



Università
Ca' Foscari
Venezia

Corso di Laurea magistrale (*ordinamento ex D.M.
270/2004*)

in Chimica e Tecnologie Sostenibili, curriculum in Chimica
Industriale

Tesi di Laurea

—
Ca' Foscari
Dorsoduro 3246
30123 Venezia

**Sintesi di Tensioattivi a Base Bisfosfonato e
Studio dell'Aggregazione in Mezzo Acquoso**

Relatore

Ch. Prof. Alessandro Scarso

Correlatore

Ch. Prof. Giorgio Strukul

Laureanda

Elena Tasca

Matricola 838390

Anno Accademico

2015 / 2016

"Alla mia famiglia"

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 <i>Supramolecular chemistry</i>	4
1.2 Quali legami entrano in gioco in chimica supramolecolare?	5
1.3 I tensioattivi: dualità strutturale che porta all'auto-aggregazione	9
1.3 I tensioattivi aggregano in soluzione: le micelle	12
1.4 L'acqua, il solvente ideale per le reazioni	17
1.5 Uno sguardo verso il futuro: la <i>Green Chemistry</i>	19
1.6 Catalisi micellare	23
2. SCOPO DELLA TESI.....	25
3. RISULTATI E DISCUSSIONE	29
3.1. Metilene-1,1-bisfosfonato (MBP)	29
3.2. Tetraetil vinilidene-1,1-bisfosfonato (VBP).....	30
3.3. Reazione di addizione di Michael fra VBP e maleimide.....	33
3.4. Cicloaddizioni di Diels-Alder	35
3.5. Addizioni di Michael su VBP-maleimide e VBP	44
3.5.1. Tioli e Alcoli.....	44
3.5.2 Ammine	51
3.6 Addizioni 1,3 dipolari	52
3.7 Studio delle proprietà di aggregazione in soluzione acquosa	58
4. CONCLUSIONI.....	73
5.2 Strumentazioni.....	74
5.3 Caratterizzazioni e procedure sperimentali.....	76
BIBLIOGRAFIA.....	141

1. INTRODUZIONE

1.1 *Supramolecular chemistry*

Il termine "chimica supramolecolare" venne introdotto nel linguaggio scientifico da Jean-Marie Lehn nel 1978 e oggi è inteso come "chimica oltre la molecola" o "chimica al di là della molecola" oppure ancora "chimica dei legami non covalenti".¹

Nel 1987 Donald J. Cram, lo stesso Jean-Marie Lehn e Charles J. Pedersen (Figura 1) ricevettero il Premio Nobel per la chimica "*for their development and use of molecules with structure-specific interactions of high selectivity*" e da quel momento vennero alla luce le potenzialità della chimica supramolecolare.



Figura 1. Cram, Lehn e Pedersen, Premio Nobel per la Chimica (1987).

Appena introdotto il concetto di "chimica supramolecolare" infatti, la ricerca si è subito indirizzata a studiare le relazioni intermolecolari: in passato infatti la maggior parte delle sintesi di molecole era focalizzata sulla costruzione di scheletri carboniosi e di legami covalenti attraverso l'impiego di una vasta gamma di reazioni, caratterizzate da precisi meccanismi. Dal momento in cui è stato introdotto il concetto di chimica supramolecolare è risultato interessante iniziare a pensare al di fuori dei rigidi schemi dei legami covalenti intramolecolari. Ciò è importante non solo da un punto di vista puramente teorico ma ha anche delle conseguenze pratiche: per esempio in campo biologico, se si considera il DNA, quest'ultimo è il miglior esempio di struttura supramolecolare dato che ognuno dei due filamenti di acido desossiribonucleico, legati da legami covalenti, interagisce ed è

tenuto insieme con l'altro da legami ad idrogeno, da interazioni idrofobiche e da interazioni di π *stacking*, ovvero legami intermolecolari.

Un altro esempio da considerare riguarda sempre il campo biologico: gli enzimi, ovvero i catalizzatori biologici, che attraverso un riconoscimento nella maggior parte dei casi supramolecolare, si legano ai substrati, ed in maniera ancor più efficace con gli intermedi di reazione, con altissima selettività per catalizzare reazioni biologiche di estrema importanza.

Tuttavia, la chimica supramolecolare non prende in considerazione solo la biologia, ma si occupa anche di studiare il modo per controllare le proprietà dei materiali, la struttura e la posizione reciproca delle molecole nei cristalli, il polimorfismo, l'assorbimento di molecole da parte di materiali porosi, come ad esempio le zeoliti e i setacci molecolari e non di minore importanza, l'organizzazione dei tensioattivi in soluzione in base alle loro parti idrofobiche e idrofiliche.

Con l'espressione "chimica supramolecolare" quindi si indica un settore della chimica che attinge informazioni da più campi e li fonde insieme. Rappresenta dunque un rivoluzionario modo di pensare la chimica stessa: moltissime funzioni delle molecole infatti dipendono da come queste interagiscono con altre senza che vengano rotti e riformati legami covalenti, solo interagendo attraverso una moltitudine di interazioni deboli, supramolecolari per l'appunto.

1.2 Quali legami entrano in gioco in chimica supramolecolare?

La forza di un legame chimico è stabilita in base all'energia necessaria per la sua rottura: da una parte i legami covalenti hanno un'energia di legame che può variare fra 100 e 1000 kJ/mol dall'altra invece i legami o meglio, le interazioni proprie della chimica supramolecolare non superano in genere 100 KJ/mol.

Il legame a idrogeno è il più importante fra tutti i legami deboli.

La prima moderna definizione di tale legame è di Pimentel e McClellan (1960), i quali riportarono appunto che il legame ad idrogeno esiste a) nel momento in cui c'è evidenza di un legame e b) nel momento in cui questo legame coinvolge un atomo di idrogeno già legato covalentemente ad un altro atomo D, donatore. In questa definizione non viene specificata la natura di D, questo infatti può essere un atomo di fosforo oppure uno di

azoto o di ossigeno. Ciò nonostante, a causa dell'unico elettrone dell'atomo di idrogeno coinvolto nel legame covalente H-D, il nucleo di quest'ultimo è sempre deschermato nella direzione opposta a quella del legame. Questa deschermatura avviene a prescindere dalla natura di D e per questo, ogni coppia H-D può formare in potenza un legame ad idrogeno con A, un atomo accettore.

Nel 1993, Steiner e Saenger apportarono dei miglioramenti e delle precisazioni alla definizione di Pimentel e McClellan, ma soprattutto portarono ad una quantificazione del legame ad idrogeno. Secondo Steiner e Saenger infatti, il legame ad idrogeno corrispondeva a un'interazione del tipo $D-H \cdots A$, dove H porta una carica parziale positiva, A una parziale carica negativa e D una carica che è sicuramente più negativa di quella di H.² Tradizionalmente D e A sono atomi elettronegativi come O, N o F e di conseguenza la forza del legame ad idrogeno non supera in genere 120 kJ/mol. È ancora però controverso a quale punto fermarsi a parlare di legame ad idrogeno e quando iniziare a parlare di legame covalente: i confini infatti sono molto labili, in effetti, per esempio, nella molecola $[F \cdots H \cdots F]$ il legame ha probabilmente una larga componente covalente.

I legami ad idrogeno sono molto importanti in ogni ambito della chimica: basta citare infatti le proprietà dell'acqua, una molecola unica nel suo genere, oppure in campo biologico, per esempio le basi azotate del DNA che si riconoscono e si accoppiano le une con le altre grazie proprio ai legami ad idrogeno (Figura 2): se da una parte la timina e l'adenina si riconoscono e appaiano fra

loro con gli atomi di azoto e ossigeno, rispettivamente come AD-DA, dall'altra la guanina e la citosina interagiscono come ADD-DAA. In ogni caso tutti questi legami ad idrogeno rendono la molecola di DNA estremamente stabile.

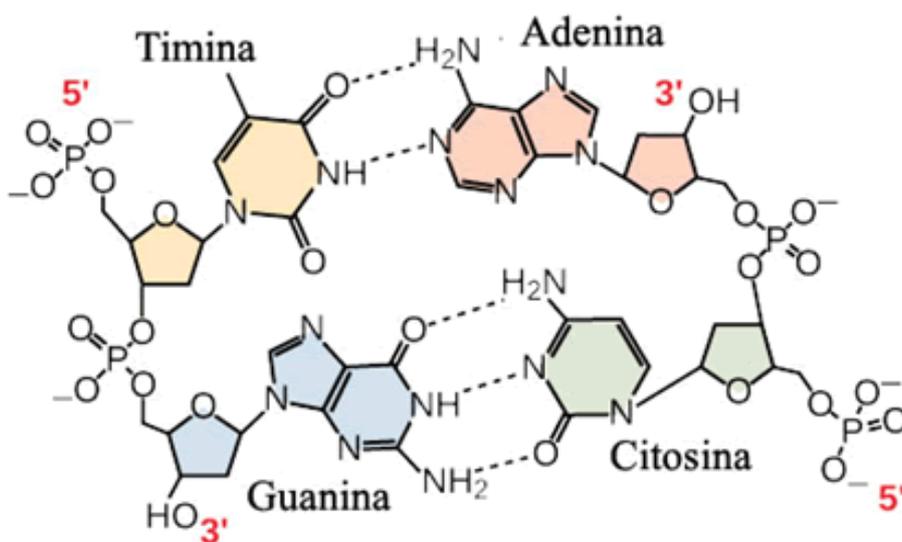


Figura 2. Appaiamento TA, caratterizzato da due legami idrogeno e GC, caratterizzato da tre legami idrogeno.

Simile al legame ad idrogeno, il **legame ad alogeno** è sempre un'interazione non covalente che coinvolge un alogeno, in forma molecolare o anche come alogenuro alchilico e una base di Lewis che tende a donare densità elettronica all'orbitale vuoto σ^* dell'alogeno generando così delle interazioni fra le due molecole di debole intensità.

Un altro tipo di interazione debole è rappresentata dalle **forze di van der Waals**. Questo tipo di interazione attrattiva non supera in genere 5 kJ/mol e può essere intesa come la polarizzazione della nuvola elettronica di una molecola o atomo a causa della presenza nelle vicinanze di un'altra molecola o di un altro atomo. Dalla definizione risulta chiaro come le specie maggiormente polarizzabili, dette anche *soft* secondo la teoria di Pearson, siano maggiormente coinvolte nella formazione di interazioni deboli di van der Waals dato che presentano grandi raggi atomici o molecolari e basse elettronegatività.

Le **interazioni aromatiche** invece, chiamate anche " *π -stacking*" rappresentano un altro tipo di interazioni non covalenti. Queste possono essere descritte come una combinazione fra le forze elettrostatiche e quelle di van der Waals e caratterizzano appunto i substrati aromatici.

Prendendo come esempio il benzene, ovvero la molecola aromatica per eccellenza, si è visto come questa molecola sia dimera in fase gas sia in forma cristallina si disponga preferenzialmente nello spazio con un'interazione *edge to face* piuttosto che *face to face* (Figura 3). Questo accade perché i sei elettroni π , delocalizzati sull'anello aromatico, provocano una densità di carica negativa all'interno dell'anello stesso che corrisponde ad una densità di carica uguale e contraria e quindi positiva, dello scheletro carbonioso. Di conseguenza, se si considerano le interazioni intermolecolari fra le varie molecole di benzene, ne risulterà un'interazione *edge to face* piuttosto che *face to face*.

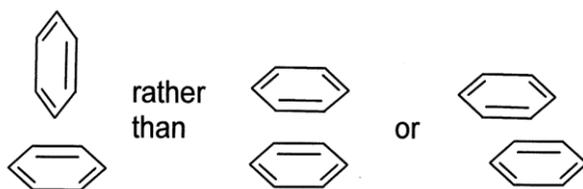


Figura 3. Tipologie di interazione di due anelli benzenici: *edge to face* Vs *face to face*

Tuttavia aumentando le dimensioni del sistema π e quindi l'area della molecola, la tendenza all'interazione *edge-to-face* inizia a perdere efficacia e prevale l'interazione *face to face*.

È curioso sottolineare, sempre nell'ambito dello studio delle interazioni aromatiche, un altro aspetto riguardante il benzene. Dalla soluzione di quest'ultimo con l'esafuorobenzene si possono ottenere dei co-cristalli in cui prevale l'interazione *face-to-face*. Questo capovolgimento totale del caso precedente può essere spiegato grazie ai momenti quadrupolari opposti delle due molecole in quanto nell'esafuorobenzene gli atomi di fluoro depauperano l'anello di densità elettronica.

L'**effetto idrofobico**, diversamente dai casi appena citati, non è inteso come una forza o un'interazione, quanto piuttosto è un fenomeno che si origina fra le molecole d'acqua come conseguenza dell'esistenza del legame ad idrogeno. L'effetto idrofobico si manifesta soprattutto quando si ha a che fare con i tensioattivi. Questi ultimi sono delle molecole che possono essere schematicamente rappresentate da una coda apolare e da una testa polare e che in soluzione acquosa tendono ad aggregare, formando micelle, in quanto l'acqua li espelle dal suo reticolo di legami ad idrogeno per massimizzarne il numero. La formazione di una struttura ordinata, quindi, causa una diminuzione dell'energia libera di Gibbs dovuta a sua volta a una diminuzione dell'entropia, in quanto le molecole d'acqua sono più libere di muoversi nel *bulk* della soluzione.³

Recentissime ricerche combinano l'effetto idrofobico e le interazioni π -stacking⁴ al fine di costruire molecole rigide aromatiche anfifiliche che si aggregano, per effetto idrofobico, con un numero preciso di unità a dare strutture nanometriche molto ben definite (Figura 4. a).

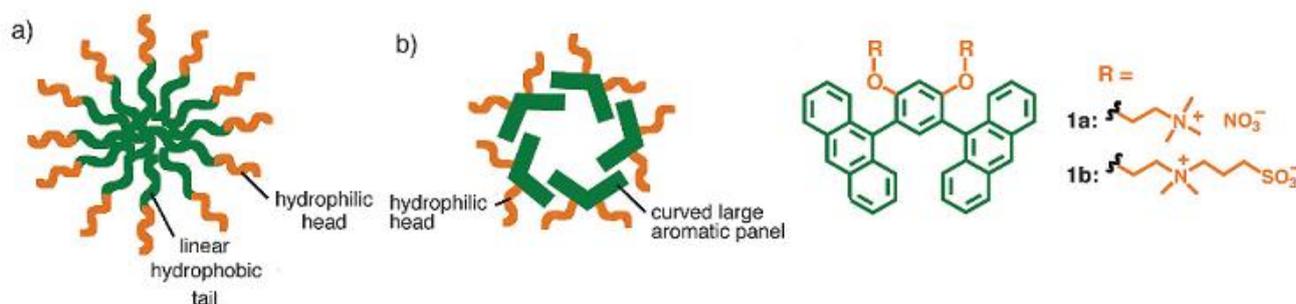


Figura 4. a) Rappresentazione schematica di una micella sferica. b) Esempio di capsula molecolare costituita da un guscio aromatico rigido, solubile in acqua grazie ai gruppi idrofilici R.

Questa tipologia di aggregati supramolecolari sono stati introdotti e sfruttati da Yoshizawa e da suoi collaboratori in vari modi per condurre studi di incapsulamento ed in un caso di catalisi di reazioni organiche in mezzo acquoso. Queste molecole infatti hanno delle caratteristiche molto peculiari in quanto presentano una cavità idrofobica stabile, di dimensioni ben definite e hanno proprietà fluorescenti, grazie ai numerosi anelli aromatici condensati. In questa cavità idrofobica possono essere incapsulati *guest* come metallo-ftalocianine^{4a} o complessi a base di Mn-porfirine utili come catalizzatori di epossidazione.^{4b}

1.3 I tensioattivi: dualità strutturale che porta all'auto-aggregazione

La storia dei tensioattivi iniziò grazie alla fiorente industria tessile di metà '800. I vari processi di finitura e trasformazione del cotone grezzo e della lana in tessuti finiti richiedevano, oltre all'utilizzo di saponi naturali, delle nuove sostanze sintetiche come appunto i tensioattivi: il requisito iniziale e più importante per questi ultimi fu l'alta resistenza alla durezza dell'acqua.

