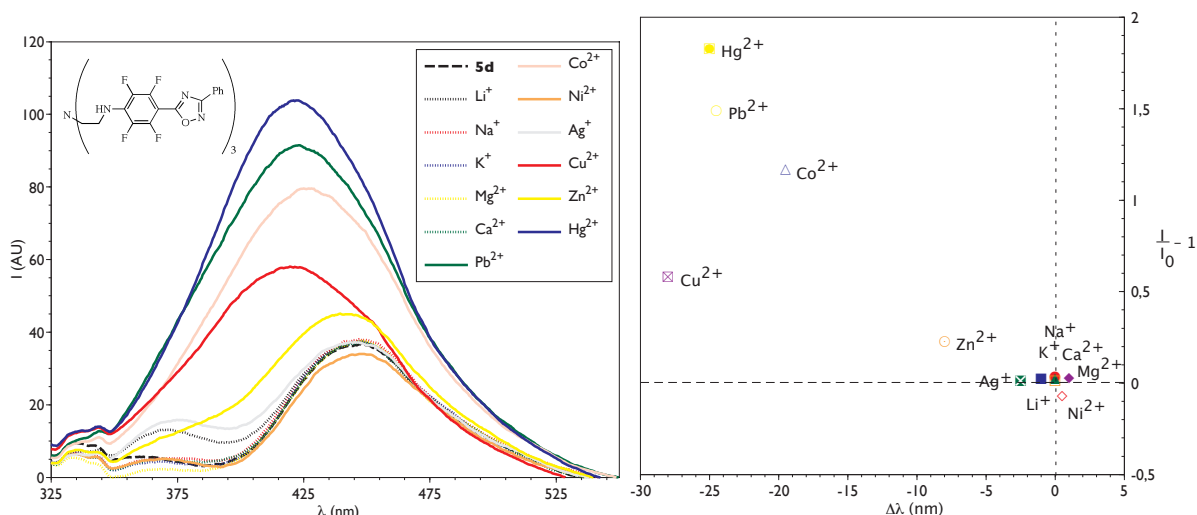
**Figura 20.** Spettri di fluorescenza del composto **5b** (1  $\mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) e in presenza di vari metalli (10 equiv.) con una lunghezza d'onda di eccitazione di 310 nm (*a sinistra*). Spostamenti dei massimi di emissione in funzione della variazione di intensità rispetto allo spettro di **5b** senza metalli (*a destra*).

Si è voluto quindi investigare l'influenza della sostituzione al C(3) dell'anello 1,2,4-ossadiazolico sulla capacità di *sensing*. Sono stati misurati gli spettri di assorbimento UV e di fluorescenza in emissione dei composti **5c-e** anche in presenza di cationi metallici. La presenza dei metalli non porta a variazioni significative negli spettri UV dei composti esaminati. Si sono invece registrati andamenti diversi dei segnali di emissione dei tre composti analizzati in presenza di un eccesso di cationi metallici. In particolare, i composti **5c** e **5d** si sono rivelati quelli meno interessanti presentando un effetto di tipo CHEF (*Chelation-Enhanced Fluorescence*, dove la complessazione provoca una variazione della intensità del segnale di fluorescenza) con *enhancement factor* bassi, a causa della minor efficienza del PET (figure 21 e 22).



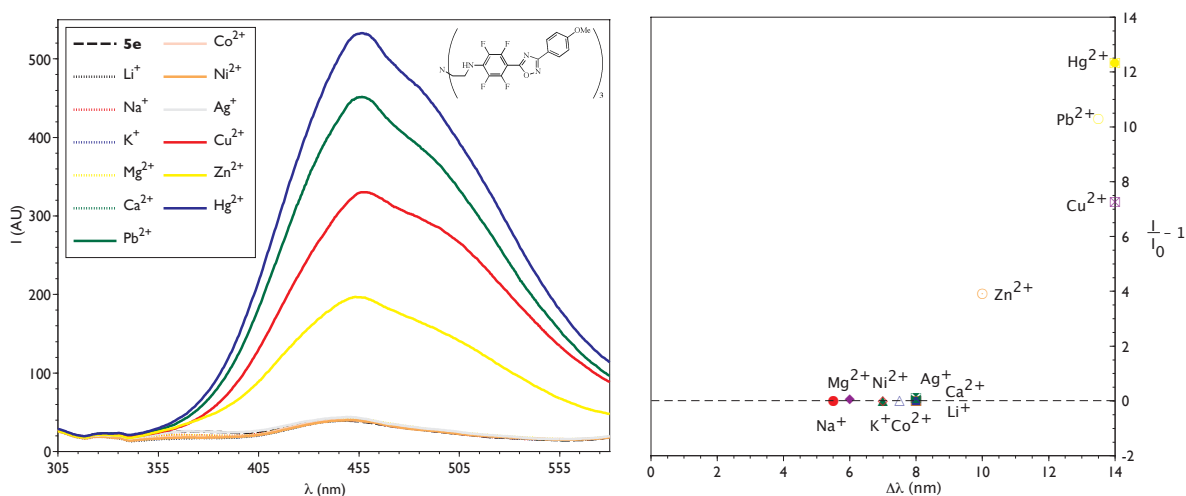
**Figura 21.** Spettri di fluorescenza del composto **5c** ( $1 \mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) e in presenza di  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  e  $\text{Hg}^{2+}$  (10 equiv.) con una lunghezza d'onda di eccitazione di 305 nm (*a sinistra*). Spostamenti dei massimi di emissione in funzione della variazione di intensità rispetto allo spettro di **5c** senza metalli (*a destra*).

Il composto **5d** mostra inoltre un comportamento raziometrico (dove la formazione del complesso provoca uno spostamento della lunghezza d'onda di emissione) verso alcuni cationi di metalli pesanti (figura 22).



**Figura 22.** Spettri di fluorescenza del composto **5d** (1 μM in CH<sub>3</sub>CN) e in presenza di vari metalli (10 equiv.) con una lunghezza d'onda di eccitazione di 307 nm (*a sinistra*). Spostamenti dei massimi di emissione in funzione della variazione di intensità rispetto allo spettro di **5d** senza metalli (*a destra*).

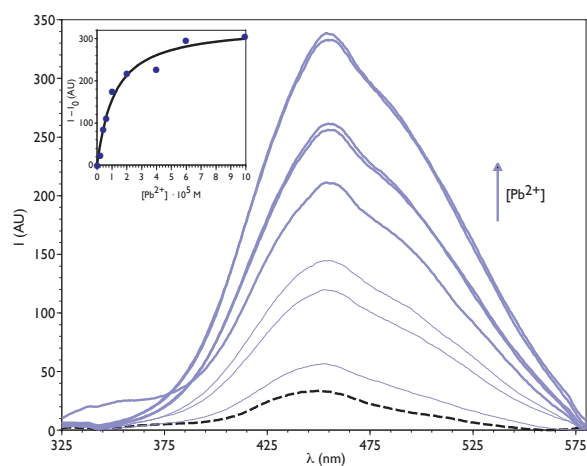
Per il composto **5e** è stato ravvisato un comportamento di tipo OFF-ON, con un *enhancement factor* di poco inferiore rispetto a **5a** e con una buona selettività verso il mercurio (figura 23).



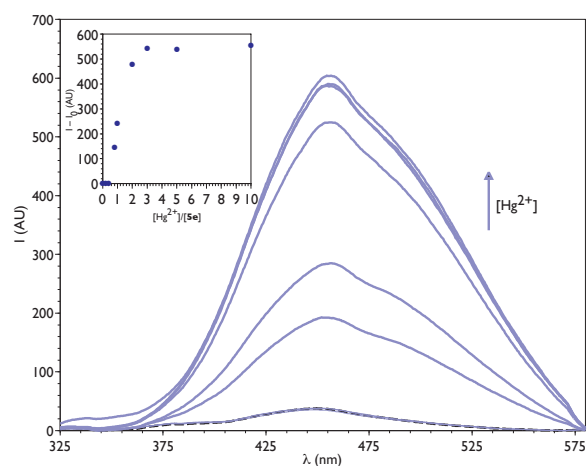
**Figura 23.** Spettri di fluorescenza del composto **5e** (1 μM in CH<sub>3</sub>CN) e in presenza di vari metalli (10 equiv.) con una lunghezza d'onda di eccitazione di 300 nm (*a sinistra*). Spostamenti dei massimi di emissione in funzione della variazione di intensità rispetto allo spettro di **5e** senza metalli (*a destra*).

La sensibilità del sensore **5e** verso il catione Hg<sup>2+</sup> e la selettività rispetto a Pb<sup>2+</sup> sono state confermate dall'analisi delle relative titolazioni spettrofluorimetriche. Infatti, se-

guendo la titolazione del composto **5e** con ciascun catione in acetonitrile mediante la misura dell'intensità di fluorescenza a 450 nm, solo per il complesso con il piombo è stato possibile calcolare il valore della costante di associazione, mediante il *fitting* non lineare della curva di titolazione (assumendo una stechiometria 1:1) che è risultata essere  $9.6 \pm 2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  (figura 24),<sup>23</sup> mentre per il complesso con il mercurio è stato possibile solo stimare il limite inferiore della costante di associazione ( $> 10^6 \text{ M}^{-1}$ ) (figura 25).

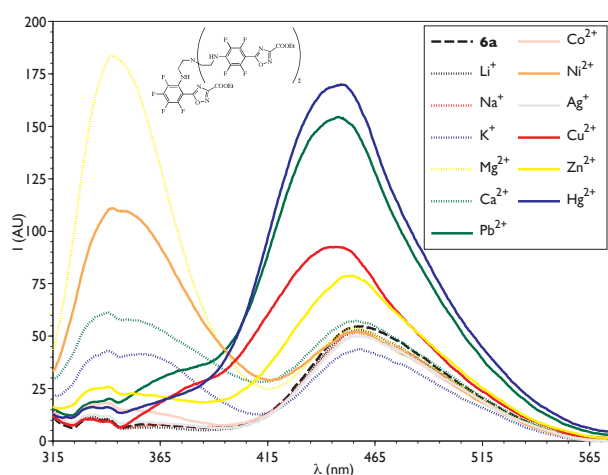


**Figura 24.** Variazioni negli spettri di fluorescenza ( $\lambda_{ex} = 302 \text{ nm}$ ) del composto **5e** ( $2 \mu\text{M}$ ) misurati in  $\text{CH}_3\text{CN}$  dopo aggiunte di  $\text{Pb}^{2+}$ . *Inserto:* Variazione dell'intensità della fluorescenza a 450 nm e *fitting* della curva di titolazione.

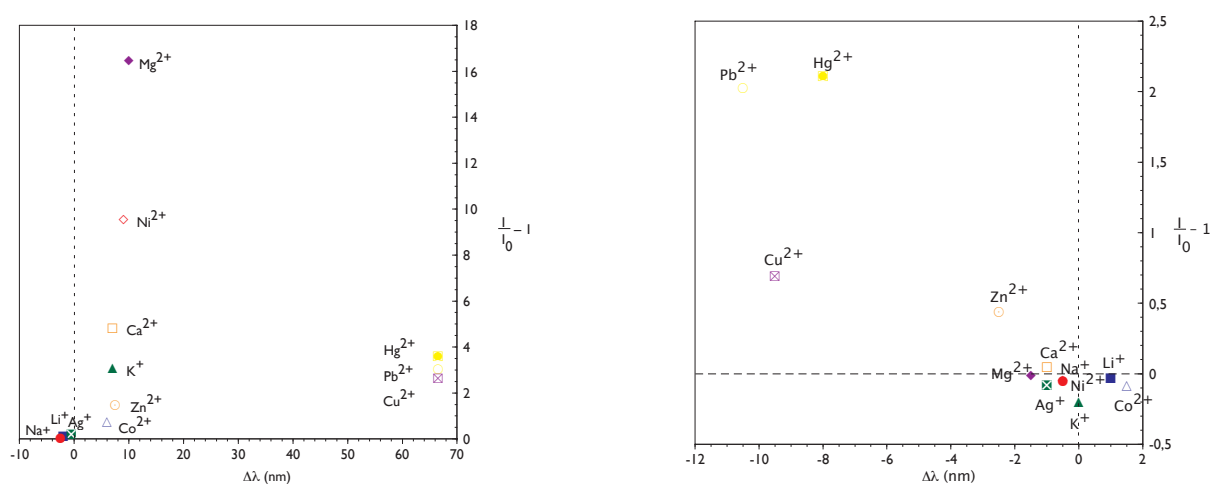


**Figura 25.** Variazioni negli spettri di fluorescenza ( $\lambda_{ex} = 302 \text{ nm}$ ) del composto **5e** ( $2 \mu\text{M}$ ) misurati in  $\text{CH}_3\text{CN}$  dopo aggiunte di  $\text{Hg}^{2+}$ . *Inserto:* Variazione dell'intensità della fluorescenza a 450 nm.

Per studiare l'effetto della regiochimica della sostituzione nucleofila del tren sulle proprietà del sensore sono state effettuate misure di assorbimento UV e di emissione in fluorescenza sul composto **6a** (regioisomero di **5a** derivante dalla sostituzione del fluoro in orto rispetto all'anello eterociclico) in presenza di diversi cationi metallici. Nessun effetto significativo è stato osservato negli spettri UV, mentre la presenza dei metalli modifica gli spettri di fluorescenza in modo del tutto diverso rispetto al composto **5a**. In particolare si è osservato un singolare comportamento raziometrico, con un elevato *enhancement factor* per il catione  $Mg^{2+}$  (figure 26 e 27).



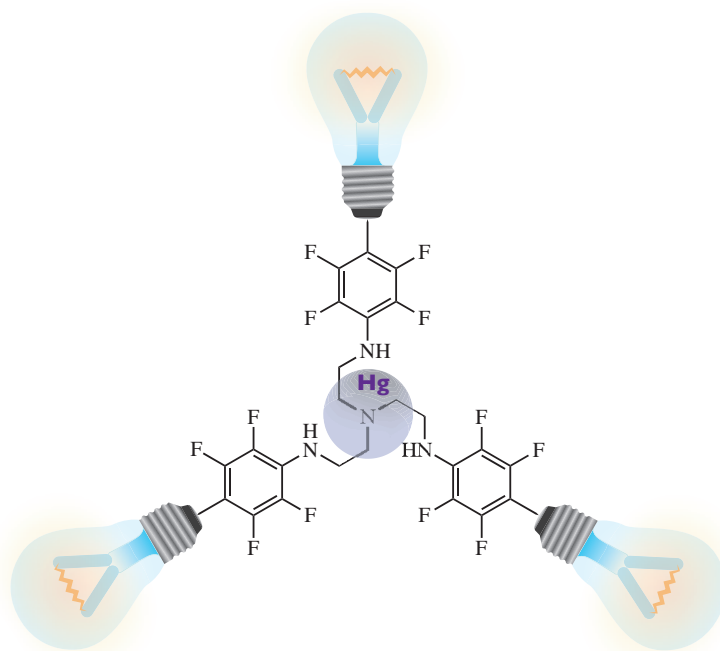
**Figura 26.** Spettri di fluorescenza del composto **6a** ( $1 \mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) e in presenza di vari metalli (10 equiv.) con una lunghezza d'onda di eccitazione di 305 nm.



**Figura 27.** Spostamenti dei massimi di emissione di **6a** con i metalli in funzione delle variazioni di intensità rispetto al massimo a 334 nm (*a sinistra*) e a 457 nm (*a destra*) dello spettro di **6a** senza metalli.

## CONCLUSIONI

È stato progettato e sintetizzato in pochi passaggi e con alte rese un nuovo sensore a base di tren che ha mostrato una buona selettività verso il  $\text{Hg}^{2+}$ . Il meccanismo di funzionamento di questo nuovo sensore chimico, contenente per la prima volta come luminoforo un anello 1,2,4-ossadiazolico, si basa sull'inibizione del trasferimento elettronico fotoindotto dal tren all'ossadiazolo in seguito alla coordinazione dello ione metallico con una stechiometria 1:1. L'attività del sensore è stata inoltre studiata in miscele acqua/solvente organico. Sono attualmente in corso studi volti allo sviluppo di nanoparticelle di silice funzionalizzate per il *sensing* del mercurio. Lo studio preliminare dell'effetto della sostituzione sul fluoroforo mette comunque in luce che la capacità coordinativa degli atomi di azoto tripodali del tren non sembra essere influenzata dal legame con il raggruppamento fluoroarilico elettron-attrattore e che in generale tali sistemi sono selettivi per  $\text{Hg}^{2+}$ . Ciò apre la strada allo sviluppo di nuovi sensori per il mercurio contenenti il nucleo di tren fluoroarilato così facilmente sintetizzabile (figura 28).



.....  
**Figura 28.** Sensori selettivi per  $\text{Hg}^{2+}$ .

## PARTE SPERIMENTALE

### Materiali

I composti **2a**,<sup>25</sup> **4c**,<sup>17</sup> **4d**<sup>26</sup> e **4e**<sup>27</sup> sono stati ottenuti secondo quanto riportato in letteratura.

### Sintesi del composto **2b**

Ad una soluzione 2.0 M di etilammina in metanolo (7 mL, 14 mmol) è stato aggiunto il composto **2a** (500 mg, 3.78 mmol) e la soluzione risultante è stata mantenuta sotto agitazione per 24 h. Quindi la miscela di reazione è stata evaporata a p.r. e il residuo è stato cristallizzato da etere di petrolio ottenendo il composto **2b** (450 mg, 91%).

---

**2b**: p.f. 92.5-93.4 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3476, 3452, 3362, 3319, 1636  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.13 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.58 (br. s., 2H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ), 7.85 (br. s., 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ), 9.77 (br. s., 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{OH}$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 131 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 36.64; H, 6.92; N, 32.04. Sperm.: C, 36.61; H, 6.93; N, 32.10.

### Sintesi dei composti **3a**, **3b**. Procedura generale.

Una soluzione del composto **2a,b** (7.57 mmol) in diclorometano (100 mL), cui sono stati aggiunti cloruro di pentafluorobenzoile (1.25 mL, 8.68 mmol) e piridina (1.25 mL), è stata posta sotto agitazione a t.a. per 1 h. Il solvente è stato evaporato a p.r. e il residuo è stato cristallizzato da acqua fornendo il composto **3** (**3a**: 95%, **3b**: 96%).

---

**3a**: p.f. 176-177 °C (acqua). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3431, 3325, 1757, 1628  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.35 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.38 (s, 2H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 326 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 40.50; H, 2.16; N, 8.59. Sperm.: C, 40.55; H, 2.12; N, 8.64.

**3b**: p.f. 145,5-159,5 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3553, 3523, 3402,3296, 1736, 1693, 1643, 1624  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.19 (dq,  $J = 7.2$ -5.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.09 (br. s., 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.46 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 325 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 40.63; H, 2.48; N, 12.92. Sperim.: C, 40.69; H, 2.41; N, 12.98.

*Sintesi degli ossadiazoli 4a e 4b. Procedura generale.*

Il composto **3a,b** (6.13 mmol) è stato riscaldato a 180 °C per 2 h in tubo chiuso. Il prodotto di reazione è stato sciolto in acetato di etile e cromatografato fornendo il composto **4a,b** (**4a**: 72%, **4b**: 63%).

---

**4a**: p.f. 70-71 °C (etere di petrolio). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1749  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.49 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 308 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 42.87; H, 1.64; N, 9.09. Sperim.: C, 42.90; H, 1.60; N, 9.10.

**4b**: p.f. 83,5-85,5 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3402, 1685  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.8 (p,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.21 (brs, 1H,  $\text{NH}$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 307 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 43.01; H, 1.97; N, 13.68. Sperim.: C, 43.08; H, 1.95; N, 13.73.

*Reazioni dei composti 4 con tren. Procedura generale.*

Ad una soluzione di tris(2-amino-etil)ammina (tren) (25  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol) in DMF anidra (3 mL), sono stati aggiunti  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.138 g, 1 mmol) e il composto **4a-e** (1 mmol), e la sospensione è stata posta sotto agitazione a t.a. per 2 h. La miscela di reazione è stata quindi diluita con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato (200 mL). La fase organica è stata seccata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrata ed evaporata a p.r. Il residuo ottenuto è stato cromatografato fornendo la distribuzione dei prodotti riportata in tabella 1 (pag. 24).



---

**5a:** p.f. 161-163 °C (etanolo). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3379, 1751, 1734, 1655  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.84 (t,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.57-3.63 (m, 6H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.46 (q,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.46 (br. s., 3H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $^1\text{H}$  disaccoppiato, 75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 14.2, 43.1, 54.1, 63.8, 133.9, 134.9 (d,  $J_{\text{C,F}} = 128.5$  Hz), 146.8 (d,  $J_{\text{C,F}} = 261.8$  Hz), 158.3, 163.0, 170.7.  $^{19}\text{F}$ -NMR (283 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 140.4, 162.7. UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\lambda_{\text{max}} = 313$  nm ( $\epsilon = 79100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 1010 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{F}_{12}\text{N}_{10}\text{O}_9$ : C, 46.35; H, 2.99; N, 13.86. Sperim.: C, 46.40; H, 2.90; N, 13.90.

**6a:** p.f. 136-138 °C (etanolo). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3391, 3333, 1745, 1651  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (m, 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.96-3.04 (m, 6H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.71-3.80 (m, 6H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.54-4.63 (m, 6H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.27 (br. s., 2H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ), 8.04 (br. s., 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 1010 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{F}_{12}\text{N}_{10}\text{O}_9$ : C, 46.35; H, 2.99; N, 13.86. Sperim.: C, 46.50; H, 2.80; N, 13.80.

**5b:** p.f. 188-189 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3408, 3302, 1701, 1678, 1647  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 9H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.86 (brs, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.34-3.41 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.57 (brs, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 6.91 (brs, 3H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NHAr}$ ), 9.02 (t,  $J = 5.6$  Hz, 3H,  $\text{NHCO}$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 1007 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{F}_{12}\text{N}_{13}\text{O}_6$ : C, 46.48; H, 3.30; N, 18.07. Sperim.: C, 46.53; H, 3.05; N, 18.60.

**5c:** p.f. 81-84 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1654  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.86 (t,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.63 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.73 (m, 3H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ). GC-MS ( $m/z$ ): 1898 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{51}\text{H}_{15}\text{F}_{37}\text{N}_{10}\text{O}_3$ : C, 32.26; H, 0.80; N, 7.38. Sperim.: C, 32.55; H, 0.95; N, 7.43.

**5d:** p.f. 204-207 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3362, 3318, 1648  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{THF}-d_4$ )  $\delta$ : 3.04 (t,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.75 (q,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 6.13 (br. s., 3H, scambia

con D<sub>2</sub>O, NH), 7.59 (m, 9H, Ar), 8.19 (m, 6H, Ar). GC-MS (m/z): 1022 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>48</sub>H<sub>30</sub>F<sub>12</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.37; H, 2.96; N, 13.69. Sperim.: C, 56.82; H, 2.88; N, 13.77.

**5e**: p.f. 198-201 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3387, 1739, 1651, 1612 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.8 (p, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.21 (brs, 1H, NH). GC-MS (m/z): 1112 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>51</sub>H<sub>36</sub>F<sub>12</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>: C, 55.04; H, 3.26; N, 12.59. Sperim.: C, 55.25; H, 3.46; N, 12.87.

**6e**: p.f. 179-183 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3358, 3298, 1653, 1612 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.90-2.92 (m, 6H, CH<sub>2</sub>N), 3.53-3.62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>NH), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> *o*-Oxa), 3.90 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> *p*-Oxa), 6.87 (bs, 2H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH *p*-Oxa), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar *o*-Oxa), 7.18 (d, J = 9 Hz, 4H, Ar *p*-Oxa), 7.66 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH *o*-Oxa), 7.99-8.02 (m, 6H, Ar). GC-MS (m/z): 1112 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>51</sub>H<sub>36</sub>F<sub>12</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>: C, 55.04; H, 3.26; N, 12.59. Sperim.: C, 55.37; H, 3.29; N, 12.34.

#### Sintesi del composto 7

Ad una soluzione del composto **4a** (0.308 g, 1 mmol) in DMF anidra (3 mL) sono stati aggiunti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.138 g, 1 mmol) e una soluzione 1 M in etanolo di metilammina (1 mL, 1 mmol). La sospensione è stata posta in agitazione a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione è stata quindi diluita con acqua (50 mL) e il precipitato formatosi è stato filtrato e cristallizzato da etanolo dando il composto **7** (0.303 g, 95%).

---

**7**: p.f. 155-156 °C (etanolo). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3373, 1736, 1643 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.12-3.17 (m, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.24 (br. s., 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH). UV (CH<sub>3</sub>CN)  $\lambda_{max}$  = 314 nm ( $\epsilon$  = 30350 M<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>). GC-MS (m/z): 319 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 45.15; H, 2.84; N, 13.16. Sperim.: C, 45.20; H, 2.80; N, 13.20.

Sono state preparate soluzioni madre 0.01 M in CH<sub>3</sub>CN o H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN. Tutte le misure di fluorescenza sono state effettuate con ampiezze delle fenditure di eccitazione e di emissione di 3 nm. Le lunghezze d'onda di eccitazione impiegate corrispondono ai massimi di assorbimento per ciascun composto.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DEL CAPITOLO

1. Demchenko, A.P., *Introduction to Fluorescence Sensing*, Springer, 2009.
2. Thevenot, D.R.; Toth, K.; Durst, R.A.; Wilson, G.S., *Pure Appl. Chem.* 1999, 71, 2333.
3. Cooper, M.A., *Anal. Bioanal. Chem.* 2003, 377, 834.
4. Palecek, E.; Fojta, M.; Jelen, F., *Bioelectrochemistry* 2002, 56, 85.
5. Lakowicz, J.R., *Principles of fluorescence spectroscopy*, Kluwer, New York, 1999.
6. Badugu, R.; Lakowicz, J.R.; Geddes, C.D., *J. Fluoresc.* 2003, 13, 371.
7. Kfoury, M.; Marinov, O.; Quevedo, P.; Faramarzpour, N.; Shirani, S.; Liu, L.W.C.; Fang, Q.; Deen, M.J., *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 2008, 14, 226.
8. De Silva, A.P.; Gunaratne, H.Q.N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A.J.M.; McCoy, C.P.; Rademacher, J.T.; Rice, T.E., *Chem. Rev.* 1997, 97, 1515.
9. a) Weller, A., *Pure Appl. Chem.* 1968, 16, 115;  
b) Rehm, D.; Weller, A., *Isr. J. Chem.* 1970, 8, 259.
10. a) Czarnik, A.W. in *Fluorescent Chemosensors for Ion and Molecule Recognition*, American Chemical Society, Washington DC, 1993;  
b) Valeur, B.; Leray, I., *Coord. Chem. Rev.* 2000, 205, 3;  
c) Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F., *Chem. Rev.* 2003, 103, 4419;  
d) Callan, J.F.; De Silva, A.P.; Magri, D.C., *Tetrahedron* 2005, 61, 8551;  
e) Basabe-Desmonts, L.; Reinhoudt, D.N.; Crego-Calama, M., *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 993.
11. Per una recensione su questo argomento vedasi:  
Nolan, E.M.; Lippard, S.J., *Chem. Rev.* 2008, 108, 3443.
12. Boening, D.W., *Chemosphere* 2000, 40, 1335.
13. Ad esempio vedasi:  
a) Ono, A.; Togashi, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4300;  
b) Moon, S.-Y.; Youn, N. J.; Park, S. M.; Chang, S.-K., *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2394;  
c) Thi, M.-H. Ha.; Penhoat, M.; Michelet, V.; Leray, I., *Org. Lett.* 2007, 9, 1133;

- d) Praveen, L.; Ganga, V.B.; Thirumalai, R.; Sreeja, T.; Reddy, M.L.P.; Varma, R.L., *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6277;
- e) Wanichacheva, N.; Siriprumpoonthum, M.; Kamkaew, A.; Grudpan, K., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1783;
- f) Wan, Y.; Niu, W.; Behof, W.J.; Wang, Y.; Boyle, P.; Gorman, C.B., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4293.
14. Ad esempio vedasi:
- a) Avirah, R.R.; Jyothish, K.; Ramaiah, D., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 121;
- b) Yoon, S.; Miller, E.W.; He, Q.; Do, P.H.; Chang, C.J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6658;
- c) Shiraishi, Y.; Maehara, H.; Ishizumi, K.; Hirai, T., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3125;
- d) Shiraishi, Y.; Sumiya, S.; Kohno, Y.; Hirai, T., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8571;
- e) Chen, X.; Nam, S.-W.; Jou, M.J.; Kim, Y.; Kim, S.-J.; Park, S.; Yoon, J., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5235;
- f) Bhalla, V.; Tejpal, R.; Kumar, M.; Kumar Puri, R.; Mahajan, R.K., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2649;
- g) Fan, J.; Guo, K.; Peng, X.; Du, J.; Wang, J.; Sun, S.; Li, H., *Sens. Actuators B* **2009**, *142*, 191.
15. a) Blackman, A. G., *Polyhedron* **2005**, *24*, 1;
- b) Fabbrizzi, L.; Francese, G.; Licchelli, M.; Perotti, A.; Taglietti, A., *Chem. Commun.* **1997**, 581;
- c) Xie, H.; Yi, S.; Yang, X.; Wu, S., *New J. Chem.* **1999**, *23*, 1105;
- d) Tobey, S.L.; Anslyn, E.V., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14807;
- e) Othman, A.B.; Lee, J.W.; Huh, Y.-D.; Abidi, R.; Kim, J.S.; Vicens, J., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10793.
16. a) Yoon, J.; Ohler, N.E.; Vance, D.H.; Aumiller, W.D.; Czarnik, A.W., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3845;
- b) Chen, Q.Y.; Chen, C.F., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 165;
- c) Othman, A.B.; Lee, J.W.; Wu, J.-S.; Kim, J.S.; Abidi, R.; Thuéry, P.; Strub, J.M.; Dorsselaer, A.V.; Vicens, J., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7634;
- d) Lee, M.H.; Wu, J.S.; Lee, J.W.; Jung, J.H.; Kim, J.S., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2501;
- e) Lee, M.H.; Lee, S.J.; Jung, J.H.; Lima, H.; Kim, J.S., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12087.
17. Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Vivona, N., *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601.
18. Per una recensione su reattività e applicazioni degli 1,2,4-ossadiazoli vedasi: Pace, A.; Pierro, P., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337.
19. Ad esempio vedasi:
- a) Buscemi, S.; Pace, A.; Frenna, V.; Vivona, N., *Heterocycles* **2002**, *57*, 811;
- b) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Giorgi, G.; Mazzanti, A.; Spinelli, D., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8106.

20. a) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pibiri, I.; Vivona, N., *Heterocycles* **2004**, *63*, 1619;  
b) Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Malpezzi, L., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4108;  
c) Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Caronna, T., *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 165.
21. a) Buscemi, S.; Pace, A.; Calabrese, R.; Vivona, N.; Metrangolo, P., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5865;  
b) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pibiri, I.; Vivona, N., *Heterocycles* **2004**, *63*, 1619;  
c) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8792;  
d) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pierro, P.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 119.
22. a) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pappalardo, S.; Garozzo, D.; Pilati, T.; Gattuso, G.; Pappalardo, A.; Pisagatti, I.; Parisi, M.F., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9049;  
b) Mandracchia, D.; Palumbo Piccionello, A.; Pitarresi, G.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G., *Macromol. Biosci.* **2007**, *7*, 836;  
c) Pitarresi, G.; Palumbo Piccionello, A.; Calabrese, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G., *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1096.
23. Le costanti di associazione sono state calcolate utilizzando il codice di calcolo SPANA (Spectrum Analyses Program) versione 2.03:  
Kuroda, Y., *SPANNA*, Department of Polymer Science Kyoto Institute of Technology Matsugasaki, Sakyo, Kyoto, Japan, **2005**.
24. Benesi, H.A.; Hildebrand, J.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703.
25. Branco, P.S.; Prabhakar, S.; Lobo, A.M.; Williams, D.J., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6335.
26. Critchley, J.P.; Pippet, J.S., *J. Fluorine Chem.* **1973**, *2*, 137.
27. Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Lanza, C.Z.; Spinelli, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 974.

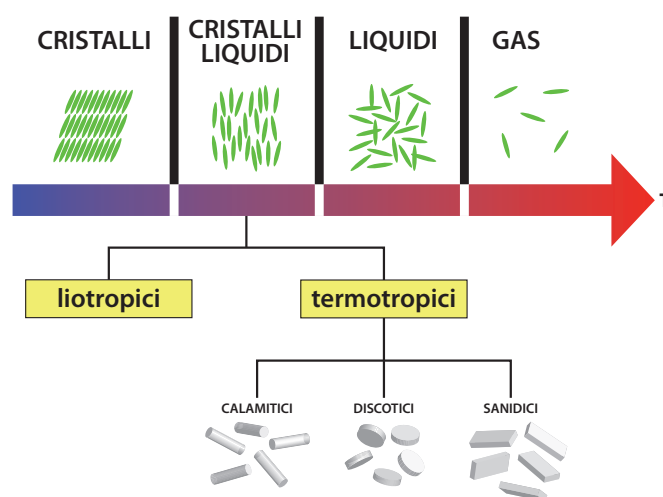


## 2 CRISTALLI LIQUIDI

### INTRODUZIONE

Generalità<sup>1</sup>

I cristalli liquidi sono fluidi anisotropi parzialmente ordinati che dal punto di vista termodinamico si possono collocare fra i cristalli, con il loro ordine spaziale tridimensionale, e i liquidi con il loro comportamento isotropico. Sono stati scoperti nel 1888 dal botanico austriaco Friedrich Reinitzer che per primo osservò la presenza di due punti di fusione negli acetati e benzoati di colesterile insieme ai tipici fenomeni di diffrazione e di riflessione selettiva delle fasi colesteriche. Il termine *cristallo liquido*, in tedesco *flüssiger Kristall* venne coniato un anno dopo da Otto Lehmann, uno specialista di microscopia in luce polarizzata della scuola di Hertz di Karlsruhe. I materiali cristallo-liquidi sono generalmente suddivisi in due categorie (figura 1): mesofasi termotropiche e liotropiche dove il termine *mesofase* deriva dalla parola greca *ἐν μέσῳ* = *al centro* per indicare che le proprietà di queste fasi si trovano fra quelle dei cristalli e dei liquidi. Le mesofasi termotropiche si ottengono in seguito a variazioni di temperatura mentre quelle liotropiche, che si formano in presenza di un opportuno solvente (isotropico), dipendono anche dalla concentrazione.



.....  
**Figura 1.** I cristalli liquidi come fasi della materia.

Le mesofasi liotropiche sono sempre miscele mentre la maggior parte di quelle termotropiche è costituita da singoli composti. I materiali che manifestano entrambe le mesofasi sono detti anfotropici. Le mesofasi che si ottengono sia per riscaldamento della fase cristallina che per raffreddamento della fase liquida vengono dette enantiotropiche mentre quelle che si ottengono solo per raffreddamento monotropiche. I cristalli liquidi termotropici sono di solito ulteriormente classificati in funzione della forma delle molecole costituenti in calamitici (a forma di asta), discotici (a forma discoide) e sanidici (a forma di mattoni o listelli) (figura 1). Una tipica caratteristica strutturale dei mesogeni calamitici è quella di possedere un nucleo rigido, spesso contenente fenili o bifenili e due gruppi terminali flessibili, spesso catene alchiliche o alcossiliche. Le mesofasi calamitiche possono essere classificate anche in funzione dell'ordine strutturale supramolecolare in nematiche e smectiche. Nelle meno ordinate mesofasi nematiche (N) (da *νήμα* = filamento) le molecole si orientano in modo che il loro asse maggiore si trovi più o meno parallelo ad una direzione particolare che viene detta direttrice. Le mesofasi smectiche (Sm) (da *σμηκτικως* = lavato, per indicare la consistenza simile al sapone) presentano, oltre all'ordine direzionale delle nematiche, anche un ordine posizionale essendo organizzate in strati o piani. Sono possibili diverse combinazioni di ordine direzionale e di strato che danno luogo a differenti fasi smectiche. Nei mesogeni discotici sei gruppi terminali flessibili sono solitamente legati ad un nucleo discoide rigido. Anche in questo caso si possono avere mesofasi nematiche e fasi più ordinate, dette colonnari, corrispondenti alle smectiche calamitiche. Sono possibili transizioni reversibili fra le varie mesofasi e fra queste e le fasi cristallina e isotropica. In generale le transizioni verso la fase isotropica vengono dette *clearing point* in relazione all'aspetto generalmente limpido delle fasi liquide, mentre si parla di *melting point* per le transizioni da fasi cristalline a mesofasi.

I cristalli liquidi come fluidi anisotropi possiedono la combinazione unica di flusso e ordine molecolare che conferisce loro interessanti proprietà ottiche, dielettri-



che e viscoelastiche. Le meno ordinate, più fluide e meno viscoso mesofasi nematiche sono le più comuni e quelle impiegate generalmente per la costruzione degli schermi a cristalli liquidi (LCD). Tuttavia per migliorare caratteristiche quali velocità di risposta, contrasto e risoluzione sono stati impiegati cristalli liquidi smectici chirali, chiamati anche cristalli liquidi ferroelettrici nella produzione di schermi per macchine fotografiche o comunque di piccole dimensioni. In generale per le applicazioni pratiche è necessario disporre di materiali piuttosto simili nelle caratteristiche di base, ma con una ampia varietà di proprietà fisiche, sia quelle essenziali come punti di fusione, temperature di transizione e morfologia delle mesofasi, sia importanti proprietà come le anisotropie dielettrica e ottica o le proprietà viscoelastiche. Poiché tutte queste proprietà dipendono in ultima analisi dalla struttura molecolare, si comprende come la loro ottimizzazione sia un difficile compito di progettazione molecolare e di sintesi.<sup>2</sup>

#### *Cristalli liquidi bent-core o banana-shaped fluorurati*

La struttura generica dei composti organici con potenziali caratteristiche cristallo-liquide calamitiche può essere indicata come A–B–C dove A e C sono catene terminali flessibili (che contengono frequentemente una funzione polare oppure un centro chirale) e B rappresenta un nucleo rigido polarizzabile (che spesso è costituito da uno o più anelli aromatici Ar, Ar' legati da gruppi Z come COO, CH=N, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, etc.: Ar–Z–Ar'). Tale struttura può possedere proprietà mesogeniche in funzione di numerosi fattori, dei quali i più importanti sono la forma lineare della molecola insieme alla forza e alla posizione dei gruppi polari, l'eventuale presenza di un centro chirale e le interazioni molecolari come quelle dipolo-dipolo o i legami a idrogeno.<sup>3</sup>

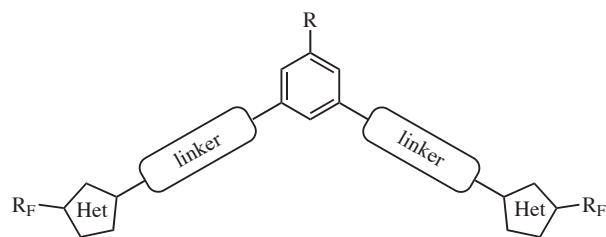
L'introduzione del fluoro nella struttura di questi composti permette la creazione di materiali nematici e smectici ad alto valore tecnologico. I primi derivano principalmente dalla presenza del fluoro nel nucleo rigido. Variando opportunamente la posizione di tali fluorosostituenti si possono ottenere le anisotropie dielettriche richieste per i dispositivi commerciali. Inoltre la generalità di questi materiali possiede,

grazie alla presenza del fluoro, le caratteristiche richieste dall'industria elettronica: stabilità ottica e chimica, ampi intervalli termici di esistenza delle fasi mesomorfe, bassi punti di fusione, viscosità e conducibilità. I materiali ferroelettrici smectogeni possiedono generalmente molecole perfluorate.<sup>4</sup>

La presenza di un nucleo B con determinate caratteristiche strutturali, ad esempio un anello benzenico 1,3-disostituito,<sup>5</sup> o un eterociclo pentatomico 2,5-disostituito<sup>6</sup> porta alla formazione di strutture a nucleo piegato (*bent-core*), dalla caratteristica forma a banana, che possono dare luogo, con le possibili configurazioni steriche, a modificazioni smectiche così singolari da costituire in pratica una categoria a parte di cristalli liquidi. Le caratteristiche peculiari di questi materiali non si fermano al dato strutturale, ma interessano la comparsa di nuove proprietà macroscopiche aventi importanti ricadute in campo applicativo (ad esempio proprietà ferro- o antiferroelettriche) . Questa classe di composti viene solitamente classificata in funzione del numero di anelli del nucleo.<sup>5</sup>

Poiché ad oggi non sembrano essere stati riportati esempi di strutture *bent-core* recanti unità terminali perfluoroalchiliche, sono state sintetizzate molecole eterocicliche fluorurate a struttura *banana-shaped* con potenziali proprietà cristallo-liquide e di fluorescenza che le rendono candidate anche alla realizzazione di ETM per OLED (figura 2).

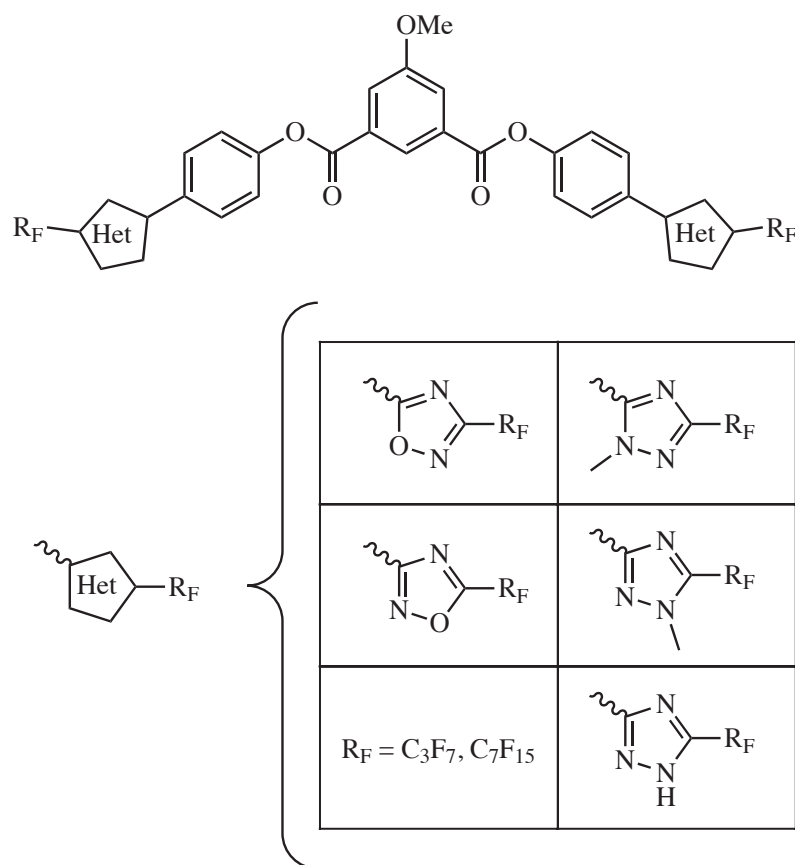
Come esempio di composti eterociclici fluorurati con proprietà cristallo-liquide è riportata la sintesi di sali fluorurati, ioduri e trifluorometansolfonati a partire da 1,2,4-ossadiazolipiridine perfluoroalchilate. Le proprietà termotropiche di questi composti, studiate mediante varie tecniche, suggeriscono interessanti applicazioni in optoelettronica.<sup>7</sup> La presenza dell'1,2,4-ossadiazolo si è rivelata interessante per l'ottenimento di materiali con proprietà antiferromagnetiche.<sup>8</sup>



.....  
**Figura 2.** Modello di molecola *banana-shaped*.

### RISULTATI SPERIMENTALI E DISCUSSIONE

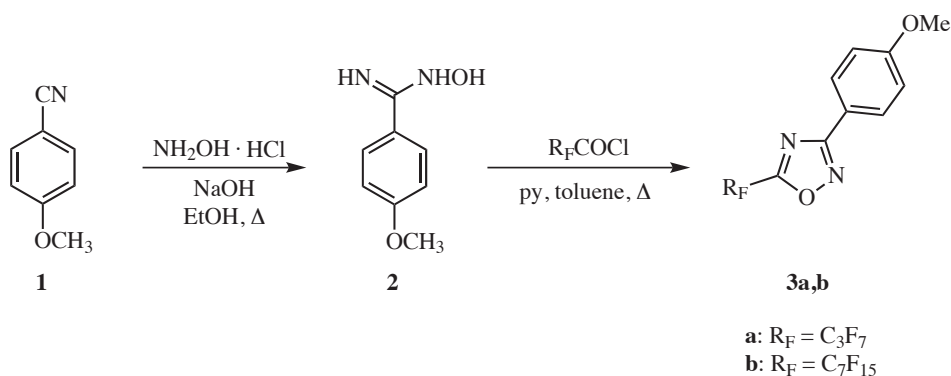
Nel presente lavoro si discute la sintesi e caratterizzazione chimico-fisica di molecole con la struttura generale *banana-shaped* riportata in figura 3, di cui si sono studiate le proprietà mesogeniche al variare del tipo di eterociclo e della lunghezza della catena perfluoroalchilica.



.....  
**Figura 3.** Schema generale dei composti sintetizzati.

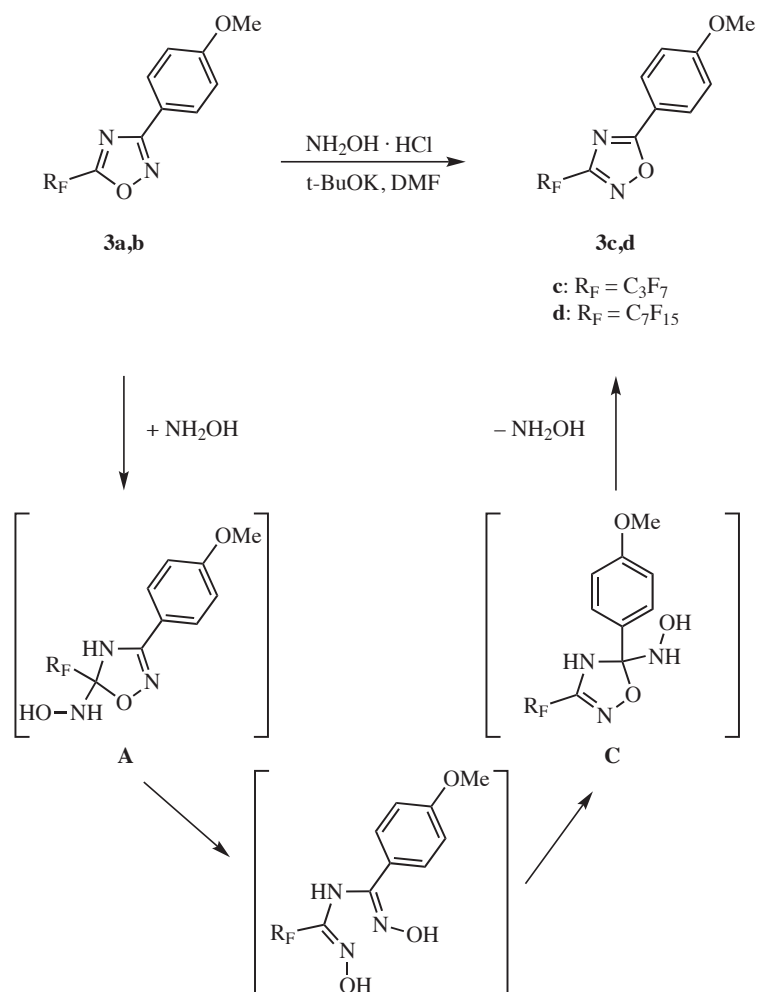
Sintesi degli 1,2,4-ossadiazoli.

L'1,2,4-ossadiazolo **3a** è stato sintetizzato con una procedura simile a quella riportata in letteratura<sup>9</sup> per l'analogo ossadiazolo pentadecafluoroalchilato **3b** trattando l'ammidossima **2** con cloruro di eptafluorobutirile in presenza di piridina in toluene a refluxo. L'ammidossima **2** è stata sintetizzata secondo quanto riportato in letteratura<sup>10</sup> per trattamento dell'anisonitrile **1** con idrossilammina in etanolo a refluxo (schema 1).



.....  
**Schema 1.** Sintesi degli ossadiazoli **3a,b**.

Gli ossadiazoli **3c** e **3d** sono stati ottenuti per trattamento con idrossilammina, generata *in situ* per reazione fra il suo cloridrato e *ter*-butossido di potassio, in DMF, dei corrispondenti isomeri **3a** e **3b** (schema 2). Questo genere di trasposizione degenera di un anello pentatomico per attacco di un nucleofilo bidentato esterno che sostituisce due eteroatomi anulari è stata descritta per il composto **3b**.<sup>9</sup> Il meccanismo proposto della trasposizione è di tipo ANRORC (*Addition of the Nucleophile, Ring-Opening, Ring-Closure*), in cui un nucleofilo esterno attacca l'eterociclo provocandone l'apertura; l'uscita di un gruppo uscente consente la chiusura del nuovo anello con formazione di un nuovo eterociclo.<sup>11</sup> La presenza dei gruppi perfluoroalchilici fortemente elettron-attrattori in posizione 5 è responsabile della elevata reattività dell'anello 1,2,4-ossadiazolico verso reazioni di questo tipo.



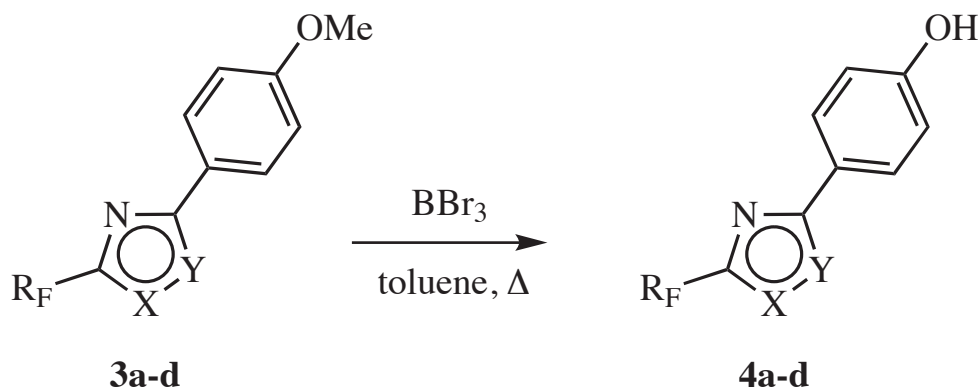
**Schema 2.** Isomerizzazione ANRORC-like degli ossadiazoli **3a,b**.

**Tabella 1.** Rese delle reazioni di isomerizzazione degli ossadiazoli **3**.

Substrato	Prodotto	Resa
<b>3a</b>	<b>3c</b>	56%
<b>3b</b>	<b>3d</b>	70%

### Demetilazione degli ossadiazoli

La demetilazione degli ossadiazoli **3a-d** è stata effettuata mediante trattamento con tribromuro di boro (soluzione 1 M in esano) a riflusso in toluene (schema 3).



- 4a:**  $R_F = C_3F_7$ ,  $X = O$ ,  $Y = N$   
**4b:**  $R_F = C_7F_{15}$ ,  $X = O$ ,  $Y = N$   
**4c:**  $R_F = C_3F_7$ ,  $X = N$ ,  $Y = O$   
**4d:**  $R_F = C_7F_{15}$ ,  $X = N$ ,  $Y = O$

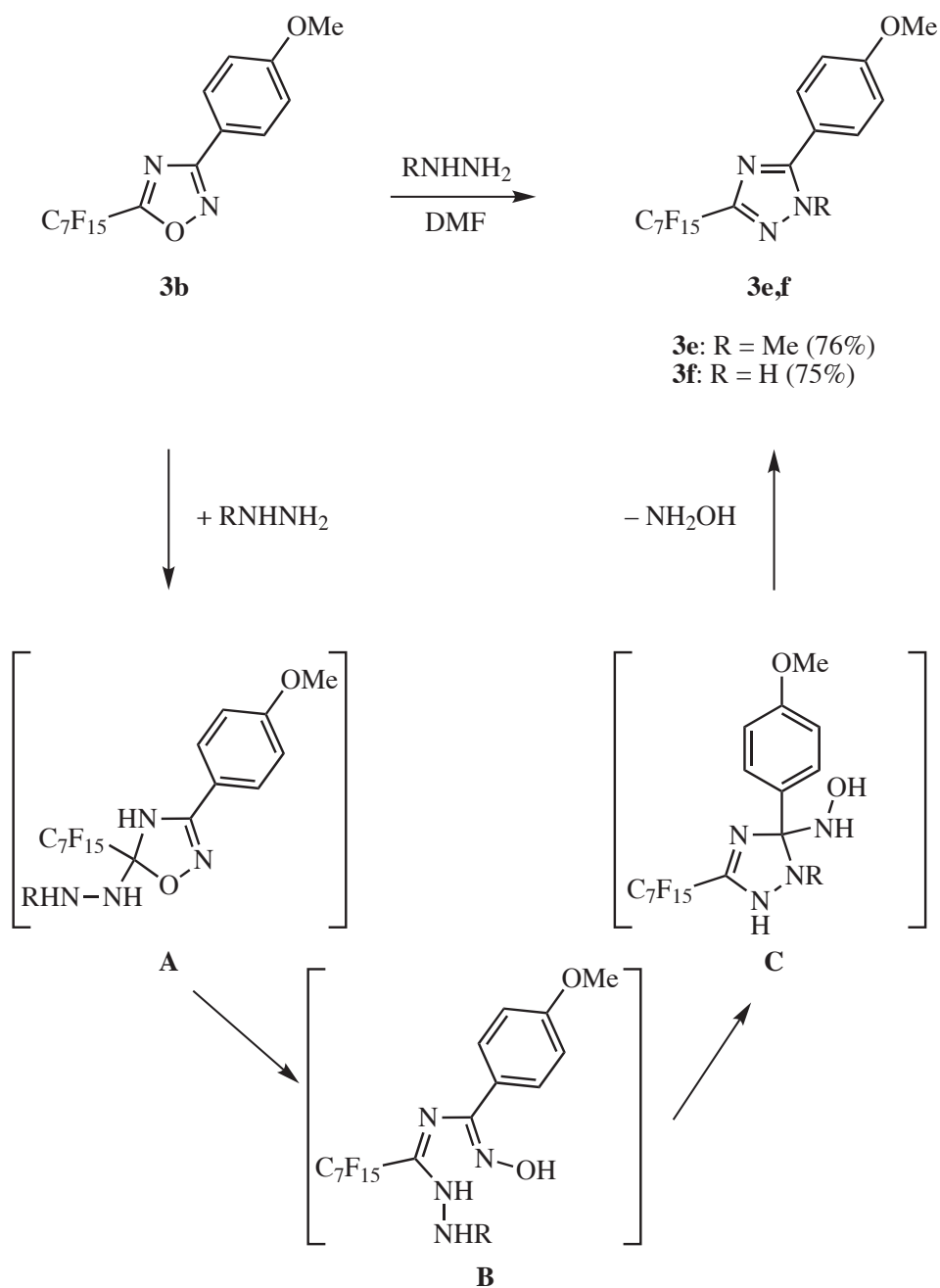
.....  
**Schema 3.** Demetilazione degli ossadiazoli **3a-d**.

**Tabella 2.** Rese delle reazioni di demetilazione degli ossadiazoli **3**.

Substrato	Prodotto	Resa
<b>3a</b>	<b>4a</b>	95%
<b>3b</b>	<b>4b</b>	95%
<b>3c</b>	<b>4c</b>	79%
<b>3d</b>	<b>4d</b>	92%

#### Sintesi degli 1,2,4-triazoli

Gli 1,2,4-triazoli **3e-f** sono stati sintetizzati per idrazinolisi dell'1,2,4-ossadiazolo **3b** sfruttando ancora una volta la reattività di tipo ANROBC discussa prima, ma utilizzando come nucleofilo bidentato idrazina o metilidrazina. Le reazioni sono state condotte, anche in questo caso, in un solvente polare aprotico come la DMF capace di esaltare il carattere nucleofilo del reattivo e minimizzare eventuali reazioni indesiderate di solvolisi degli intermedi aperti (schema 4).

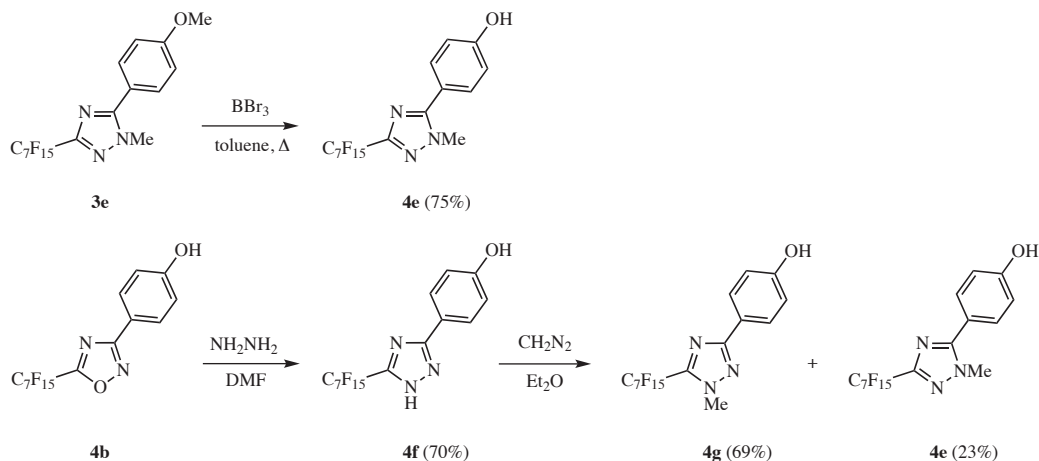


**Schema 4.** Reazioni di idrazinolisi dell'ossadiazolo **3b**.

#### Demetilazione dei triazoli e sintesi del triazolo **4g**

La demetilazione con tribromuro di boro (soluzione 1 M in esano) a refluxo in toluene è stata possibile solo per il metiltriazolo **3e** in quanto il triazolo **3f**, nelle condizioni della reazione, subiva decomposizione. Pertanto, per sintetizzare il triazolo demetilato

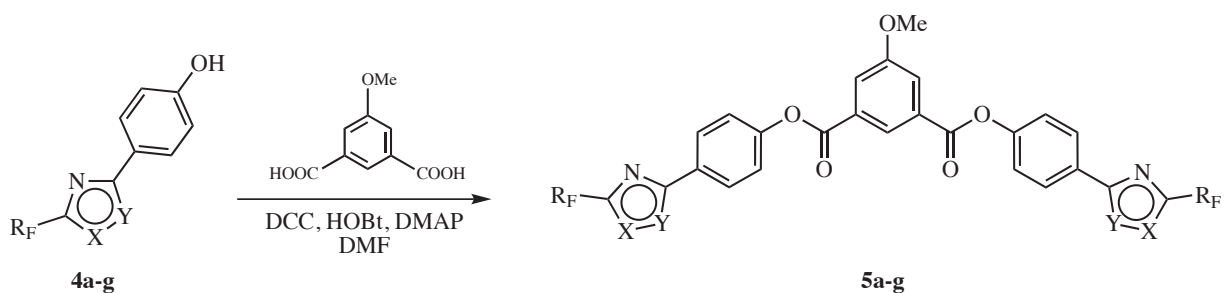
4f si è ricorsi all'idrazinolisi del composto 4b. Infine, per trattamento con diazometano in etere del triazolo 4f così ottenuto, è stato possibile sintetizzare il metiltriazolo 4g (schema 5).



**Schema 5.** Reazioni dei triazoli.

#### Reazioni di esterificazione

La reazione di esterificazione dei fenoli 4 con acido 5-metossitereftalico è stata effettuata utilizzando dicicloesilcarbodiimmide (DCC), 4-dimetilamminopiridina (DMAP) e 1-idrossibenzotriazolo (HOBt) in DMF (schema 6).



- 4a:**  $R_F = C_3F_7$ ,  $X = O$ ,  $Y = N$   
**4b:**  $R_F = C_7F_{15}$ ,  $X = O$ ,  $Y = N$   
**4c:**  $R_F = C_3F_7$ ,  $X = N$ ,  $Y = O$   
**4d:**  $R_F = C_7F_{15}$ ,  $X = N$ ,  $Y = O$   
**4e:**  $R_F = C_7F_{15}$ ,  $X = N$ ,  $Y = NMe$   
**4f:**  $R_F = C_7F_{15}$ ,  $X = NH$ ,  $Y = N$   
**4g:**  $R_F = C_7F_{15}$ ,  $X = NMe$ ,  $Y = N$

**Schema 6.** Esterificazione dei composti 4.

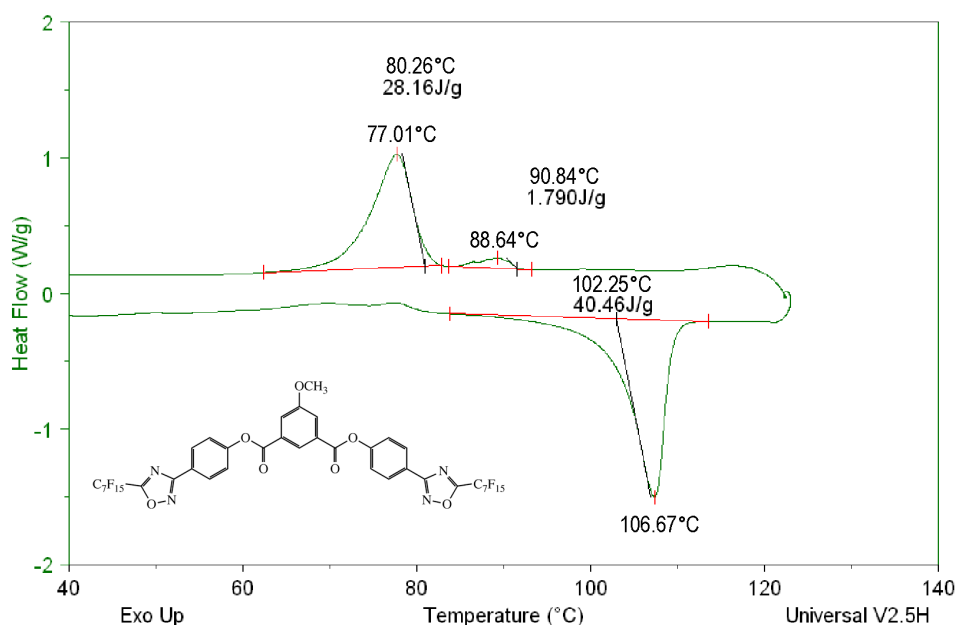


**Tabella 3.** Rese delle esterificazioni dei composti 4.

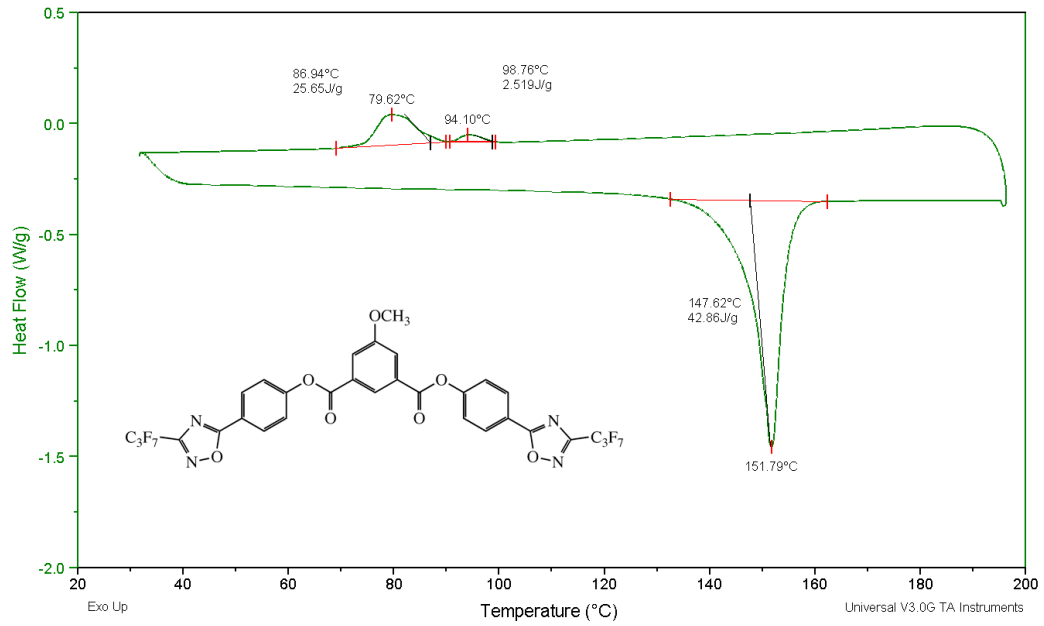
Substrato	Prodotto	Resa	Substrato recuperato
4a	5a	68%	7%
4b	5b	81%	11%
4c	5c	62%	
4d	5d	57%	
4e	5e	61%	
4f	5f	29%	
4g	5g	29%	

### Misure di DSC

I composti ottenuti sono stati studiati tramite DSC. In particolare è stata evidenziata la presenza di mesofasi per i composti **5b** e **5c** (figure 4 e 5), mentre per il composto **5a** è stata evidenziata la presenza di una transizione vetrosa (figura 6). Per il derivato triazolico **5g** è stato messo in evidenza un comportamento non mesogenico (figura 7). Sfortunatamente, i composti **5d-f**, in seguito al primo ciclo di riscaldamento, subiscono decomposizione. In tabella 4 sono riportati i parametri termodinamici determinati dai termogrammi DSC.