I primi passi in questa direzione furono mossi da Runge nel 1834 e da Mercer nel 1846 con la solfonazione degli oli di oliva, seguiti successivamente dal 1875 dagli oli rossi della Turchia che erano ottenuti invece dalla solfonazione dell'olio di ricino.

Fino al 1930, tuttavia, la chimica dei tensioattivi era considerata unicamente come un settore della più grande e importante industria tessile.

Nei successivi anni '30, grazie allo sviluppo della petrolchimica, ci fu un importante impulso nel settore. Vennero infatti introdotti nel mercato detergenti e prodotti domestici di natura semisintetica: mentre oli e grassi erano in precedenza le uniche materie prime per la sintesi di tensioattivi, durante questo periodo, si iniziò a pensare al petrolio come materia prima per la loro sintesi, anche se i prodotti naturali non persero mai nel tempo la loro importanza.

La chimica dei tensioattivi dopo gli anni '30 venne sempre più implementata e oggi giorno l'attenzione viene posta principalmente nella sintesi di tensioattivi "blandi", ovvero caratterizzati da assenza o bassa irritazione per la pelle e le mucose.⁵

Il comune denominatore che nel tempo ha caratterizzato i tensioattivi riguarda la loro classificazione. Come accennato precedentemente questi infatti sono caratterizzati da una

parte idrofobica, composta principalmente da idrocarburi alchilici o aril-alchilici e di una parte idrofilica che è tuttavia la parte più importante del tensioattivo stesso (Figura 5. Elenco di gruppi idrofobici e idrofili dei più comuni tensioattivi.).

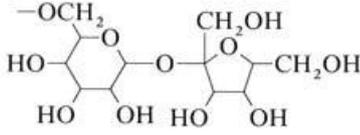
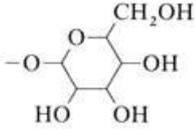
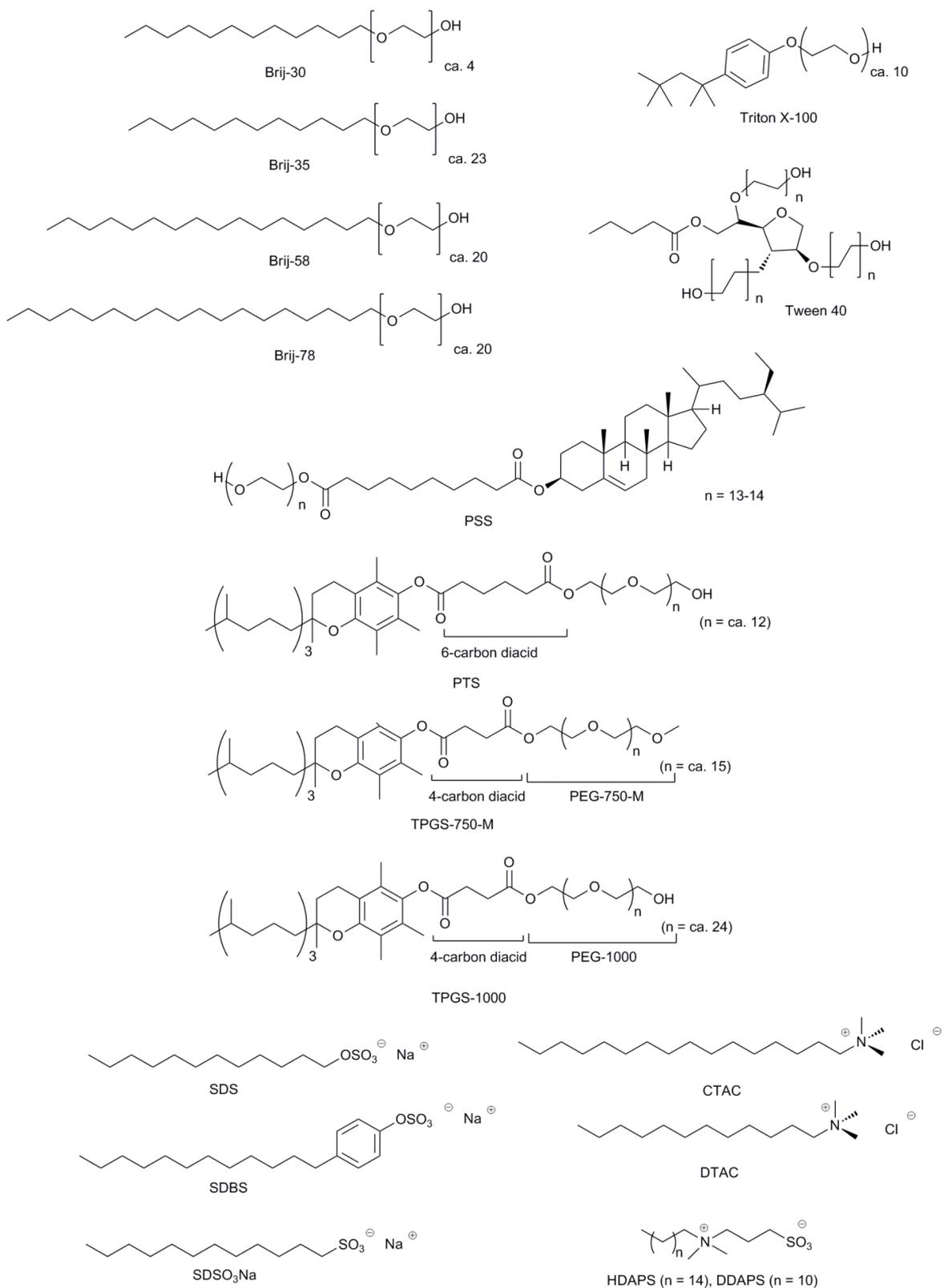
Hydrophobic groups	Hydrophilic groups
$C_nH_{2n+1}-$	$-COO^-K^+$
$C_nH_{2n-1}-$	$-SO_3^-Na^+$
$C_nH_{2n+1}-C_6H_4-$	$-PO_3^{2-}2Na^+$
$C_nF_{2n+1}-$	$-OSO_3^-Na^+$
$CH_3-\left[\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ SiO \\ \\ CH_3 \end{array} \right]_n-$	$-OPO_3^{2-}2Na^+$
	$-(OCH_2CH_2)_nOSO_3^-NH_4^+$
	$-(OCH_2CH_2)_n-OH$
	$-CON[(OCH_2CH_2O)_nOH]_2$
	
	
	$-N(CH_3)_2 \rightarrow O$
	$-NR_3^+Cl^-$
	$-PR_3^+Cl^-$
	$-SR_2^+Cl^-$
	$-\overset{+}{N}(CH_3)_2CH_2COO^-$

Figura 5. Elenco di gruppi idrofobici e idrofili dei più comuni tensioattivi.

Visto infatti che i tensioattivi devono essere sciolti in acqua, è utile classificarli in base alla loro testa polare, quest'ultima può essere anionica, cationica, anfotera o neutra e dà origine alle seguenti classi di tensioattivi.

I tensioattivi anionici presentano una testa polare dotata di carica negativa attorno alla quale, in soluzione acquosa si possono disporre ioni di carica positiva, come ad esempio, ioni sodio o potassio o anche protoni che possono influenzare le proprietà dell'aggregato molecolare.

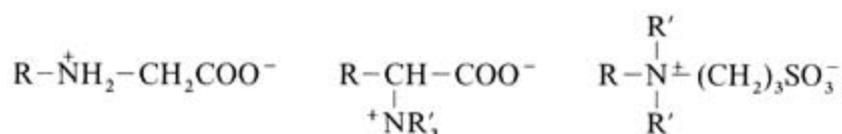
I tensioattivi non ionici sono una famiglia molto particolare visto che non presentano una carica netta nella parte polare e non si dissociano in ioni in soluzione acquosa.



Schema 1. Strutture di tensioattivi appartenenti a diverse classi.

I tensioattivi cationici, contrariamente a quelli anionici presentano una testa polare cationica la quale presenta come controioni come cloruri, gruppi solfato o acetato.

Infine i tensioattivi più interessanti sono quelli anfoteri o zwitterionici: questi infatti presentano cariche uguali e opposte e quindi sono complessivamente neutri. Esempi in questo senso riguardano gli acidi aminocarbossilici, le betaine e le sulfobetaine (Schema 2).



Schema 2. Esempi di gruppi zwitterionici, nell'ordine: acidi aminocarbossilici, betaine e sulfobetaine.

Surfactant è traduzione Inglese di tensioattivo, questa parola è un'abbreviazione per "*surface active agent*" che letteralmente significa attivo all'interfaccia.⁶ In altre parole, un tensioattivo agisce in modo da abbassare la tensione superficiale fra due fasi immiscibili. Per ottimizzare l'azione all'interfaccia, tutte le molecole di tensioattivo dovrebbero essere distribuite lungo il confine di fase e perciò dovrebbero avere anche una bassa solubilità nel *bulk* della soluzione. Tuttavia, ad una concentrazione opportuna, chiamata concentrazione micellare critica (CMC), accade che una molecola anfifilica, ovvero una molecola che presenta un doppio (αμφί, dal greco) comportamento (φιλία, amore, predisposizione verso), inizi ad aggregare senza ulteriori variazioni di tensione superficiale, formando strutture autoassemblate supramolecolari, le micelle, attraverso un processo chiamato micellizzazione.

1.3 I tensioattivi aggregano in soluzione: le micelle

La *driving force* per cui i tensioattivi aggregano in soluzione acquosa risiede in motivi termodinamici, ovvero nella diminuzione dell'energia libera di Gibbs (ΔG). Quest'ultima ha due principali contributi, l'effetto entalpico ΔH , che diminuisce, e quello entropico ΔS che è positivo (Equazione 1):

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Equazione 1. Energia libera di Gibbs in funzione di entalpia, entropia e temperatura.

L'aspetto entalpico ha contributo negativo e riguarda principalmente il momento in cui avviene la formazione della micella (Figura 6. Processo di aggregazione dei tensioattivi in soluzione.).

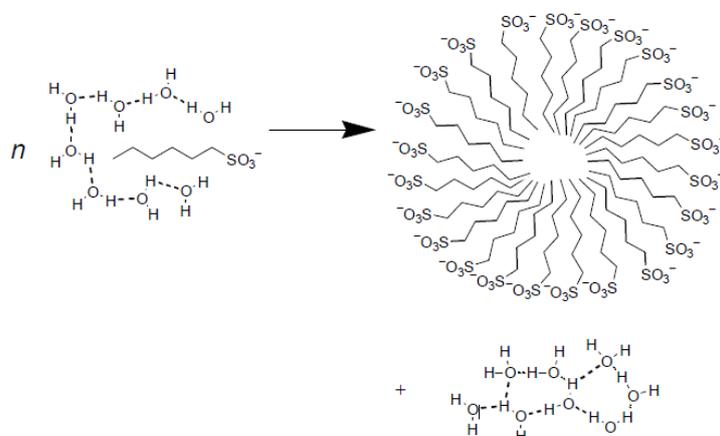


Figura 6. Processo di aggregazione dei tensioattivi in soluzione.

Quando si assiste alla formazione di questi aggregati supramolecolari infatti si osserva che vengono massimizzati il numero di legami ad idrogeno fra le molecole d'acqua (Figura 6. Processo di aggregazione dei tensioattivi in soluzione., parte destra). Viceversa se non si venissero a formare le micelle (Figura 6. Processo di aggregazione dei tensioattivi in soluzione., parte sinistra), ogni singola molecola di tensioattivo dovrebbe essere solvatata da innumerevoli molecole d'acqua, il che diminuirebbe il numero di legami ad idrogeno.

L'aspetto entropico invece riguarda principalmente il fatto che le molecole d'acqua sono maggiormente ordinate attorno a una molecola idrofobica rispetto a quando sono libere in soluzione: di conseguenza c'è vantaggio sia dal punto di vista entalpico sia entropico a formare aggregati micellari.

Questi aggregati micellari possono avere forme e strutture completamente diverse: in Figura 7. Forme e strutture delle micelle: a) cubiche, b) esagonali, c) lamellari, d) esagonali a fase inversa e) orientate a forma di barrette oppure f) orientate a forma di disco. si possono osservare micelle a) cubiche, b) esagonali, c) lamellari, d) esagonali a fase inversa e) orientate a forma di barrette oppure f) orientate a forma di disco.

Cambiando tuttavia le concentrazioni del tensioattivo in soluzione può cambiare la forma delle micelle: questa transizione è indicata da una seconda CMC.

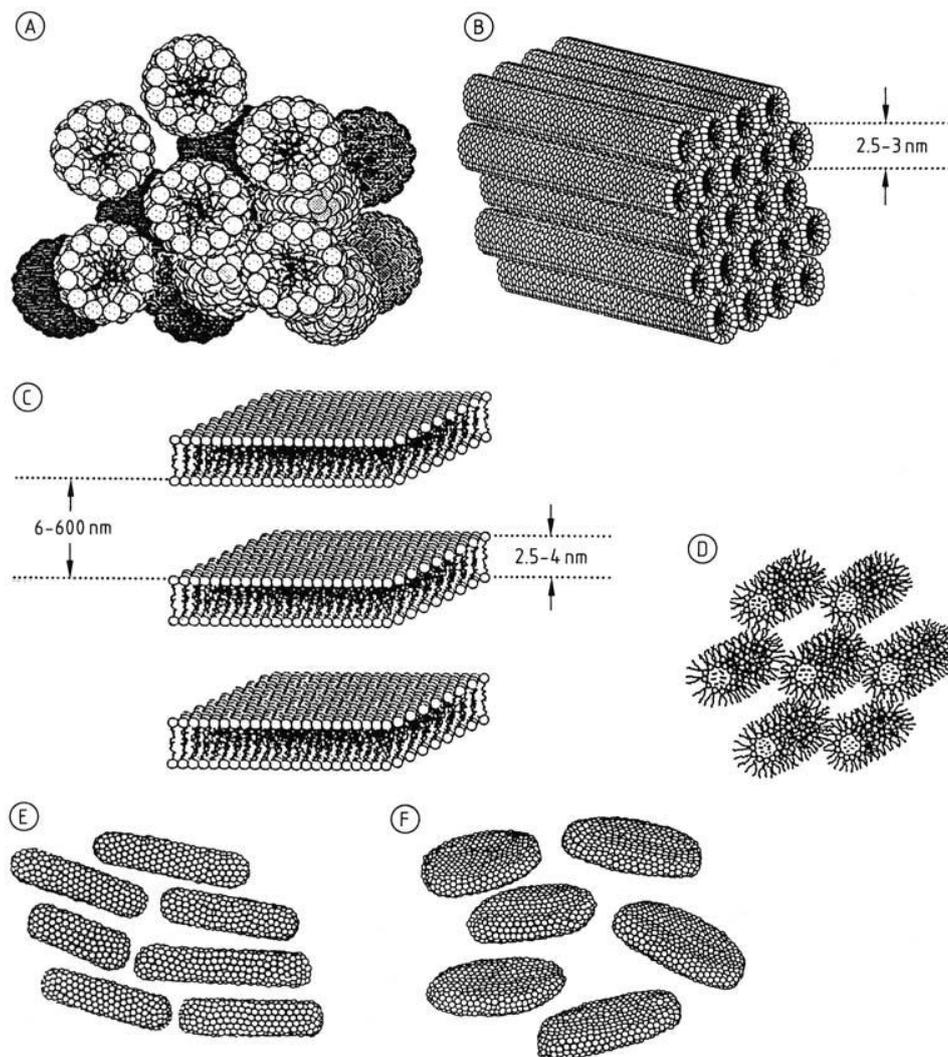


Figura 7. Forme e strutture delle micelle: a) cubiche, b) esagonali, c) lamellari, d) esagonali a fase inversa e) orientate a forma di barrette oppure f) orientate a forma di disco.