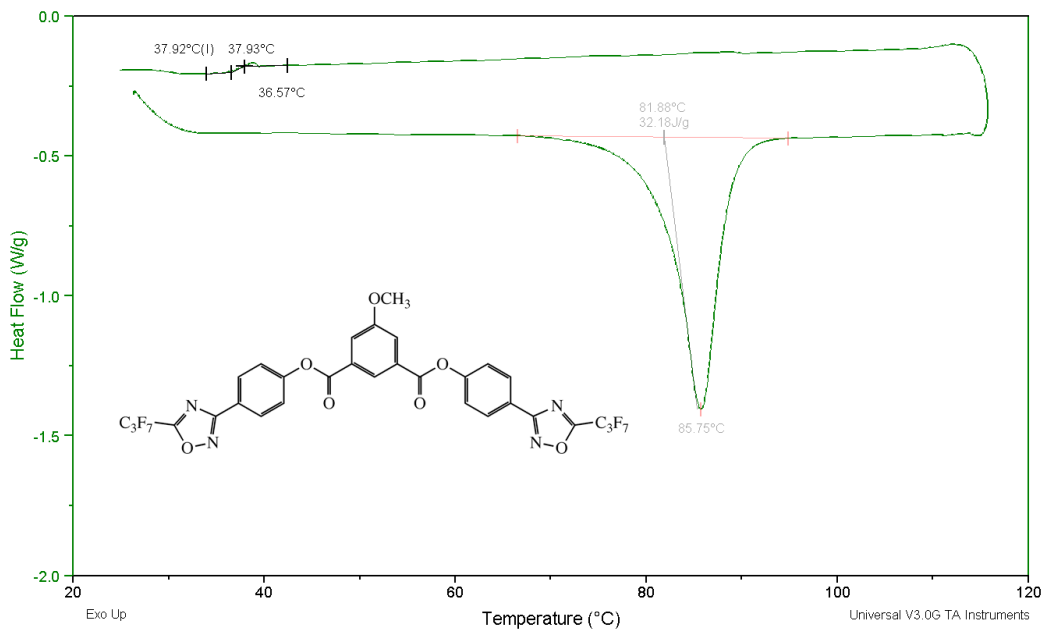


**Figura 4.** Termogramma DSC del composto **5b** con una velocità di riscaldamento di 10 °C/min.



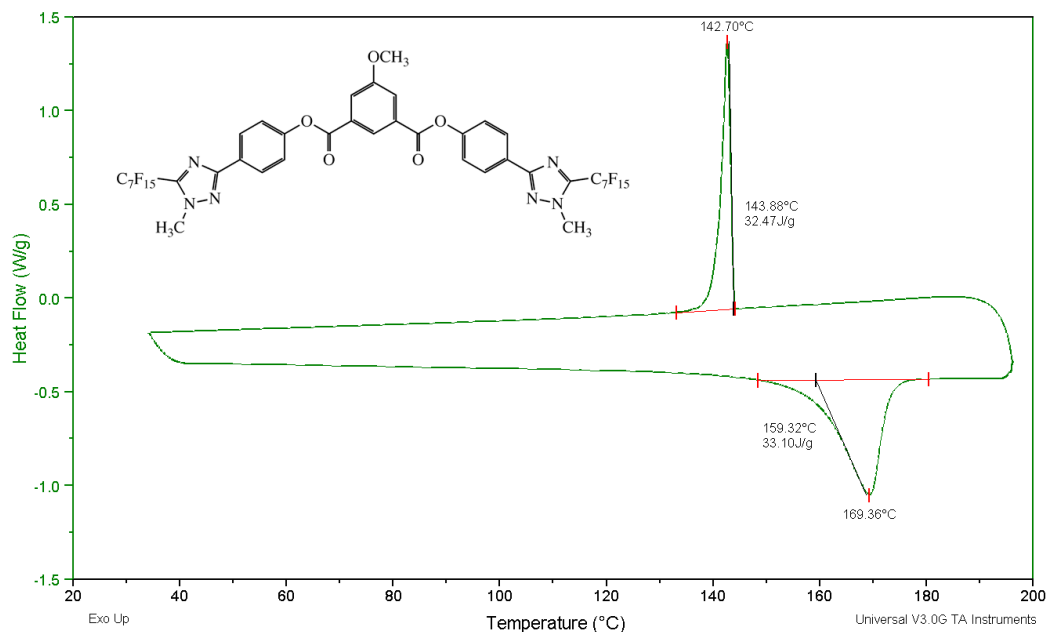
.....

**Figura 5.** Termogramma DSC del composto 5c con una velocità di riscaldamento di 10 °C/min.



.....

**Figura 6.** Termogramma DSC del composto 5a con una velocità di riscaldamento di 10 °C/min.

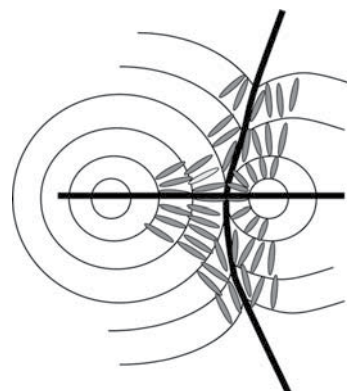
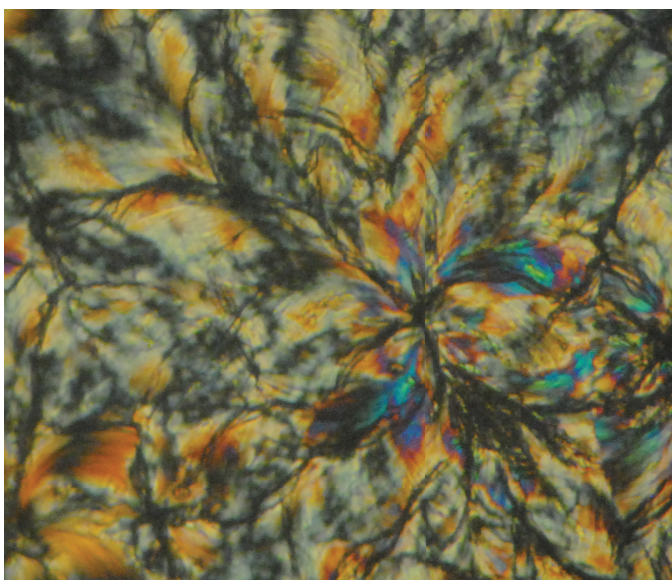


**Figura 7.** Termogramma DSC del composto **5g** con una velocità di riscaldamento di 10 °C/min.

**Tabella 4.** Parametri termodinamici delle transizioni di fase dei composti **5**. Le temperature *t* sono riportate in °C, i  $\Delta H$  in  $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , i  $\Delta S$  in  $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ .

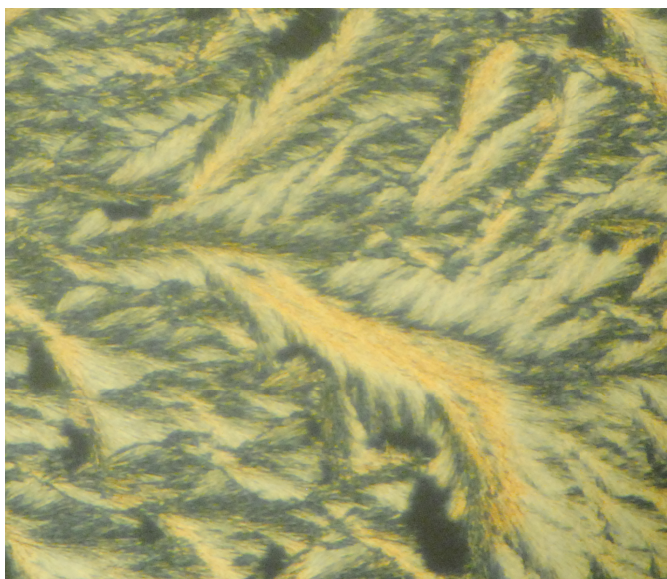
Composto	Cr $\xrightleftharpoons[t(-\Delta H, -\Delta S)]{t(\Delta H, \Delta S)}$ M $\xrightleftharpoons[t(-\Delta H, -\Delta S)]{t(\Delta H, \Delta S)}$ I
<b>5b</b>	Cr $\xrightleftharpoons[80.3(28.2, 79.8)]{102.2(40.5, 107.9)}$ M $\xrightleftharpoons[90.8(1.8, 4.9)]{}$ I
<b>5c</b>	Cr $\xrightleftharpoons[86.9(21.0, 58.5)]{147.6(35.2, 83.6)}$ M $\xrightleftharpoons[98.8(2.1, 5.6)]{}$ I
<b>5a</b>	Cr $\xrightleftharpoons[37.9]{81.9(26.4, 74.4)}$ Glass $\xrightleftharpoons{}$ I
<b>5g</b>	Cr $\xrightleftharpoons[143.9(40.5, 97.1)]{159.3(41.3, 95.4)}$ I

I composti **5b** e **5c** sono stati studiati seguendo le transizioni di fase al microscopio ottico in luce polarizzata. Nelle figure 8 e 9 sono riportate le *texture* corrispondenti alle transizioni  $I \rightarrow M$  per i due prodotti. Per il composto **5b**, da un confronto con immagini POM riportate in letteratura, in via preliminare, si può assegnare alla mesofase M una struttura di tipo smectico A (SmA). Si osservi, infatti, a destra della figura 8, la rappresentazione schematica di una tipica disposizione a cicloidi di Dupin di una fase SmA, che contiene una coppia di coniche focali.<sup>1</sup> La presenza di un'analogia *texture* nel campione di **5b** esaminato, con evidenti direttrici ortogonali (si osservi ad esempio la zona al centro dell'immagine), porterebbe a confortare l'assegnazione della struttura smectica.



.....  
**Figura 8.** Immagine POM del composto **5b** a 85 °C durante il raffreddamento.

Per il composto **5c** l'assegnazione del tipo di mesofase non può essere al momento effettuata in mancanza di riscontri dai dati di letteratura per *texture* analoghe.



.....  
**Figura 9.** Immagine POM del composto 5c a 95 °C durante il raffreddamento.

## **CONCLUSIONI**

In conclusione, è stata sintetizzata e caratterizzata una nuova famiglia di cristalli liquidi *five-ring banana-shaped* contenenti due anelli 1,2,4-ossadiazolici sostituiti con catene perfluoroalchiliche evidenziando, indipendentemente dalla lunghezza della catena, la presenza di mesofasi e, nel caso delle catene più corte, la possibilità di ottenere vetri organici modificando la posizione dei sostituenti sull'anello eterociclico. Al fine di confermare o assegnare la natura delle mesofasi si prevede di sottoporre i campioni ottenuti a ulteriori indagini strutturali.

È necessario completare lo studio con la sintesi di composti analoghi recanti differenti anelli eterociclici e con l'analisi delle loro eventuali proprietà mesogeniche e di sottoporre i composti cristallo-liquidi ottenuti a ulteriori caratterizzazioni di tipo applicativo.

## PARTE SPERIMENTALE

### Materiali

I composti **2**,<sup>10</sup> **3b**<sup>9</sup> e **3d**<sup>9</sup> sono stati ottenuti secondo quanto riportato in letteratura.

### Sintesi dell'ossadiazolo **3a**

Una sospensione del composto **2** (2 g, 12.04 mmol) in toluene (100 mL), cui sono stati aggiunti piridina (1.1 mL, 13.6 mmol) e cloruro di eptafluorobutirrile (2 mL, 13.39 mmol), è stata posta a riflusso per 2 h. Il residuo, ottenuto dopo la rimozione del solvente a p.r., è stato cromatografato fornendo il composto **3a** (1.74 g, 42%).

---

**3a**: p.f. 59.5-60.0 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1614, 1576  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar), 8.1 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 344 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 41.88; H, 2.05; N, 8.14. Sperim.: C, 41.93; H, 2.01; N, 8.32.

### Sintesi dell'ossadiazolo **3c**

Ad una soluzione di idrossilammina cloridrato (1.11 g, 16 mmol) in DMF anidra (5 mL) sono stati aggiunti *ter*-butilato di potassio (1.80 g, 16 mmol) e il composto **3a** (918 mg, 2.67 mmol). La sospensione ottenuta è stata posta ad agitare a t.a. per 72 h. Quindi, dopo allontanamento del solvente a p.r, la miscela di reazione è stata trattata con acqua ed estratta con acetato di etile. La frazione organica è stata disidratata su solfato di sodio e filtrata. Il filtrato è stato cromatografato ottenendo il composto **3c** (510 mg, 56%).

---

**3c**: p.f. 47-50 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1612, 1585, 1562  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 8.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 344 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 41.88; H, 2.05; N, 8.14. Sperim.: C, 41.87; H, 1.97; N, 8.18.

### Demetilazione dei composti **3**. Procedura generale

Una soluzione del composto **3** (2 mmol) in toluene (20 mL), cui è stato aggiunto tri-bromuro di boro (10 mL di soluzione 1 M in esano, 10 mmol), è stata messa a ricadere per 2 h. Quindi è stata addizionata acqua alla miscela di reazione (10 mL) e il toluene è stato allontanato a p.r. La sospensione acquosa è stata estratta con acetato e la fase organica, dopo disidratazione su solfato di sodio, è stata cromatografata ottenendo il composto **4** (tabella 1, pag. 53).

---

**4a**: p.f. 76.5-77.0 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3354, 3196, 1614, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.58 (s, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 6.96 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 2H, Ar), 8.04 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 2H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 330 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 40.02; H, 1.53; N, 8.48. Sperim.: C, 40.11; H, 1.58; N, 8.52.

**4b**: p.f. 122.1 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3416, 3285, 3200, 1616, 1587  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.85 (d,  $J = 11$  Hz, H, Ar), 7.78 (d,  $J = 11$  Hz, H, Ar), 10.3 (s, H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH). GC-MS ( $m/z$ ): 530 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{15}\text{H}_5\text{F}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 33.98; H, 0.95; N, 5.28. Sperim.: C, 34.02; H, 1.03; N, 5.44.

**4c**: p.f. 60-66 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3300, 1612, 1593, 1572  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.70 (bs, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 330 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 40.02; H, 1.53; N, 8.48. Sperim.: C, 40.05; H, 1.62; N, 8.55.

**4d**: p.f. 105-109 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3420, 1605, 1558  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.56 (s, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 7.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 8.12 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 2H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 530 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{15}\text{H}_5\text{F}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 33.98; H, 0.95; N, 5.28. Sperim.: C, 34.11; H, 1.10; N, 5.33.

**4e**: p.f. 73-87 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1614, 1593  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.13 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 543

(M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>F<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 35.38; H, 1.48; N, 7.74. Sperm.: C, 35.42; H, 1.55; N, 7.78.

#### *Sintesi del metiltriazolo 3e*

Una sospensione del composto **3b** (985 mg, 1.81 mmol) in DMF anidra (3 mL), cui è stata aggiunta metilidrazina (1 mL, 18.8 mmol), è stata posta ad agitare a t.a. per 4.5 h. Quindi la miscela di reazione è stata trattata con acqua ed estratta con acetato di etile. La fase organica, dopo disidratazione con solfato di sodio, è stata cromatografata ottenendo il composto **3e** (768 mg, 76%) e il composto **3d** (175 mg, 18%).

---

**3e**: p.f. 81.7-83.7 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1614, 1582 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar). GC-MS (m/z): 557 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 36.64; H, 1.81; N, 7.54. Sperm.: C, 36.68; H, 1.90; N, 7.58.

#### *Sintesi del triazolo 3f*

Una sospensione del composto **3b** (500 mg, 0.919 mmol) in DMF anidra (5 mL), cui è stata aggiunta idrazina monoidrato (223  $\mu$ L, 4.60 mmol), è stata posta sotto agitazione a t.a. per 24 h. Quindi la miscela di reazione è stata trattata con acqua ed estratta con acetato di etile. La fase organica, dopo disidratazione su solfato di sodio e filtrazione, è stata cromatografata fornendo il composto **3f** (375 mg, 75%).

---

**3f**: p.f. 150 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1617 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar). GC-MS (m/z): 543 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>F<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 35.38; H, 1.48; N, 7.74. Sperm.: C, 35.45; H, 1.52; N, 7.81.



#### Sintesi del metiltriazolo **4e**

Una soluzione del composto **4b** (400 mg, 0.754 mmol) in DMF anidra (3 mL), cui è stata aggiunta metilidrazina (201  $\mu$ L, 3.78 mmol), è stata posta sotto agitazione a t.a. per 72 h. Quindi la miscela di reazione è stata trattata con acqua ed estratta con acetato di etile. La fase organica, disidratata con solfato di sodio, dopo filtrazione, è stata cromatografata fornendo il composto **4e** (208 mg, 51%).

#### Sintesi del triazolo **4f**

Il composto **4b** (1 g, 1.89 mmol) disciolto in DMF anidra (6 mL) è stato addizionato di idrazina monoidrato (460  $\mu$ L, 9.48 mmol) e la soluzione ottenuta è stata mantenuta sotto agitazione a t.a. per 24 h. Dopo allontanamento del solvente a p.r., la miscela di reazione è stata trattata con acqua ed estratta con acetato di etile. La fase organica, dopo disidratazione con solfato di sodio e filtrazione, è stata cromatografata fornendo il composto **4f** (703 mg, 70%).

---

**4f**: p.f. 149.2 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3275, 3192, 1616, 1597  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 7.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 10.2 (s, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 15.1 (s, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH). GC-MS ( $m/z$ ): 529 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{15}\text{H}_6\text{F}_{15}\text{N}_3\text{O}$ : C, 34.04; H, 1.14; N, 7.94. Sperm.: C, 34.22; H, 1.10; N, 7.95.

#### Metilazione del triazolo **4f**

Una soluzione del composto **4f** (300 mg, 0.567 mmol) in etere dietilico (20 mL), cui è stato aggiunto diazometano in eccesso (persistente colorazione gialla), è stata posta sotto agitazione a t.a. per 24 h. Quindi il solvente è stato allontanato a p.r. e il residuo cromatografato fornendo il composto **4g** (211 mg, 69%) e il composto **4e** (70 mg, 23%).

---

**4g**: p.f. 146 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3597, 3285, 3177, 1616  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.07 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 9.89 (s,

1H, scambia con D<sub>2</sub>O, OH). GC-MS (m/z): 543 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>F<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 35.38; H, 1.48; N, 7.74. Sperm.: C, 35.45; H, 1.50; N, 7.80.

#### *Esterificazione dei composti 4. Procedura generale*

Una soluzione del composto 4 (0.70 mmol) in DMF anidra (5 mL), cui sono stati aggiunti 4-dimetilamminopiridina (105 mg, 0.85 mmol), acido 5-metossi-isoftalico (68 mg, 0.35 mmol) e 1-idrossi-1H-benzotriazolo idrato (92 mg, 0.70 mmol), è stata posta sotto agitazione. Quindi è stata lentamente aggiunta una soluzione di N,N'-dicicloesilcarbodiimmide (355 mg, 1.7 mmol) in DMF anidra (3 mL). Dopo 2 h la miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile e il precipitato è stato allontanato per filtrazione. Il filtrato, dopo allontanamento del solvente a p.r., è stato cromatografato fornendo il composto 5.

---

**5a:** p.f. 87-90 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1749, 1736, 1607 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Ar), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 2H, Ar), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Ar), 8.56 (t, J = 1.4 Hz, 1H, Ar). GC-MS (m/z): 820 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>31</sub>H<sub>14</sub>F<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C, 45.38; H, 1.72; N, 6.83. Sperm.: C, 45.40; H, 1.81; N, 7.05.

**5b:** p.f. 105-106 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1747, 1605 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 4H, Ar), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 2H, Ar), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 4H, Ar), 8.64 (t, J = 1.5 Hz, 1H, Ar). GC-MS (m/z): 1220 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>39</sub>H<sub>14</sub>F<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C, 38.38; H, 1.16; N, 4.59. Sperm.: C, 38.42; H, 1.12; N, 4.63.

**5c:** p.f. 157.5 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1744, 1609, 1560 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.58 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 4H, Ar), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 2H, Ar), 8.39 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 4H, Ar), 8.70 (s, 1H, Ar). GC-MS (m/z): 820 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>31</sub>H<sub>14</sub>F<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C, 45.38; H, 1.72; N, 6.83. Sperm.: C, 45.44; H, 1.65; N, 7.12.

**5d:** p.f. 109-110 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1740, 1609, 1564  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H, Ar), 8.02 (s, 2H, Ar), 8.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H, Ar), 8.65 (s, 1H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 1220 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{39}\text{H}_{14}\text{F}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 38.38; H, 1.16; N, 4.59. Sperim.: C, 38.55; H, 1.10; N, 4.62.

**5e:** p.f. 40-44 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3462, 3395, 1917, 1732, 1599  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.21 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H, Ar), 7.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H, Ar), 8.08 (s, 2H, Ar), 8.71 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 1246 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{41}\text{H}_{20}\text{F}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$ : C, 39.50; H, 1.62; N, 6.74. Sperim.: C, 39.72; H, 1.44; N, 6.88.

**5f:** p.f. 207-210 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3314, 1717, 1653  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H, Ar), 8.04 (s, 2H, Ar), 8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H, Ar), 8.49 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, Ar), 15.54 (s, 2H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH). GC-MS ( $m/z$ ): 1218 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{39}\text{H}_{16}\text{F}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$ : C, 38.44; H, 1.32; N, 6.90. Sperim.: C, 38.56; H, 1.24; N, 7.05.

**5g:** p.f. 174 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1735, 1597  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.36 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 4H, Ar), 7.99 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H, Ar), 8.21 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 4H, Ar), 8.65 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H, Ar). GC-MS ( $m/z$ ): 1246 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{41}\text{H}_{20}\text{F}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$ : C, 39.50; H, 1.62; N, 6.74. Sperim.: C, 39.64; H, 1.53; N, 6.79.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DEL CAPITOLO

1. Per i riferimenti relativi a questo paragrafo vedasi:  
Dierking, I., *Textures of Liquid Crystals*, ed. 1, Wiley-VCH, 2003.
2. Hird, M., *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 2070.
3. Guittard, F.; Taffin de Givenchy, E.; Geribaldi, S.; Cambon, A., *J. Fluorine Chem.* 1999, 100, 85.
4. Seltmann, J.; Marini, A.; Mennucci, B.; Dey, S.; Kumar, S.; Lehmann, M., *Chem Mater.* 2011, 23, 2630.

5. Pelzl, G.; Diele, S.; Weissflog, W., *Adv Mater.* **1999**, *11*, 707.
6. Kang, S.; Saito, Y.; Watanabe, N.; Tokita, M.; Takanishi, Y.; Takezoe, H.; Watanabe, J., *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5205.
7. Lo Celso, F.; Pibiri, I.; Triolo, A.; Triolo, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N., *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1201.
8. Francescangeli, O.; Stanic, V.; Torgova, S. I.; Strigazzi, A.; Scaramuzza, N.; Ferrero, C.; Dolbnya, I.P.; Weiss, T.M.; Berardi, R.; Muccioli, L.; Orlandi, S.; Zannoni, C., *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 2592.
9. Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Lanza, C.Z.; Spinelli, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 974.
10. Eloy, F.; Lenaers, R., *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155.
11. Van der Plas, H.C., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *74*, 1.

### 3 GELANTI FLUORURATI

---

#### INTRODUZIONE

##### *Generalità<sup>1</sup>*

Un idrogel supramolecolare è un materiale colloidale formato da molecole di un gelante (un composto organico a basso peso molecolare) e da molecole d'acqua. Le molecole del gelante sono disposte in modo da formare una rete che tende ad intrappolare le molecole d'acqua negli spazi interstiziali. Tali piccole molecole organiche (*low molecular weight*, LMW) in grado di indurre la formazione di gel in solventi acquosi vengono chiamate idrogelanti. In generale è possibile classificare i gel in base al tipo di interazioni responsabili della loro formazione. Si chiamano gel chimici quelli che formano reti molecolari tramite legami covalenti, mentre vengono detti gel fisici quelli dovuti ad interazioni non covalenti. La maggior parte dei gel fisici proviene da molecole polimeriche, tuttavia sono noti numerosi esempi di gel fisici non polimerici formati in numerosi solventi organici. Al contrario dei gel polimerici, gli idrogel fisici non polimerici sono meno frequenti. Lo studio dei gel supramolecolari ha suscitato un grande interesse negli ultimi anni a causa delle numerose applicazioni di questi materiali come ad esempio in ingegneria dei tessuti, nanotecnologie, biomateriali, vettori per il rilascio controllato di farmaci, controllo degli inquinanti, etc. Nonostante gli ultimi progressi in questo campo, rimane ancora aperta la problematica della progettazione a priori di gelanti per molecole d'acqua, a causa della complessità del meccanismo di aggregazione delle molecole di gelanti in reti fibrose che vede coinvolte interazioni di varia natura come  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, legame a idrogeno, interazioni di van der Waals, interazioni idrofobiche, ponti salini, coordinazione di metalli di transizione, etc.

Le molecole di gelanti LMW, formando nel solvente una rete continua tridimensionale, inibiscono il flusso del liquido mediante tensione superficiale. Il processo di

autoassemblaggio che da una singola molecola porta ad una struttura ordinata passando per delle strutture supramolecolari è completamente reversibile.

Il meccanismo di formazione può essere compreso meglio se si scompone la struttura dei gel in primaria, secondaria e terziaria. La struttura primaria (a scala nanometrica) è quella a livello molecolare. In essa le molecole sono aggregate monodimensionalmente mediante un equilibrio fra tendenza alla formazione dei gel e loro disgregazione. Nella formazione di idrogel in ambiente acquoso risulta determinante l'effetto delle interazioni idrofobiche. La struttura secondaria (a scala micrometrica) riguarda la morfologia di aggregati quali micelle, vescicole, fibre, nastri o fogli. Essa è direttamente influenzata dalla struttura molecolare. Infine alla struttura terziaria di un gel (a scala millimetrica) competono le interazioni fra i singoli aggregati che sono responsabili, in ultima analisi, del comportamento delle fibre o altri aggregati rispetto alla soluzione: o incorporati in essa con formazione di gel oppure precipitazione da essa.

Le procedure per l'ottenimento di gel sono spesso molto simili a quelle impiegate per cristallizzare, come lasciare raffreddare soluzioni preparate per riscaldamento del gelante nell'opportuno solvente oppure usare un co-solvente.

#### *Tecniche<sup>1</sup>*

La struttura e il meccanismo di formazione dei gel possono essere determinati con varie tecniche, ciascuna con la sua peculiare metodologia di preparazione del campione.

Le tecniche spettroscopiche maggiormente adoperate per lo studio degli idrogel organici sono NMR, IR, UV, CD e fluorescenza e tutte forniscono informazioni sull'organizzazione molecolare dei gel. L'NMR in soluzione fornisce informazioni sulla formazione dei legami ad idrogeno durante la formazione del gel. L'NMR in fase gel permette di studiare il meccanismo di aggregazione mediante il confronto con i *chemical shift* in soluzione. Con la spettroscopia UV/VIS si può studiare la variazione di idrofobicità

dell'intorno di un determinato gruppo legato a molecole di gelante o ad un riferimento identificando le interazioni a trasferimento di carica,  $\pi$ - $\pi$  *stacking* o di coordinazione. La presenza di legami ad idrogeno o di funzionalità ammidiche può essere rivelata mediante spettroscopia infrarossa. Gelanti chirali con deboli segnali UV/VIS possono mostrare un significativo aumento di dicroismo circolare CD in seguito a gelazione. Mediante spettroscopia CD è possibile studiare l'aggregazione elicoidale di alcuni gelanti chirali. Con la spettroscopia in fluorescenza è possibile rivelare la presenza di gruppi fluorescenti in molecole di gelanti le cui proprietà possono differire nei due stati in soluzione e gel.

Sotto ponendo i gel essiccati a tecniche di microscopia come la microscopia a scansione elettronica (SEM) e a trasmissione elettronica (TEM) si ottengono utili informazioni sulla morfologia degli aggregati, mentre tecniche ad alta risoluzione, come AFM, STM, SPM, etc., forniscono informazioni sulla morfologia dei gel.

Due tecniche di diffrazione, lo *scattering* di raggi X a basso angolo (SAXS) e lo *scattering* di neutroni a basso angolo (SANS) hanno approssimativamente la stessa risoluzione del TEM. Esse sono state utilizzate per studiare le strutture create da fibre negli idrogel. La diffrazione di raggi X ad ampio angolo (XRD) è stata impiegata per studiare la struttura molecolare degli organogel. La struttura cristallina di un gelante fornisce informazioni sull'ordine molecolare della fase gel.

Le proprietà termodinamiche dei gel possono essere determinate mediante calorimetria differenziale a scansione (DSC). La temperatura di gelazione ( $T_{gel}$ ) può essere misurata usando il metodo a caduta di sfera in cui una piccola sfera di vetro o di acciaio viene posta sul gel mentre questo viene riscaldato.

Per studiare modelli della struttura primaria dei gel sono stati usati calcoli di dinamica molecolare e di minimizzazione di energia, mediante i quali è stato possibile identificare i possibili modi di aggregazione dei gelanti in solventi acquosi e organici.

La scoperta di nuovi gelanti è sostanzialmente un evento fortuito, tuttavia per razionalizzare e definire delle strategie sintetiche per nuovi idrogelanti è utile classificarli in base al tipo e alla posizione dei gruppi polari. Fra le numerose classi di idrogelanti prendiamo in considerazione quelli basati su amminoacidi.

I tensioattivi amminoacidici contenenti come testa polare molecole di alanina, acido aspartico o acido glutammico formano idrogel a concentrazioni molto basse. La formazione del gel dipende dal pH a causa della presenza del gruppo carbossilico. I valori di  $pK_a$  dell'acido possono essere regolati, anche di due ordini di grandezza, variando la lunghezza della catena alchilica.

Recentemente sono stati adoperati degli idrogel come supporti in ingegneria tissutale. Cellule umane atte a riparare i tessuti possono essere supportate da idrogel. Alcuni idrogel sono sensibili all'intorno, cioè hanno la capacità di rispondere a variazioni di pH, temperatura, o concentrazione di metabolita per esempio rilasciando il loro carico. Gli idrogel che sono sensibili a specifiche molecole, come ad esempio il glucosio o antigeni possono essere usati come biosensori così come in *drug delivery system* (DDS).

Numerose sono le applicazioni degli idrogel: come polimeri superadsorbenti (pannolini, assorbenti igienici), idrogel di silicone, poliacrilammidi, etc. per lenti a contatto, polimeri reticolati come elettrodi in medicina, esplosivi, antibiotici, supporti per farmaci, stampi per la sintesi di materiali (ad esempio nanoparticelle).

*Gel come sensori<sup>2</sup>*

La proprietà dei gel supramolecolari di mostrare transizioni di fase termoreversibili gel-sol li rende particolarmente adatti come sensori termici. Tuttavia è possibile renderli sensibili ad altri tipi di stimoli esterni, come la luce o la presenza di particolari molecole, legandoli a recettori o unità attive spettroscopicamente. Ad esempio spesso vengono incorporati gruppi fotoisomerizzabili, come unità azobenzeniche o antrace-niche, per rendere fotosensibile la molecola di gelante. In questo caso la transizione



gel-sol viene attivata dalla luce che converte reversibilmente il gelante in un isomero con diversa capacità di formazione di gel. Analoghe considerazioni si applicano a sistemi contenenti gruppi acidi o basici nei quali la transizione gel-sol può essere indotta da variazioni di pH. Per i gelanti contenenti recettori, è la variazione dell'organizzazione supramolecolare ad alterare le proprietà fisiche del gel. Molto spesso il recettore entra in gioco direttamente nel meccanismo di autoassemblaggio del gelante a causa dello stretto legame che intercorre fra l'evento sensoriale e l'evento di auto-organizzazione responsabile delle proprietà di quest'ultimo e questo tipo di materiali, che prendono comunemente il nome di *smart gel*, vengono impiegati per la costruzione di dispositivi quali sensori e attuatori.

#### *Gel e cristalli liquidi<sup>3</sup>*

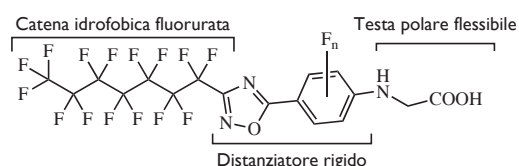
I gel fisici cristallo-liquidi sono una nuova classe di materiali costituiti da cristalli liquidi e gelanti, che si presentano macroscopicamente come dei solidi morbidi e che mostrano interessanti proprietà optoelettroniche. La presenza delle fibre auto-assemblanti del gelante in mesogeni nematici aumenta la loro velocità di risposta, ad esempio nell'uso in schermi LCD. Inoltre la reversibilità del meccanismo di gelazione rende questi materiali potenzialmente impiegabili per la realizzazione di memorie optoelettroniche.

#### *Gelanti LMW fluorurati*

In questo contesto, nonostante il diffuso interesse verso i gelanti LMW ad oggi sono noti solo pochi esempi di idrogelanti fluorurati LMW.<sup>4</sup>

Recentemente è stata riportata l'introduzione di raggruppamenti fluorurati in copolimeri di poliaspartammide usando come agente di arilazione il 3-perfluoroetil-5-pentafluorofenil-1,2,4-ossadiazolo.<sup>5</sup> Appare interessante la formazione, da parte dei polimeri fluorurati ottenuti, di colloidali costituiti da unità macromolecolari in cui i blocchi idrofobici di ossadiazolo fluorurato si aggregano nel nucleo della micella.<sup>5</sup>

Così è possibile ottenere sistemi con la tipica attività biologica degli anelli 1,2,4-ossadiazolici<sup>6</sup> e con la marcata tendenza all'autoassemblaggio dei loro derivati perfluoroalchilici.<sup>7</sup> Da queste premesse è scaturito il nostro interesse a progettare nuovi ossadiazoli fluorurati anfifilici con potenziali proprietà di autoassemblaggio e formazione di idrogel e/o organogel. Inoltre è stata presa in considerazione la presenza di gruppi funzionali sensibili alle condizioni di acidità tenendo conto dell'importanza degli idrogel pH-sensibili.<sup>8</sup> In accordo con la comune architettura molecolare riportata per gli idrogelanti a basso peso molecolare,<sup>9</sup> abbiamo progettato composti contenenti come parte idrofobica una catena perfluoroeptilica, un distanziatore rigido costituito da polifluorofenil-1,2,4-ossadiazolo e una testa polare sensibile al pH costituita dall'amminoacido glicina (figura 1).

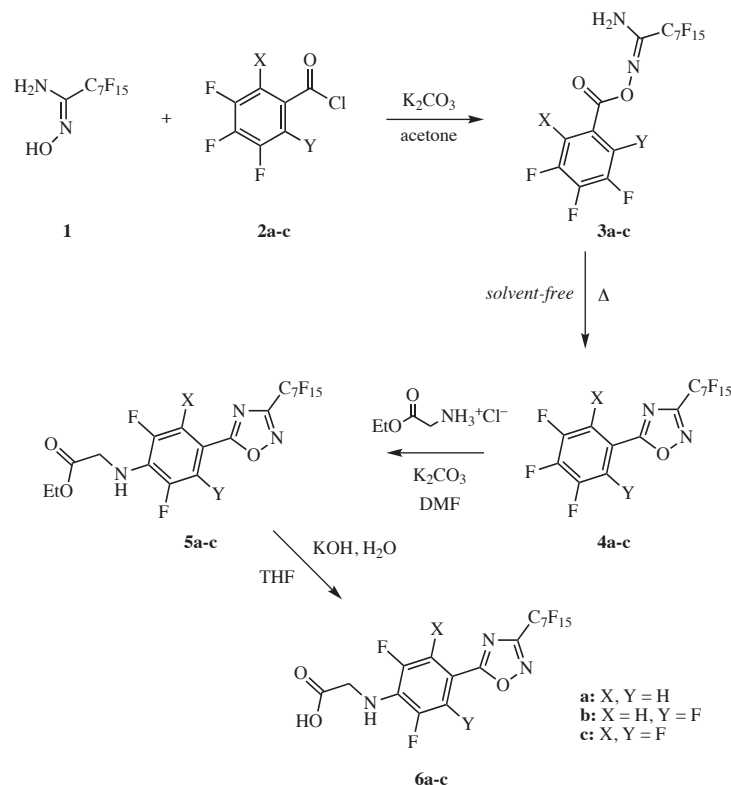


.....  
**Figura 1.** Struttura generale degli ossadiazoli fluorurati anfifilici realizzati.

## RISULTATI SPERIMENTALI E DISCUSSIONE

Sfruttando la reattività dei 5-(polifluorofenil)-1,2,4-ossadiazoli verso la sostituzione nucleofila aromatica dell'atomo di fluoro 4' che, come precedentemente riportato dal nostro gruppo di ricerca, avviene sotto blande condizioni sperimentali,<sup>10</sup> abbiamo inserito il raggruppamento dell'amminoacido glicina, negli ultimi passaggi dello schema sintetico, sugli ossadiazoli 4. Questi ultimi sono stati ottenuti seguendo la convenzionale *procedura via ammidossima*<sup>6</sup> attraverso l'iniziale acilazione della perfluoroeptilammidossima 1<sup>11</sup> e conseguente ciclizzazione *solvent-free* della corrispondente *O*-acil-ammidossima 3 (schema 1). L'etilestere della glicina è stato introdotto a

questo punto attraverso  $S_NAr$ , in DMF a temperatura ambiente, ottenendo i composti **5**, i quali sono stati alla fine convertiti nei corrispondenti acidi **6** (schema 1).



**Schema 1.** Sintesi dei composti **6**.

I composti **6a-c**, che differiscono nel contenuto di fluoro del distanziatore rigido, appaiono insolubili in acqua anche dopo lungo riflusso, mentre si ottiene una loro completa dissoluzione se si aggiunge una quantità equimolare di una base inorganica MOH ( $M^+ = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+$ ). Appare interessante il fatto che la formazione dei gel è avvenuta in seguito al riscaldamento e successivo raffreddamento delle soluzioni ottenute, ottenendo idrogel semitrasparenti da tutti i composti **6**. D'altro canto, i tentativi di formare organogel dai composti **6** nei comuni solventi organici sono risultati vani ottenendo invece soluzioni (in DMF, DMSO, EtOH, MeOH, THF) o precipitati (in DCM,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{PhCH}_3$ ). Le concentrazioni minime di formazione di gel (MGC, mg/mL) in acqua sono state determinate mediante *tube inversion test* sui sali di litio, sodio e potassio degli ossadiazoli **6a-c** (tabella 1).

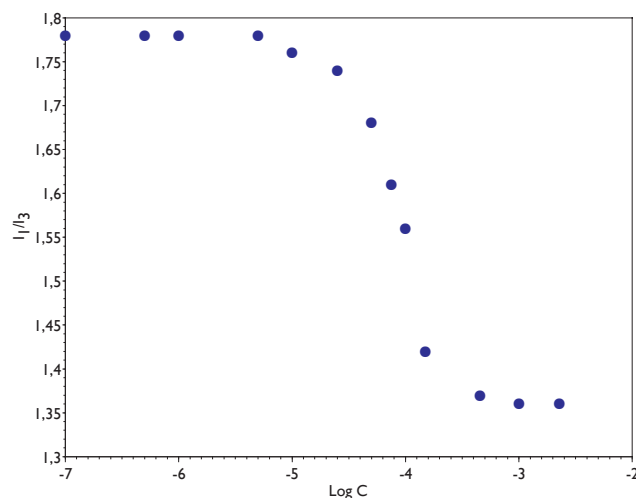
**Tabella 1.** Concentrazione minima di formazione di gel (MGC) in acqua per i composti **6** con diversi cationi.

COMPOSTO	CATIONE	MGC (mg/mL)
<b>6a</b>	K <sup>+</sup>	25
	Na <sup>+</sup>	30
	Li <sup>+</sup>	37.5
<b>6b</b>	K <sup>+</sup>	20
	Na <sup>+</sup>	22.5
	Li <sup>+</sup>	35
<b>6c</b>	K <sup>+</sup>	12.5
	Na <sup>+</sup>	15
	Li <sup>+</sup>	20

Appare evidente come il contenuto in fluoro del distanziatore arilico abbia un effetto significativo sul valore di MGC che diminuisce di circa il 20-25% per atomo di fluoro aggiunto e indica che la forma deprotonata di **6c** è il gelante più efficiente in tutti i casi presi in esame. L'effetto del catione sull'abilità di gelazione dei composti **6** è tale che il valore di MGC aumenta al diminuire del raggio dello ione alcalino. In questo caso il K<sup>+</sup>, che recentemente è stato indicato come meno efficiente rispetto a Li<sup>+</sup> e Na<sup>+</sup> nella stabilizzazione di micelle sferiche di carbossilati anfifilici,<sup>12</sup> si è dimostrato il catione più efficiente ad incrementare la capacità gelante in acqua del composto deprotonato **6c**. Una probabile spiegazione risiede nell'abilità del catione potassio di stabilizzare aggregati a bassa curvatura come doppi strati o micelle cilindriche.<sup>12,13</sup>

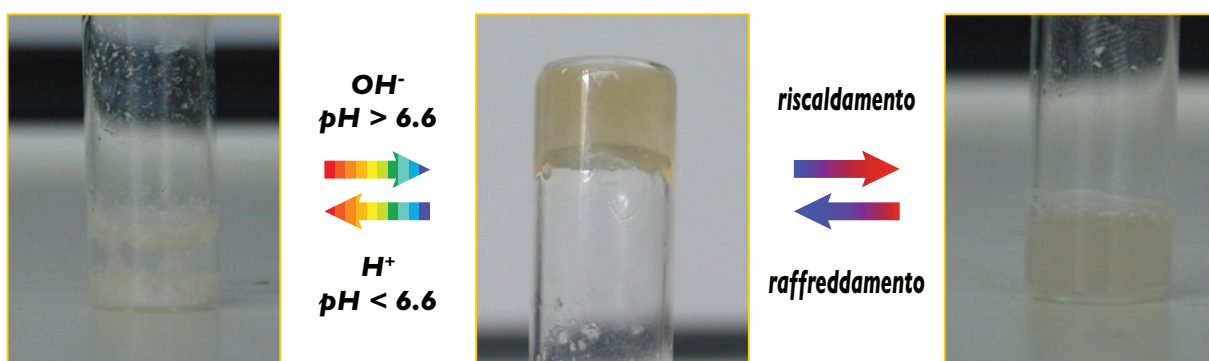
Le proprietà autoassemblanti del sale potassico del composto **6c** sono state ulteriormente studiate mediante la determinazione della concentrazione critica di aggregazione (CAC). Adoperando il pirene come sonda fluorescente, è stata trovata una CAC di  $1.91 \pm 0.02 \cdot 10^{-4}$  M, valore circa due ordini di grandezza inferiore a quello di altri tensioattivi anionici fluorurati,<sup>4d</sup> e alla MGC. Ciò suggerisce l'autocostruzione gerarchica di aggregati micellari in una connessione supramolecolare responsabile della formazione di gel fisici. Il valore del rapporto di emissione del pirene I<sub>1</sub>/I<sub>3</sub> diminuisce all'aumentare della concentrazione di **6c**, raggiungendo un minimo a 1.36 (figura 2),

valore simile a quello ottenuto con altri tensioattivi fluorurati.<sup>14</sup> Ciò indica che il pirene si posiziona presumibilmente all'interfaccia nello strato di palizzata<sup>14</sup>.



**Figura 2.** Variazioni di  $I_1/I_3$  dello spettro di fluorescenza vibrazionale del pirene in funzione della concentrazione di  $K^+6c^-$  in acqua.

Tutti i gel ottenuti dai composti **6a-c** sono rimasti stabili a temperatura ambiente per più di due mesi e sono risultati sensibili alle variazioni di pH e di temperatura. L'aggiunta di HCl alla fase gel provocava la precipitazione dell'ossadiazolo, mentre dopo l'aggiunta di una base si osservava nuovamente la formazione del gel (figura 3). In particolare, per i sali potassici dell'ossadiazolo **6c** è stato trovato un valore di pH di transizione gel-sol ( $pH_{gs}$ ) di 6.6 per il processo di disgregazione del gel.



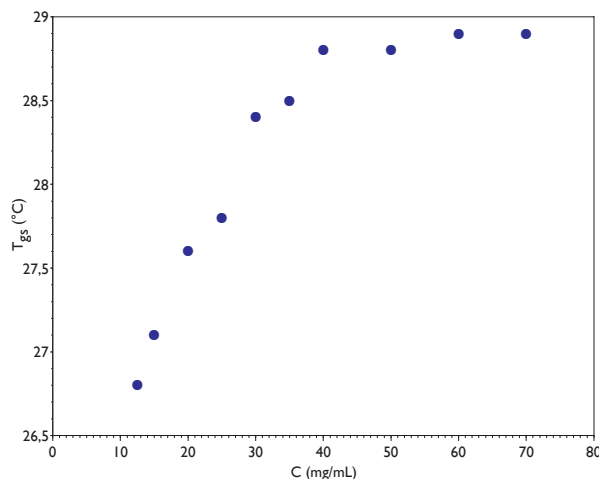
**Figura 3.** Transizioni di fase sol-gel reversibili per il gel del composto **6c** innescate da variazioni di pH o di temperatura.

Questo comportamento reversibile di gelazione dipendente dal pH può essere ovviamente legato alla presenza della porzione glicina.<sup>15</sup> In maniera simile sono state osservate fasi liquide e gel reversibili rispettivamente in seguito a riscaldamento e raffreddamento (figura 3). In tabella 2 sono riportate le temperature di transizione gel-sol ( $T_{gs}$ ), alla concentrazione MGC, dei gel ottenuti dal composto **6c** con diversi cationi. Non sono stati osservati effetti significativi variando il catione alcalino.

**Tabella 2.** Temperature di transizione gel-sol ( $T_{gs}$ ) per il composto **6c** con diversi cationi.

COMPOSTO	CATIONE	$T_{gs}$ (°C)
<b>6c</b>	K <sup>+</sup>	26.7
	Na <sup>+</sup>	26.5
	Li <sup>+</sup>	27.6

È stata studiata la dipendenza dalla concentrazione del gelante della temperatura di transizione gel-sol ( $T_{gs}$ ) del sale di potassio del composto **6c**, come modello rappresentativo, con il metodo a caduta di sfera (*dropping ball method*) (figura 4).

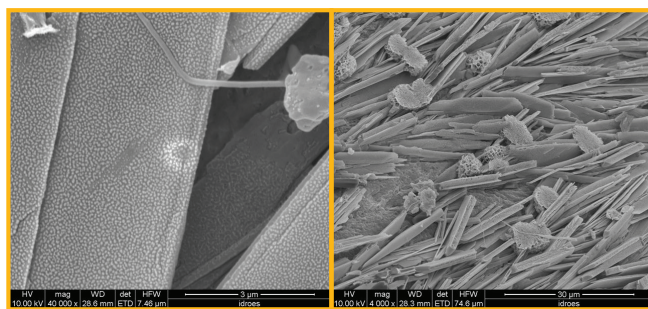


**Figura 4.** Dipendenza della  $T_{gs}$  dalla concentrazione dell'idrogel **6c**.

Appare interessante osservare come la  $T_{gs}$  aumenti di circa 2 °C quando la concentrazione del gelante varia da 12.5 a 70 mg/mL, mentre rimanga praticamente costante

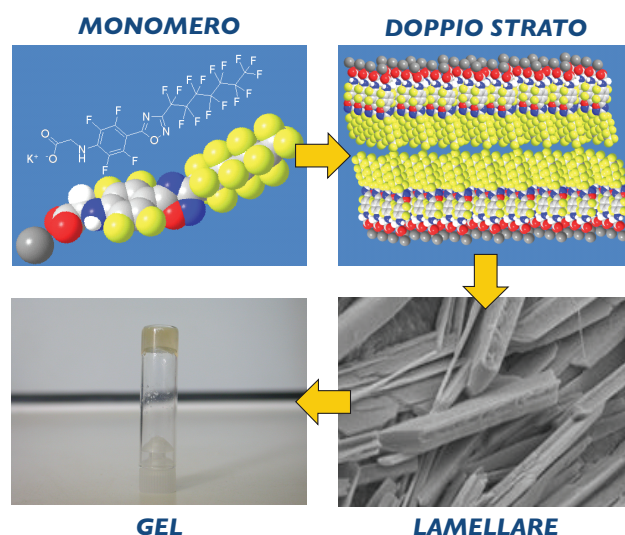
a concentrazioni maggiori. Una così piccola variazione di  $T_{gs}$  indica che la fase gel è costituita da una rete omogenea microstrutturata.<sup>16</sup>

Inoltre lo studio, mediante microscopia elettronica a scansione (SEM), della morfologia degli xerogel ottenuti dal composto **6c**, ha mostrato la presenza di una microstruttura lamellare con le molecole anfifiliche fluorurate a formare fogli di aggregati porosi planari di 10-20  $\mu\text{m}$  di lunghezza (figura 5).



**Figura 5.** Immagini SEM degli xerogel ottenuti dal composto **6c**.

Una tale disposizione molecolare suggerirebbe la formazione iniziale di un doppio strato seguita da un auto-assemblaggio gerarchico in lamelle (figura 6). Quest'ipotesi è suffragata dalla capacità dello ione potassio a stabilizzare aggregati supramolecolari a bassa curvatura.



**Figura 6.** Rappresentazione schematica dell'auto-assemblaggio gerarchico del composto **6c**.

Inoltre è stata studiata la potenziale capacità di formazione di organogel degli esteri **5a-c** in vari solventi. Tutti i tentativi di ottenere organogel dai composti **5** nei comuni solventi organici sono risultati vani a causa della formazione di soluzioni (in DMF, EtOH, MeOH, THF, DCM, CHCl<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>). D'altro canto, gli ossadiazoli **5a,c** formano organogel stabili e semitrasparenti in DMSO, mentre il composto **5b** è insolubile nel medesimo solvente. Sono state determinate le concentrazioni minime di formazione dei gel (MGC, mg/mL) in DMSO mediante *tube inversion test* (tabella 3). Anche in questo caso il numero di atomi di fluoro presenti nell'anello benzenico influenza i valori di MGC, cosicché il composto **5c**, con il maggior numero di atomi di fluoro, è il migliore organogelante. Gli organogel ottenuti sono risultati stabili per oltre un mese mostrando una stabilità dipendente dalla temperatura con transizioni reversibili fra le fasi liquida e gel in seguito, rispettivamente, a riscaldamento e successivo raffreddamento.

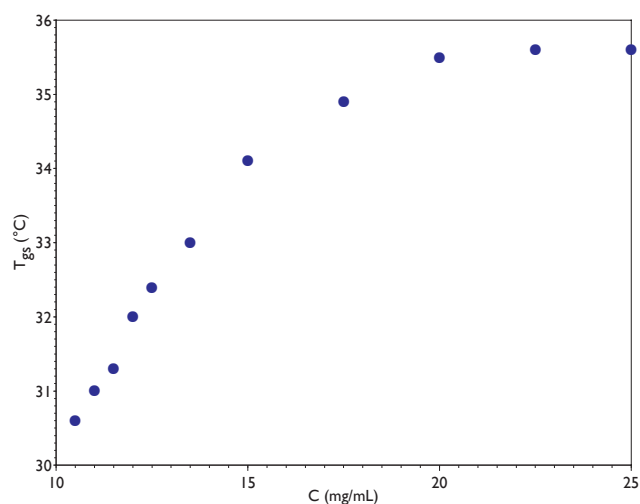
In tabella 3 sono riportate le temperature di transizione gel-sol ( $T_{gs}$ ), alla concentrazione MGC, dei gel ottenuti dai composti **5a** e **5c** determinate con il metodo a caduta di sfera.

**Tabella 3.** MGC e  $T_{gs}$  in DMSO per i composti **5a-c**.

COMPOSTO	MGC (mg/mL)	$T_{gs}$ (°C)
<b>5a</b>	15	67.3
<b>5b</b>	—	—
<b>5c</b>	10.5	30.6

È stata studiata la dipendenza dalla concentrazione del gelante della temperatura di transizione gel-sol ( $T_{gs}$ ) del composto rappresentativo **5c** con il metodo a caduta di sfera (figura 7). Anche in questo caso è stato osservato un piccolo aumento della  $T_{gs}$  (5 °C) all'aumentare della concentrazione da 10.5 a 25 mg/mL fino ad un valore limite.



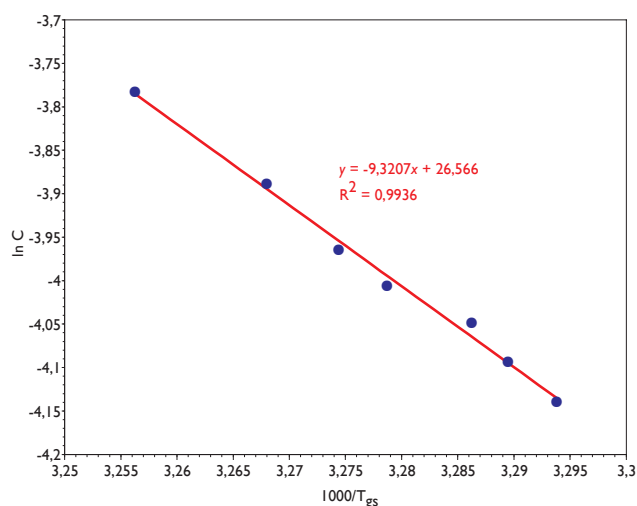


.....  
**Figura 7.** Dipendenza della  $T_{gs}$  dalla concentrazione dell'organogel 5c in DMSO.

La transizione di fase gel-sol può essere considerata un processo di dissolvimento di microcristalli e viene descritta mediante l'equazione 1 che deriva dalla relazione di Schrader:<sup>17</sup>

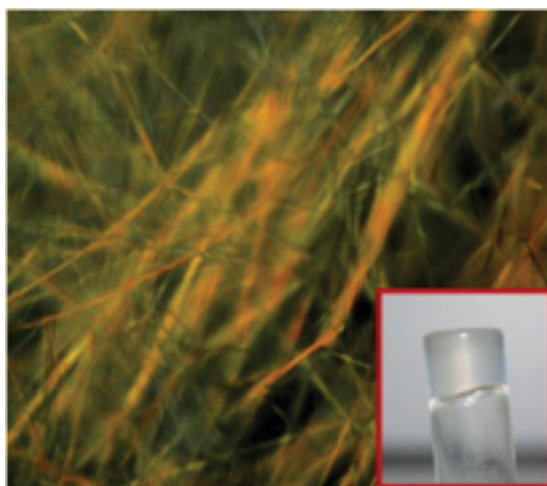
$$\ln C = -\frac{\Delta H_{gs}}{RT_{gs}} + \text{costante} \quad (1)$$

dove  $C$  è la concentrazione molare del gel,  $\Delta H_{gs}$  è l'entalpia di fusione,  $R$  la costante dei gas e  $T_{gs}$  la temperatura di transizione gel-sol. Quindi il  $\Delta H_{gs}$  per l'organogel analizzato è stato determinato come coefficiente angolare della retta ottenuta riportando il  $\ln$  della concentrazione di 5c contro  $1000/T_{gs}$  (figura 8). Il parametro  $\Delta H_{gs}$  ottenuto con il metodo dei minimi quadrati è uguale a  $77.4 \pm 0.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ .



.....  
**Figura 8.** Diagramma del ln della concentrazione di **5c** contro il reciproco di T<sub>gs</sub>.

Le immagini POM dell'organogel di **5c** in DMSO mostrano la formazione di una rete fibrillare (figura 9).

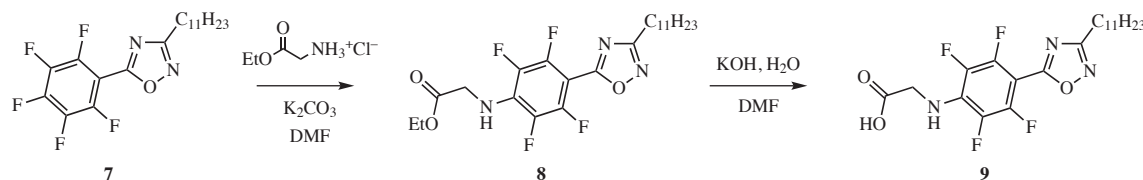


.....  
**Figura 9.** Immagine POM dell'organogel in DMSO del composto **5c**. Insetto: fotografia dell'organogel.

L'edificio supramolecolare può essere spiegato in questo caso con l'iniziale formazione di aggregati cilindrici come già osservato per gelanti fluorurati non ionici.<sup>4,18</sup>

Al fine di valutare il ruolo della catena perfluoroalchilica nella formazione dei gel abbiamo sintetizzato gli analoghi composti **8** e **9** sostituiti con un gruppo undecilico adattando il metodo di sintesi descritto precedentemente, partendo dal 5-pentafluorofenil-3-undecil-1,2,4-ossadiazolo **7** (schema 2). Il fatto che non sia stata osservata

nessuna formazione di gel per il composto **8** in DMSO e per il **9** in acqua (come sale di potassio), fino a 50 mg/mL, è indicativo dell'effetto della catena alchilica sulle proprietà aggregative sia degli organogel che degli idrogel e perciò del ruolo cruciale svolto dalla catena perfluoroalchilica nell'aggregazione supramolecolare dei gelanti.



**Schema 2.** Sintesi dei composti **8** e **9**.

Il verificarsi della formazione di aggregati micellari per il composto **6c** analizzato potrebbe influenzarne fortemente le proprietà di trasporto dell'ossigeno. Per ottenere informazioni sul comportamento da trasportatore di  $O_2$ , sono state effettuate misure cinetiche di rilascio di ossigeno da soluzioni del sale di potassio di **6c**, mediante un metodo di saturazione precedentemente citato,<sup>5</sup> a 25 °C e a due diverse concentrazioni ( $10^{-4}$  e  $10^{-3}$  M). I saggi di rilascio di ossigeno in soluzione sono stati eseguiti anche utilizzando come riferimento il perfluorottanoato di potassio (PO), il quale è un tensioattivo anionico che forma micelle ad una concentrazione maggiore di due ordini di grandezza rispetto a **6c** (ca.  $10^{-2}$  M) ma che non forma gel. La solubilità dell'ossigeno è stata determinata dopo saturazione delle soluzioni ( $p_{O_2} = 1$  atm) e seguita, in funzione del tempo, a pressione atmosferica ( $p_{O_2} = 0.21$  atm). Le curve di desaturazione ottenute, analogamente a quanto riportato per esperimenti cinetici *in vivo*,<sup>19</sup> sono state approssimate da una singola funzione esponenziale (equazione 2).

$$[O_2] = [O_2]_0 + [O_2]_{load} e^{-kt} \quad (2)$$

dove  $[O_2]_0$  = solubilità dell'ossigeno a  $t_0$ ;  $[O_2]_{load} = [O_2]_0 - [O_2]_{\infty}$ ;

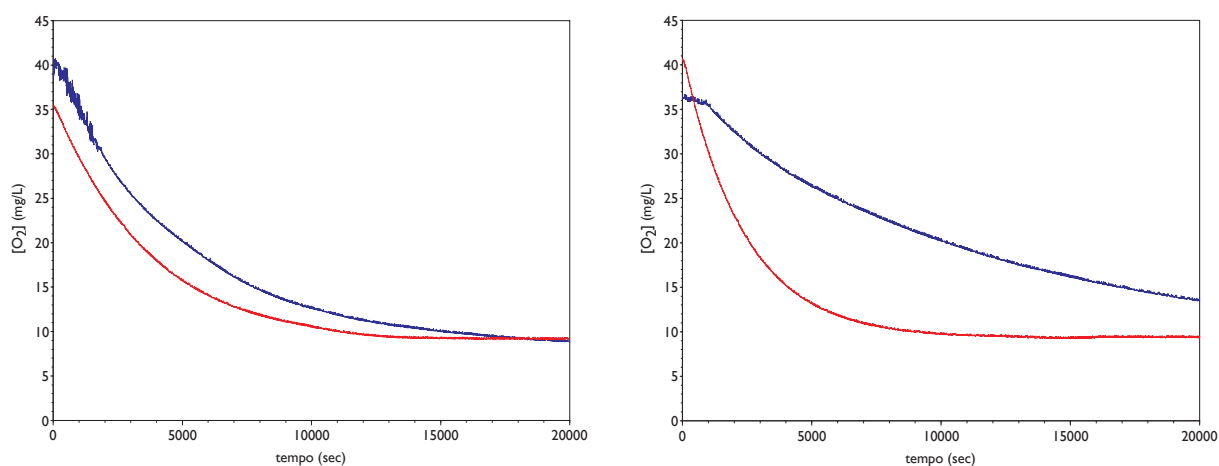
$[O_2]_{\infty}$  = solubilità dell'ossigeno a  $t_{\infty}$ ;  $k$  = costante di *clearance* ( $\text{min}^{-1}$ ).

I dati ottenuti sono riportati in tabella 4 e in figura 10.

**Tabella 4.** Parametri dell'equazione 2 delle curve di desaturazione in funzione del tempo di soluzioni acquose di **6c** e PO.<sup>a</sup>

COMPOSTO	10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-3</sup> M
<b>6c</b>	[O <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> = 40.66 ppm [O <sub>2</sub> ] <sub>∞</sub> = 8.55 ppm k = 1.23 · 10 <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>	[O <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> = 37.38 ppm [O <sub>2</sub> ] <sub>∞</sub> = 9.53 ppm k = 5.85 · 10 <sup>-3</sup> min <sup>-1</sup>
PO	[O <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> = 36.05 ppm [O <sub>2</sub> ] <sub>∞</sub> = 8.83 ppm k = 1.64 · 10 <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>	[O <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> = 41.27 ppm [O <sub>2</sub> ] <sub>∞</sub> = 9.35 ppm k = 2.56 · 10 <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>

<sup>a</sup> In acqua pura [O<sub>2</sub>]<sub>0</sub> = 38.45 ppm;<sup>5b</sup> [O<sub>2</sub>]<sub>∞</sub> = 8.37 ppm.<sup>20</sup>

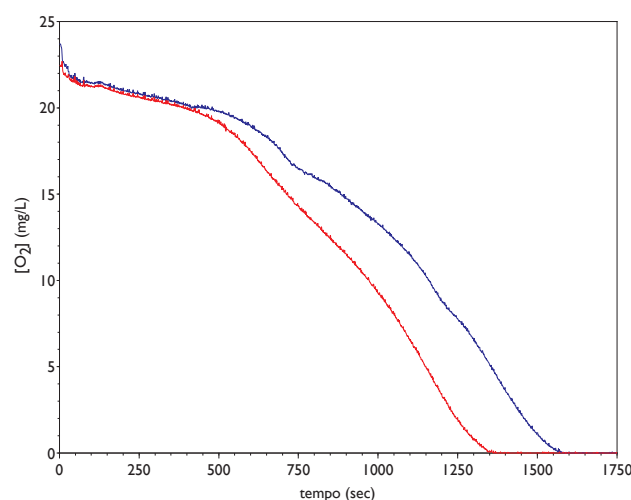


**Figura 10.** Curve di rilascio di ossigeno da soluzioni acquose di **6c** (azzurra) e **PO** (rossa) a 10<sup>-4</sup> M (a sinistra) e 10<sup>-3</sup> M (a destra).

Alla concentrazione di 10<sup>-4</sup> M, cioè al di sotto della CAC di entrambi i tensioattivi, il composto **6c** è in grado di saturarsi con una quantità maggiore di ossigeno ( $\Delta[\text{O}_2]_0 = 4.61$  ppm) e di mantenerlo in soluzione per un tempo superiore ( $\Delta k = 20$  min) rispetto a PO. Inoltre la solubilità di O<sub>2</sub> in **6c** a saturazione è superiore che in acqua ( $\Delta[\text{O}_2]_0 = 2.21$  ppm) nonostante la bassa concentrazione. La solubilità dell'ossigeno a pressione atmosferica ( $[\text{O}_2]_\infty$ ), maggiore per PO, è aumentata in entrambi i casi rispetto all'acqua. Alla concentrazione di 10<sup>-3</sup> M, alla quale solo il composto **6c** è sopra la CAC, i relativi valori di  $[\text{O}_2]_0$  per **6c** e PO mostrano una tendenza invertita con PO in grado di raggiungere un grado di saturazione maggiore. Appare interessante il fatto che il composto

**6c** possa disciogliere più ossigeno a pressione atmosferica di **PO** e rilasciarlo quattro volte più lentamente. Le differenze osservate fra **6c** e **PO**, particolarmente per quanto riguarda i valori di  $k$ , suggeriscono che la formazione degli aggregati micellari provoca la formazione di un serbatoio fluorurato di ossigeno, che spiega anche il basso valore di  $k$  osservato per **6c** alla concentrazione di  $10^{-3}$  M, come nel caso dei polimeri fluorurati anfifilici riportati.<sup>5b</sup>

La capacità dei composti fluorurati di disciogliere i gas respiratori è di notevole interesse applicativo particolarmente nell'uso per incrementare il rifornimento di ossigeno a cellule e tessuti.<sup>21</sup> Data la capacità del composto **6c** analizzato di mantenere elevati livelli di ossigeno in soluzione ne abbiamo previsto l'utilizzo come trasportatore di ossigeno in sistemi di colture cellulari. Pertanto è stato studiato l'effetto della presenza del composto **6c** sulla solubilità dell'ossigeno nella fase gel adoperando *plate counter agar* (PCA) come modello di coltura cellulare. In figura 11 sono riportate le curve di rilascio di ossigeno a 37 °C da gel saturi di PCA 1% (m/v) e PCA 1% + **6c** 0.1% (m/v). Come si può vedere, l'ossadiazolo **6c** anche a bassa concentrazione permette di mantenere elevati livelli di ossigeno.