La forma delle micelle può essere determinata empiricamente attraverso il *Molecular Packing Parameter* (P).⁷ Questo valore permette di calcolare empiricamente (Equazione 2. Espressione matematica del *Packing Parameter*. la forma geometrica di una micella conoscendo il volume (V), la lunghezza (l_0) e l'area (a_0) della superficie della parte idrofoba del tensioattivo (Tabella 1. Esempi di valori di *packing parameter* correlati alla forma geometrica della micella.

$$P = \frac{V}{l_0 a_0}$$

Equazione 2. Espressione matematica del *Packing Parameter*.

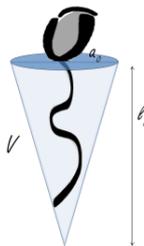
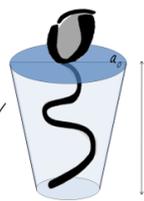
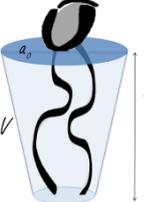
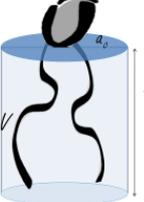
Tensioattivo	Packing parameter (P)	Forma geometrica della micella
	$0 < P < 1/3$	Sfera
	$1/3 < P < 1/2$	cilindro
	$1/2 < P < 1$	Vescicole flessibili a doppio strato
	$P \approx 1$	A doppio strato planare

Tabella 1. Esempi di valori di *packing parameter* correlati alla forma geometrica della micella.

In questa prospettiva P può essere inteso come una misura della curvatura dell'aggregato. In altre parole, un piccolo valore di P sta ad indicare, secondo l'

Equazione 2. Espressione matematica del *Packing Parameter*. una piccola coda legata ad una testa più grande, viceversa, un grande valore di P sta ad indicare una parte apolare lunga connessa ad una testa polare più piccola. Di conseguenza, bassi valori di P portano alla formazione di aggregati prevalentemente curvi e quindi sferici mentre alti valori di P prediligono la formazione di micelle a doppio strato planari. Queste misure di P sono tuttavia empiriche. Sperimentalmente le dimensioni e la forma degli aggregati micellari e la CMC possono essere determinate attraverso misure di *light scattering* oppure misure microscopiche SEM o TEM, ma anche attraverso metodi spettroscopici come l'NMR⁸ o la fluorescenza.⁹ Ciò nonostante le micelle sono strutture dinamiche, hanno dimensioni che variano dai pochi nanometri fino a circa 100 nm, si presentano in varie forme geometriche e hanno due parametri caratteristici, il *Krafft point* ovvero la temperatura alla quale si assiste alla formazione delle micelle e la CMC.

Esiste anche un altro parametro, l'HLB (Hydrophilic-lipophilic balance), utile per capire il grado di idrofilicità e idrofobicità di un tensioattivo.¹⁰ Attraverso l'equazione in Figura 8. Equazione per il calcolo dell' HLB e, in cui MW_i e MW_t rappresentano rispettivamente il peso molecolare della parte idrofilica e il peso molecolare di tutta la molecola, è possibile ricavare un valore di HLB. Quest'ultimo può variare fra 0 e 20 ed è utile per predire le proprietà tensioattive di una molecola.

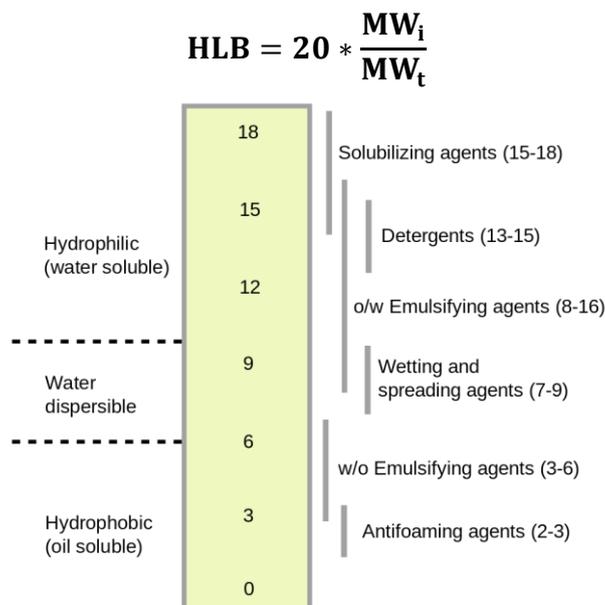


Figura 8. Equazione per il calcolo dell' HLB e rispettiva scala.

Le micelle sono quindi molto versatili e soprattutto possono essere impiegate come nanoreattori per reazioni di substrati organici in mezzo acquoso: ciò avviene grazie all'effetto concentrazione dei reagenti che si viene a creare nel *core* dell'ambiente micellare grazie all'effetto idrofobico.^{11,12}

1.4 L'acqua, il solvente ideale per le reazioni

Esistono tre diverse buone ragioni per condurre le reazioni in soluzione:¹⁵

1. Le reazioni procedono più velocemente e senza intoppi, grazie alla diffusione, quando i reagenti sono sciolti;
2. Il solvente può avere un effetto positivo sulla velocità e sulla selettività della reazione;
3. Il solvente agisce come un trasferitore di calore: rimuove il calore di una reazione esotermica e riduce il gradiente termico.

Da questi punti emerge quindi che il solvente è fondamentale nelle reazioni chimiche perché le rende intrinsecamente più sicure.

Il problema principale quando si conducono reazioni organiche risiede nella scelta del solvente: ovviamente questo deve essere liquido alla temperatura di reazione, dovrebbe essere volatile in modo tale da essere rimosso per semplice distillazione, dovrebbe non essere tossico, pericoloso, nocivo per la salute, infiammabile e corrosivo.

Sfortunatamente però non esiste nessun solvente organico che abbia queste caratteristiche, e come è noto, substrati organici si sciolgono sempre in ambiente organico. Fra tutti i mezzi di reazione alternativi per ovviare l'impiego di pericolosi reagenti organici, l'acqua presenta delle caratteristiche molto attraenti.

L'acqua infatti è la molecola più abbondante del pianeta quindi è disponibile in grandi quantità e a basso costo, non è infiammabile, non brucia, è inodore e incolore e quindi le eventuali contaminazioni sono facili da individuare. L'acqua inoltre presenta un'alta conducibilità termica, un'alta capacità termica e un alto calore di evaporazione e ciò porta ad un controllo efficientissimo delle reazioni esotermiche. Il problema principale di questa

molecola però è che l'acqua non è in grado di solubilizzare la maggior parte delle molecole organiche.

Le strategie migliori per ovviare a questo problema, ovvero dell'insolubilità di substrati organici in acqua, riguardano principalmente la catalisi bifasica acquosa e la catalisi micellare.

Prendendo dapprima in considerazione la catalisi bifasica acquosa, l'esempio più importante è il processo Ruhrchemie/Rhone-Poulenc di idroformilazione del propilene a n-butanale in cui l'acqua viene apposta impiegata per riciclare il catalizzatore a base di rodio idrosolubile grazie alla trifenilfosfina trisolfonata (Figura 9. Processo Rhurchemie/Rhone-Poulenc per l'idroformilazione bifasica (1984).).

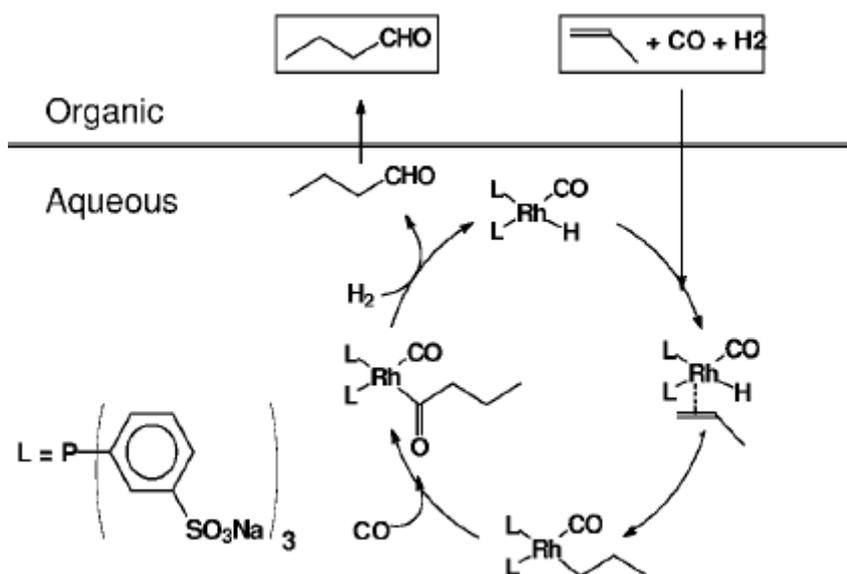


Figura 9. Processo Rhurchemie/Rhone-Poulenc per l'idroformilazione bifasica (1984).

La reazione avviene all'interfaccia fra fase organica e fase acquosa: i reagenti gassosi presentano una debole solubilità in acqua e entrano in contatto con il catalizzatore idrosolubile sotto opportuna agitazione. Una volta finito il ciclo catalitico, il prodotto così formato si separa come fase organica e viene allontanato agevolmente dal reattore.

Il problema generale di tutte le reazioni bifasiche acquose riguarda principalmente il fatto che olefine maggiori di C4 non possono essere idroformilate causa della loro scarsa solubilità in ambiente acquoso. La catalisi micellare invece non presenta questo tipo di problema, in quanto qualsiasi tipo di olefina organica può, in linea di principio, essere sciolta in acqua, in ambiente micellare, in base al tensioattivo utilizzato.

In ambiente micellare si possono condurre numerosissime reazioni fra cui ossidazioni, riduzioni, C-C coupling, anche enantioselettive,¹³ la micella inoltre può agire essa stessa da catalizzatore, oppure può solubilizzare il catalizzatore al suo interno per effetto idrofobico.

1.5 Uno sguardo verso il futuro: la *Green Chemistry*

L'impiego dell'acqua come solvente si colloca in un più ampio modo di intendere la chimica. Al giorno d'oggi è infatti ampiamente riconosciuto che c'è un bisogno crescente di processi più attenti all'ambiente. Questa tendenza è conosciuta con il nome di "*Green Chemistry*"¹⁴ o "*sustainable technology*" e sta rivoluzionando i concetti tradizionali di efficienza del processo che si concentravano preferenzialmente sulla resa chimica, lasciando spazio a processi innovativi che, con vantaggio economico, eliminano i rifiuti alla fonte e evitano l'uso di sostanze tossiche e/o pericolose.¹⁵

Una definizione operativa della *Green Chemistry* è la seguente:¹⁶ "*Green chemistry efficiently utilizes (preferably renewable) raw materials, eliminates waste and avoids the use of toxic and/or hazardous reagents and solvents in the manufacture and application of chemical products.*" Questa definizione riassume in poche righe i dodici principi della *Green Chemistry*, di seguito elencati.¹⁴

Green chemistry's twelve principles:

- 1. Prevent waste: Design chemical syntheses to prevent waste. Leave no waste to treat or clean up.*
- 2. Maximize atom economy: Design syntheses so that the final product contains the maximum proportion of the starting materials. Waste few or no atoms.*
- 3. Design less hazardous chemical syntheses: Design syntheses to use and generate substances with little or no toxicity to either humans or the environment.*
- 4. Design safer chemicals and products: Design chemical products that are fully effective yet have little or no toxicity.*
- 5. Use safer solvents and reaction conditions: Avoid using solvents, separation agents, or other auxiliary chemicals. If you must use these chemicals, use safer ones.*

6. *Increase energy efficiency: Run chemical reactions at room temperature and pressure whenever possible.*
7. *Use renewable feedstocks: Use starting materials (also known as feedstocks) that are renewable rather than depletable. The source of renewable feedstocks is often agricultural products or the wastes of other processes; the source of depletable feedstocks is often fossil fuels (petroleum, natural gas, or coal) or mining operations.*
8. *Avoid chemical derivatives: Avoid using blocking or protecting groups or any temporary modifications if possible. Derivatives use additional reagents and generate waste.*
9. *Use catalysts, not stoichiometric reagents: Minimize waste by using catalytic reactions. Catalysts are effective in small amounts and can carry out a single reaction many times. They are preferable to stoichiometric reagents, which are used in excess and carry out a reaction only once.*
10. *Design chemicals and products to degrade after use: Design chemical products to break down to innocuous substances after use so that they do not accumulate in the environment.*
11. *Analyze in real time to prevent pollution: Include in-process, real-time monitoring and control during syntheses to minimize or eliminate the formation of byproducts.*
12. *Minimize the potential for accidents: Design chemicals and their physical forms (solid, liquid, or gas) to minimize the potential for chemical accidents including explosions, fires, and releases to the environment.*

Questi dodici principi possono essere parafrasati come segue:

1. Evitare/minimizzare scarti
2. Atom efficiency
3. Diminuire e/o eliminare prodotti chimici tossici e pericolosi
4. Usare e progettare prodotti sicuri

5. Utilizzare solventi innocui
6. Progettare impianti e sintesi ad elevata efficienza energetica
7. Preferire risorse rinnovabili come materiali di partenza
8. Condurre sintesi corte, senza impiegare reagenti derivatizzanti
9. Impiegare catalizzatori piuttosto che reagenti stechiometrici
10. Progettare prodotti degradabili dopo l'uso
11. Utilizzare tecniche analitiche per evitare inquinamento
12. Condurre processi intrinsecamente più sicuri

Esistono due parametri quantificabili molto utili per stabilire la sostenibilità di un processo chimico:¹⁷ l'*E factor* (Equazione 3.), definito come il rapporto fra la massa dei rifiuti sulla massa del prodotto desiderato e l'*atom efficiency* (Equazione 4.

Definizione di *atom economy*.), calcolato dividendo il peso molecolare del prodotto desiderato per la somma dei pesi molecolari di tutte le specie presenti nell'equazione stechiometrica.

$$E \text{ factor} = \frac{\text{rifiuti totali (Kg)}}{\text{prodotto (Kg)}}$$

Equazione 3.

Definizione di *E factor*.

$$\text{atom economy} = \frac{\text{MW del prodotto}}{\sum \text{MW dei reagenti}} * 100$$

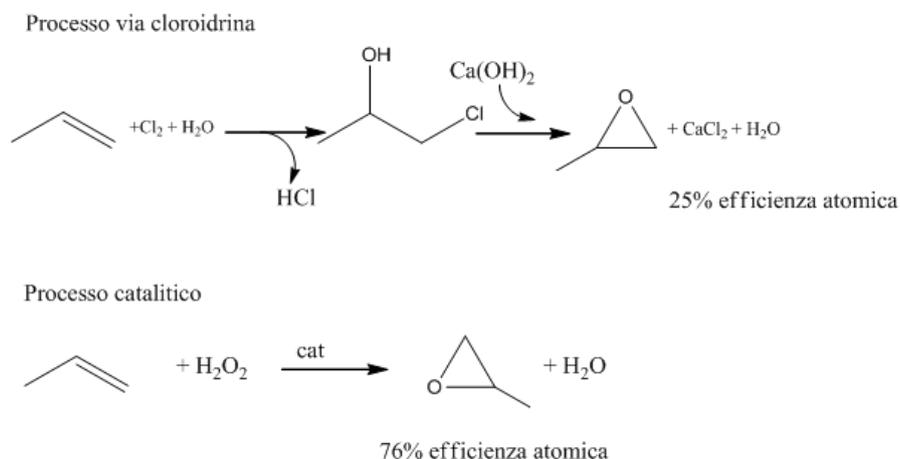
Equazione 4.

Definizione di *atom economy*.

Sebbene siano stati proposti altri parametri per stabilire la sostenibilità di un processo chimico come ad esempio la *mass intensity*, l'*effective mass yield*, la *carbon efficiency*, il *reaction mass efficiency* e la *mass productivity*, nessuno di questi è utile quanto l'*atom economy* e l'*E factor*. Questi ultimi infatti fanno emergere immediatamente i vantaggi e gli svantaggi di un processo chimico, inoltre è da sottolineare che nel calcolo dell'*E factor* il solvente, che di solito è circa il 60% della massa delle reazioni chimiche, viene conteggiato, ma non se questo è acqua. Cambiando quindi il solvente si migliora notevolmente l'*E factor*.

Se si prende in considerazione come esempio la sintesi del propene ossido, è noto che quest'ultimo può essere prodotto attraverso due vie sintetiche differenti (

Schema 3).¹⁸



Schema 3.

Processo di produzione del propene ossido stechiometrico con Cl_2 e $\text{Ca}(\text{OH})_2$ e catalitico con H_2O_2 .

Il processo storico prevede la reazione fra propene e cloro acquoso a dare la corrispondente cloridrina, intermedio della reazione che successivamente, grazie al trattamento con la calce, evolve in propene ossido. Oltre al prodotto finale, tuttavia, si formano anche altri sottoprodotti, cioè CaCl_2 e H_2O che devono essere separati. In questo processo quindi il valore di *atom economy* è molto basso.

Nel processo catalitico invece l'ossidazione del propene avviene in un unico *step* ad opera dell' H_2O_2 , con un valore di *atom economy* nettamente superiore al precedente e pari al 76%. Inoltre è evidente che grazie al cambio di ossidante nell'ultima via sintetica rispetto alla precedente l'unico sottoprodotto risulta essere l'acqua e non anche CaCl_2 .

Dall' esempio appena citato emerge come la catalisi e ancor più, la catalisi in mezzo acquoso giochi un ruolo fondamentale nello sviluppo di nuove sintesi organiche più ecosostenibili, soprattutto nell'ambito dei *fine chemicals* e dell'industria farmaceutica, settori nei quali vengono prodotti annualmente la maggior parte degli scarti rispetto alla quantità dei substrati prodotti (Tabella 2).

Industry segment	Product tonnage	kg waste /kg product
Oil refining	10^6-10^8	<0.1
Bulk chemicals	10^4-10^6	<1-5
Fine chemicals	10^2-10^4	5->50
Pharmaceuticals	$10-10^3$	25->100

Tabella 2. Segmenti dell'industria chimica e rispettivi valori di *E factor*.

Dalla Tabella 2. Segmenti dell'industria chimica e rispettivi valori di *E factor*. emerge come i segmenti dell'industria farmaceutica e dei *fine chemicals* siano i più problematici per quanto riguarda la quantità di rifiuti prodotti. I valori di *E factor* infatti possono diventare vertiginosi quando si affrontano sintesi organiche caratterizzate da lunghi passaggi sintetici che producono scarti e rifiuti, anche pericolosi, di difficile gestione e smaltimento. Per un futuro della chimica più *green* è necessario trovare metodi alternativi, che riducano la generazione e l'impiego di sostanze pericolose e che si rivolgano a questi settori della chimica, per migliorare i valori di *E factor* e più in generale la sostenibilità dei processi.

1.6 Catalisi micellare

La catalisi micellare ha delle grandi potenzialità per quanto riguarda lo sviluppo di nuove strategie sintetiche che portino ad ottenere prodotti chimici specifici ad alto valore aggiunto soprattutto nell'ambito dei *fine chemicals*.

Sono infatti innumerevoli gli esempi di reazioni in cui la micella si comporta da nano-catalizzatore in acqua, accelerando specifiche reazioni, oppure da nano-reattore all'interno del quale è possibile disciogliere dei catalizzatori, anche metallici, o sulla cui superficie far avvenire reazioni (Figura 10. Micella come nano-reattore..

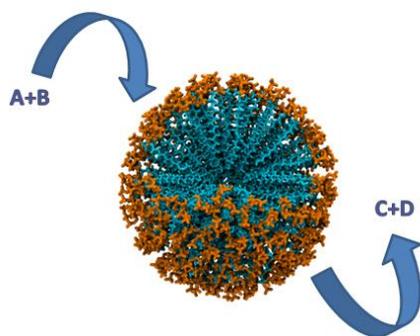


Figura 10. Micella come nano-reattore.

I principali vantaggi della catalisi micellare sono molteplici: innanzitutto, i mezzi micellari consentono l'impiego dell'acqua come solvente di reazione, riducendo complessivamente l'impatto ambientale delle sintesi e diminuendo il valore di *E factor* dei processi.

In ambiente micellare inoltre, è possibile sfruttare l'effetto concentrazione dei reagenti organici, confinati all'interno della micella per effetto idrofobico, e aumentare in questo modo la velocità di reazione. In certi casi è possibile anche osservare, grazie alla presenza della parte polare della micella, una stabilizzazione dello stato di transizione e quindi un aumento ulteriore della velocità di reazione.

In catalisi omogenea, come è noto, il sistema per il recupero e il riciclo dei catalizzatori è abbastanza complicato, ma in catalisi micellare, pur essendo un ramo della catalisi omogenea, questo è possibile mediante estrazione con solventi organici, che non sciolgono né catalizzatore né tensioattivo, e successiva separazione di fase.

Molto spesso i sistemi micellari aumentano l'attività e la selettività del catalizzatore rispetto a quanto già noto in ambiente organico: è possibile anche arrivare a casi in cui si verifica un aumento di enantioselettività di una reazione rispetto sempre all'ambiente organico.

Se si considera infatti la struttura di una micella si riscontra un gradiente di polarità andando dalla superficie, dove sono presenti gruppi idrofili, verso il centro fortemente idrofobo. In questo contesto, catalizzatore e substrato possono disporsi nello spazio in modo diverso a seconda delle loro proprietà e di conseguenza è possibile creare all'interno dell'ambiente micellare uno spazio anisotropo che può portare a un diverso decorso sui due stati di transizione diastereomerici di una reazione enantioselettiva.

In altre parole la micella, grazie alle sue formidabili proprietà, può essere assimilata agli enzimi, i catalizzatori biologici per eccellenza. In realtà c'è ancora molta strada da fare nel campo della catalisi micellare per arrivare al paragone con gli enzimi e per questo straordinari progressi devono ancora essere fatti.

2. SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo lavoro di tesi consiste nello studio delle proprietà supramolecolari e tensioattive di sostanzialmente tre nuove serie di tensioattivi basati sulla struttura degli acidi bisfosfonici β -sostituiti contenenti diversi residui e lunghe catene aromatiche o idrocarburiche idrofobiche (Figura 11. Struttura tipo di un tensioattivo a base di acido bisfosfonico.). I due gruppi acidi in quest'ottica dovrebbero fungere da teste polari, solubili in acqua, mentre la sostituzione in β agli atomi di P rappresenta la parte apolare del tensioattivo.

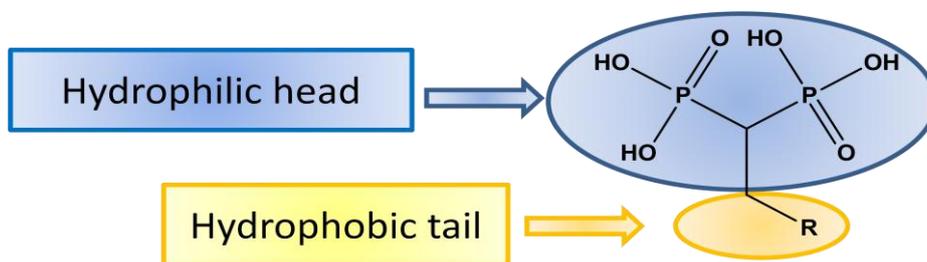


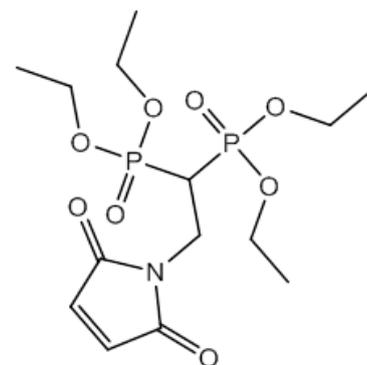
Figura 11. Struttura tipo di un tensioattivo a base di acido bisfosfonico.

Gli acidi bisfosfonici β -sostituiti sono stati scelti perché rappresentano una nuovissima idea nello sviluppo di tensioattivi, in quanto l'impiego di tale testa polare, fino ad ora non è mai stata riportata in letteratura.

Fino a questo momento infatti, gli acidi bisfosfonici o bisfosfonati sono stati studiati prevalentemente per le loro proprietà biologiche, in quanto attivi nel contrasto dell'osteoporosi. Esistono anche studi riguardanti l'impiego dei bisfosfonati come *drug delivery* e *targeting* di anti-tumorali,¹⁹ ma fino ad ora nessuno ha mai studiato le proprietà supramolecolari dei bisfosfonati.

Al fine di sintetizzare queste tre nuove classi di tensioattivi è stato impiegato come *building-block* di partenza per tutte le reazioni il tetraetossi(viniliden) bisfosfonato (VBP), un accettore di Michael, precursore protetto del corrispondente acido bis-fosfonico. In due delle tre nuove classi di tensioattivi tale precursore è stato fatto reagire con la maleimide come donatore di Michael a dare il corrispondente *building block* VBP-maleimide (Schema 4).

Gli *N*-derivati della maleimide sono molto interessanti perché



Schema 4. Building-block VBP-maleimide.

possono dare reazioni al doppio legame che permettono di costruire molecole ancor più grandi e funzionalizzate.

Queste reazioni coinvolgono cicloaddizioni 1,3-dipolari, cicloaddizioni di Diels-Alder, oppure addizioni di Michael (Figura 12). Tutte queste reazioni sono state eseguite su substrati etil-protetti che successivamente sono stati deprotetti tramite l'impiego di $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$ per dare i corrispondenti acidi bisfosfonici.

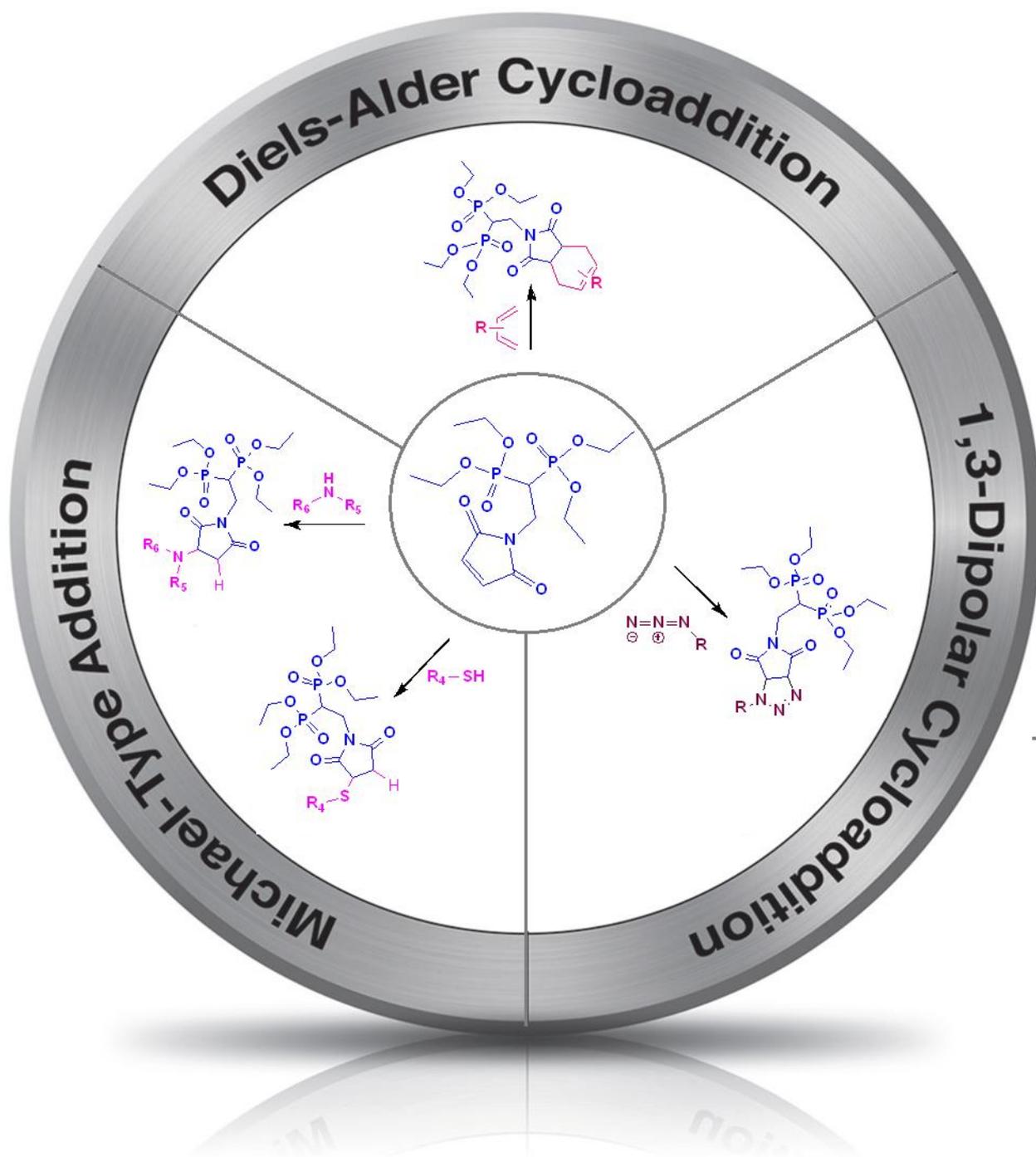
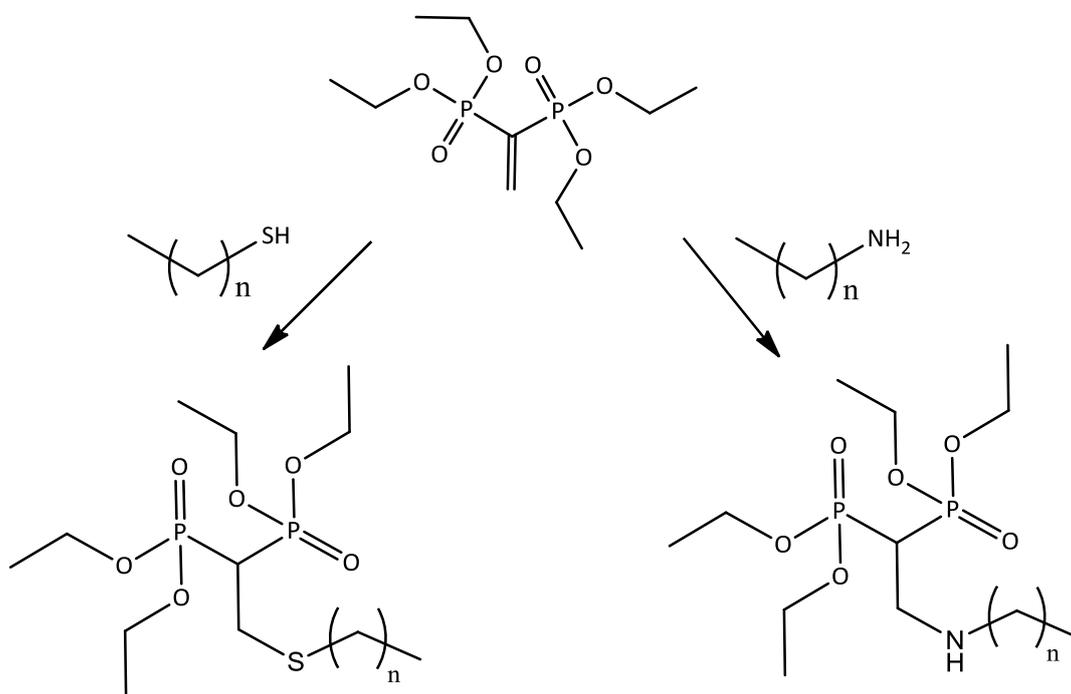


Figura 12. Possibili reazioni sul substrato VBP-maleimide.