.....  
**Figura 11.** Curve di rilascio di ossigeno da gel di PCA 1% (rossa) e PCA 1% + **6c** 0.1% (azzurra).

## CONCLUSIONI

In breve, sono stati sintetizzati e caratterizzati come idrogelanti dei nuovi 1,2,4-ossadiazoli contenenti catene fluorurate idrofobiche e distanziatori rigidi legati ad un gruppo polare amminoacidico, i quali formano dei gel termicamente reversibili e pH-sensibili a MGC bassa se confrontata a quella di gelanti fluorurati simili.<sup>4</sup> L'andamento della concentrazione minima di formazione di gel in funzione della struttura deprotonata **6a-c** mostra che il contenuto di fluoro della porzione aromatica è determinante per la formazione dei gel facendo risaltare il ruolo del gruppo fluoroarilico nelle interazioni non covalenti. Il gelante **6c** forma in acqua strutture lamellari ordinate provenienti da un assemblaggio supramolecolare a strati. I composti ottenuti sembrano rappresentare una nuova famiglia di gelanti LMW fluorurati. Il basso valore di costante di *clearance* del composto **6c** ne suggerisce l'uso come trasportatore di ossigeno. Sono in corso ulteriori studi sui fattori che influiscono sulle modalità di aggregazione e sulle possibili applicazioni nel campo dei sensori e, dato il carattere di *smart gel*, come *optical switch*.

## PARTE SPERIMENTALE

### Materiali

I composti **1**,<sup>11</sup> **3c**,<sup>11</sup> **4c**<sup>11</sup> e la undecilammidossima<sup>22</sup> sono stati ottenuti secondo quanto riportato in letteratura.

### Sintesi degli ossadiazoli **4a-b** e **7**. Procedura generale

Ad una soluzione di **1** (1 g, 2.33 mmol) o undecilammidossima<sup>22</sup> (0.5 g, 2.33 mmol) in acetone (50 mL) sono stati aggiunti 1.2 equiv. di cloruro di benzoile **2** (2.8 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.386 g, 2.8 mmol). La sospensione è stata posta sotto energica agitazione per 1 h a temperatura ambiente. Quindi il solvente è stato allontanato a p.r. e il residuo trattato con acqua ottenendo dopo filtrazione un solido bianco. Questo è stato riscal-

dato a 180 °C in un tubo chiuso fino a scomparsa del prodotto di partenza (TLC). Il residuo ottenuto è stato cromatografato fornendo gli ossadiazoli **4a-b** e **7**.

---

**4a**: 0.98 g, 74%. p.f. 36-37 °C (etere di petrolio); FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1632 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.78-7.83 (m, 2H, Ar). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 105-124 (segnali sovrapposti, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub> + Ar), 143.6 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 261 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 15 Hz, C-F Ar), 151.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 8 Hz, C-F Ar), 162.5 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28 Hz, Het C3), 175.3 (Het C5). GC-MS (m/z): 568 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>15</sub>H<sub>2</sub>F<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: C, 31.71; H, 0.35; N, 4.93. Sperm.: C, 31.70; H, 0.35; N, 4.93.

**4b**: 0.95 g, 70%. p.f. 28-29 °C (etere di petrolio); FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1637 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.86-7.89 (m, 1H, Ar). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 104-120 (segnali sovrapposti, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub> + Ar), 141.8 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 144.6 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 264 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 147.1 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 263 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 11 Hz, C-F Ar), 148.5 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 241 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 9 Hz, C-F Ar), 162.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28 Hz, Het C3), 172.9 (Het C5). GC-MS (m/z): 586 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>15</sub>HF<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O: C, 30.74; H, 0.17; N, 4.78. Sperm.: C, 30.70; H, 0.15; N, 4.80.

**7**: 0.71 g, 78%. Olio. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1657 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.37 (m, 16H, segnali sovrapposti), 1.78-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, Het-CH<sub>2</sub>), 4.37 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N). GC-MS (m/z): 390 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C, 58.46; H, 5.94; N, 7.18. Sperm.: C, 58.55; H, 5.95; N, 7.30.

#### *Sintesi degli ossadiazoli **5a-c** e **8**. Procedura generale*

Ad una soluzione di cloridrato di glicina etilestere (0.558 g, 4 mmol) in DMF (3 mL) sono stati aggiunti *t*-BuOK (0.448 g, 4 mmol) e, dopo 30 minuti, gli ossadiazoli **4** or **7** (2 mmol). La miscela di reazione è stata mantenuta sotto vigorosa agitazione a temperatura ambiente fino a completa conversione del prodotto di partenza (TLC). La miscela

è stata quindi trattata con acqua (50 mL) ed estratta con etilacetato. La fase organica è stata disidratata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrata e il solvente allontanato a p.r. Il residuo è stato cromatografato fornendo il composto **5a-c** ed **8**.

---

**5a:** 0.85 g, 65%. p.f. 132-133 °C (etere di petrolio). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3393, 1736, 1624  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.31-4.39 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{N}$ ), 4.95 (bs, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.74 (dd, 2H,  $^3J_{\text{H,F}} = 7.8$  Hz,  $^5J_{\text{H,F}} = 2.4$  Hz, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 46.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 61.8 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 105-124 (segnali sovrapposti,  $\text{C}_7\text{F}_{15} + \text{Ar}$ ), 130.5 (t,  $^2J_{\text{C,F}} = 13$  Hz, C-N Ar), 151.5 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 241$  Hz, C-F Ar), 162.3 (t,  $^2J_{\text{C,F}} = 25$  Hz, Het C3), 170.2 (CO), 175.3 (Het C5). GC-MS (m/z): 651 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{F}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 35.04; H, 1.55; N, 6.45. Sperm.: C, 35.00; H, 1.50; N, 6.40.

**5b:** 1.03 g, 77%. p.f. 105-106 °C (etere di petrolio). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3377, 1732, 1637  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.27-4.34 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{N}$ ), 5.01 (bs, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH), 7.60-7.67 (m, 1H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 46.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 99.2 (C-Het Ar), 106-120 (segnali sovrapposti,  $\text{C}_7\text{F}_{15} + \text{Ar}$ ), 131.9 (C-N Ar), 140.7 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 259$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 13$  Hz, C-F Ar), 147.1 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 243$  Hz, C-F Ar), 147.8 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 259$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 13$  Hz, C-F Ar), 161.8 (t,  $^2J_{\text{C,F}} = 27$  Hz, Het C3), 169.9 (CO), 174.2 (Het C5). GC-MS (m/z): 669 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{F}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 34.10; H, 1.36; N, 6.28. Sperm.: C, 34.15; H, 1.30; N, 6.25.

**5c:** 1.18 g, 86%. p.f. 94-96 °C (etere di petrolio). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3364, 1732, 1649  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (t, 3H,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.34-4.41 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{N}$ ), 5.21 (bs, 1H, scambia con  $\text{D}_2\text{O}$ , NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 91.1 (t,  $^2J_{\text{C,F}} = 13$  Hz, C-Het Ar), 104-124 (segnali sovrapposti,  $\text{C}_7\text{F}_{15}$ ), 132.2 (C-N Ar), 136.9 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 240$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 13$  Hz, C-F Ar), 146.2 (dd,  $^1J_{\text{C,F}} = 261$  Hz,  $^2J_{\text{C,F}} = 9$  Hz, C-F Ar), 161.9 (t,  $^2J_{\text{C,F}} = 28$  Hz, Het C3), 169.7 (CO), 170.6 (Het



C5). GC-MS (m/z): 687 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>19</sub>H<sub>8</sub>F<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 33.21; H, 1.17; N, 6.11. Sperm.: C, 33.20; H, 1.10; N, 6.15.

**8**: 0.80 g, 85%. p.f. 83-85 °C (etere di petrolio). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3372, 1726, 1656 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.27-1.35 (m, 19H, segnali sovrapposti), 1.76-1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, Het-CH<sub>2</sub>), 4.26-4.33 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O + CH<sub>2</sub>N), 4.96 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.5 (2 × CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>N), 62.4 (CH<sub>2</sub>O), 93.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 14.1 Hz, C-Het Ar), 130.9-131.2 (m, C-N Ar), 137.3 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 238 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 14 Hz, C-F Ar), 146.1 (bd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 252 Hz, C-F Ar), 167.9 (Het C3), 170.2 (CO), 171.5 (Het C5). GC-MS (m/z): 473 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.34; H, 6.60; N, 8.87. Sperm.: C, 58.40; H, 6.55; N, 8.90.

#### *Sintesi dei composti 6a-c. Procedura generale*

Un soluzione del composto **5** o **8** (2 mmol) in THF (10 mL) e KOH 10 M (1 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione è stata concentrata a p.r. e il residuo trattato con acqua (25 mL). La miscela ottenuta è stata acidificata con HCl 1 M e il precipitato formatosi del composto **6a-c** o **9** recuperato per filtrazione.

---

**6a**: 0.96 g, 77%. p.f. 139-140 °C (H<sub>2</sub>O). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3410, 1732, 1626 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 6.89 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH), 7.76 (bs, 2H, Ar), 12.81 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, OH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 45.5 (CH<sub>2</sub>N), 105-120 (segnali sovrapposti, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub> + Ar), 131.8 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 13 Hz, C-N Ar), 150.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 240 Hz, C-F Ar), 161.0 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28 Hz, Het C3), 171.9 (CO), 176.7 (Het C5). GC-MS (m/z): 623 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>17</sub>H<sub>6</sub>F<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 32.76; H, 0.97; N, 6.74. Sperm.: C, 32.70; H, 0.90; N, 6.70.

**6b:** 1.06 g, 83%. p.f. 128-129 °C (H<sub>2</sub>O). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3452, 1724, 1639 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.17 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7.18 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH), 7.57-7.63 (m, 1H, Ar), 12.90 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, OH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 45.3 (CH<sub>2</sub>N), 96.1 (C-Het Ar), 105-120 (segnali sovrapposti, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub> + Ar), 133.4 (C-N Ar), 139.4 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 232 Hz, C-F Ar), 146.6 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 236 Hz, C-F Ar), 147.3 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 255 Hz, C-F Ar), 160.8 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28 Hz, Het C3), 171.7 (CO), 174.1 (Het C5). GC-MS (m/z): 641 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>17</sub>H<sub>5</sub>F<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 31.84; H, 0.79; N, 6.55. Speriment.: C, 31.80; H, 0.80; N, 6.50

**6c:** 1.25 g, 95%. p.f. 127-130 °C (H<sub>2</sub>O). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3394, 1722, 1661 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.16 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7.60 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH), 12.95 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, OH). <sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 46.0 (CH<sub>2</sub>N), 88.2 (C-Het Ar), 103-120 (segnali sovrapposti, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>), 133.9 (C-N Ar), 136.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 246 Hz, C-F Ar), 145.8 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 248 Hz, C-F Ar), 160.9 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28 Hz, Het C3), 171.1 (Het C5), 171.9 (CO). GC-MS (m/z): 659 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>17</sub>H<sub>4</sub>F<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 30.97; H, 0.61; N, 6.37. Speriment.: C, 30.90; H, 0.60; N, 6.35.

**9:** 0.81 g, 91%. p.f. 110-112 °C (H<sub>2</sub>O). FT-IR (nujol)  $\nu$ : 3354, 1734, 1653 cm<sup>-1</sup>: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.37 (m, 16H, segnali sovrapposti), 1.78-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, Het-CH<sub>2</sub>), 4.37 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.94 (bs, 1H, scambia con D<sub>2</sub>O, NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.8 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (2 × CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>N), 91.7 (m, C-Het Ar), 129.4 (m, C-N Ar), 135.6 (bd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 230 Hz, C-F Ar), 144.5 (bd, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 256 Hz, C-F Ar), 166.3 (Het C3), 169.7 (Het C5), 172.6 (CO). GC-MS (m/z): 445 (M<sup>+</sup>, 100%). Teorico per C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.62; H, 6.11; N, 9.43. Speriment.: C, 56.60; H, 6.20; N, 9.30.

#### *Formazione dei gel e determinazione della MGC*

In una fiala sono state poste quantità pesate di gelante e solvente. Per le prove sui composti **6a-c** in acqua è stata aggiunta una quantità equimolare di base inorganica (KOH, NaOH o LiOH). La miscela è stata riscaldata a 50 °C fino ad ottenimento di una soluzione limpida. Le fiale sono state lasciate raffreddare a temperatura ambiente. Lo stato della soluzione è stato valutato capovolgendo la fiala. La concentrazione minima richiesta per non avere flusso di liquido è stata assunta come MGC.

#### *Misure di fluorescenza*

Sono stati registrati spettri di fluorescenza in emissione, in acqua, fra 350 e 500 nm adoperando una lunghezza d'onda di eccitazione di 333 nm. L'ampiezza delle fenditure di eccitazione e di emissione è stata impostata a 1.5 e 1.0 nm rispettivamente. I campioni per le misure sono stati preparati come segue: quantità note di una soluzione di pirene in acetone sono state poste accuratamente in recipienti scuri. Dopo evaporazione del solvente, le soluzioni campione vi sono state aggiunte ed equilibrate a temperatura ambiente per due giorni. In tutti i campioni la concentrazione finale di pirene è  $5 \cdot 10^{-7}$  M (cioè il valore della sua solubilità in acqua).

#### *Determinazione del $pH_{gs}$*

Seguendo la procedura generale descritta prima, è stato preparato un gel del composto **6c**, ad una concentrazione superiore alla MGC (15 mg/mL) in 10 mL d'acqua. È stato misurato un pH iniziale di 9.8 immergendo un elettrodo pH-metrico nella fase gel. Quindi sono state aggiunte alla fase gel uguali quantità (11  $\mu$ L, 0.05 equiv..) di HCl 1 M e dopo ogni aggiunta effettuato il riscaldamento, osservando la solubilizzazione del gel e quindi il raffreddamento, con il riformarsi del gel. Quando la formazione del gel ha cessato di avvenire, dopo l'aggiunta di 0.5 equiv. totali di HCl, si è registrato un valore finale di pH = 6.6.

#### *Determinazione di $T_{gs}$*

La  $T_{gs}$  è stata determinata utilizzando il metodo della caduta della sfera. Una sferetta d'acciaio (160 mg) è stata posta delicatamente sulla superficie del gel (2 g) in una fiala di vetro. La fiala chiusa è stata quindi immersa stabilmente in un bagno d'acqua riscaldato progressivamente ad una velocità di 0.1 °C/min. La temperatura del campione è stata determinata mediante un sensore inserito in un'altra fiala, posta in prossimità di quella contenente il gel, riempita con lo stesso solvente. La  $T_{gs}$  è stata definita come la temperatura media, di tre misure ripetute, alla quale la sferetta si è adagiata sul fondo della fiala.

#### *Microscopia elettronica a scansione (SEM)*

Morfologia e dimensione degli aggregati ottenuti in fase acquosa sono state osservate con la microscopia elettronica a scansione (SEM). I campioni sono stati preparati mettendo i gel in un *carbon stub* e lasciandoli essiccare a temperatura ambiente per una notte prima dell'analisi al microscopio elettronico.

#### *Misure di ossigeno disciolto*

Sono state effettuate misure di solubilità di  $O_2$  su soluzioni acquose (20 mL) sature di ossigeno contenenti **6c** o **PO** a diverse concentrazioni, a pressione atmosferica secondo quanto riportato in letteratura.<sup>5</sup> In particolare, ciascuna soluzione è stata inizialmente posta sotto agitazione con un'ancoretta magnetica mentre vi veniva insufflato ossigeno puro e mantenuta a 25 °C mediante un bagno termostatico ad olio. Dopo il raggiungimento di un valore massimo stabile di concentrazione di ossigeno (soluzione satura) è stata interrotta l'erogazione del gas e determinato il rilascio di ossigeno misurando la variazione della solubilità di  $O_2$  (desaturazione) in funzione del tempo. Con questo metodo sono state effettuate misure a 37 °C su **PCA** e gel di **6c** in **PCA**.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DEL CAPITOLO

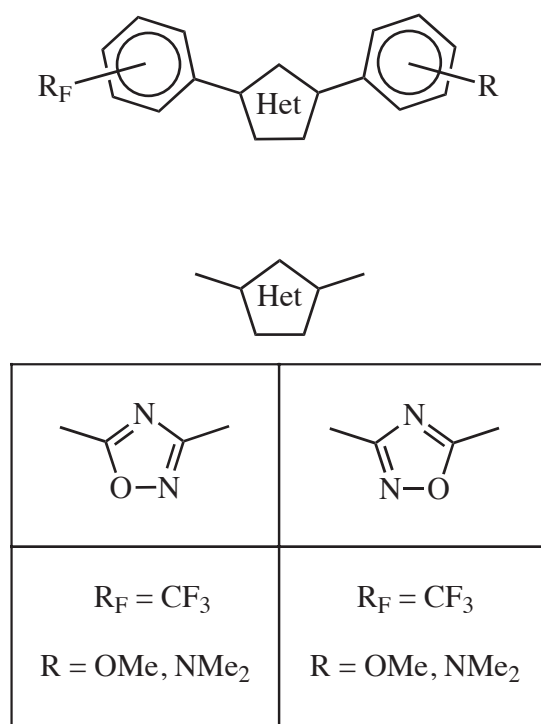
1. Per i riferimenti relativi a questo paragrafo vedasi:  
Maity, G., *Journal of Physical Sciences* **2008**, *12*, 173.
2. Sangeetha, N.M.; Maitra, U., *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821.
3. Kato, T.; Hirai, Y.; Nakaso, S.; Moriyama, M., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1857.
4. a) Imae, T.; Funayama, K.; Krafft, M.P.; Giulieri, F.; Tada, T.; Matsumoto, T., *J. Colloid Interface Sci.*, **1999**, *212*, 330;  
b) Pang, S.F.; Zhu, D.B., *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, *358*, 479;  
c) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Giorgi, G., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1472;  
d) Buscemi, S.; Lazzara, G.; Milioto, S.; Palumbo Piccionello, A., *Langmuir*, **2009**, *25*, 13368;  
e) Ryan, D.M.; Anderson, S.B.; Timur Senguen, F.; Youngman, R.E.; Nilsson, B.L., *Soft Matter*, **2010**, *6*, 475;  
f) Godeau, G.; Brun, C.; Arnion, H.; Staedel, C.; Barthélémy, P., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1012.
5. a) Mandracchia, D.; Palumbo Piccionello, A.; Pitarresi, G.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G., *Macromol. Biosci.*, **2007**, *7*, 836;  
b) Pitarresi, G.; Palumbo Piccionello, A.; Calabrese, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G., *J. Fluorine Chem.*, **2008**, *129*, 1096.
6. Per una recensione sugli 1,2,4-ossadiazoli vedasi:  
Pace, A.; Pierro, P., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4337.
7. Lo Celso, F.; Pibiri, I.; Triolo, A.; Triolo, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N., *J. Mater. Chem.*, **2007**, *17*, 1201.
8. a) Giammona, G.; Pitarresi, G.; Cavallaro, G.; Carlisi, B.; Craparo, E.F.; Mandracchia, D., *J. Drug. Deliv. Sci. Tec.*, **2006**, *16*, 77;  
b) Casadei, M.A.; Pitarresi, G.; Calabrese, R.; Paolicelli, P.; Giammona, G., *Bio-macromolecules*, **2008**, *9*, 43.
9. Kunitake, T.; Okahata, Y.; Shimomura, M.; Yasunami, S.; Takarabe, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5401.
10. a) Buscemi, S.; Pace, A.; Calabrese, R.; Vivona, N.; Metrangolo, P., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5865;  
b) Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Malpezzi, L., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4108;  
c) Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Caronna, T., *J. Fluorine Chem.*, **2004**, *125*, 165;  
d) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pibiri, I.; Vivona, N., *Heterocycles*, **2005**, *65*, 387;  
e) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8792;

- f) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pappalardo, S.; Garozzo, D.; Pilati, T.; Gattuso, G.; Pappalardo, A.; Pisagatti, I.; Parisi, M.F., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9049;
- g) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pierro, P.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 119.
11. Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Vivona, N., *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 1601.
12. Rosenlehner, K.; Schade, B.; Böttcher, C.; Jäger, C.M.; Clark, T.; Heinemann, F.W.; Hirsch, A., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9544.
13. Jäger, C.M.; Hirsch, A.; Schade, B.; Böttcher, C.; Clark, T., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 8586.
14. Hoang, K.C.; Mecozzi, S., *Langmuir*, **2004**, *20*, 7347.
15. I valori di  $pK_a$  non possono essere determinati a causa della insolubilità in acqua a  $pH < pH_{gs}$ , vedasi:  
Bryson, A.; Davies, N.R.; Serjeant, E.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1933.
16. Kowalczyk, J.; Jarosz, S.; Tritt-Goc, J., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9801.
17. Murata, K.; Aoki, K.; Suzuki, T.; Hanada, T.; Kawabata, H.; Komori, T.; Oseto, F.; Ueda, K.; Shinkai, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6664 e rif. ivi cit.
18. Ad esempio vedasi:  
a) Loiseau, J.; Lescanne, M.; Colin, A.; Fages, F.; Verlhac, J.-B.; Vincent, J.-M., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4049;  
b) Mathew, G.; Snyder, S.L.; Terech, P.; Glinka, C.J.; Weiss, R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10275;  
c) George, M.; Snyder, S.L.; Terech, P.; Weiss, R.G., *Langmuir*, **2005**, *21*, 9970;  
d) Borges, A.R.; Hyacinth, M.; Lum, M.; Dingle, C.M.; Hamilton, P.L.; Chruszcz, M.; Pu, L.; Sabat, M.; Caran, K.L., *Langmuir*, **2008**, *24*, 7421;  
e) Babu, S.S.; Praveen, V.K.; Prasanthkumar, S.; Ajayaghosh, A., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9577;  
f) Raghavanpillai, A.; Reinartz, S.; Hutchenson, K.W., *J. Fluorine Chem.*, **2009**, *130*, 410.
19. Berkowitz, B.A.; Wilson, C.A.; Hatchell, D.L., *Invest. Ophthal. Vis. Sci.*, **1991**, *32*, 2382.
20. Rooney, P.C.; Daniels, D.D., *Pet. Technol. Quart.*, **1998**, *3*, 97.
21. Lowe, K.C., *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *118*, 19.
22. Flora, K.P.; Van't Riet, B.; Wampler, G.L., *Cancer Research*, **1978**, *38*, 1291.

## 4 OLED

### INTRODUZIONE

Fra i diversi composti organici utilizzati negli OLED, gli eterocicli elettronpoveri hanno trovato larga applicazione come trasportatori di elettroni ETM (*electron transporting materials*). Una significativa influenza sulle loro proprietà può derivare dall'uso di sistemi parzialmente o totalmente fluorurati, per i quali viene riportato in letteratura un aumento di luminosità ed efficienza rispetto agli analoghi non fluorurati.<sup>1</sup> Recentemente è stato brevettato l'utilizzo di sistemi 1,2,4-ossadiazolici in OLED dimostrando una maggiore efficienza rispetto ai più studiati analoghi derivati 1,3,4-ossadiazolici.<sup>2</sup> Le caratteristiche funzionali del materiale organico potrebbero pertanto essere accresciute dalla presenza di funzioni fluorurate. In questo contesto, è stata progettata la sintesi di derivati diaril-1,2,4-ossadiazolici contenenti gruppi trifluorometilici, come potenziali materiali emettitori o ETM per OLED (schema 1).

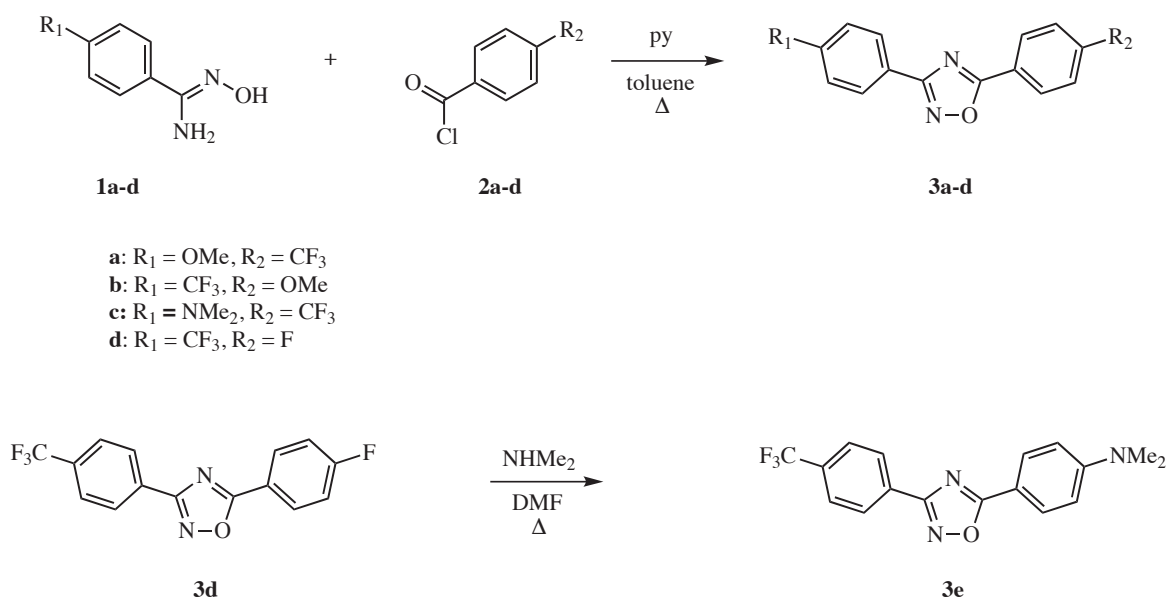


.....  
**Schema 1.** Derivati 1,2,4-ossadiazolici sintetizzati.

## RISULTATI SPERIMENTALI E DISCUSSIONE

### Sintesi generale degli 1,2,4-ossadiazoli

I composti del tipo **3** sono stati sintetizzati con buone rese seguendo la via convenzionale dell'ammidossima con cloruri benzoilici variamente sostituiti (schema 2).



**Schema 2.** Schema generale delle sintesi dei composti **3**.

**Tabella 1.** Tempi e rese delle sintesi dei composti **3**.

prodotto	tempo di reazione (h)	resa
<b>3a</b>	2	69%
<b>3b</b>	8	84%
<b>3c</b>	2.5	52%
<b>3d</b>	8	63%
<b>3e</b>	96	78%

In via preliminare sono stati valutati derivati contenenti i sostituenti trifluorometilico (fluorurato elettrone-attrattore) ed i gruppi metossilico e dimetilamminico (elettron-donatori nelle posizioni 4,4' di sostituenti arilici). Nello specifico i composti **3a-c** sono stati ottenuti direttamente, data l'accessibilità delle corrispondenti ammidossime e



dei relativi cloruri acilici. Per il composto **3e**, si è preferito utilizzare una via differente che comporta la sintesi del precursore **3d**, recante un atomo di fluoro in posizione para rispetto all'anello ossadiazolico, al fine di sfruttare la spiccata tendenza di tali sistemi a subire reazioni di  $S_NAr$ .<sup>3,4</sup> Pertanto, il composto **3e** è stato ottenuto utilizzando la dimetilammina come nucleofilo (schema 2). I composti ottenuti sono stati caratterizzati per via spettroscopica (FT-IR, NMR, GC-MS) al fine di verificarne la struttura (vedasi parte sperimentale).

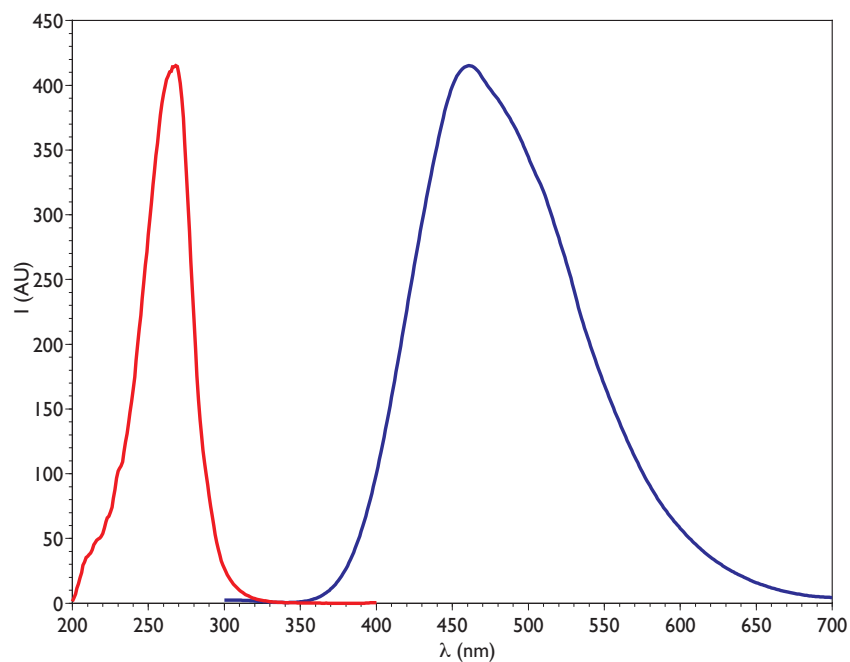
#### *Proprietà fotofisiche*

È stato condotto uno studio preliminare di caratterizzazione fotofisica dei composti **3a-c,e** registrando spettri di assorbimento e di emissione. I dati fotofisici sono riportati in tabella 2 e gli spettri mostrati nelle figure 1-3.

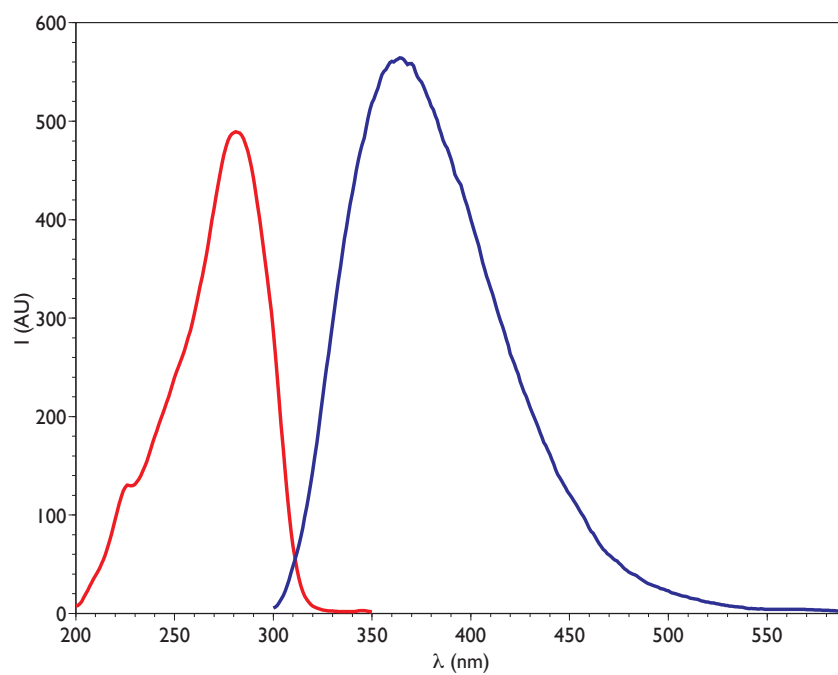
**Tabella 2.** Dati fotofisici dei composti **3**.

composto	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon \cdot 10^{-4}$ ( $M^{-1}cm^{-1}$ )	$\lambda_{em}$ (nm)
<b>3a</b>	260	4.3	461
<b>3b</b>	284	2.6	364
<b>3c</b>	300	3.4	—
<b>3e</b>	339	4.0	508

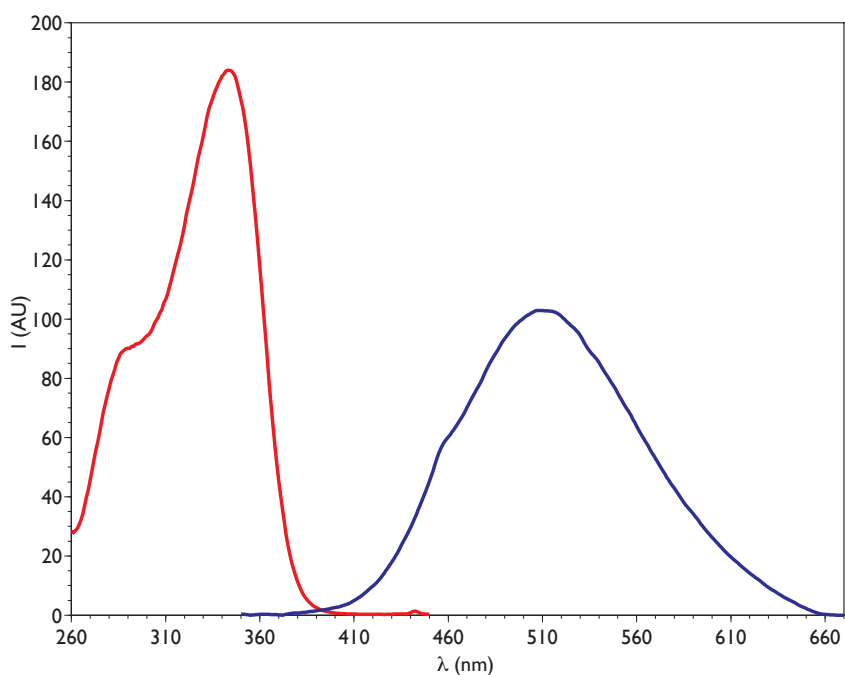
Il composto **3a** mostra un massimo di emissione centrato a 461 nm (blu), mentre il regioisomero **3b** presenta uno spettro di emissione caratterizzato da un massimo a 364 nm (vicino UV). Il derivato **3c** non presenta emissione e tale fenomeno è verosimilmente collegato ad un PET ad opera dell'amminogruppo terziario che spegne la fluorescenza intrinseca della molecola. Al contrario, il regioisomero **3e** mostra un'emissione centrata a 508 nm (verde).