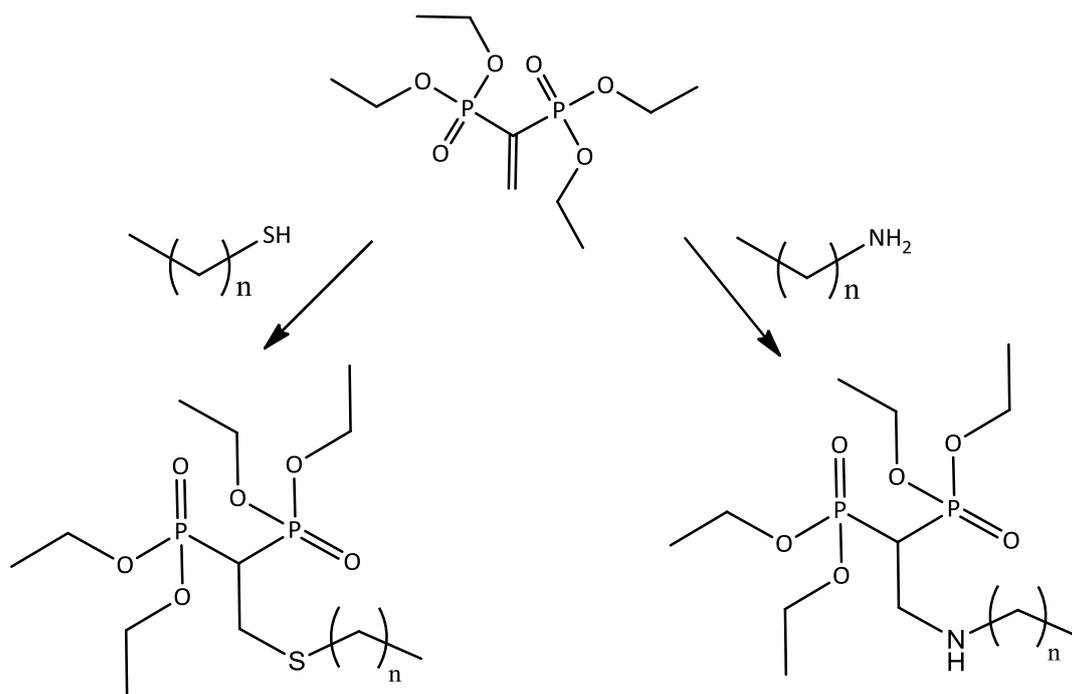
In una prima classe di tensioattivi le cicloaddizioni di Diels-Alder sono state studiate con substrati poli-aromatici su VBP-maleimide al fine di sintetizzare nuove molecole capaci di formare aggregati molecolari tramite interazioni π *stacking* fra gli anelli aromatici, sul modello delle capsule idrosolubili di Yoshizawa.⁴

In una seconda classe di tensioattivi le addizioni di Michael e le cicloaddizioni 1,3-dipolari sono state sfruttate su VBP-maleimide in modo più tradizionale. Si è scelto infatti di utilizzare delle lunghe catene alchiliche, legate agli eteroatomi, al fine di sintetizzare tensioattivi che presentino lunghe code apolari e teste polari: le addizioni di Michael sono state condotte impiegando ammine e tioli come donatori di Michael, mentre le cicloaddizioni 1,3 dipolari hanno coinvolto esclusivamente l'impiego di azidi organiche per la sintesi di 1,3 triazoli.

Oltre a queste classi di addizioni, si è voluto esplorare anche la più diretta addizione di Michael con tioli e ammine direttamente sul VBP protetto, e non su VBP-maleimide, per poi ottenere le corrispondenti molecole deprotette (Schema 5. Reazioni di addizioni di Michael di tioli e ammine su VBP).



Schema 5. Reazioni di addizioni di Michael di tioli e ammine su VBP.

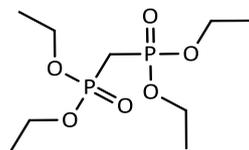


Schema 5. Reazioni di addizioni di Michael di tioli e ammine su VBP.

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

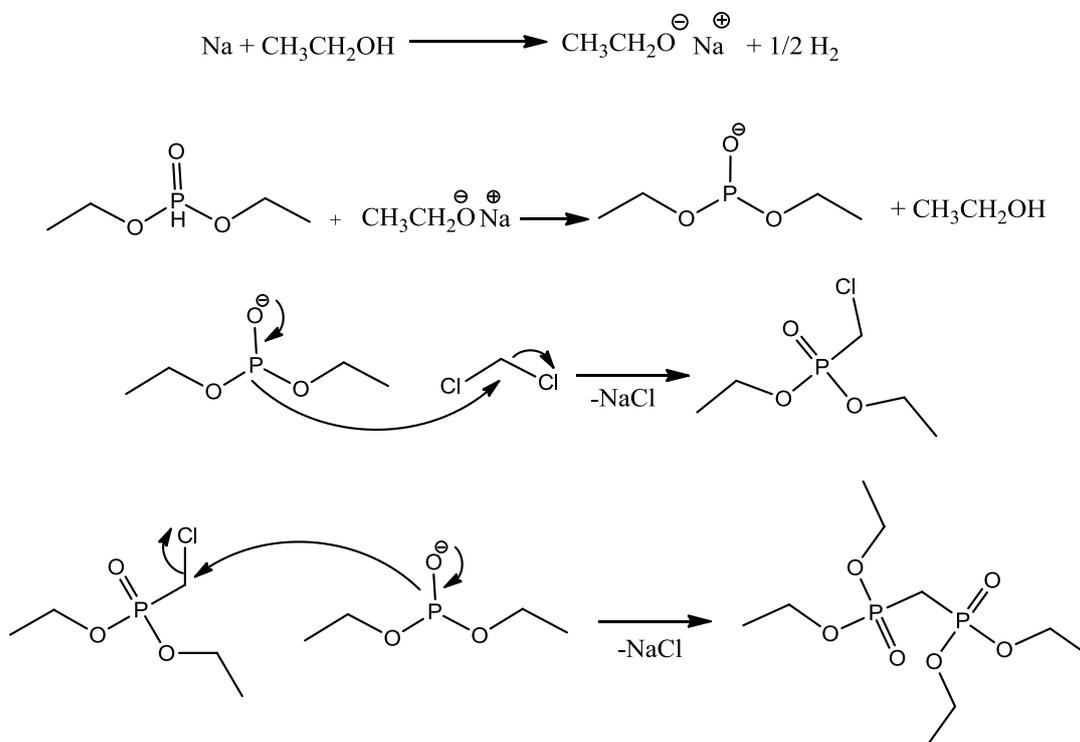
3.1. Metilene-1,1-bisfosfonato (MBP)

Il MBP (Schema 6) è stato scelto come *building block* di partenza per lo sviluppo dei nuovi tensioattivi a base bisfosfonato.



Schema 6. Struttura del MBP

Il MBP è stato sintetizzato in più passaggi successivi: lo scopo è quello di condurre due successivi attacchi nucleofili da parte di fosfiti deprotonati sulla molecola di diclorometano. Per deprotonare il dietilfosfito è stato necessario l'etilato di sodio, ottenuto a sua volta a partire da sodio metallico e etanolo, che funge da solvente e da reagente della reazione acido-base. Ottenuto quindi il dietilfosfito deprotonato, quest'ultimo può condurre due attacchi nucleofili alla molecola di diclorometano (Schema 7. Meccanismo di reazione per la sintesi di MBP.).



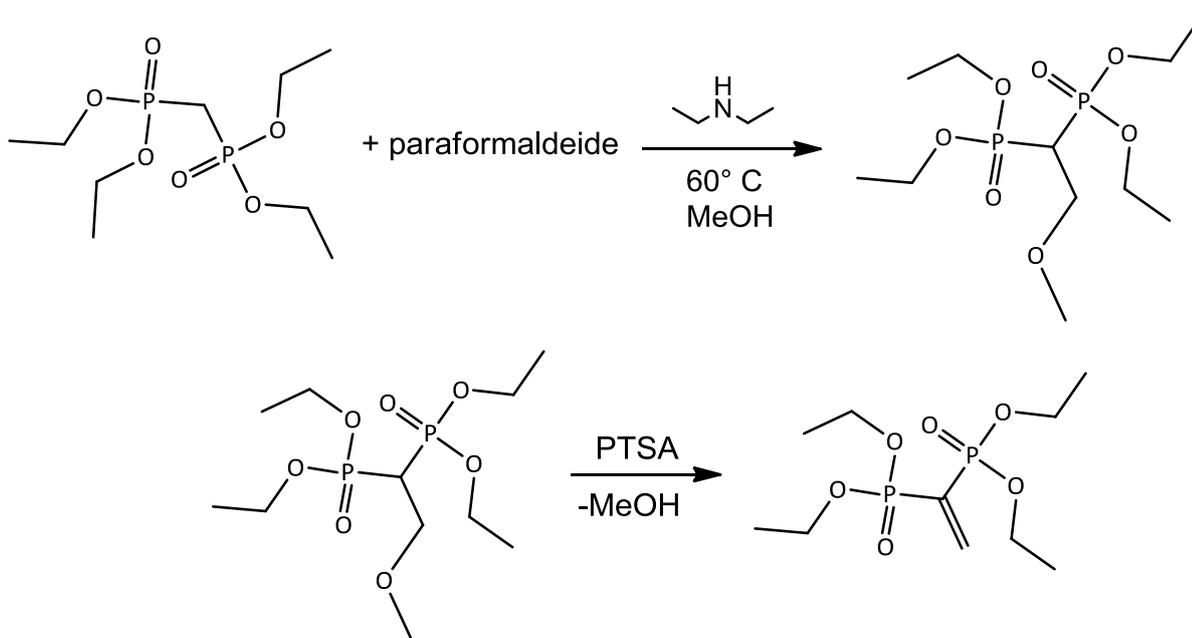
Schema 7. Meccanismo di reazione per la sintesi di MBP.

La reazione impiega tre settimane per avvenire e con il suo procedere si forma NaCl che precipita. Dopo il *work-up* è stato possibile ottenere il MBP con una resa del 54%.

3.2. Tetraetil vinilidene-1,1-bisfosfonato (VBP)

Il VBP rappresenta il secondo *building block* utile ai nostri scopi perché presenta un doppio legame che è suscettibile, per esempio, della reazione di addizione di Michael da parte di nucleofili.

Il VBP è stato sintetizzato a partire dal MBP e da paraformaldeide in due *step* successivi (Schema 8). Il primo prevede la reazione fra MBP, paraformaldeide e dietilammina che porta alla formazione del 2 metossietan-1,1 bisfosfonato, intermedio che successivamente viene fatto reagire con acido p-toluensolfonico (PTSA) con eliminazione di metanolo (MeOH).



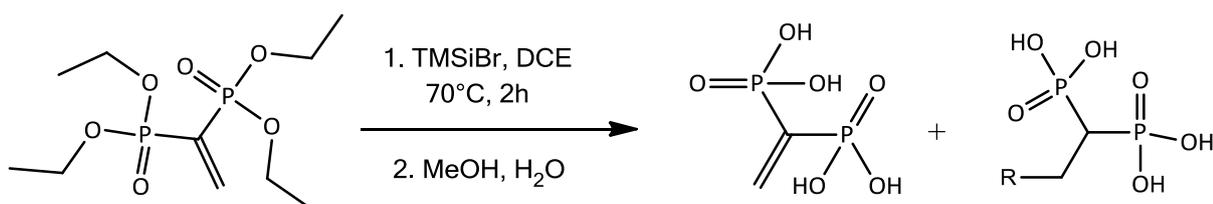
Schema 8. Meccanismo di reazione per la sintesi del VBP.

Il VBP è punto di partenza per sintetizzare un'ampia gamma di tensioattivi β -sostituiti, nelle cui sintesi, in seguito presentate, si prende in considerazione, come *step* finale, la deprotezione delle specie etil-protette a dare acidi bisfosfonici.

Tuttavia, subito dopo aver sintetizzato il VBP si è scelto di deproteggerlo per provare a condurre le addizioni di Michael sul doppio legame direttamente in acqua: la deprotezione

consiste dapprima nella reazione fra il substrato e il trimetilbromosilano (TMSiBr) e successivamente nell'idrolisi con (MeOH) non anidro.

Sfortunatamente la reazione in questione, oltre a portare a conversioni del 57%, non lascia inalterato il doppio legame vinilidenico e si osserva, all' ^1H NMR, la formazione di un'altra specie in rapporto 3,5/1 con il VBP deprotezionato (Figura 13., spettro 1). Il sottoprodotto deriva molto probabilmente dall'aggiunta di nucleofili in posizione β al doppio legame (Schema 9).

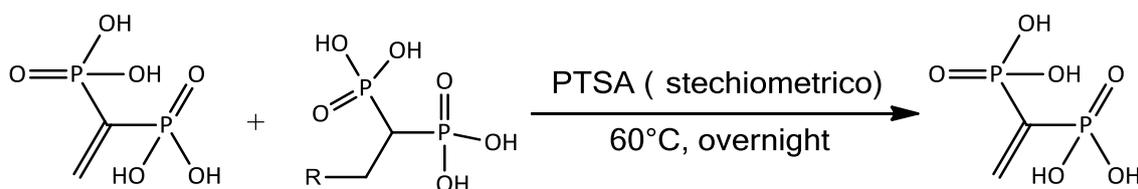


Schema 9. Reazione di deprotezione del VBP. Rapporto VBP deprotezionato, sottoprodotto 1: 3,5.

È stato ipotizzato che il gruppo R potesse corrispondere ad un gruppo ossidrilico proveniente dalla reazione di addizione di H_2O , oppure ad un bromuro derivante da TMSiBr o ancora un gruppo alcossi dovuto all'aggiunta di metanolo (MeOH). In quest'ultimo caso si sarebbe dovuto osservare all' ^1H NMR il segnale relativo al metile che tuttavia non è presente, per cui è stata esclusa la presenza del gruppo metossi e rafforzata l'ipotesi della presenza di un gruppo ossidrilico o bromuro.

Per provare dunque l'effettiva natura del gruppo R si è pensato di far reagire la miscela dei prodotti di reazione con PTSA: lo scopo è infatti quello di far tornare indietro la reazione, ripristinando il VBP deprotezionato tal quale. Così facendo si è voluto mimare la sintesi diretta dal VBP in cui l'intermedio 2 metossietan-1,1 bisfosfonato viene protonato con acido PTSA al fine di eliminare MeOH (

Schema 10).



Schema 10. Reazione di ripristino del doppio legame vinilidenico in presenza di PTSA.

La reazione, dopo una notte a 60°C e con una quantità sovra-stechiometrica di PTSA ha portato all'ottenimento del VBP deproteetto e si è osservata la scomparsa del segnale del sottoprodotto a 3.7 ppm (Figura 13).

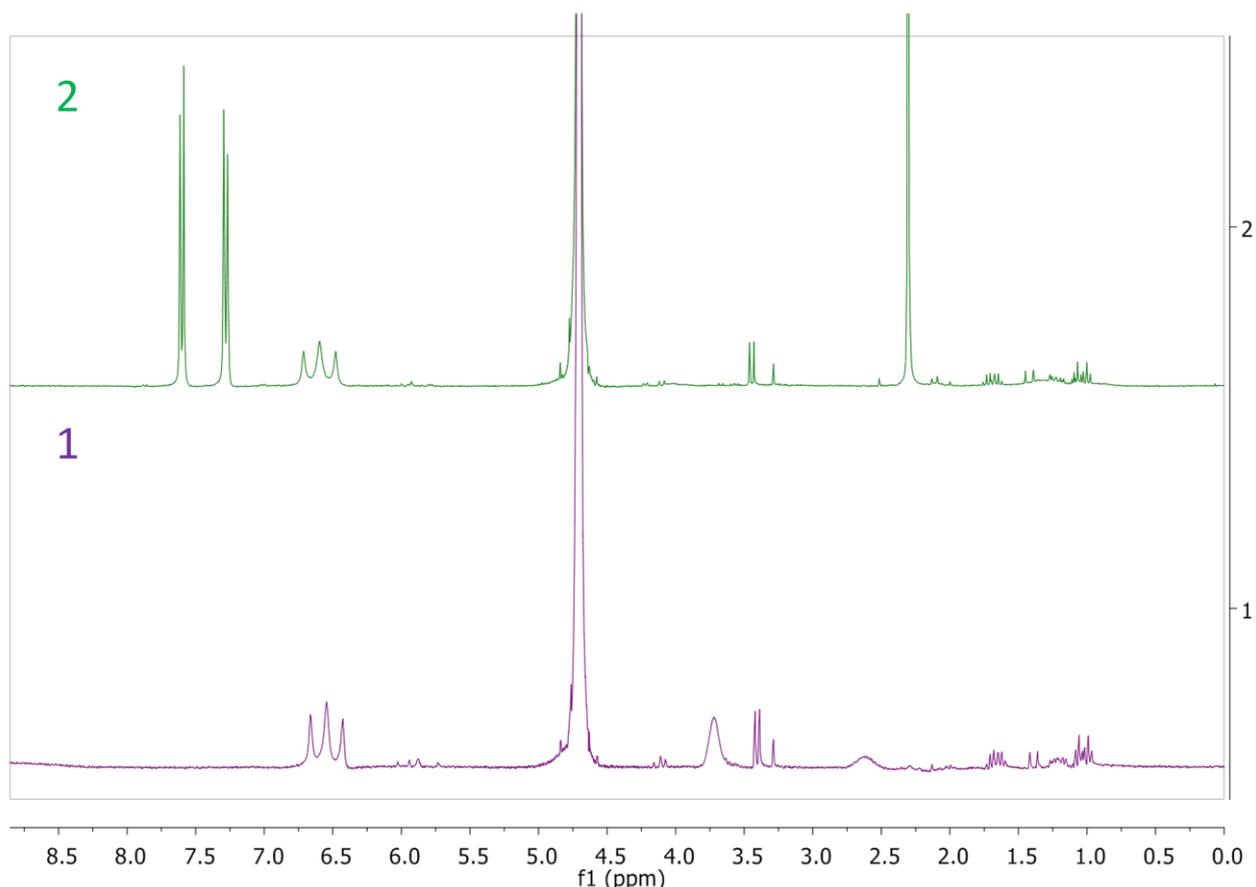


Figura 13. Spettri ^1H NMR. 1) Spettro a seguito della deprotezione: 3.4 ppm, segnale del VBP deproteetto; 3.72 ppm, segnale (broad) del sottoprodotto. 2) Spettro a seguito dell'aggiunta di PTSA e scomparsa del segnale a 3.72 ppm.

Tuttavia a causa delle forti condizioni acide e delle conversioni piuttosto basse, il VBP deproteetto non è risultato utile per le reazioni successive, per cui ulteriori vie sintetiche che facessero capo a questo *building block* non sono state prese in considerazione.

Ci si è quindi concentrati nel condurre prima tutte le reazioni di sintesi in ambiente organico e in un secondo momento, come passaggio finale, eseguire le deprotezioni di tutti i substrati.

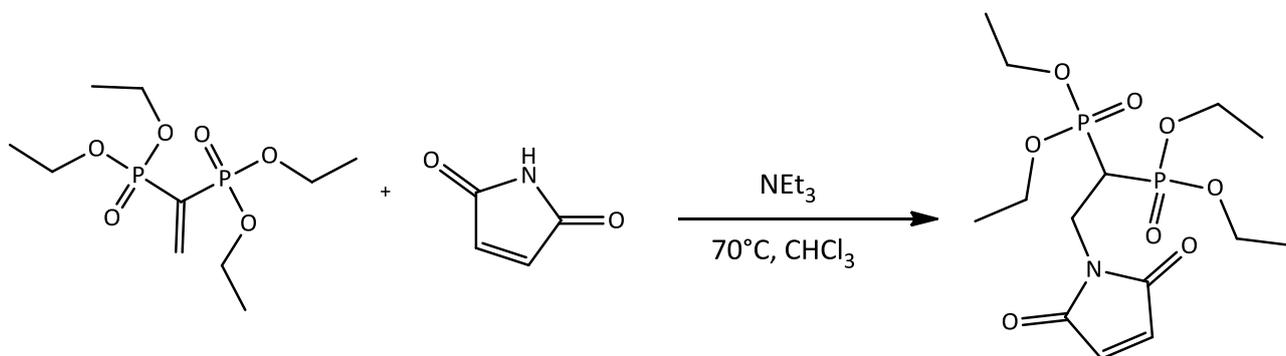
3.3. Reazione di addizione di Michael fra VBP e maleimide

Il vero e proprio *building block* di partenza è il VBP-maleimide etil-protetto, utile alla sintesi di futuri tensioattivi.

La maleimide è stata scelta perché rappresenta una molecola molto utile in quanto è molto versatile: viene impiegata infatti in diverse aree, come per esempio nella sintesi di polimeri,²⁰ idrogel²¹ e biomateriali.²² Può essere inoltre impiegata per la funzionalizzazione di superfici oppure per la preparazione di sensori.²³ La maleimide trova anche applicazioni in biochimica come bio-marcatore,²⁴ oppure in chimica farmaceutica,²⁵ o per la preparazione di biosensori che coinvolgono l'attacco di biomolecole a superfici.²⁶

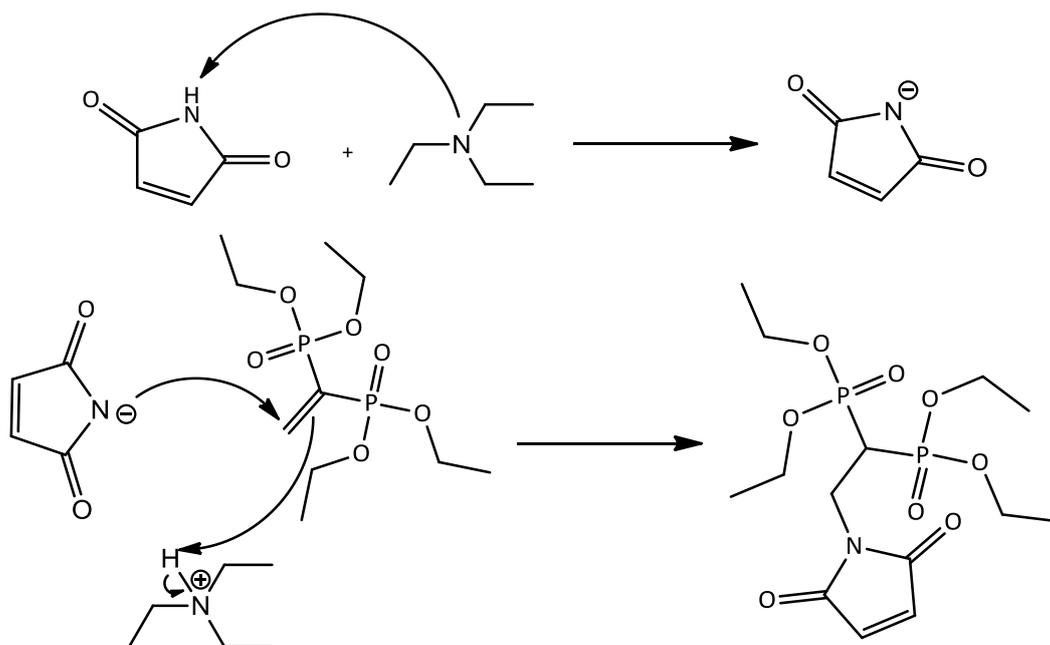
Da queste considerazioni si può dedurre come questa molecola assuma particolare interesse in ambito scientifico, questo perché presenta delle caratteristiche molto peculiari infatti è piccola, simmetrica, molto stabile, biocompatibile e inoltre può essere facilmente funzionalizzata all'atomo di azoto per formare corrispondenti *N*-derivati,²⁷ come appunto la molecola VBP-maleimide.

Quest'ultimo derivato è stato sintetizzato a partire da VBP e maleimide in presenza di trietilammina (Schema 11).



Schema 11. Reazione di addizione di Michael fra VBP e maleimide a dare VBP-maleimide.

Il meccanismo di reazione prevede l'impiego di una base, la quale deprotona la maleimide, il donatore di Michael, che successivamente fa un attacco nucleofilo al VBP che in questo caso rappresenta l'accettore di Michael (Schema 12).



Schema 12. Meccanismo dell'addizione di Michael per la sintesi di VBP-maleimide.

La molecola ottenuta è stata caratterizzata tramite NMR e GC-MS. Nello spettro ^1H -NMR (Figura 14. Caratterizzazione ^1H NMR e ^1H $\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (in piccolo) di VBP-maleimide. è possibile osservare i segnali relativi alle protezioni etiliche, rispettivamente a 1.3 ppm ($-\text{CH}_3$) e 4.2 ppm ($-\text{CH}_2$) e il segnale dei protoni del doppio legame eterociclico a 6.6 ppm. Interessanti sono anche i segnali dei protoni in α e in β ai fosfori: questi infatti oltre ad accoppiare fra di loro accoppiano anche con i due fosfori presenti nella molecola generando rispettivamente un tripletto di tripletti per il protone in α e un multipletto per quelli in β . Questi segnali si semplificano rispettivamente in un tripletto e in un doppietto nel momento in cui si osserva lo spettro NMR del protone disaccoppiato al fosforo (Figura 14. Caratterizzazione ^1H NMR e ^1H $\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (in piccolo) di VBP-maleimide..

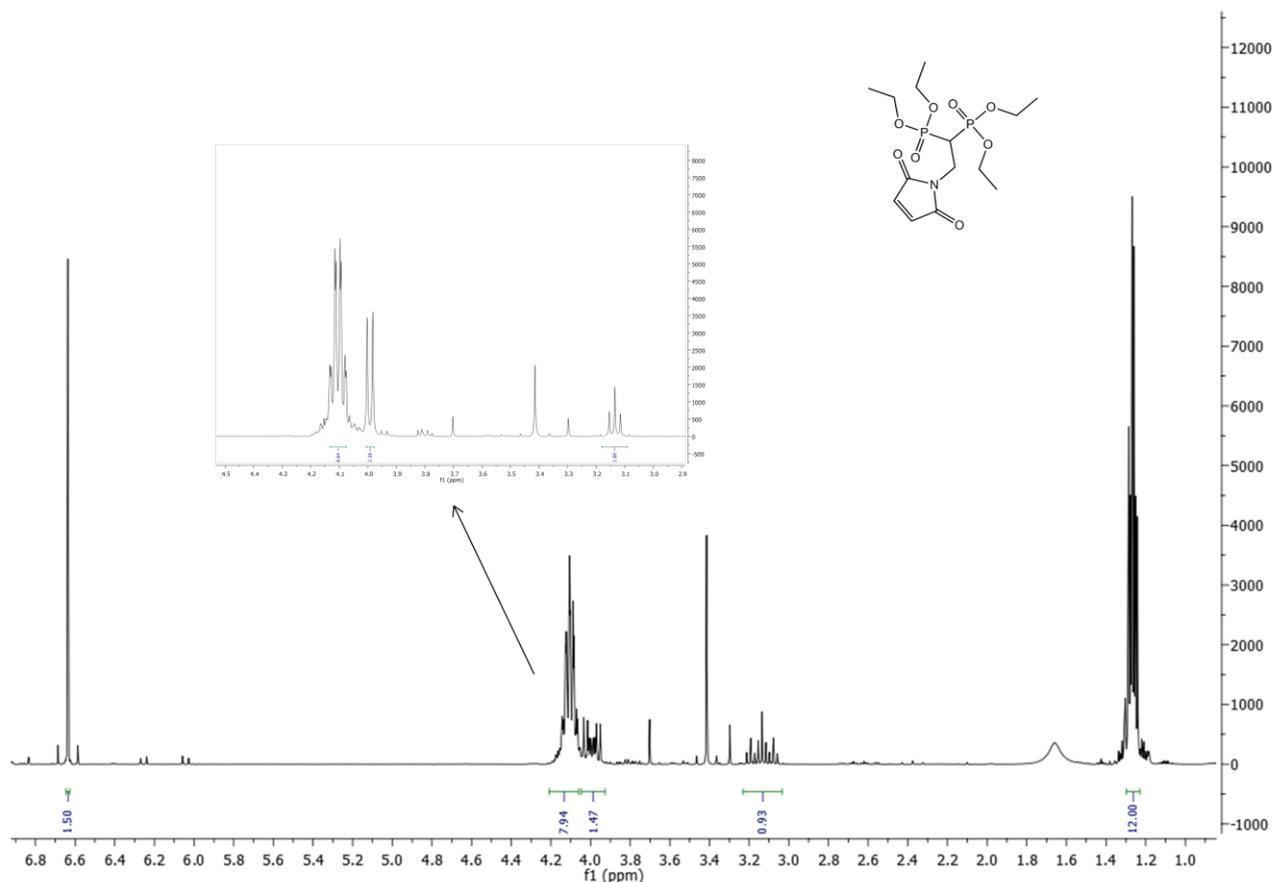


Figura 14. Caratterizzazione ^1H NMR e ^1H $\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (in piccolo) di VBP-maleimide.

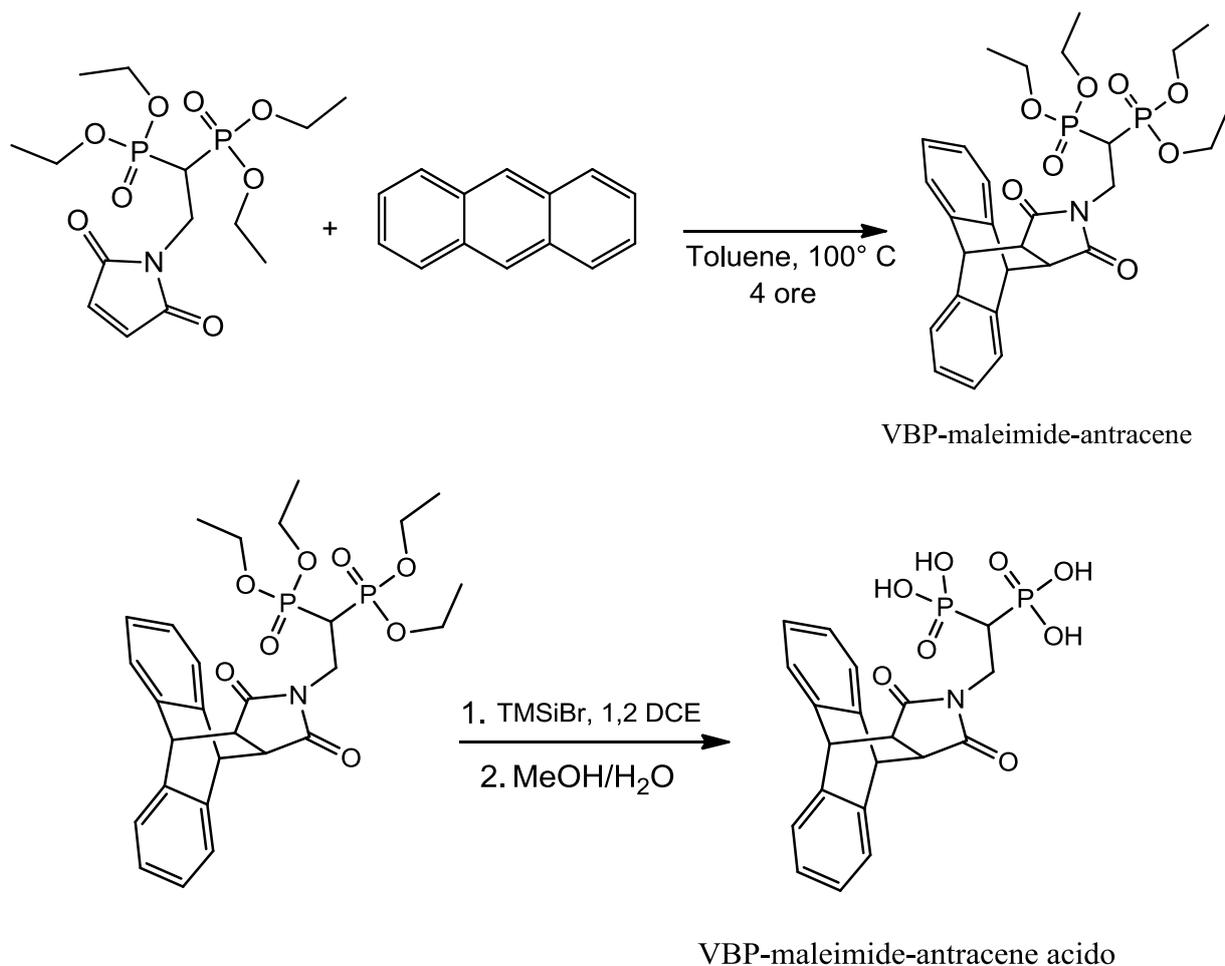
Ottenuta quindi questa molecola si è scelto di funzionalizzarla al doppio legame, per sintetizzare nuovi tensioattivi a base bisfosfonato.