.....  
**Figura 1.** Spettri di assorbimento (*in rosso*) e di emissione (*in blu*) ( $\lambda_{ex} = 260$  nm) per il composto **3a** ( $10 \mu\text{M}$ ) in etanolo.

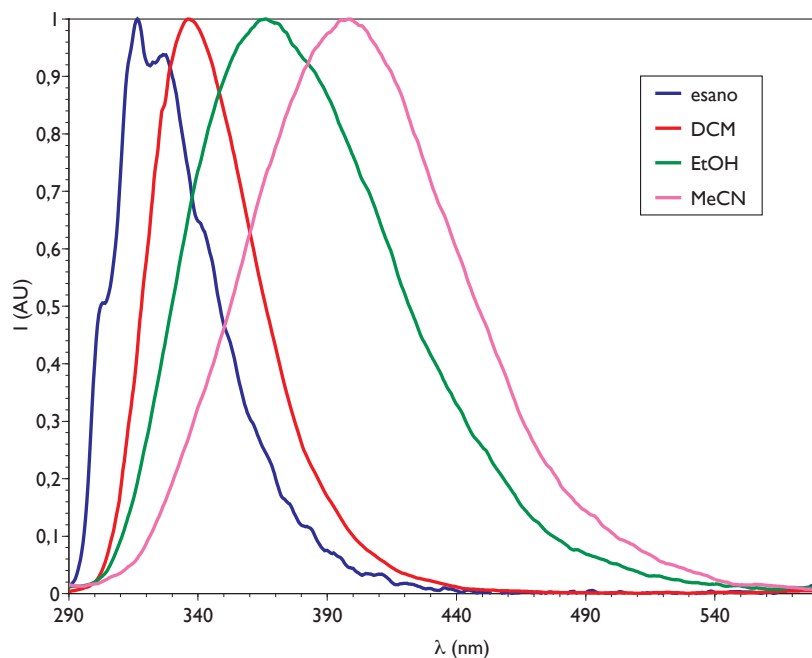


.....  
**Figura 2.** Spettri di assorbimento (*in rosso*) e di emissione (*in blu*) ( $\lambda_{ex} = 284$  nm) per il composto **3b** ( $10 \mu\text{M}$ ) in etanolo.



**Figura 3.** Spettri di assorbimento (*in rosso*) e di emissione (*in blu*) ( $\lambda_{ex} = 339$  nm) per il composto **3e** ( $10 \mu\text{M}$ ) in etanolo.

È stato studiato anche l'effetto della polarità del solvente sull'emissione del composto **3b**, osservando uno spostamento batocromico al crescere della polarità.



**Figura 4.** Spettri di emissione (alle lunghezze d'onda dei massimi di assorbimento) del composto **3b** ( $10 \mu\text{M}$ ) nei solventi esano, diclorometano, etanolo ed acetonitrile.

## CONCLUSIONI

Alla luce di questi dati preliminari viene messa in evidenza la possibilità di modulare lo spettro di emissione di derivati 1,2,4-ossadiazolici, in soluzione, lungo l'intera gamma del visibile attraverso la semplice variazione dei sostituenti e delle loro reciproche posizioni o variando il solvente.

## PARTE SPERIMENTALE

### *Materiali*

I composti **1a-d** sono stati ottenuti secondo quanto riportato in letteratura.<sup>5</sup>

### *Sintesi degli ossadiazoli 3a-d. Procedura generale*

Una soluzione del composto **1** (1 g) in toluene (200 mL), cui sono stati aggiunti 1.1 equiv. di cloruro acilico **2** e 1.1 equiv. di piridina, è stata posta a riflusso per il tempo indicato in tabella 1 (pag. 96). Quindi il solvente è stato allontanato a p.r. e il residuo cromatografato fornendo gli ossadiazoli **3** (rese riportate in tabella 1, pag. 96).

### *Sintesi dell'ossadiazolo 3e*

Una soluzione del composto **3d** (300 mg, 0.973 mmol) in DMF (3 mL), cui è stata aggiunta una soluzione etanolica di dimetilammina (2.5 mL, 9.73 mmol), è stata posta per 4 giorni, in recipiente chiuso, alla temperatura di 80 °C. Quindi il solvente è stato allontanato a p.r. e il residuo cromatografato ottenendo il composto **3e** (253 mg, 78%) insieme a composto **3d** non reagito (41 mg, 14%).

---

**3a**: p.f. 125-127 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1613  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Ar), 8.12 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, Ar), 8.35 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, Ar). UV/VIS (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ : 260 nm ( $4.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). GC-MS (m/z): 320 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 60.00; H, 3.46; N, 8.75. Sperm.: C, 60.18; H, 3.41; N, 8.81.

**3b:** p.f. 144-147 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1613  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.78 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, Ar), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Ar), 8.17 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz, Ar), 8.26 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, Ar). UV/VIS (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\epsilon$ : 284 nm,  $2.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . GC-MS (m/z): 320 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 60.00; H, 3.46; N, 8.75. Sperim.: C, 60.03; H, 3.48; N, 8.78.

**3c:** p.f. 152-156 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1613  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.07 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.79 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 8.03 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.30 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, Ar). UV/VIS (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\epsilon$ : 300 nm,  $3.4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . GC-MS (m/z): 333 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : C, 61.26; H, 4.23; N, 12.61. Sperim.: C, 61.30; H, 4.18; N, 12.68.

**3d:** p.f. 128-133 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1608  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.27 (m, 2H, Ar), 7.80 (m, 2H, Ar), 8.25 (m, 4H, Ar). GC-MS (m/z): 308 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ : C, 58.45; H, 2.62; N, 9.09. Sperim.: C, 58.49; H, 2.58; N, 9.11.

**3e:** p.f. 150-160 °C. FT-IR (nujol)  $\nu$ : 1616  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.09 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.75 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 8.06 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar), 8.29 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, Ar). UV/VIS (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$ ,  $\epsilon$ : 339 nm,  $4.0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . GC-MS (m/z): 333 ( $\text{M}^+$ , 100%). Teorico per  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ : C, 61.26; H, 4.23; N, 12.61. Sperim.: C, 61.28; H, 4.20; N, 12.65.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DEL CAPITOLO

1. Kulkarni, A.P.; Tonzola, C.J.; Babel, A.; Jenekhe, S., *Chem. Mat.* **2004**, *16*, 4556.
2. a) Taguchi, T., US PATENT 2002, US 6451457 B1;  
b) Taguchi, T., JPN. KOKAI TOKKYO KOHO 2000, JP 2000096043, *Chem Abstr.* **2000**, *132*, 243760.
3. a) Buscemi, S.; Pace, A.; Calabrese, R.; Vivona, N.; Metrangolo, P., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5865;  
b) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pibiri, I.; Vivona, N., *Heterocycles* **2004**, *63*, 1619;

- c) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8792;
- d) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pierro, P.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 119.
4. a) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pappalardo, S.; Garozzo, D.; Pilati, T.; Gattuso, G.; Pappalardo, A.; Pisagatti, I.; Parisi, M.F., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9049;
- b) Mandracchia, D.; Palumbo Piccionello, A.; Pitarresi, G.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G., *Macromol. Biosci.* **2007**, *7*, 836;
- c) Pitarresi, G.; Palumbo Piccionello, A.; Calabrese, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G., *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1096.
5. Eloy, F.; Lenaers, R., *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 155.

## CONCLUSIONI

---

L'attività di ricerca è stata finalizzata allo studio delle possibilità applicative in campo optoelettronico di sistemi eterociclici fluorurati. Particolare attenzione è stata posta alle potenzialità dei sistemi 1,2,4-ossadiazolici, che sono stati presi in considerazione come utili *scaffold* per l'ottenimento di materiali con diverse funzioni. Grazie alla loro semplicità di sintesi e alla versatilità nella funzionalizzazione è stato possibile ottenere sistemi applicabili nel campo dei sensori, cristalli, liquidi, gel fluorurati e OLED.

### SENSORI

È stato realizzato un sensore fluorescente “off-on” selettivo per  $\text{Hg}^{2+}$  con una struttura *starburst* basata su tren. La ricerca ha evidenziato interessanti possibilità di variazione delle proprietà sensoriali al variare della natura e della posizione dei sostituenti sull'eterociclo e apre la strada alla realizzazione di sensori per altri cationi metallici e utilizzabili anche in ambiente acquoso. È in fase di approfondimento la possibilità di realizzare nanosensori per il mercurio con promettenti possibilità analitiche applicative.

### CRISTALLI LIQUIDI

Sono state trovate interessanti proprietà mesogeniche in molecole *bent-core* contenenti estremità 1,2,4-ossadiazoliche perfluoroalchilate, un campo relativamente poco esplorato nella Chimica dei cristalli liquidi. Il lavoro di ricerca deve essere ulteriormente approfondito per studiare sistematicamente come variano le proprietà fisiche e fotofisiche di questi sistemi al variare del tipo di eterociclo fluorurato, per studiare la struttura delle mesofasi e per testarne le possibilità applicative.

## **GEL FLUORURATI**

Sono stati sintetizzati nuovi sistemi 1,2,4-ossadiazolici contenenti catene laterali idrofobiche fluorurate e *spacer* legati ad un gruppo amminoacidico polare che hanno mostrato interessanti proprietà come idro- e organogelanti a basso peso molecolare. La capacità di mantenere concentrazioni elevate di ossigeno in soluzione li rende interessanti per ulteriori studi come *oxygen storage system*.

## **OLED**

Sebbene l'aspetto applicativo non sia stato particolarmente approfondito, questo lavoro getta le basi per ulteriori studi sulle applicazioni di tali sistemi nel campo della Chimica dei materiali e apre la strada alla sintesi, caratterizzazione e correlazione struttura-proprietà nonché alle prove di utilizzo in dispositivi fisici di eterocicli 1,2,4-ossadiazolici, di cui finora sono stati riportati solo pochi esempi.



## APPENDICE

---

### CURRICULUM VITÆ

#### *Studi e abilitazioni professionali*

Il Dott. Alessandro Calabrese, nato a Lampertheim (D) il 7/5/1965, si è laureato in Chimica il 24/7/1998 presso la Facoltà di Scienze MM.FF.NN. dell'Università degli Studi di Palermo, con la votazione di 110/110 e lode, discutendo una tesi sperimentale dal titolo "I nitroso-imidazoli. Alcune osservazioni sulla chimica e la fotochimica di questa particolare classe di derivati imidazolici" Relatore: prof. Nicolò Vivona.

Nella prima sessione dell'anno 1999 ha conseguito l'abilitazione all'esercizio della professione del Chimico con la votazione complessiva di 95/100.

Il 13/1/2006 ha conseguito il master di I livello in "Multimedia Content Design" presso la Facoltà di Ingegneria dell'Università degli Studi di Firenze, con la votazione di 110/110, discutendo una tesi dal titolo "Applicazione della ICT al calcolo scientifico e alla formazione ENEA" Relatore: prof. Alberto Del Bimbo Tutor aziendale: ing. Silvio Migliori.

Dal marzo 2009 è iscritto al Dottorato di Ricerca in Scienze chimiche, XXIII ciclo, dell'Università degli Studi di Palermo svolgendo un progetto di ricerca dal titolo: "Sintesi di composti eterociclici fluorurati per applicazioni in Optoelettronica", presso il Dipartimento STEMPIO, tutor: dott. Andrea Pace, co-tutor: dott. Antonio Palumbo Piccionello.

#### *Iscrizioni ad Albi professionali e associazioni scientifiche*

Dal 1999 al 2003 è stato iscritto all'Albo interprovinciale dei chimici della Sicilia (n. 822). Dal 1999 al 2002 è stato iscritto alla Società Chimica Italiana (n. 10685).

#### *Lingue straniere*

Lingua inglese: buona conoscenza della lingua scritta, discreta quella orale.

Lingua tedesca: discreta conoscenza della lingua scritta e orale. Conseguimento del *Zertifikat Deutsch als Fremdsprache* (III anno) presso il Goethe Institut di Palermo con la votazione di 104,25/120.

#### *Esperienze lavorative*

- \* ENEA Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile: (1/9/1998-17/10/2001 a t.d. e dal 4/2/2002 a t.i.) dal 1/1/2009 con la qualifica di Ricercatore.
- \* Scuola secondaria superiore: assistente tecnico a t.d. presso varî istituti tecnici e professionali statali di Palermo (a.s. 1995/96, 1996/97, 2001/02).
- \* Uffici giudiziari di Palermo: operatore amministrativo a t.d. (1994-1997).
- \* Grafico *freelance* dal 1990 al 1997.

#### *Pubblicazioni precedenti il dottorato*

##### ARTICOLI SU RIVISTE

1. Calabrese, A., "HyperStar 3.0" in *MC Microcomputer* **1991**, 113, 365-368, Edizioni Technimedia.
2. Calabrese, A., "Modellazione atomica: alla scoperta di ChemOffice Pro, una suite di applicazioni per il disegno e l'analisi di strutture molecolari" in *Applicando* **1998**, 158, 82-84/86, Edizioni JCE.
3. Galvagno, S.; Casu, S.; Casabianca, T.; Calabrese, A.; Cornacchia, G., "Applicazione del processo di pirolisi al trattamento del granulato di pneumatico: sperimentazione su impianto pilota" in *RS Rifiuti Solidi* **2001**, 2 anno XV, marzo-aprile, 93-101, CIPA.
4. Galvagno, S.; Casu, S.; Casabianca, T.; Calabrese, A.; Cornacchia, G., "Pyrolysis Process for the Treatment of Scrap Tyres: Preliminary Experimental Results" in *Waste Management* **2002**, 22, 917-923, Elsevier.
5. Casu, S.; Galvagno, S.; Calabrese, A.; Casciaro, G.; Martino, M.; Russo, A.; Portofino, S., "Refuse Derived Fuels Pyrolysis. Influence of Process Temperature on Yield and Products Composition" in *J. Therm. Anal. Cal.* **2005**, 80, 477-482, Springer.

RAPPORTI INTERNI ENEA:

1. Galvagno, S.; Casu, S.; Calabrese, A., “Prove di pirolisi del granulato di pneumatico nell’impianto pilota a tamburo rotante PLEQ. Effetto della temperatura di processo su resa ripartizione e composizione dei prodotti”, PIT-TRESU AMB-TEIN-D-017, 2000.
2. Galvagno, S.; Casu, S.; Calabrese, A., “Prove di pirolisi dell’ASR (automobile shredding residue) nell’impianto pilota a tamburo rotante PLEQ. Effetto della temperatura di processo su resa, ripartizione e composizione dei prodotti”, PIT-TRESU AMB-TEIN-D-018, 2000.
3. Calabrese, A., “TrisaCons. Realizzazione di un software per la gestione della consuntivazione delle spese sostenute per i progetti di ricerca relativi all’intesa ENEA-MURST”, PIT-TRITON AMB-TEIN-D-002, 2001.

COMUNICAZIONI A CONGRESSI

1. Casu, S.; Coppola, T.; Galvagno, S.; Calabrese, A.; Cornacchia, G., “Studio preliminare sulla possibilità di attivare char provenienti da pirolisi di granulato di pneumatici usati” in *Atti Ricicla*, 1999, 375-380, Maggioli editore.
2. Galvagno, S.; Casu, S.; Casabianca, T.; Calabrese, A.; Cornacchia, G., “Risultati preliminari relativi alla pirolisi del granulato di pneumatico” in *Atti Ricicla*, 2000, 413-418, Maggioli editore.
3. Galvagno, S.; Casu, S.; Casabianca, T.; Calabrese, A.; Cornacchia, G., “Applicazione del processo di pirolisi al trattamento del granulato di pneumatico: sperimentazione su impianto pilota”, in *Atti VARIREI*, 2001, 560-565.
4. Galvagno, S.; Casu, S.; Dinoi, A.; Zammiello, D.; Calabrese, A.; Cornacchia, G., “Riutilizzo del char di pirolisi di pneumatico: evidenze sperimentali”, in *Atti Ricicla*, 2001, 556-562, Maggioli editore.
5. Galvagno, S.; Portofino, S.; Casu, S.; Calabrese, A.; Cornacchia, G., “Influenza della temperatura nella pirolisi del CDR” in *Atti Ricicla*, 2002, Maggioli editore.
6. Galvagno, S.; Casu, S.; Calabrese, A.; Dinoi, A.; Casciaro, G.; Cornacchia, G., “Pyrolysis process application to scrap tyres and possible routes for char valorisation. Pilot-scale experimental results”, *10th Annual ETRA Conference*, 27-28 Marzo 2003, Bruxelles.
7. Galvagno, S.; Portofino, S.; Casciaro, G.; Calabrese, A.; Russo, A.; Casu, S., “RDF pyrolysis: influence of process temperature on yield and products composition”, *ICTAC 13 (XIII Congresso Internazionale su Analisi Termica e Calorimetria)*, 13-17 Settembre 2004, Chia (CA).

1. Consulenza per il CD multimediale dal titolo “Laboratorio interattivo” allegato al corso: “Fisica e Chimica - Un approccio sperimentale alla Scienza della materia 1-2”. Collana diretta da Alfredo Cioccolani. Realizzazione Eta Beta Palermo. Editore G.B. Palumbo.

#### **ATTIVITÀ FORMATIVA E SCIENTIFICA**

##### *Pubblicazioni nell'ambito del progetto di Ricerca*

1. Pibiri, I.; Palumbo Piccionello, A.; Calabrese, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Pace, A., “Fluorescent Hg<sup>2+</sup> Sensors: Synthesis and Evaluation of a Tren-Based Starburst Molecule Containing Fluorinated 1,2,4-Oxadiazoles” in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4549-4553.
2. Palumbo Piccionello, A.; Guarcello, A.; Calabrese, A.; Pibiri, I.; Pace, A.; Buscemi, S., “Synthesis of Fluorinated Oxadiazoles with Gelation Ability and Oxygen Storage Ability” in *Org. Biomol. Chem.* (submitted).
3. Calabrese, A.; et al. “Synthesis of New Fluorinated Bent-Core Liquid Crystals” (**manoscritto in preparazione**).

##### *Elenco comunicazioni a congressi*

1. Calabrese, A.; Pibiri, I.; Palumbo Piccionello, A.; Pace, A., “Sintesi di un nuovo sensore fluorescente selettivo per Hg<sup>2+</sup> contenente ossadiazoli fluorurati”, *VI Convegno nazionale materiali molecolari avanzati per Fotonica ed Elettronica*, 25-27 Giugno 2009, Arbatax (OG), Libretto Abstracts Scuola e Convegno, 47-48.
2. Pibiri, I.; Palumbo Piccionello, A.; Martorana, A.; Calabrese, A., “Uncatalyzed Photofunctionalization of C-H Bonds”, *XXXIII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica organica della Società Chimica Italiana*, Centro congressi Palariviera San Benedetto del Tronto (AP) 12-16/9/2010, 75.
3. Palumbo Piccionello, A.; Guarcello, A.; Martorana, A.; Calabrese, A., “Sintesi di nuovi Low Molecular Weight (LMW) Hydrogelators fluorurati”, *Young Chemists Symposium, X SAYCS*, Pesaro 18-20/10/2010, 49.
4. Calabrese, A.; Guarcello, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Buscemi, S., “Sintesi di nuovi bent-core LC fluorurati”, *Convegno regionale Sicilia-Calabria della Società Chimica Italiana*, Messina 1-2/12/2011.
5. Calabrese, A.; Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Buscemi, S., “Synthesis of Fluorinated Heterocyclic Compounds for Optoelectronics Applications”, *Convegno Dipartimento STEM BIO Università degli Studi di Palermo*, Palermo 16-17/1/2012.

## Scuole

- \* III Scuola nazionale sui materiali molecolari per Fotonica ed Elettronica, Arbatax (OG), 20-25 Giugno 2009.
- \* Corso Webmaster II edizione, Università degli Studi di Palermo, Palermo, 9 luglio 2009.

## Seminari

- \* Nazario Martín León, *Materiali molecolari organici*.
- \* David Thompson, *Gold Catalysis and its Applications*.
- \* Isabel Villaescusa Gil, *Biosorption. Low Cost Corbents for Metal Ions Removal from Aqueous Solution*.
- \* Apostolos Spyros, *NMR Spectroscopy and Chemometrics in Food Analysis*.
- \* A. S. Luyt, *Morphology and properties of sol-gel prepared LDPE-silica nanocomposites*.
- \* Giuseppe Currò, *Spin-Off accademici nel settore dell'R&S Tecnologico*.
- \* Roland Lindh, *Cholesky decomposition in quantum chemistry: a progress report*.
- \* Roland Lindh, *A light in the darkness of the night: the finest hours of chemistry*.
- \* WORKSHOP "SOLIS". *Solar Organic-Based Flexible and Efficient Cells*.
- \* Alan R. Katritzky, *Activated Peptides: for Ligation and Large Cyclic Transition States*.
- \* Peter Matyus, *Medicinal chemistry of amine oxidases*.
- \* Peter Matyus, *Glycine transporter 1 inhibitors, their potential therapeutic utility*.
- \* Jason Harper, *Understanding reaction outcomes in ionic liquids – Can we achieve solvent-controlled reactivity?*
- \* Karin Schillén, *Association Behavior of Block Copolymers under the Influence of Surfactants and Hydrophobically-Modified Polyelectrolytes*.
- \* Gerd Olofsson, *On the use of calorimetry to study interactions in aqueous solutions containing for instance surfactants and polymers*.
- \* Gianluca Farinola, *Semiconduttori organici biosostituiti ed altre architetture molecolari multifunzionali per la fotonica e l'elettronica*.

- \* Gianluca Farinola, *Semiconduttori organici molecolari e polimerici fluorurati per la fotonica e l'elettronica*.
- \* Angelo Vargas, *Teoria e pratica di sistemi nanoparticellari in catalisi: nuove fasi metalliche ed ossidi superparamagnetici*.

Altre attività

- \* Redesign del sito web del Dottorato di Ricerche in Scienze chimiche dell'Università di Palermo (<http://www.unipa.it/dottorato.chimica>).
- \* Partecipazione al Progetto di Ricerca TyGRe (High added value materials from waste tyre gasification residues) finanziato dal VII Programma Quadro dell'Unione Europea (FP7/2007-2013 call FP7-ENV-2008-1). Realizzazione del sito web (<http://www.tygre.eu>) e della piattaforma intranet del progetto.
- \* Realizzazione di un DBMS per la gestione del laboratorio di Chimica, *HetLab*.
- \* Attività di Ricerca scientifica per la sezione UTTRI-RIF dell'ENEA.

#### **COPIE DEI LAVORI PUBBLICATI**

1. *Fluorescent Hg<sup>2+</sup> Sensors: Synthesis and Evaluation of a Tren-Based Starburst Molecule Containing Fluorinated 1,2,4-Oxadiazoles.*
2. *Synthesis of Fluorinated Oxadiazoles with Gelation Ability and Oxygen Storage Ability.*

## Fluorescent Hg<sup>2+</sup> Sensors: Synthesis and Evaluation of a Tren-Based Starburst Molecule Containing Fluorinated 1,2,4-Oxadiazoles

Ivana Pibiri,<sup>[a]</sup> Antonio Palumbo Piccionello,<sup>\*[a]</sup> Alessandro Calabrese,<sup>[a,b]</sup> Silvestre Buscemi,<sup>[a]</sup> Nicolò Vivona,<sup>[a]</sup> and Andrea Pace<sup>[a]</sup>

**Keywords:** 1,2,4-Oxadiazoles / Sensors / Electron transfer / Fluorinated ligands / Mercury

A new tren-based starburst molecule containing fluorinated 1,2,4-oxadiazoles as fluorophores has been synthesized and its sensing behavior toward several metal cations has been investigated by UV/Vis, fluorescence, <sup>1</sup>H NMR and <sup>19</sup>F NMR

spectroscopy. Selective sensing for Hg<sup>2+</sup> ions through a PET-based mechanism was evidenced, suggesting application as fluorescent sensor for Hg<sup>2+</sup> of the off-on type.

### Introduction

Fluorescent chemosensors for the detection of heavy metal ions by a simple fluorescence turn-on (off-on) or quenching (on-off) are a fundamental tool for a rapid and nondestructive analysis of biochemical and environmental matrices.<sup>[1]</sup> In this field, a fundamental topic is represented by the design of selective sensors for Hg<sup>2+</sup>, which is one of the most hazardous pollutants for the environment.<sup>[2]</sup> Many examples of fluorescent sensors for Hg<sup>2+</sup> have been reported.<sup>[3]</sup> The majority of them is based on fluorescence quenching (on-off response),<sup>[4]</sup> whereas others involve fluorescence enhancement (off-on response).<sup>[5]</sup> Moreover, due to its coordination chemistry, which takes advantage of a tripodal structure, several sensors containing the tris(2-aminoethyl)amine (tren) moiety have been reported.<sup>[6]</sup> Among these, only a few tren-based sensors were selective for Hg<sup>2+</sup>.<sup>[7]</sup> A structural similarity with tren-based sensors could be envisaged in some fluorinated 1,2,4-oxadiazole-containing starburst molecules **1**, with a triethanolamine core, which were proposed as blue emitters in OLEDs (Figure 1).<sup>[8]</sup> For some of these derivatives, emission is very weak or not observed at all, and this was attributed to intramolecular self-quenching by photoinduced electron transfer (PET) between the tertiary amino and the oxadiazole moieties. However, upon protonation of the tertiary amino nitrogen atom, emission of the oxadiazole fluorophore was detected (Figure 1).<sup>[8]</sup> 1,2,4-Oxadiazoles are widely studied for their applications either in medicinal chemistry or in mate-

rials science,<sup>[9]</sup> as well as for their rearrangement reactions<sup>[10]</sup> and photochemical reactivity.<sup>[11]</sup> Nevertheless, at the best of our knowledge, no 1,2,4-oxadiazole-containing fluorophore sensor has been previously reported. Starting from these considerations, we were encouraged to synthesize 1,2,4-oxadiazole-containing starburst molecules as scaffold for the design of a sensor whose fluorescence could be turned on upon complexation of a cation. In this work we report the synthesis and the evaluation of a tren-based molecule where the tren moiety is responsible for metal complexation.

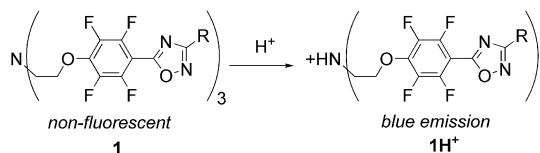


Figure 1. pH-sensitive starburst oxadiazoles.

### Results and Discussion

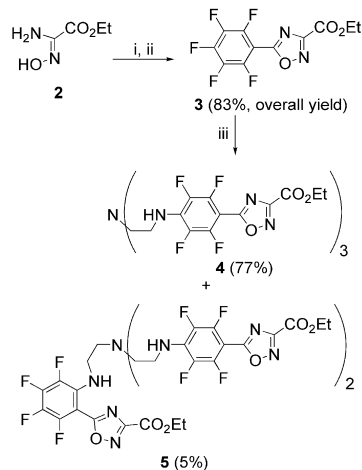
We previously reported that 5-(polyfluorophenyl)-1,2,4-oxadiazoles easily undergo a classic nucleophilic aromatic substitution of the 4'-fluoro moiety under mild experimental conditions.<sup>[12,13]</sup> To take advantage of such reactivity, we synthesized 5-(pentafluorophenyl)-1,2,4-oxadiazole **3** to be used in the functionalization of the terminal amino groups of tren. The synthesis of oxadiazole **3** was accomplished in a two-step procedure. Initially, amidoxime **2** was treated with pentafluorobenzoyl chloride to yield the corresponding *O*-(pentafluorobenzoyl)amidoxime. This product was then heated under solvent-free conditions to give oxadiazole **3** (Scheme 1). Reaction of **3** with tren, in a 3:1 molar ratio, was performed in a DMF suspension of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Re-

[a] Dipartimento di Chimica Organica "E. Paternò", Università degli Studi di Palermo, Viale delle Scienze – Parco d'Orleans II, 90128 Palermo, Italy Fax: +39-091-596825 E-mail: apalumbo@unipa.it

[b] ENEA, Dipartimento ACS, Sezione PROT-STP, Via Catania 2, 90141 Palermo, Italy

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201000763>.

removal of the solvent and chromatography of the residue produced the target compound **4** (77%) together with some amounts of regioisomer **5** (5%), arising from  $S_NAr$  on the *ortho* position (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of compound **4**. (i)  $\text{C}_6\text{F}_5\text{COCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetone, room temp., 1 h; (ii) 180 °C, solvent-free, 1 h; (iii) tren,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, room temp., 2 h.

The structure of compound **4** was confirmed by means of spectroscopic data ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR, FT-IR and MS), and its photophysical behavior was first evaluated through UV/Vis and fluorescence spectroscopy. UV/Vis spectra recorded in acetonitrile show a strong absorption band centered at 313 nm ( $\epsilon = 79100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Moreover, compound **4** is non-fluorescent under neutral conditions, whereas its emission spectra showed a distinctly enhanced fluorescence, centered at 430 nm, under acidic conditions, by adding 2 equiv. of HCl. This suggests that fluorescence of compound **4** is quenched through a PET from the tertiary nitrogen atom of tren, as expected (see Supporting Information). From the UV/Vis spectra of **4** ( $10 \mu\text{M}$ ) in acetonitrile upon addition of 10 equiv. of various perchlorate salts of metal ions, such as  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Ag}^+$ , no spectral change could be observed. On the other hand, by measuring fluorescence emission spectra of **4** ( $1 \mu\text{M}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) in the presence of 10 equiv. of metal salts, a strong emission band, centered at 420 nm, appears in the presence of  $\text{Hg}^{2+}$  ions ( $I/I_0 = 23$ ) (Figure 2). In contrast, other ions lead to much smaller spectral changes ( $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Pb}^{2+}$ :  $I/I_0 < 9$ ) or almost no spectral changes ( $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Ag}^+$ ) (Figure 2), which indicates that **4** shows a good sensitivity toward  $\text{Hg}^{2+}$  and selectivity over other competitive cations. Figure 3 shows the results of fluorescence titration of **4** with  $\text{Hg}^{2+}$ . The  $\text{Hg}^{2+}$  addition causes an increase in fluorescence, which reaches its maximum upon addition of 1.5 equiv. of  $\text{Hg}^{2+}$ ; with 1 equiv. of  $\text{Hg}^{2+}$  an enhancement factor  $I/I_0 = 22.5$  was observed.

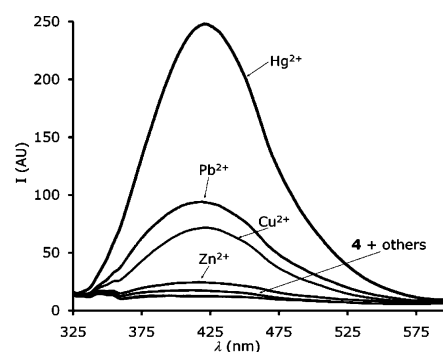


Figure 2. Fluorescence spectra of **4** ( $1 \mu\text{M}$ ) with addition of  $\text{ClO}_4^-$  salts of  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Ag}^+$  (10 equiv., each) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  with an excitation at 313 nm.

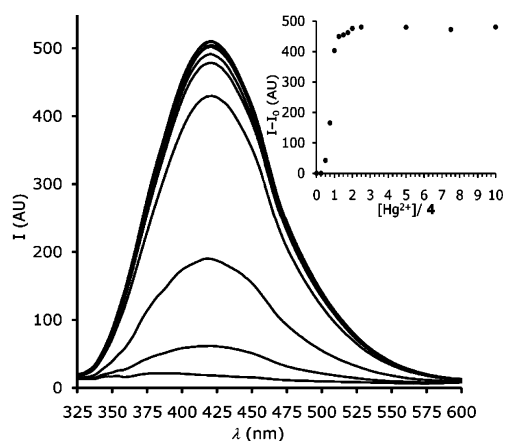
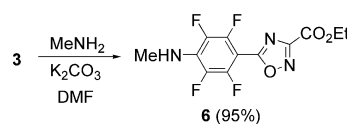


Figure 3. Change in fluorescence spectra ( $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ ) of **4** ( $2 \mu\text{M}$ ) measured in  $\text{CH}_3\text{CN}$  upon addition of  $\text{Hg}^{2+}$ . Inset: change in fluorescence intensity at 420 nm.

In order to assess the possibility of an Hg–fluorophore interaction involved in the observed fluorescence enhancement, compound **6** was synthesized as a model for a fluorophoric group in compound **4** (Scheme 2). Indeed, fluorescence spectra of compound **6**, were not affected by  $\text{Hg}^{2+}$  addition (see Supporting Information), thus excluding any involvement of Hg–fluorophore interactions in the sensing activity of compound **4**.



Scheme 2. Synthesis of reference compound **6**.



To obtain further information about the binding mode of sensor **4**, <sup>1</sup>H NMR titration experiments were performed in CD<sub>3</sub>CN. After addition of increasing amounts of Hg<sup>2+</sup>, the only protons affected were those of the tren moiety, whose signals were broadened and shifted downfield, whereas the proton signals of the ethoxycarbonyl group remained unchanged (Figure 4). Similarly, <sup>19</sup>F NMR experiments showed a major downfield shift of signals relative to fluorine atoms in *ortho* positions to the amino moiety (see Supporting Information).

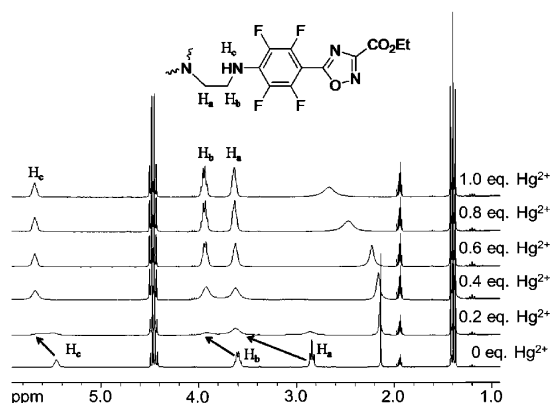


Figure 4. <sup>1</sup>H NMR spectroscopic data of **4** (10<sup>-2</sup> M) in CD<sub>3</sub>CN in the presence of various amounts of Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

These pieces of evidence confirm that only the tren portion is involved in the Hg<sup>2+</sup> complexation, suggesting the formation of a 1:1 complex. As a consequence of metal binding, which inhibits the PET from the tertiary nitrogen atom of tren to the oxadiazole ring, the fluorescence of the oxadiazole luminophore is restored (Figure 5).

In order to evaluate a practical applicability of the Hg sensor in aqueous media, the sensing ability of compound **4** was tested in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN mixtures in the presence of Hg<sup>2+</sup>, by adding increasing amounts of water. As the water content increases, a decrease of the fluorescence was observed. In this context a mixture containing 5% H<sub>2</sub>O (v/v) was selected as a good compromise for further investigations. Under these conditions, compound **4** continues to show a higher selectivity toward Hg<sup>2+</sup>, and competitive binding experiments reveal that the Hg sensing seems not

to be affected by the presence of various metal cations (Figure 6). Under these conditions, with 1 equiv. of Hg<sup>2+</sup> an enhancement factor  $I/I_0 = 1.2$  was observed.

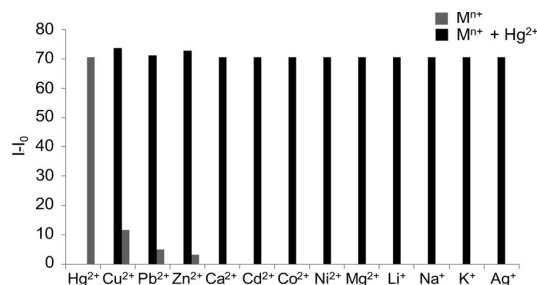


Figure 6. Fluorescence changes (430 nm) for **4** [2 μM in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (5% v/v)] upon addition of metal cations M<sup>n+</sup> (40 μM) or M<sup>n+</sup> + Hg<sup>2+</sup> (40 μM + 40 μM).

From the titration profile at 430 nm of **4** with Hg<sup>2+</sup> (under mixed solvents conditions), the nonlinear fitting of the titration curve (on the basis of a 1:1 stoichiometry) allowed the determination of the association constant of **4** with the Hg<sup>2+</sup> ion, calculated to be  $4.06 \pm 0.04 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  (Figure 7).<sup>[14]</sup>

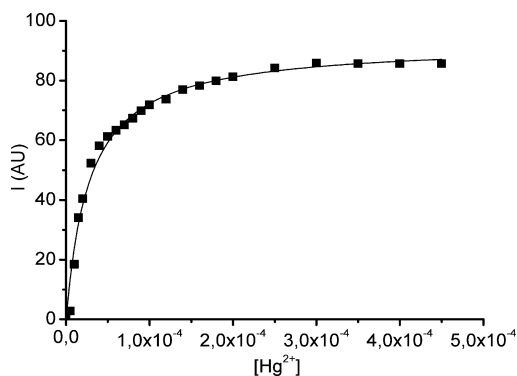


Figure 7. Change in fluorescence intensity at 430 nm ( $\lambda_{\text{ex}} = 313 \text{ nm}$ ) of **4** [2 μM in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (5% v/v)] upon addition of Hg<sup>2+</sup>.

The 1:1 stoichiometry was also confirmed by means of the Benesi–Hildebrand method;<sup>[15]</sup> a plot of  $1/(I - I_0)$  vs.  $1/[Hg^{2+}]_0$  shows a linear relationship, and also the associa-

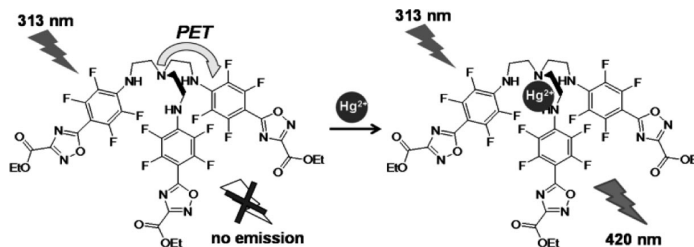


Figure 5. Rationale for the sensing mechanism of compound **4**.

tion constant of **4** with the  $\text{Hg}^{2+}$  ion (calculated to be  $4.07 \pm 0.05 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ) is in agreement with the value found from non-linear fitting (see Supporting Information).

## Conclusions

A new tren-based sensor with good selectivity toward  $\text{Hg}^{2+}$  has been designed and synthesized in few steps and high yields. The sensing mechanism of this new fluorogenic chemosensor, containing for the first time an 1,2,4-oxadiazole as luminophore, is based on the inhibition of a photo-induced electron transfer from tren to oxadiazole, after coordination of the metal ion with a 1:1 stoichiometry. The activity of this sensor has been investigated also in mixed aqueous/organic solvents. Moreover, the coordinating ability of the tripodal nitrogen atoms in the tren seems not to be affected by the link with the electron-withdrawing fluoroaryl moiety. This opens the way to the development of new sensors based on the easily obtainable fluoroarylated tren core.

## Experimental Section

**Synthesis of Compound 4:** To a stirred solution of tris(2-aminoethyl)amine (44.8  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol) in dry DMF (3 mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.138 g, 1 mmol) and compound **3** (0.277 g, 0.9 mmol) were added, and the suspension was maintained at room temperature under efficient stirring for 2 h. The reaction mixture was then diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (200 mL). The organic phase was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The obtained residue was chromatographed to give unreacted **3** (28 mg, 10%), compound **4** (233 mg, 77%) and compound **5** (15 mg, 5%).

**Compound 4:** M.p. 161–163 °C (EtOH).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $[\text{D}_3]$ -acetonitrile):  $\delta$  = 1.39 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.84 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.57–3.63 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.46 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ) 5.46 (br. s, 1 H, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $^1\text{H}$ -decoupled, 75 MHz,  $[\text{D}_3]$ -acetonitrile, ):  $\delta$  = 14.2, 43.1, 54.1, 63.8, 133.9, 134.9 (d,  $J_{\text{C,F}}$  = 128.5 Hz), 146.8 (d,  $J_{\text{C,F}}$  = 261.8 Hz), 158.3, 163.0, 170.7 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (283 MHz,  $[\text{D}_3]$ -acetonitrile):  $\delta$  = –140.4, –162.7 ppm. UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  = 313 nm ( $\epsilon$  = 79100  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). FT-IR (Nujol):  $\tilde{\nu}$  = 3379, 1751, 1734, 1655  $\text{cm}^{-1}$ . GC-MS:  $m/z$  (%) = 1010 (100) [ $\text{M}^+$ ].  $\text{C}_{39}\text{H}_{30}\text{F}_{12}\text{N}_{10}\text{O}_9$  (1010.70): calcd. C 46.35, H 2.99, N 13.86; found C 46.40, H 2.90, N 13.90.

**Spectroscopic Material and Methods:** Stock solutions (0.01 M) of the metal perchlorate salts were prepared in  $\text{CH}_3\text{CN}$  or  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ . Stock solutions of **4** and **6** were prepared in  $\text{CH}_3\text{CN}$  or  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ . For all fluorescent tests, the excitation wavelength was 313 nm with excitation and emission slit widths of 3 nm.

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article): Experimental procedures, NMR spectra of compounds **3–6**, and additional spectra and titration data.

## Acknowledgments

Prof. Y. Kuroda, Kyoto Institute of Technology, is deeply acknowledged for useful discussions and for the use of the SPANA pro-

gram. Financial support through the University of Palermo is gratefully acknowledged.

- [1] a) A. W. Czarnik, in *Fluorescent Chemosensors for Ion and Molecule Recognition*, American Chemical Society, Washington, DC, **1993**; b) A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515–1566; c) B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 3–40; d) R. Martínez-Mañez, F. Sancón, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419–4476; e) J. F. Callan, A. P. de Silva, D. C. Magri, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8551–8588; f) L. Basabe-Desmonts, D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 993–1017.
- [2] D. W. Boening, *Chemosphere* **2000**, *40*, 1335–1351.
- [3] For a recent review in the field, see: E. M. Nolan, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3443–3480.
- [4] For example, see: a) A. Ono, H. Togashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4300–4302; b) S.-Y. Moon, N. J. Youn, S. M. Park, S.-K. Chang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2394–2397; c) M.-H. Ha-Thi, M. Penhoat, V. Michelet, I. Leray, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1133–1136; d) L. Praveen, V. B. Ganga, R. Thirumalai, T. Sreeja, M. L. P. Reddy, R. L. Varma, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6277–6282; e) N. Wanichacheva, M. Siriprumpoonthum, A. Kamkaew, K. Grudpan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1783–1786; f) Y. Wan, W. Niu, W. J. Behof, Y. Wang, P. Boyle, C. B. Gorman, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4293–4297.
- [5] For example, see: a) R. R. Avirah, K. Jyothish, D. Ramaiah, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 121–124; b) S. Yoon, E. W. Miller, Q. He, P. H. Do, C. J. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6658–6661; c) Y. Shiraishi, H. Maehara, K. Ishizumi, T. Hirai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3125–3128; d) Y. Shiraishi, S. Sumiya, Y. Kohno, T. Hirai, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8571–8574; e) X. Chen, S.-W. Nam, M. J. Jou, Y. Kim, S.-J. Kim, S. Park, J. Yoon, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5235–5238; f) V. Bhalla, R. Tejpal, M. Kumar, R. Kumar Puri, R. K. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2649–2652; g) J. Fan, K. Guo, X. Peng, J. Du, J. Wang, S. Sun, H. Li, *Sens. Actuators B* **2009**, *142*, 191–196.
- [6] a) A. G. Blackman, *Polyhedron* **2005**, *24*, 1–39; b) L. Fabbri, G. Francese, M. Licchelli, A. Perotti, A. Taglietti, *Chem. Commun.* **1997**, 581–582; c) H. Xie, S. Yi, X. Yang, S. Wu, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 1105–1110; d) S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14807–14815; e) A. B. Othman, J. W. Lee, Y.-D. Huh, R. Abidi, J. S. Kim, J. Vicens, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10793–10800.
- [7] a) J. Yoon, N. E. Ohler, D. H. Vance, W. D. Aumiller, A. W. Czarnik, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3845–3848; b) Q. Y. Chen, C. F. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 165–168; c) A. B. Othman, J. W. Lee, J.-S. Wu, J. S. Kim, R. Abidi, P. Thuéry, J. M. Strub, A. V. Dorsselaer, J. Vicens, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7634–7640; d) M. H. Lee, J. S. Wu, J. W. Lee, J. H. Jung, J. S. Kim, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2501–2504; e) M. H. Lee, S. J. Lee, J. H. Jung, H. Lima, J. S. Kim, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12087–12092.
- [8] S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, N. Vivona, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601–1605.
- [9] For a recent review on 1,2,4-oxadiazole reactivity and applications, see: A. Pace, P. Pierro, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337–4348.
- [10] See, for example: a) S. Buscemi, A. Pace, V. Frenna, N. Vivona, *Heterocycles* **2002**, *57*, 811–823; b) S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, I. Pibiri, N. Vivona, G. Giorgi, A. Mazzanti, D. Spinelli, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8106–8113.
- [11] a) S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, I. Pibiri, N. Vivona, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1619; b) A. Pace, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, L. Malpezzi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4108–4115; c) S. Buscemi, A. Pace, I. Pibiri, N. Vivona, T. Caronna, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 165–173.
- [12] a) S. Buscemi, A. Pace, R. Calabrese, N. Vivona, P. Metrangolo, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5865–5871; b) S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, I. Pibiri, N. Vivona, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1619–1628; c) A. Palumbo Piccionello, A. Pace, I.

- Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8792–8797; d) A. Palumbo Piccionello, A. Pace, P. Pierro, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 119–127.
- [13] a) S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, S. Pappalardo, D. Garozzo, T. Pilati, G. Gattuso, A. Pappalardo, I. Pisagatti, M. F. Parisi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9049–9052; b) D. Mandracchia, A. Palumbo Piccionello, G. Pitarresi, A. Pace, S. Buscemi, G. Giammona, *Macromol. Biosci.* **2007**, *7*, 836–845; c) G. Pitarresi, A. Palumbo Piccionello, R. Calabrese, A. Pace, S. Buscemi, G. Giammona, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1096–1103.
- [14] The association constant was calculated with the computer program SPANA: Yasuhisa Kuroda, *SPANNA*, Department of Polymer Science Kyoto Institute of Technology Matsugasaki, Sakyo, Kyoto, Japan, **2005**.
- [15] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703–2707.

Received: May 27, 2010  
Published Online: July 16, 2010



Cite this: DOI: 10.1039/c0xx00000x

www.rsc.org/xxxxxx

ARTICLE TYPE

## Synthesis of Fluorinated Oxadiazoles with Gelation and Oxygen Storage Ability

Antonio Palumbo Piccionello,<sup>\*a</sup> Annalisa Guarcello,<sup>a</sup> Alessandro Calabrese,<sup>a,b</sup> Ivana Pibiri,<sup>a</sup> Andrea Pace<sup>a</sup> and Silvestre Buscemi.<sup>a</sup>

Received (in XXX, XXX) Xth XXXXXXXXX 20XX, Accepted Xth XXXXXXXXX 20XX

DOI: 10.1039/b000000x

A new family of fluorinated Low Molecular Weight (LMW) gelators has been synthesized through SNAr substitution of 5-polyfluoroaryl-3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazoles with glycine ester. The obtained compounds give thermal and pH-sensitive “smart-hydrogels” or thermo-reversible organogels in DMSO.

Oxygen solubility studies showed the ability to maintain high oxygen levels in solution and in gel blend with Plate counter Agar (PCA).

## Introduction

Gel formation represents an attractive research area due to the unique properties of this type of soft material which presents many applications in the biomedical field.<sup>1</sup> Among gels, hydrogels represent the most interesting class due to their current and perspective pharmacological uses.<sup>1</sup> Compared to the most common polymeric gelators, which predominantly form chemical gels, low molecular weight (LMW) gelators essentially form physical gels in which the molecules are self-assembled into three-dimensional structures, held together by non-covalent interactions.<sup>2</sup> Because of the typical supramolecular interaction, these molecules are arranged as well ordered assemblies and the formed gels are stable, thermally reversible and exhibit a high tolerance towards additives.<sup>2</sup> Moreover, low minimal gelation concentrations (MGC) are often found for LMW gelators.<sup>2</sup> In this context, the introduction of fluorinated moieties into amphiphilic molecules has been widely studied due to their peculiar properties such as chemical inertness, thermal stability, very high surface activity, high gas solubility and low critical micelle concentrations (CMC).<sup>3,4</sup> Moreover, fluorinated colloidal systems allow the obtainment of highly organized structures such as micelles, bilayers, vesicles and tubules, whose formation is enhanced by the aggregation of fluorinated moieties.<sup>4</sup> This tendency to self-assemble has been also used in order to promote hydrogel formation from various fluorinated polymers.<sup>5</sup> Recently, we reported the introduction of fluorinated moieties into polyaspartamide copolymers using 3-perfluoroheptyl-5-pentafluorophenyl-1,2,4-oxadiazole as arylating agent.<sup>6</sup> Interestingly, the obtained fluorinated polymers formed association colloids consisting of macromolecular units where the hydrophobic fluorinated oxadiazole blocks were aggregated within the core of the micelle.<sup>6</sup> Indeed, 1,2,4-oxadiazoles present many biological activities<sup>7</sup> and their perfluoroalkylated derivatives possess a pronounced tendency to self-assemble.<sup>8</sup> Based on these considerations, we decided to design new fluorinated amphiphilic oxadiazoles, with potential self-assembly

and hydrogelation ability. In fact, while fluorinated LMW organogelators are common,<sup>9</sup> only few examples of fluorinated LMW hydrogelators have been reported.<sup>10</sup> Additionally, the presence of functional groups able to respond to different acidic conditions has been considered due to the importance of pH-sensitive hydrogels.<sup>11</sup> According to the general structural architecture reported for low molecular weight hydrogelators,<sup>12</sup> our designed compounds contain a seven-carbon perfluoroalkyl chain as hydrophobic portion, a polyfluorophenyl-1,2,4-oxadiazole rigid spacer, and the aminoacidic moiety of glycine as a pH-sensitive polar head group (Fig. 1).

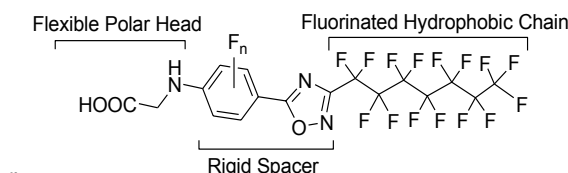
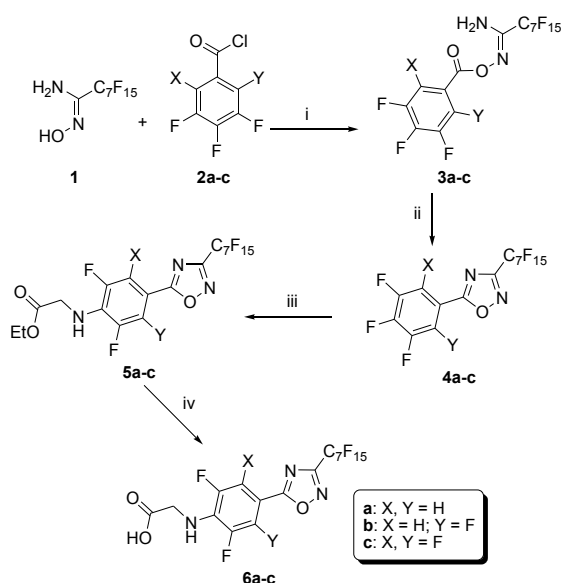


Figure 1. General structure for designed fluorinated amphiphilic oxadiazoles.

## Results and Discussion

Considering that 5-polyfluorophenyl-1,2,4-oxadiazoles can easily undergo nucleophilic aromatic substitution of the 4'-fluoro moiety under mild experimental conditions,<sup>13</sup> we decided to introduce the aminoacidic moiety of glycine on the already formed oxadiazoles **4** during the late steps of the synthetic route (Scheme 1). In turn, 1,2,4-oxadiazoles **4** were obtained following the conventional *amidoxime route*<sup>7</sup> through initial acylation of perfluoroheptylamidoxime **1**<sup>14</sup> and subsequent solvent-free cyclization of the corresponding *O*-acyl-amidoxime **3** (Scheme 1). Glycine ethylester was then introduced through  $S_NAr$  in DMF at r.t., producing compounds **5**, which were finally converted into the corresponding acids **6** (Scheme 1).



**Scheme 1** Synthesis of compounds **5** and **6**. (i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetone; (ii)  $\Delta$ /solvent-free; (iii) glycine ethylester,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF; (iv) KOH,  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ .

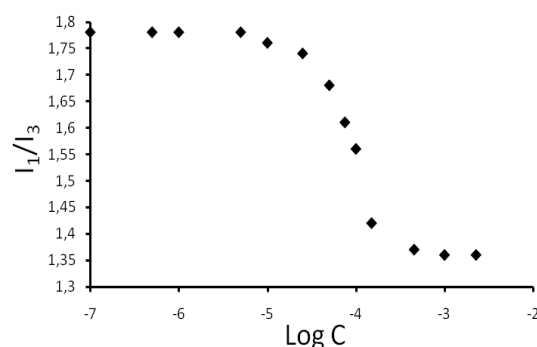
Compounds **6a-c**, which differ in the fluorine content of the rigid spacer, resulted insoluble in water even after prolonged reflux. Nevertheless, complete dissolution of **6a-c** in water was reached by adding an equimolar amount of an inorganic base MOH ( $\text{M}^+ = \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+$ ). Interestingly, gelation was observed after heating and subsequently cooling the obtained solutions, with formation of semi-transparent hydrogels from all compounds **6**. On the other hand, any attempt to obtain organogels from compounds **6** in common organic solvents failed due to formation of solutions (in DMF, DMSO, EtOH, MeOH, or THF) or precipitate (in DCM,  $\text{CHCl}_3$ , or  $\text{PhCH}_3$ ). Minimal gelation concentrations (MGC, mg/mL) in water were determined by performing the tube inversion test on lithium, sodium and potassium salts of oxadiazoles **6a-c** (Table 1).

**Table 1.** Minimal gelation concentration [MGC] in water for the anions of compounds **6** with different cations.

Compound	Cation	MGC (mg/mL)
<b>6a</b>	$\text{K}^+$	25
<b>6a</b>	$\text{Na}^+$	30
<b>6a</b>	$\text{Li}^+$	37.5
<b>6b</b>	$\text{K}^+$	20
<b>6b</b>	$\text{Na}^+$	22.5
<b>6b</b>	$\text{Li}^+$	30
<b>6c</b>	$\text{K}^+$	12.5
<b>6c</b>	$\text{Na}^+$	15
<b>6c</b>	$\text{Li}^+$	20

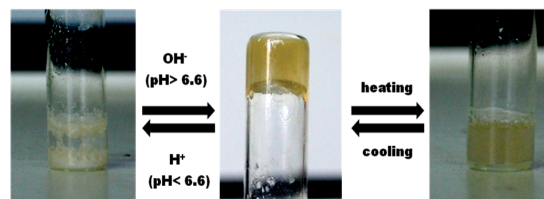
It is noteworthy that the fluorine content of the aryl spacer has a dramatic effect on the MGC which decreases of about 20–35 % per each added fluorine atom and indicates the deprotonated form

of **6c** as the most effective gelator in all cases. Considering the effect of cations on the gelation ability of compounds **6**, it's noteworthy that the MGC increased as the radius of the alkaline metal ion decreased. In this case  $\text{K}^+$ , which compared with  $\text{Li}^+$  and  $\text{Na}^+$  has been recently shown to be the least effective in stabilizing spherical micelles of amphiphilic polycarboxylates,<sup>15</sup> was the most efficient cation in enhancing water gelation ability of deprotonated **6c**. A likely explanation considers the ability of the potassium cation in stabilizing aggregates with low curvature such as bilayers or cylindrical micelles.<sup>15,16</sup> The self-assembling properties of the potassium salt of compound **6c** were further characterized by determining the critical aggregation concentration (CAC). By using pyrene as fluorescent probe, a CAC of  $1.91 \pm 0.02 \times 10^{-4} \text{ M}$  was found, a value which is about two orders of magnitude lower than that of other fluorinated anionic surfactants,<sup>10d</sup> and than MGC. This result suggests the hierarchical self-assembly of aggregates toward the formation of physical gels. The pyrene emission  $I_1/I_3$  ratio decreases as the concentration of **6c** increases, reaching its lowest value of 1.36 (Fig. 2) which is similar to that found for other fluorinated surfactants.<sup>17</sup> This indicates that pyrene is presumably positioned at the interface of the hydrated aggregate palisade layer.<sup>17</sup>



**Fig. 2** Variations of the  $I_1/I_3$  ratio of the pyrene vibronic fluorescence spectrum as a function of  $\text{K}^+ \mathbf{6c}^-$  concentration in water.

All obtained gels from **6a-c** were stable at room temperature for more than two months and were responsive to pH and temperature changes. Addition of HCl to the gel phase caused precipitation of the oxadiazole compound while gel formation was again observed by addition of a base (Fig. 3). In particular, for the potassium salts of oxadiazole **6c**, a transition pH value of  $\text{pH}_{\text{sol-gel}} = 6.6$  was determined for the gel disassembling process.

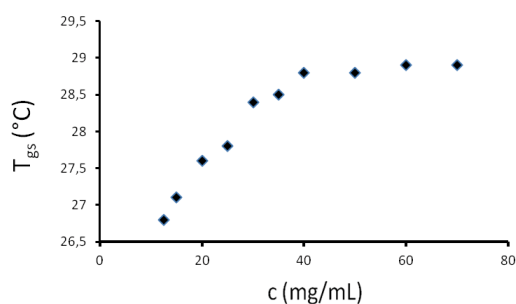


**Fig. 3** Reversible sol-gel phase transition for the gel of **6c** triggered by pH and temperature

This reversible pH-dependent gelation behavior can be obviously ascribed to the presence of the glycine moiety.<sup>18</sup> Similarly, liquid and gel phases were reversibly observed upon heating and cooling, respectively (Fig. 3). The gel-sol transition temperatures ( $T_{gs}$ ) of gels, at the MGC, obtained from compound **6c** with different cations are reported in Table 2. No significant variation of  $T_{gs}$  was observed by varying the alkaline metal. The gel-sol transition temperature ( $T_{gs}$ ) of representative potassium salt of compound **6c** was also studied as a function of the gelator concentration, by using the dropping ball method (Fig. 4).

**Table 2.** Gel-sol transition temperature ( $T_{gs}$ ) for the anion of compound **6c** with different cations.

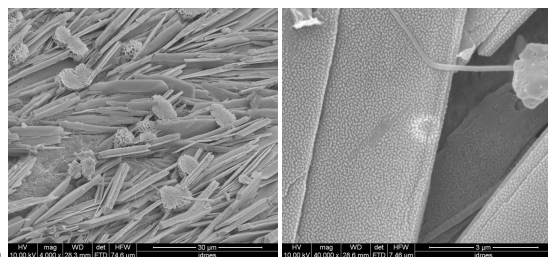
Compound	Cation	$T_{gs}$ (°C)
<b>6c</b>	K <sup>+</sup>	26.7
<b>6c</b>	Na <sup>+</sup>	26.5
<b>6c</b>	Li <sup>+</sup>	27.6



**Fig. 4** Dependence of  $T_{gs}$  on the concentration of K<sup>+</sup>**6c** hydrogel.

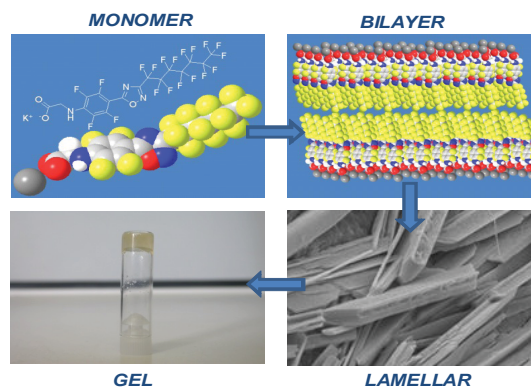
The  $T_{gs}$  increased of about 2.0 degree by increasing the concentration of the gelator from 12.5 to 70 mg/mL, without further significant changes at higher concentrations. Such a narrow  $T_{gs}$  variation indicates that the gel phase consists of an homogeneous micro-structured network.<sup>19</sup> Unfortunately, such a narrow variation and the lack of melting temperature of the potassium salt of **6c**, did not allow us to apply the Schrader's equation<sup>20</sup> to estimate the transition enthalpy.

The morphology of xerogels obtained from compound **6c** was studied by scanning electronic microscopy (SEM) which showed a lamellar microstructure with the fluorinated amphiphile forming oriented porous planar sheets aggregates of 10-20  $\mu\text{m}$  length (Fig. 5).



**Fig. 5** SEM images for xerogel obtained from compound **6c**.

Such molecular arrangement could be interpreted with the initial formation of a bilayered architecture and subsequent hierarchical self-assembly into lamellae (Fig. 6). This hypothesis is in agreement with the ability of potassium ion to stabilize supramolecular aggregates with low curvature.



**Fig. 6** Schematic representation for the hierarchical self-assembly of K<sup>+</sup>**6c** in water

Additionally, the potential organogelation ability of esters **5a-c** was investigated in different solvents. Any attempt to obtain organogels from compounds **5** in common organic solvents failed due to formation of solutions (in DMF, EtOH, MeOH, THF, DCM, CHCl<sub>3</sub>, PhCH<sub>3</sub>). On the other hand, oxadiazoles **5a,c** form stable and semi-transparent organogels in DMSO, while compound **5b** results insoluble in the same solvent. This could be ascribed to the strongest lateral dipole moment induced by the asymmetric distribution of fluorine atoms on the phenyl-ring in **5b** with respect to **5a,c**.<sup>21</sup> Minimal gelation concentrations (MGC, mg/mL) in DMSO were determined by performing the tube inversion test (Table 3). Also in this case, the fluorine content on the phenyl-ring is crucial on the MGC values, revealing compound **5c**, with the highest fluorine content, as the most effective organogelators. Obtained organogels are stable for more than one month and exhibit a thermal responsive behavior. In fact, liquid and gel phases were reversibly observed upon heating and cooling, respectively. The gel-sol transition temperature ( $T_{gs}$ ) of gels, at the MGC, obtained from compounds **5a** and **5c** were determined by using the dropping ball method and are reported in Table 3.

**Table 3.** MGC and  $T_{gs}$  in DMSO for compounds **5a-c**.

Compound	MGC (mg/mL)	$T_{gs}$ (°C)
<b>5a</b>	15	67.3
<b>5b</b>	-	-
<b>5c</b>	10.5	30.6

The gel-sol transition temperature ( $T_{gs}$ ) of representative compound **5c** was also studied as a function of the gelator concentration (Fig. 7). Also in this case, a narrow increase of the  $T_{gs}$  (5°C) was observed by increasing the concentration of the gelator from 10.5 to 25 mg/mL, without further significant changes at higher concentrations.

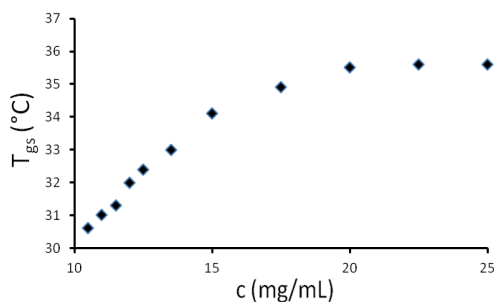


Fig. 7 Dependence of  $T_{gs}$  on the concentration of **5c** organogel in DMSO.

The gel-sol phase transition can be considered as a dissolution process of microcrystals and is described by Eq. 1 derived from Schrader's relation:<sup>20</sup>

$$\ln C = -\Delta H_{gs}/RT_{gs} + \Delta H_{gs}/RT_m \quad (\text{Eq. 1})$$

where  $C$  is the molar gel concentration,  $\Delta H_{gs}$  is the gel-sol transition enthalpy,  $R$  is the gas constant,  $T_{gs}$  is the transition temperature and  $T_m$  is the melting temperature of the pure compound. Therefore, an estimate of  $\Delta H_{gs}$  for the organogel **5c** in DMSO was determined from the linear fitting of  $\ln C$  for **5c** versus  $1000/T_{gs}$  (Fig. 8).