3.4. Cicloaddizioni di Diels-Alder

Substrati aromatici policiclici, come ad esempio l'antracene, opportunamente funzionalizzati con gruppi polari carichi rappresentano una recentissima frontiera nello sviluppo di nuove classi di tensioattivi: aggregati macromolecolari ciclici possono infatti formarsi grazie a interazioni di tipo π -stacking fra anelli aromatici.⁴ Nel nostro caso sono stati scelti l'antracene che funge da parte apolare e l'acido bisfosfonico che funge da parte polare.

Si è quindi proceduto alla sintesi del ciclo addotto di Diels Alder tra VBP-maleimide ed antracene, successivamente de protetto dei residui etil esterei.

Per quanto riguarda la procedura sintetica, sul pallone di reazione contenente 1 equivalente di VBP-maleimide è stata eseguita la cicloaddizione di Diels Alder con un leggero eccesso di antracene (1.1 equivalenti), in toluene, a riflusso per circa quattro ore. La reazione ha portato a isolare il prodotto etil-protetto (VBP-maleimide-antracene) con resa quantitativa, il quale è stato successivamente deprotetto a dare il VBP-maleimide-antracene acido attraverso l'impiego di TMSiBr e successiva idrolisi con metanolo non anidro (Schema 13).



Schema 13. Diels Alder fra VBP-maleimide e antracene e successiva deprotezione.

Il prodotto finale acido isolato si presenta come un solido bianco solubile in acqua grazie alla parte polare dell'acido bisfosfonico, inoltre, una volta sciolto in acqua produce schiuma, indice della sua probabile natura di tensioattivo. La deprotezione quantitativa dei residui esterei è confermata in quanto all' ^1H NMR non sono più presenti i segnali relativi ai protoni etilici (Figura 15. Spettri ^1H NMR. 1) Spettro del prodotto deprotetto in D_2O . 2) Spettro del corrispondente substrato etil-protetto.).

La probabile natura tensioattiva della molecola risulta evidente dagli spettri ^1H NMR in Figura 15. Spettri ^1H NMR. 1) Spettro del prodotto deprotetto in D_2O . 2) Spettro del corrispondente substrato etil-protetto., in questa figura infatti è possibile osservare le differenze di *shift* dei segnali fra il cicloaddotto protetto e deprotetto. Il *chemical shift* del tripetto di tripletti, che rappresenta il protone in α ai fosfori e quindi il protone più vicino alla testa polare, subisce infatti una sostanziale variazione del segnale verso campi alti, a causa della solvatazione, rispetto ai segnali degli aromatici che al contrario si spostano leggermente verso campi più bassi.

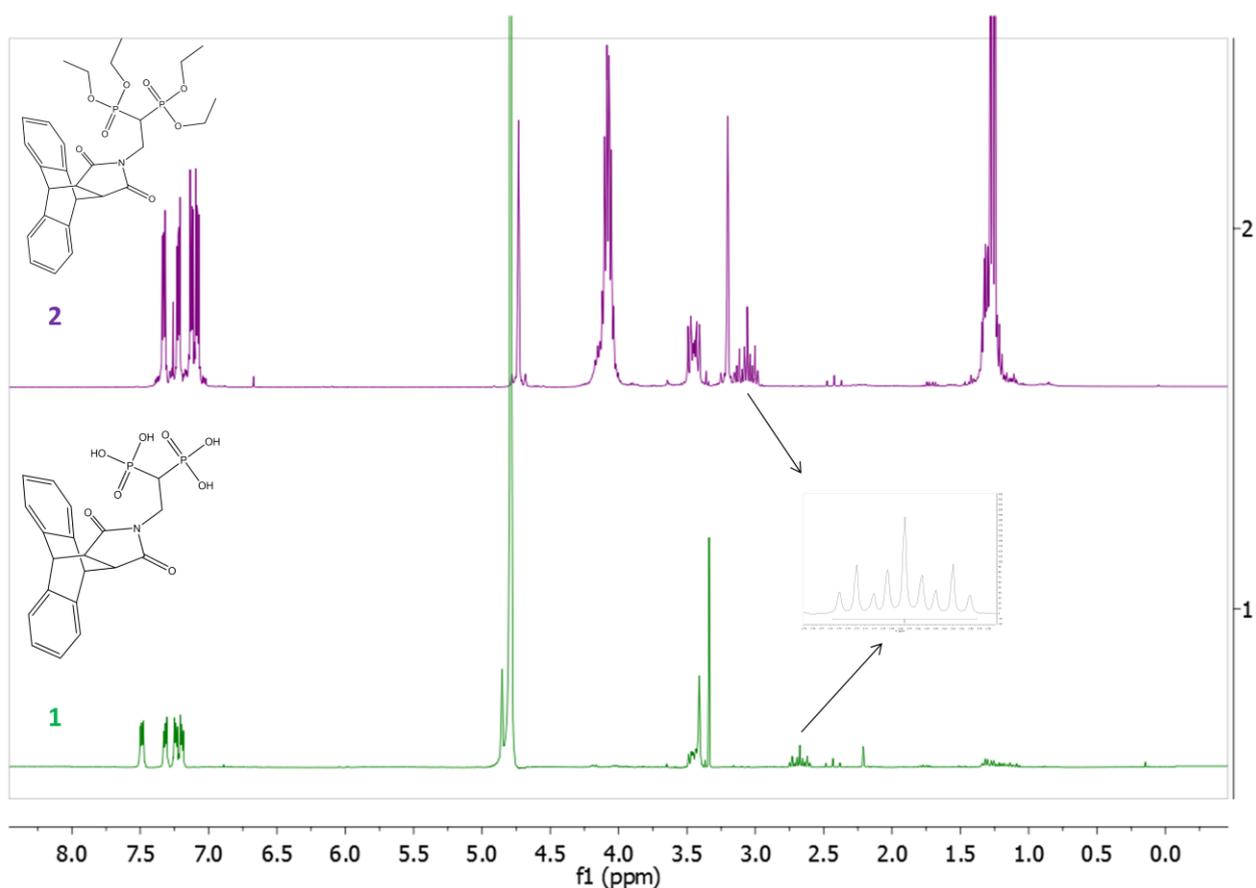


Figura 15. Spettri ^1H NMR. 1) Spettro del prodotto deprotetto in D_2O . 2) Spettro del corrispondente substrato etil-protetto.

Dopo la caratterizzazione completa all'NMR si è scelto di eseguire delle analisi SEM (Scanning Electron Microscope) al fine di verificare la formazione di micelle e le loro dimensioni. A tale scopo si sono predisposti due campioni della stessa molecola in condizioni diverse: il primo infatti prevede l'analisi del solido cristallino (Figura 16), mentre il secondo della soluzione della molecola lasciata ad asciugare per una notte (Figura 17).

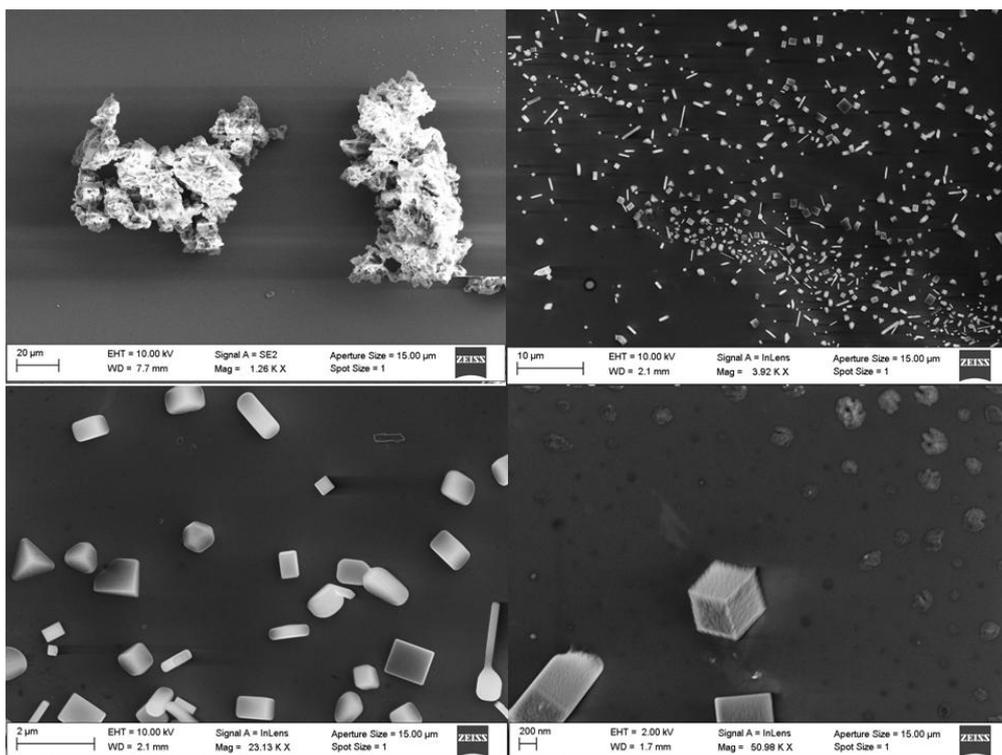


Figura 16. Analisi SEM di cristalli di VBP-maleimide-antracene acido a diversi ingrandimenti.

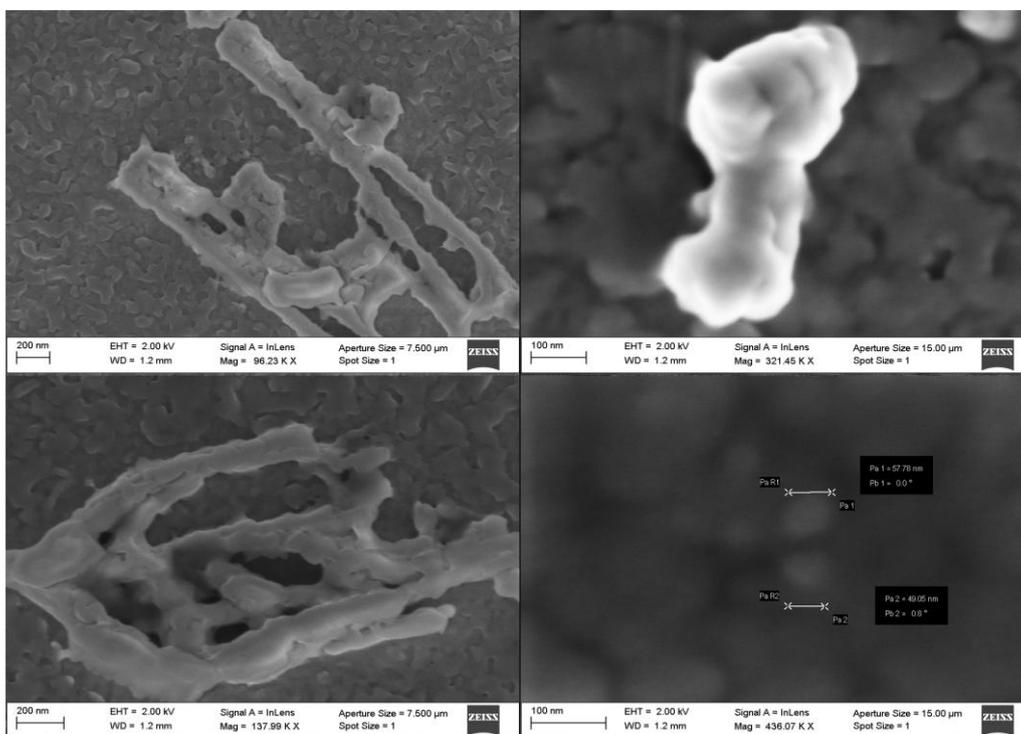


Figura 17. Analisi SEM della soluzione di VBP-maleimide-antracene acido lasciata asciugare una notte, a diversi ingrandimenti.

Dall'analisi SEM in Figura 16 si può notare come la molecola allo stato solido si presenti sotto forma di cristalli molto regolari a forma di parallelepipedo o a forma cubica.

Al contrario, dall'analisi SEM in

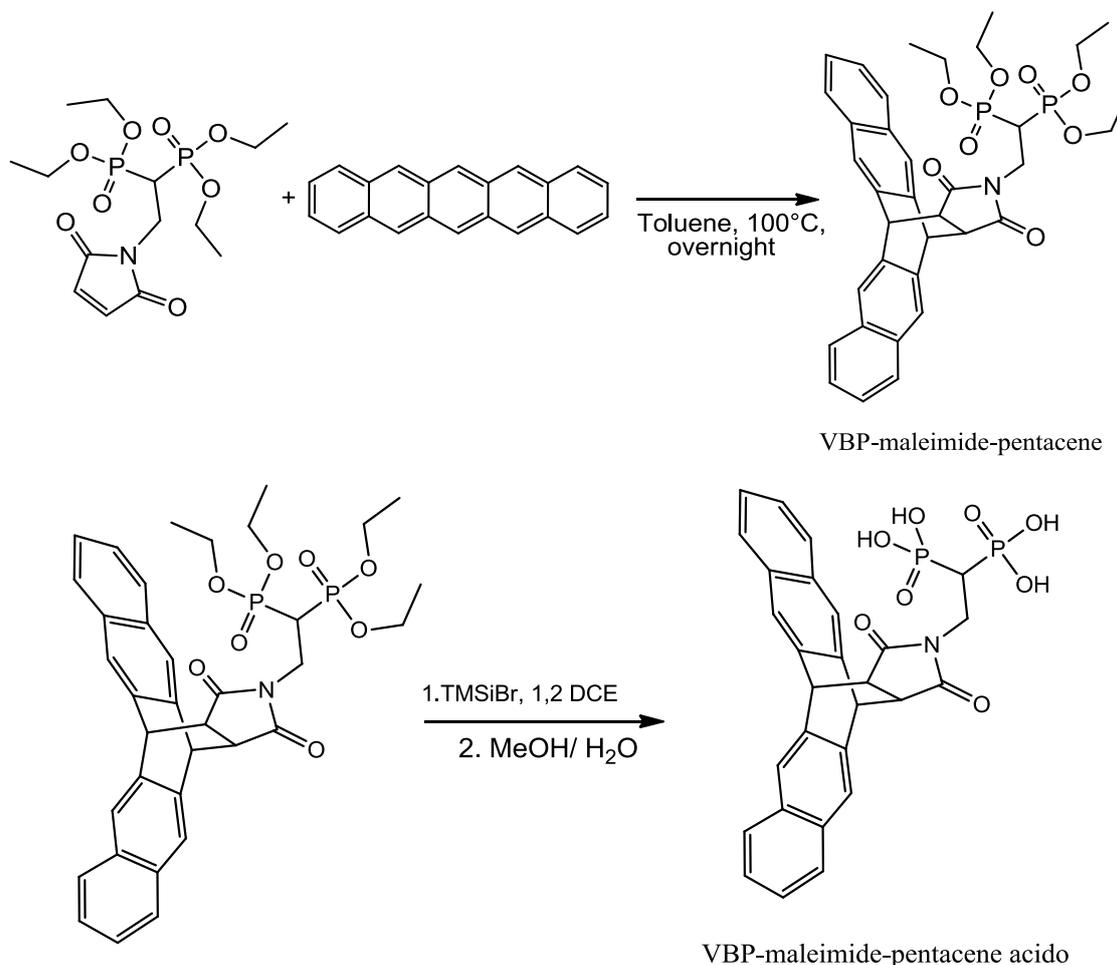
Figura 17, è evidente che la molecola di interesse, sciolta in acqua e lasciata ad asciugare per 24 ore si dispone nello spazio in modo completamente diverso dal precedente: ad ingrandimenti di circa 100 nm si possono notare delle forme sferiche che possono essere ricondotte ad una prima analisi a degli aggregati micellari di circa 50/60 nm oltre ad aggregati di dimensioni molto maggiori. E' quindi chiara la natura della molecola che tende a dare auto-aggregazione in soluzione acquosa, anche se le dimensioni degli aggregati osservati sono da considerarsi sicuramente sovrastimati e legati al fatto che la preparazione del campione prevede la rimozione del solvente e quindi l'aggregazione forzata delle strutture.