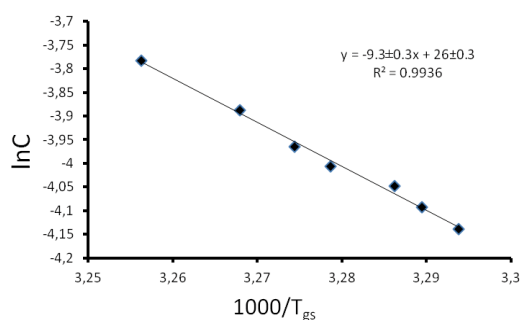


Fig. 8 Plot of the natural logarithm of **5c** concentration ( $\ln C$ ) versus the reciprocal absolute temperature of gel-sol transition ( $1000/T_{gs}$ )

Data analysis showed a good agreement between the value of  $\Delta H_{gs}$  obtained from the slope ( $\Delta H_{gs} = 77.5 \pm 0.8 \text{ kJmol}^{-1}$ ) and that obtained from intercept ( $\Delta H_{gs} = 81 \pm 3 \text{ kJmol}^{-1}$ ) of the fitting equation.

POM images, obtained for the organogel in DMSO of **5c**, revealed the formation of a fibrillar network. In this case such supramolecular architecture could be ascribed to the initial formation of cylindrical aggregates as previously observed for non-ionic fluorinated gelators.<sup>9,10</sup>

For comparison, we also synthesized compounds **8** and **9** containing a longer C-H hydrophobic chain. These compounds were obtained, adapting the above described synthetic method, starting from 5-pentafluorophenyl-3-undecyl-1,2,4-oxadiazole **7** (Scheme 2).

Interestingly, the replacement of the perfluorocarbon moiety with a hydrocarbon chain strongly affected the aggregation behaviour.

In fact, no gel formation was observed either for compound **8** in DMSO or for the potassium salt of compound **9** in  $\text{H}_2\text{O}$ , up to a 50 mg/ml concentration. This suggests a crucial role of the perfluoroalkyl-chain for the supramolecular aggregation of these type of LMW gelators.

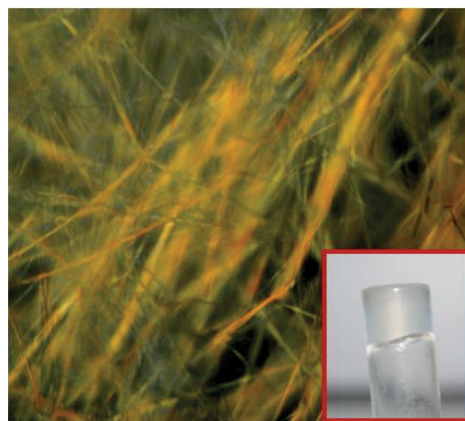
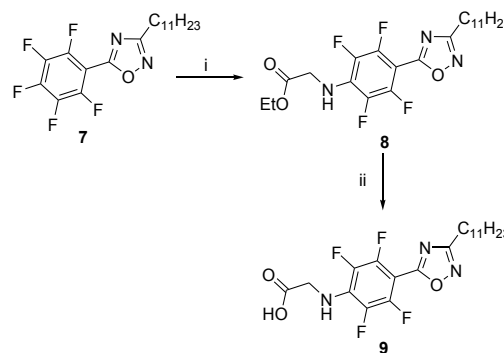


Fig. 9 POM image of organogel of compound **5c** in DMSO; image of the organogel (inset).



Scheme 2 Synthesis of compounds **8** and **9**. (i) glycine ethylester,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF; (ii) KOH,  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ .

An interesting application of these LMW fluorinated gels can be envisaged by considering the oxygen affinity of perfluorocarbon moieties. Therefore, we decided to investigate if the occurrence of micellar aggregates formation, for representative compound **6c**, could exploit its potential as oxygen delivery system. In order to obtain some information about the behavior as  $\text{O}_2$  carriers, oxygen release kinetics from solutions of potassium salts of **6c** were performed, by means of a previously reported saturation method,<sup>6</sup> at  $25^\circ\text{C}$  and at different concentrations of  $\text{K}^+\text{6c}^-$  ( $10^{-4}$  and  $10^{-3}$  M). Oxygen release studies in solutions, were also performed by using potassium perfluorooctanoate (**KPO**) as reference. **KPO** is a fluorinated anionic surfactant, which forms micelles at a concentration two order of magnitude higher than  $\text{K}^+\text{6c}^-$  ( $\sim 10^{-2}$  M), but does not form gels. Oxygen solubility was determined after saturation of the solutions ( $p_{\text{O}_2} = 1 \text{ atm}$ ) and



monitored, as a function of time, at atmospheric pressure ( $pO_2 = 0.21$  atm). Accordingly to reported *in vivo* kinetics experiments,<sup>22</sup> the obtained desaturation curves were approximated by a single exponential function (Eq. 2)

$$[O_2] = [O_2]_0 + [O_2]_{load} \cdot e^{-Kt} \quad (\text{Eq.2})$$

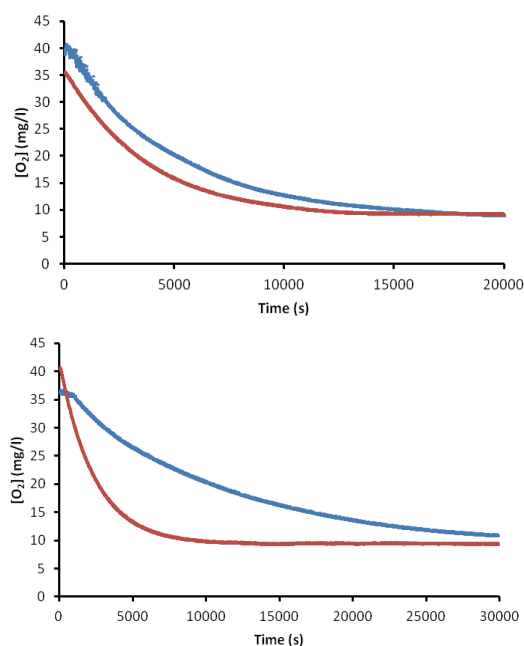
where  $[O_2]_0$  (mg/l) is the oxygen solubility after saturation of the medium at  $t_0$ ,  $[O_2]_{\infty}$  (mg/l) is the oxygen solubility at  $t_{\infty}$ ,  $[O_2]_{load} = [O_2]_0 - [O_2]_{\infty}$  represents the amount of oxygen loaded by the aggregate, and  $K$  ( $\text{min}^{-1}$ ) is the clearance constant, i.e. the inverse of the rate of oxygen release from the medium.

The obtained data are reported in Table 4 and in Fig. 10.

**Table 4.** Parameters of Eq. (2) determined for desaturation curves as a function of time of oxygen saturated aqueous solutions of **6c** and **PO**.<sup>a</sup>

Compound	$10^{-4}$ M	$10^{-3}$ M
<b>6c</b>	$[O_2]_0 = 40.66$ ppm $[O_2]_{\infty} = 8.55$ ppm $K = 1.23 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	$[O_2]_0 = 37.38$ ppm $[O_2]_{\infty} = 9.53$ ppm $K = 5.85 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$
<b>KPO</b>	$[O_2]_0 = 36.05$ ppm $[O_2]_{\infty} = 8.83$ ppm $K = 1.64 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	$[O_2]_0 = 41.27$ ppm $[O_2]_{\infty} = 9.35$ ppm $K = 2.56 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$

<sup>a</sup> For pure water  $[O_2]_0 = 38.45$  ppm,<sup>6b</sup>  $[O_2]_{\infty} = 8.37$  ppm.<sup>23</sup>

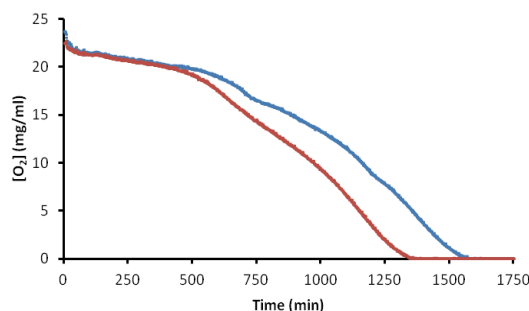


**Fig. 10** Oxygen release curves from aqueous solutions of **6c** (blue) and **PO** (red) at  $10^{-4}$  M (upper) and  $10^{-3}$  M (lower).

At  $10^{-4}$  M concentration, a value below the CAC of both **KPO** and **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>**, the latter was able to dissolve more oxygen at saturation ( $\Delta[O_2]_0 = 4.61$  ppm) and maintaining it in solution for a longer time than **KPO**. Moreover,  $O_2$  solubility at saturation for **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>** was also higher than in water ( $\Delta[O_2]_0 = 2.21$  ppm) despite

the low concentration of **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>**. Oxygen solubility at atmospheric pressure ( $[O_2]_{\infty}$ ) was slightly higher than in pure water for both **KPO** and **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>**, with an higher value for **KPO**. At  $10^{-3}$  M, where only compound **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>** is above its CAC, **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>** is able to dissolve more oxygen at atmospheric pressure than **KPO** and release it more than four times slower. The significant difference between  $K$  values of **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>** and **KPO** at  $10^{-3}$  M concentration, can be explained in terms of formation of micellar aggregates that allow **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>** to create an oxygen reservoir, as previously observed for fluorinated polymeric amphiphiles.<sup>6b</sup>

In this context, application of fluorinated compounds to dissolve respiratory gases has attracted significant interest focused primarily on their use to enhance oxygen supply to cells and tissues.<sup>24</sup> Therefore, the ability of salt **K<sup>+</sup>6c<sup>-</sup>** to maintain high oxygen level in solution prompted us to investigate the potential use of compound **6c** as oxygen transporter in cell culture systems. The oxygen release curves were recorded at  $37^\circ\text{C}$  as a function of time for both a Plate Counter Agar (PCA) 1% (w/v) gel, used as model cell culture medium, and a PCA 1% (w/v) gel containing a 0.1% (w/v) of compound **6c** as additive (Fig. 11). Interestingly, oxadiazole **6c** allows to maintain higher oxygen levels, even at low concentration.



**Fig. 11** Oxygen release curves from gels of PCA 1% (red) and PCA 1%+ **6c** 0.1% (blue)

## Conclusions

In summary, new 1,2,4-oxadiazoles containing fluorinated hydrophobic chains and rigid spacers linked to an aminoacidic polar group, were synthesized and characterized as hydrogelators. They form thermally reversible and pH-sensitive gels with low MGC, if compared to similar fluorinated gelators.<sup>10</sup> The trend of the minimal gelation concentration, as a function of the structure of deprotonated **6a-c**, showed that the fluorine content of the aromatic portion is crucial for the gelation process highlighting the role of the fluoroaryl group in non-covalent interactions. The gelator **6c** forms, in water, ordered lamellar structures due to layered supramolecular assembly. The obtained compounds may represent a new family of fluorinated LMW gelators. The low clearance constant value for compound **6c** suggest the potential use as oxygen carrier. Further investigation on factors affecting the aggregation mode and on biomedical perspective applications are currently underway.

## Experimental Section

### Instrumentation and Chemicals

Melting points were determined on a hot-stage apparatus. FT-IR spectra were registered in Nujol mull. <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded at indicated frequencies, residual solvent peak was used as reference. Flash chromatography was performed by using silica gel (0.040–0.063 mm) and mixtures of ethyl acetate and petroleum ether (fraction boiling in the range of 40–60°C) in various ratios. Compounds **1**,<sup>14</sup> **3c**,<sup>14</sup> **4c**<sup>14</sup> and undecyl amidoxime<sup>26</sup> were obtained according to previously reported method.

### General procedure for the synthesis of oxadiazoles **4a-b** and **7**.

To a solution of **1** or undecyl amidoxime<sup>25</sup> (2.33 mol) in acetone (50 mL), 1.2 eq of benzoyl chloride **2** (2.8 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.386 g, 2.8 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was then removed under vacuum, the residue treated with water and a white solid was isolated by filtration. Obtained powder was heated at 180°C in a tube until complete consumption of the starting material (TLC). The obtained residue was chromatographed producing oxadiazoles **4a-b** and **7**.

#### 5-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazole

**4a**. (0.98 g, 74%) mp 36–37°C (from petroleum ether) (Found: C, 31.70; H, 0.30; N, 4.90. C<sub>15</sub>H<sub>2</sub>F<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O requires C, 31.71; H, 0.35; N, 4.93%;  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 1632;  $\delta_{\text{a}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 7.78–7.83 (m, 2H, Ar);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 105–124 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>+Ar), 143.6 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 261 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 15 Hz, C-F Ar), 151.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 253 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 8 Hz, C-F Ar), 162.5 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28 Hz, Het C3) and 175.3 (Het C5); *m/z*: 568 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### 5-(2,3,4,5-tetrafluorophenyl)-3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazole **4b**.

(0.95 g, 70%) mp 28–29°C (from petroleum ether) (Found: C, 30.70; H, 0.15; N, 4.80. C<sub>15</sub>HF<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O requires C, 30.74; H, 0.17; N, 4.78%;  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 1637;  $\delta_{\text{a}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 7.86–7.89 (m, 1H, Ar);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 104–120 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>+Ar), 141.8 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 144.6 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 264 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 147.1 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 263 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 11 Hz, C-F Ar), 148.5 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 241 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 9 Hz, C-F Ar), 162.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28 Hz, Het C3) and 172.9 (Het C5); *m/z*: 586 (M<sup>+</sup>, 100%).

#### 5-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-3-undecyl-1,2,4-oxadiazole **7**.

(0.71 g, 78%) oil (Found: C, 58.55; H, 5.95; N, 7.30. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O requires C, 58.46; H, 5.94; N, 7.18%;  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 1657;  $\delta_{\text{a}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 7.86–7.89 (m, 1H, Ar);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 104–120 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>+Ar), 141.8 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 255 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 144.6 (dt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 264 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 147.1 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 263 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 11 Hz, C-F Ar), 148.5 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 241 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 9 Hz, C-F Ar), 162.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28 Hz, Het C3) and 172.9 (Het C5); *m/z*: 390 (M<sup>+</sup>, 100%).

### General procedure for preparation of oxadiazoles **5a-c** and **8**.

To a solution of glycine ethyl ester hydrochloride (0.558 g, 4 mmol) in DMF (3 mL) were added t-BuOK (0.448 g, 4 mmol) and, after 30 minutes, oxadiazole **4** or **7** (2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature, until complete conversion of the starting material occurred (TLC). The mixture was then treated with water (50 mL) and extracted with EtOAc.

The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent removed under reduced pressure. The residue was chromatographed giving compound **5a-c** and **8**.

**Ethyl 2-(2,6-difluoro-4-(3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetate **5a****. (0.85 g, 65%) mp 132–133°C (from petroleum ether) (Found: C, 35.00; H, 1.50; N, 6.40. C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>F<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 35.04; H, 1.55; N, 6.45%;  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3393, 1736 and 1624;  $\delta_{\text{a}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.38 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.31–4.39 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O+CH<sub>2</sub>N), 4.95 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH) and 7.74 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 7.8 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H-F</sub> = 2.4 Hz, Ar);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 14.1 (CH<sub>3</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>N), 61.8 (CH<sub>2</sub>O), 104–124 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>+Ar), 130.5 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-N Ar), 151.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 241 Hz, C-F Ar), 162.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 25 Hz, Het C3), 170.2 (CO) and 175.3 (Het C5); *m/z*: 651 (M<sup>+</sup>, 100%).

**Ethyl 2-(2,3,6-trifluoro-4-(3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetate **5b****. (1.03 g, 77%) mp 105–106°C (from petroleum ether) (Found: C, 34.15; H, 1.30; N, 6.25. C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>F<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 34.10; H, 1.36; N, 6.28%;  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3377, 1732 and 1637;  $\delta_{\text{a}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.27–4.34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O+CH<sub>2</sub>N), 5.01 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH) and 7.60–7.67 (m, 1H, Ar);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 14.2 (CH<sub>3</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>N), 62.0 (CH<sub>2</sub>O), 99.2 (C-Het Ar), 106–120 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>+Ar), 131.9 (C-N Ar), 140.7 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 259 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 147.1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 243 Hz, C-F Ar), 147.8 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 259 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 161.8 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27 Hz, Het C3), 169.9 (CO) and 174.2 (Het C5); *m/z*: 669 (M<sup>+</sup>, 100%).

**Ethyl 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetate **5c****. (1.18 g, 86%) mp 94–96°C (from petroleum ether) (Found: C, 33.20; H, 1.10; N, 6.15. C<sub>19</sub>H<sub>8</sub>F<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 33.21; H, 1.17; N, 6.11%;  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3364, 1732 and 1649;  $\delta_{\text{a}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.40 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.34–4.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O+CH<sub>2</sub>N) and 5.21 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 13.9 (CH<sub>3</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>N), 62.1 (CH<sub>2</sub>O), 91.1 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-Het Ar), 104–124 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>), 132.2 (C-N Ar), 136.9 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 240 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-F Ar), 146.2 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 261 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 9 Hz, C-F Ar), 161.9 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 28 Hz, Het C3), 169.7 (CO) and 170.6 (Het C5); *m/z*: 687 (M<sup>+</sup>, 100%).

**Ethyl 2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(3-undecyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetate **8****. (0.80 g, 85%) mp 83–85°C (from petroleum ether) (Found: C, 58.40; H, 6.55; N, 8.90. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 58.34; H, 6.60; N, 8.87%;  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3372, 1726 and 1656;  $\delta_{\text{a}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 0.89 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.27–1.35 (m, 19H, overlapped signals), 1.76–1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, 2H, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, Het-CH<sub>2</sub>), 4.26–4.33 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O+CH<sub>2</sub>N) and 4.96 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH);  $\delta_{\text{c}}$ (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 14.5 (2xCH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (2xCH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>N), 62.4 (CH<sub>2</sub>O), 93.3 (t, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 14.1 Hz, C-Het Ar), 130.9–131.2 (m, C-N Ar), 137.3 (dd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 238 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 14 Hz, C-F Ar), 146.1 (bd, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 252 Hz, C-F Ar), 167.9 (Het C3), 170.2 (CO) and 171.5 (Het C5); *m/z*: 473 (M<sup>+</sup>, 100%).

### General procedure for preparation of compounds **6a-c**.

A solution of compound **5** or **8** (2 mmol) in THF (10 mL) and KOH 10 M (1 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was treated with water (25 mL) and the resulting mixture was acidified with HCl 1 M. The formed precipitate of compound **6a-c** or **9** was collected by filtration.

**2-(2,6-difluoro-4-(3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetic acid 6a.** (0.96 g, 77%) mp 139-140°C

(from H<sub>2</sub>O) (Found: C, 32.70; H, 0.90; N, 6.70. C<sub>17</sub>H<sub>6</sub>F<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 32.76; H, 0.97; N, 6.74%);  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3410, 1732 and 1626;  $\delta_{\text{c}}$ (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N), 6.89 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH), 7.76 (bs, 2H, Ar) and 12.81 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, OH);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) 45.5 (CH<sub>2</sub>N), 105-120 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>+Ar), 131.8 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 13 Hz, C-N Ar), 150.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 240 Hz, C-F Ar), 161.0 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 28 Hz, Het C3), 171.9 (CO) and 176.7 (Het C5); *m/z*: 623 (M<sup>+</sup>, 100%).

**2-(2,3,6-trifluoro-4-(3-perfluoroheptyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetic acid 6b.** (1.06 g, 83%) mp 128-129°C

(from H<sub>2</sub>O) (Found: C, 31.80; H, 0.80; N, 6.50. C<sub>17</sub>H<sub>5</sub>F<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 31.84; H, 0.79; N, 6.55%);  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3452, 1724 and 1639;  $\delta_{\text{c}}$ (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) 4.17 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7.18 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH), 7.57-7.63 (m, 1H, Ar) and 12.90 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, OH);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) 45.3 (CH<sub>2</sub>N), 96.1 (C-Het Ar), 105-120 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>+Ar), 133.4 (C-N Ar), 139.4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 232 Hz, C-F Ar), 146.6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 236 Hz, C-F Ar), 147.3 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 255 Hz, C-F Ar), 160.8 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 28 Hz, Het C3), 171.7 (CO) and 174.1 (Het C5); *m/z*: 641 (M<sup>+</sup>, 100%).

**2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(3-(perfluoroheptyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetic acid 6c.** (1.25 g, 95%) mp 127-130°C

(from H<sub>2</sub>O) (Found: C, 30.90; H, 0.60; N, 6.35. C<sub>17</sub>H<sub>4</sub>F<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 30.97; H, 0.61; N, 6.37%);  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3394, 1722 and 1661;  $\delta_{\text{c}}$ (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) 4.16 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N), 7.60 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH) and 12.95 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, OH);  $\delta_{\text{c}}$ (62.5 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) 46.0 (CH<sub>2</sub>N), 88.2 (C-Het Ar), 103-120 (overlapped signals, C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>), 133.9 (C-N Ar), 136.2 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 246 Hz, C-F Ar), 145.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 248 Hz, C-F Ar), 160.9 (t, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 28 Hz, Het C3), 171.1 (Het C5) and 171.9 (CO); *m/z*: 659 (M<sup>+</sup>, 100%).

**2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(3-(undecyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenylamino)acetic acid 9.** (0.81 g, 91%) mp 110-112°C

(from H<sub>2</sub>O) (Found: C, 56.60; H, 6.20; N, 9.30. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires C, 56.62; H, 6.11; N, 9.43%);  $\nu_{\max}$ (Nujol)/cm<sup>-1</sup> 3354, 1734 and 1653;  $\delta_{\text{c}}$ (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.37 (m, 16H, overlapped signals), 1.78-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, Het-CH<sub>2</sub>), 4.37 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>N) and 4.94 (bs, 1H, exch. with D<sub>2</sub>O, NH);  $\delta_{\text{c}}$ (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 12.8 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (2xCH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>N), 91.7 (m, C-Het Ar), 129.4 (m, C-N Ar), 135.6 (bd, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 230 Hz, C-F Ar), 144.5 (bd, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 256 Hz, C-F Ar), 166.3 (Het C3), 169.7 (Het C5) and 172.6 (CO); *m/z*: 445 (M<sup>+</sup>, 100%).

**Gel formation and MGC determination.**

A weighted amount of gelator and solvent were placed in a vial. An equimolar amount of the inorganic base (KOH, NaOH or LiOH) was added for determinations with compounds **6a-c** in water. The mixture was heated at 50°C until a clear solution was

obtained. The vials were allowed to cool down to room temperature. The state of the solution was evaluated by inverting the vial. MGC was the minimal concentration which gave no liquid flow.

**Fluorescence measurements**

Fluorescence emission spectra were registered in water. Emission spectra were recorded in the range 350-500 nm using an excitation wavelength of 333 nm. The widths of the slits were set at 1.5 and 1.0 nm for excitation and emission, respectively. The mixtures for the measurements were prepared as following. Known amounts of a solution of pyrene in acetone were carefully added to dark flasks. After solvent evaporation, the sample solutions were added and equilibrated at room temperature for 2 days. For all of the mixtures, the final concentration of pyrene was 5\*10<sup>-7</sup> M (i.e., its solubility in water).

**Determination of pH<sub>sol-gel</sub>.**

A gel of compound **6c**, above MGC concentration (15 mg/mL) was prepared in 10 mL of water, according to the general procedure described above. An initial pH = 9.8 was measured by submerging a pH-meter electrode within the gel phase. Equal amounts (11 μL, 0.05 eq.) of HCl 1 M were subsequently added to the gel phase, which was heated and cooled after each acid addition observing solubilization (upon heating) and gel formation (upon cooling). A final pH = 6.6 was determined when the gel formation was no more occurring, after a total addition of 0.5 eq. of HCl.

**Determination of T<sub>gs</sub>**

T<sub>gs</sub> were determined through the dropping ball method. A steel ball (160 mg) was gently placed on the top of the gel (2 g) in a glass vial. The closed vial was placed firmly in a water bath, which was heated progressively at a rate of 0.1°C per minute. The sample temperature was determined by a sensor dipped in a separate vial, next to the heating gel, which was filled with the same solvent. The T<sub>gs</sub> was defined as the temperature at which the ball touched the bottom of the vial. The experiment was repeated three times to produce consistent results.

**Scanning electron microscopy (SEM)**

The morphology and the size of the aggregates obtained in aqueous phase have been observed by scanning electron microscopy (SEM). The samples have been prepared by putting the gels in a carbon stub and letting them dry at room temperature overnight before electron microscope analysis.

**Oxygen solubility measurements**

Oxygen solubility measurements were performed, as previously reported,<sup>6</sup> on oxygen saturated aqueous solutions (20 ml) containing K<sup>+</sup>**6c** or **KPO** at different concentrations, at atmospheric pressure. In particular, each solution was initially stirred with a magnetic stir bar while pure oxygen was continuously bubbled. The temperature of each solution was adjusted at 25°C by using a thermostated oil bath. Once the solution reached a stable maximum oxygen concentration (saturated solution), bubbling was stopped and the release of dissolved oxygen was determined by evaluating the change in the oxygen solubility (desaturation) as a function of time.

Measurements on PCA and 6c@PCA gels were performed at 37°C, according to the method described above.

## Acknowledgments

The authors are grateful to Dr. Maria Luisa Bondi (ISMN-CNR, Division of Palermo) for SEM measurements. Financial support from the University of Palermo is gratefully acknowledged.

## Notes and references

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: NMR spectra of compounds 4–9. See DOI: 10.1039/b000000x/

- 1 a) *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* (Ed.: N. A. Peppas), CRC Press, Boca Raton, 1987, vol. 3; b) K. Y. Lee, J. D. Mooney, *Chem. Rev.* 2001, **101**, 1869; c) J. Jagur-Grodzinski, *Polym. Adv. Technol.*, 2010, **21**, 27; d) G. Pitarresi, G. Tripodo, R. Calabrese, E. F. Craparo, M. Licciardi, G. Giammona, *Macromol. Biosci.*, 2008, **8**, 891; e) G. Tripodo, G. Pitarresi, G. Cavallaro, F. S. Palumbo, G. Giammona, *Macromol. Biosci.*, 2009, **9**, 393; f) G. Tripodo, G. Pitarresi, F. S. Palumbo, E. F. Craparo, G. Giammona, *Macromol. Biosci.*, 2005, **5**, 1074.
- 2 a) P. Terech, R. G. Weiss, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 3133; b) L. A. Estroff, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 1201; c) M. de Loos, B. L. Feringa, J. H. van Esch, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 3615; d) N. M. Sangeetha, U. Maitra, *Chem. Soc. Rev.*, 2005, **34**, 821.
- 3 a) R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii in *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Elsevier: Amsterdam, 1993; b) *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II. A Critical Review*; (Eds.: M. Hudlicky, A. E. Pavlath), ACS Monograph 187; American Chemical Society: Washington, DC, 1995.
- 4 see for example: a) J. G. Riess, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4113; b) M. P. Krafft, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 2003, **8**, 213; c) M. P. Krafft, *J. Polym. Sci. Part A*, 2006, **44**, 4251.
- 5 see for example: a) J. Roovers, *Macromolecules*, 1986, **18**, 1361; b) A. Matsuda, T. Kaneko, J. Gong, Y. Osada, *Macromolecules*, 2000, **33**, 2535; c) K. Matsumoto, R. Nishimura, H. Mazaki, H. Matsuoka, H. Yamaoka, *J. Polym. Sci. Part A*, 2001, **39**, 3751; d) G. Tae, J. A. Kornfield, J. A. Hubbell, D. Johannsmann, T. E. Hogen-Esch, *Macromolecules*, 2001, **34**, 6409; e) K. Kuroda, K. Fujimoto, J. Sunamoto, K. Akiyoshi, *Langmuir*, 2002, **18**, 3780; f) A. F. M. Kilbinger, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1563; g) W. F. Lee, T. M. Liu, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2006, **100**, 4661.
- 6 a) D. Mandracchia, A. Palumbo Piccionello, G. Pitarresi, A. Pace, S. Buscemi, G. Giammona, *Macromol. Biosci.*, 2007, **7**, 836; b) G. Pitarresi, A. Palumbo Piccionello, R. Calabrese, A. Pace, S. Buscemi, G. Giammona, *J. Fluorine Chem.*, 2008, **129**, 1096.
- 7 for a recent review on 1,2,4-oxadiazoles see: A. Pace, P. Pierro, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 4337–4348.
- 8 F. Lo Celso, I. Pibiri, A. Triolo, R. Triolo, A. Pace, S. Buscemi, N. Vivona, *J. Mater. Chem.*, 2007, **17**, 1201.
- 9 see for example: a) J. Loiseau, M. Lescanne, A. Colin, F. Fages, J.-B. Verlhac, J.-M. Vincent, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4049; b) G. Mathew, S. L. Snyder, P. Terech, C. J. Glinka, R. G. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 10275; c) M. George, S. L. Snyder, P. Terech, R. G. Weiss, *Langmuir*, 2005, **21**, 9970; d) A. R. Borges, M. Hyacinth, M. Lum, C. M. Dingle, P. L. Hamilton, M. Chruszcz, L. Pu, M. Sabat, K. L. Caran, *Langmuir*, 2008, **24**, 7421; e) S. S. Babu, V. K. Praveen, S. Prasanthkumar, A. Ajayaghosh, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 9577; f) A. Raghavanpil, S. Reinartz, K. W. Hutchenson, *J. Fluorine Chem.*, 2009, **130**, 410.
- 10 a) T. Imae, K. Funayama, M. P. Krafft, F. Giulieri, T. Tada, T. Matsumoto, *J. Colloid Interface Sci.*, 1999, **212**, 330; b) S. F. Pang, D. B. Zhu, *Chem. Phys. Lett.*, 2002, **358**, 479; c) A. Palumbo Piccionello, A. Pace, S. Buscemi, N. Vivona, G. Giorgi, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 1472; d) S. Buscemi, G. Lazzara, S. Milioto, A. Palumbo Piccionello, *Langmuir*, 2009, **25**, 13368; e) D. M. Ryan, S. B. Anderson, F. Timur Senguen, R. E. Youngman, B. L. Nilsson, *Soft Matter*, 2010, **6**, 475; f) G. Godeau, C. Brun, H. Arnion, C. Staedel, P. Barthélémy, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 1012.
- 11 a) G. Giammona, G. Pitarresi, G. Cavallaro, B. Carlisi, E. F. Craparo, D. Mandracchia, *J. Drug. Deliv. Sci. Tec.*, 2006, **16**, 77; b) M. A. Casadei, G. Pitarresi, R. Calabrese, P. Paolicelli, G. Giammona, *Biomacromolecules*, 2008, **9**, 43.
- 12 T. Kunitake, Y. Okahata, M. Shimomura, S. Yasunami, K. Takarabe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 5401.
- 13 a) S. Buscemi, A. Pace, R. Calabrese, N. Vivona, P. Metrangolo, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 5865; b) A. Pace, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, L. Malpezzi, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4108; c) S. Buscemi, A. Pace, I. Pibiri, N. Vivona, T. Caronna, *J. Fluorine Chem.*, 2004, **125**, 165; d) S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, I. Pibiri, N. Vivona, *Heterocycles*, 2005, **65**, 387; e) A. Palumbo Piccionello, A. Pace, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 8792; f) S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, S. Pappalardo, D. Garozzo, T. Pilati, G. Gattuso, A. Pappalardo, I. Pisagatti, M. F. Parisi, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 9049; g) A. Palumbo Piccionello, A. Pace, P. Pierro, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 119; h) I. Pibiri, A. Palumbo Piccionello, A. Calabrese, S. Buscemi, N. Vivona, A. Pace, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 4549.
- 14 S. Buscemi, A. Pace, A. Palumbo Piccionello, N. Vivona, *J. Fluorine Chem.*, 2006, **127**, 1601.
- 15 K. Rosenlehner, B. Schade, C. Böttcher, C. M. Jäger, T. Clark, F. W. Heinemann, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 9544.
- 16 C. M. Jäger, A. Hirsch, B. Schade, C. Böttcher, T. Clark, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 8586.
- 17 K. C. Hoang, S. Mecozzi, *Langmuir*, 2004, **20**, 7347.
- 18 pK<sub>a</sub> values could not be determined due to insolubility in water at pH < pH<sub>sol-gels</sub>; see: A. Bryson, N. R. Davies, E. P. Serjeant, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 1933.
- 19 J. Kowalczyk, S. Jarosz, J. Tritt-Goc, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 9801.
- 20 K. Murata, K. Aoki, T. Suzuki, T. Hanada, H. Kawabata, T. Komori, F. Oseto, K. Ueda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 6664 and references cited therein.
- 21 M. Hird, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 2070.
- 22 B.A. Berkowitz, C.A. Wilson, D.L. Hatchell, *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, 1991, **32**, 2382.
- 23 P.C. Rooney, D.D. Daniels, *Pet. Technol. Quart.*, 1998, **3**, 97.
- 24 K.C. Lowe, *J. Fluorine Chem.*, 2002, **118**, 19.
- 25 A. Guaccio, C. Borselli, O. Oliviero, P.A. Netti, *Biomaterials*, 2008, **29**, 1484.
- 26 K.P. Flora, B. van't Riet, G.L. Wampler, *Cancer Research*, 1978, **38**, 1291.