Le analisi SEM di molecole organiche presentano però un limite: è stato osservato infatti che a risoluzioni molto elevate il campione subisce parziale degradazione.

Avendo osservato che la precedente sintesi porta ad ottenere in alte rese un prodotto puro e solido, quindi facilmente maneggiabile, si è deciso di ampliare le dimensioni del *core* idrofobico della molecola impiegando come reagente di partenza non più l'antracene ma il pentacene, il quale presenta appunto cinque anelli aromatici condensati.

Attualmente il pentacene, come anche i suoi omologhi inferiori e superiori, riscuote parecchia attenzione come semiconduttore nel campo dell'elettronica organica.²⁸ Può infatti essere impiegato come tale grazie alla sua ben determinata struttura cristallina²⁹ oppure funzionalizzato con catene alchiliche o con alogeni per applicazioni riguardanti transistor.³⁰ Il pentacene può inoltre essere sostituito da gruppi arilici: il 6,13-difenilpentacene, per esempio, può essere impiegato come *red-emitting OLEDs*.³¹ Nel nostro caso tuttavia, il pentacene ha subito una cicloadizione di Diels Alder con il sistema VBP-maleimide, in 24 ore, che ha portato a isolare il prodotto etil-protetto (VBP-maleimide-dinaftil) con una resa del 50%, il quale è stato poi purificato per cromatografia su colonna. La resa così bassa è imputabile al fatto che il pentacene presenta generalmente una certa difficoltà a sciogliersi in tutti i solventi organici, anche in toluene impiegato quale solvente della reazione. Ottenuto il prodotto puro si è eseguita la reazione di deprotezione che

comprende dapprima l'impiego di TMSiBr e in seguito l'idrolisi con metanolo non anidro (Schema 14. Diels Alder fra VBP-maleimide e pentacene e successiva deprotezione.).



Schema 14. Diels Alder fra VBP-maleimide e pentacene e successiva deprotezione.

Si è ottenuto alla fine un solido giallo solubile in acqua con una resa del 78%.

Anche in questo caso, come nel precedente, sono stati acquisite le caratterizzazioni di entrambe le molecole: al protone (Figura 18. Spettri ¹H NMR. 1) Spettro del prodotto deprotezionato in D₂O. 2) Spettro del corrispondente substrato etil-protezionato. come nel caso precedente si può notare la scomparsa delle protezioni etiliche e lo *shift* del protone in α ai fosfori.

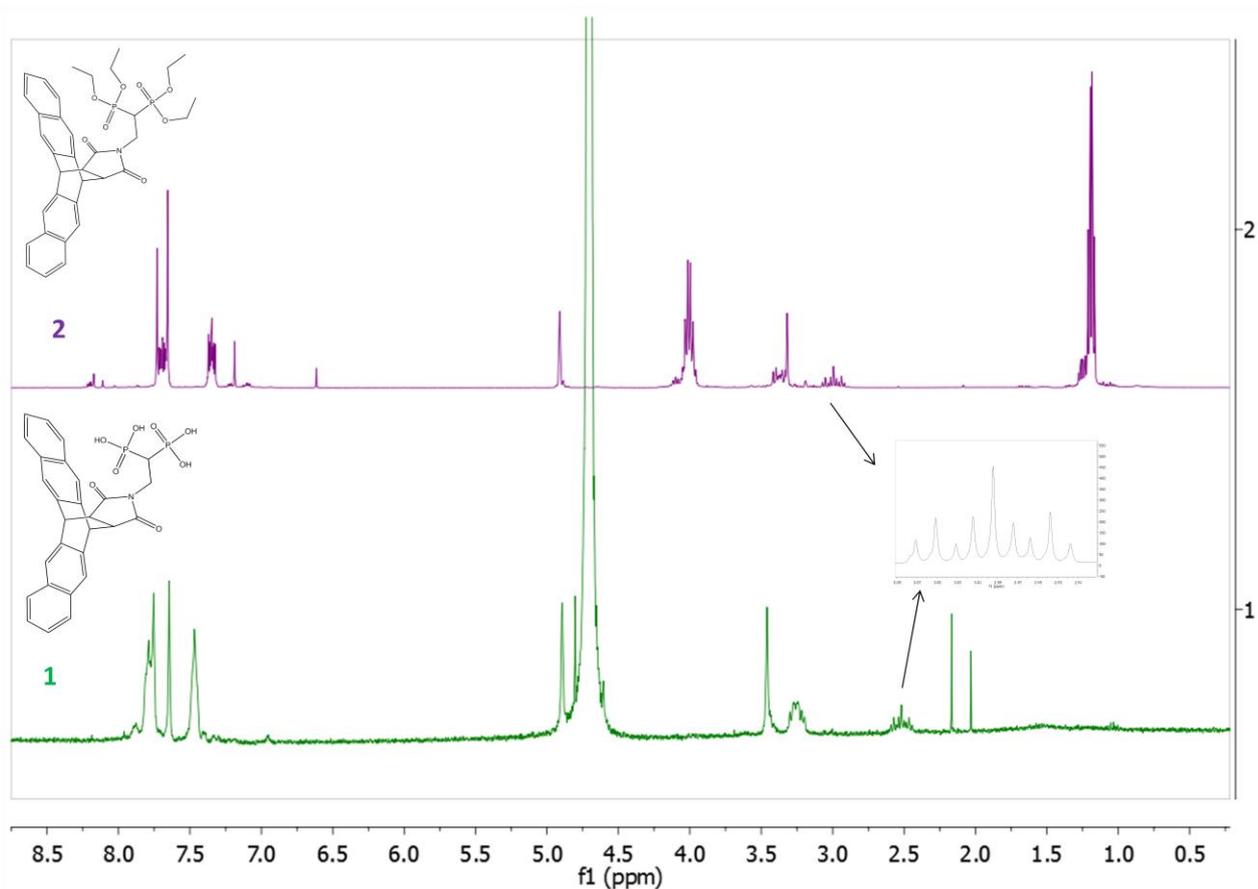


Figura 18. Spettri ¹H NMR. 1) Spettro del prodotto deprotetto in D₂O. 2) Spettro del corrispondente substrato etil-protetto.

Sono state investigate quindi proprietà supramolecolari dell'acido bisfosfonico aromatico, ovvero la determinazione della CMC₋, la formazione di eventuali micelle e quindi le rispettive dimensioni delle stesse.

Come nel caso di VBP-maleimide-antracene sono state eseguite le analisi SEM del cristallo (

Figura 19 e della soluzione della molecola lasciata ad asciugare per una notte (Figura 20).

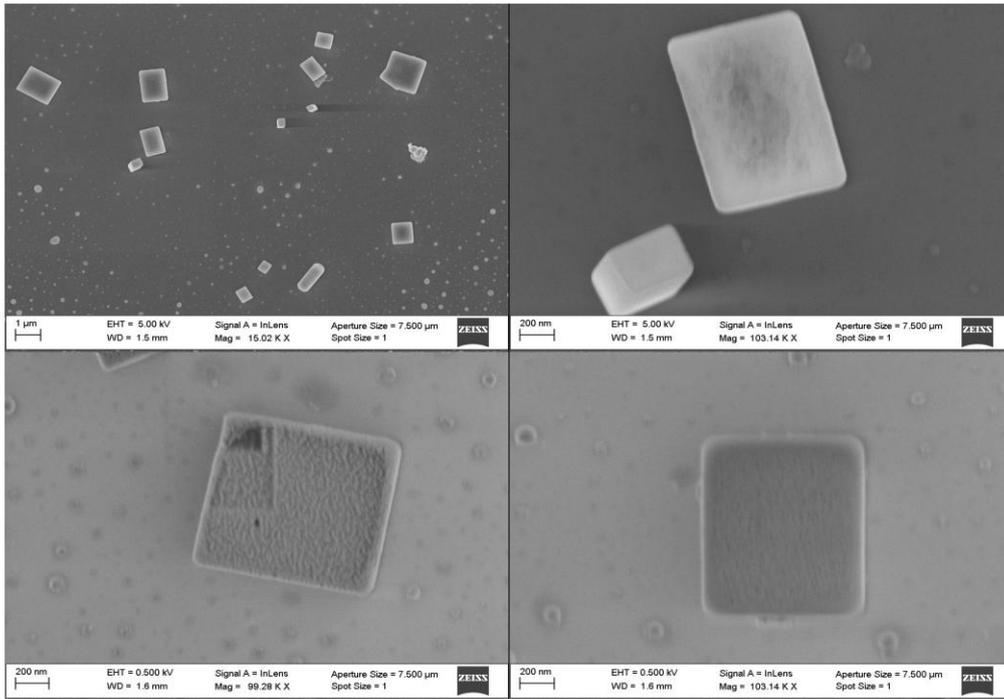


Figura 19. Analisi SEM del cristallo di VBP-maleimide-pentacene acido a diversi ingrandimenti.

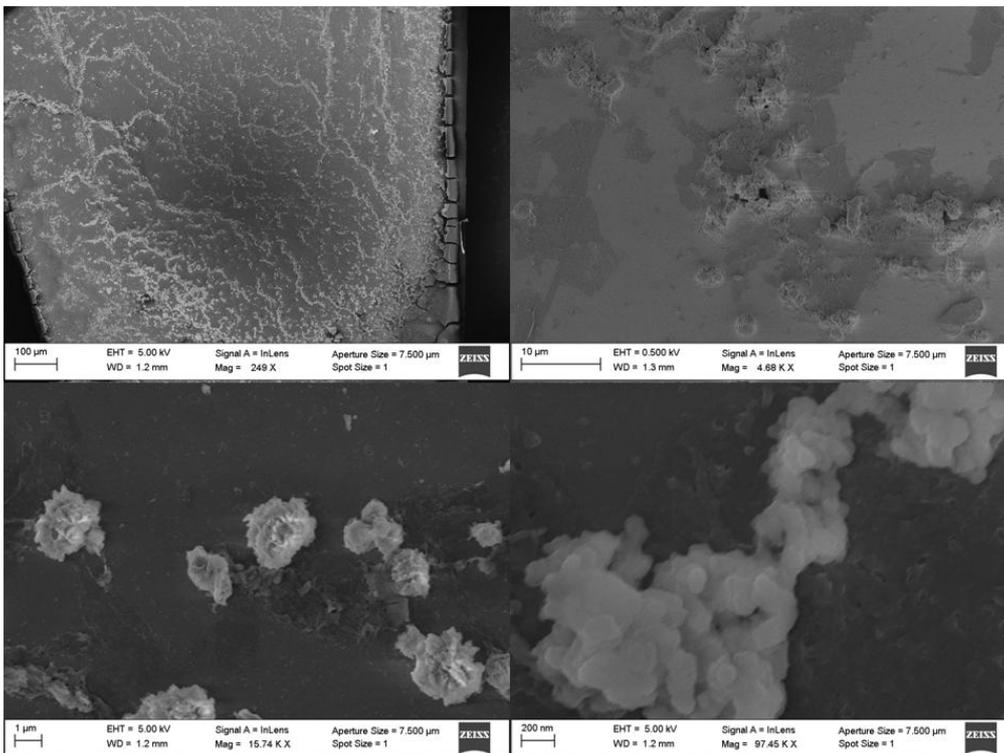


Figura 20. Analisi SEM della soluzione di di VBP-maleimide-pentacene acido lasciata asciugare una notte, a diversi ingrandimenti.

Anche in questo caso è possibile vedere la sostanziale differenza fra i cristalli cubici e a forma di parallelepipedo del solido e la disposizione spaziale della soluzione della molecola lasciata ad asciugare per una notte in cui nella figura a 200 nm si possono notare delle strutture sferiche riconducibili a degli aggregati micellari di dimensioni di decine di nm. E' chiaro anche in questo caso che la molecola naturalmente tende a dare auto-aggregazione in soluzione acquosa ma le dimensioni degli aggregati osservati sono da considerarsi sicuramente sovrastimati e legati al fatto che la preparazione del campione prevede la rimozione del solvente e quindi l'aggregazione forzata delle strutture.

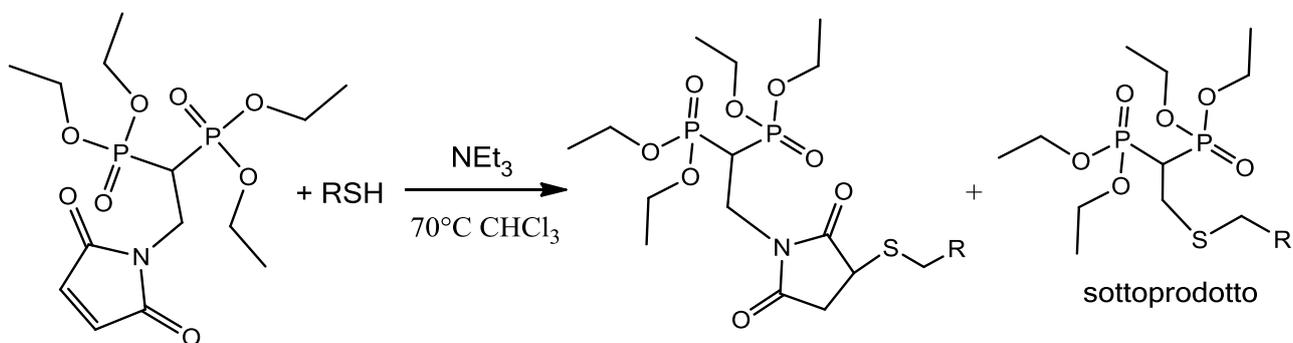
3.5. Addizioni di Michael su VBP-maleimide e VBP

Se il *building block* VBP-maleimide era stato sintetizzato attraverso un'addizione di Michael in cui il VBP agiva da accettore e la maleimide da donatore, in questo caso i ruoli sono invertiti: il doppio legame della maleimide, infatti, agisce da accettore di Michael nei confronti di nucleofili.

Sono state esplorate quindi diverse classi di molecole che possono agire da nucleofili, come tioli o alcoli e ammine che in questa reazione agiscono da donatori di Michael.

3.5.1. Tioli e Alcoli

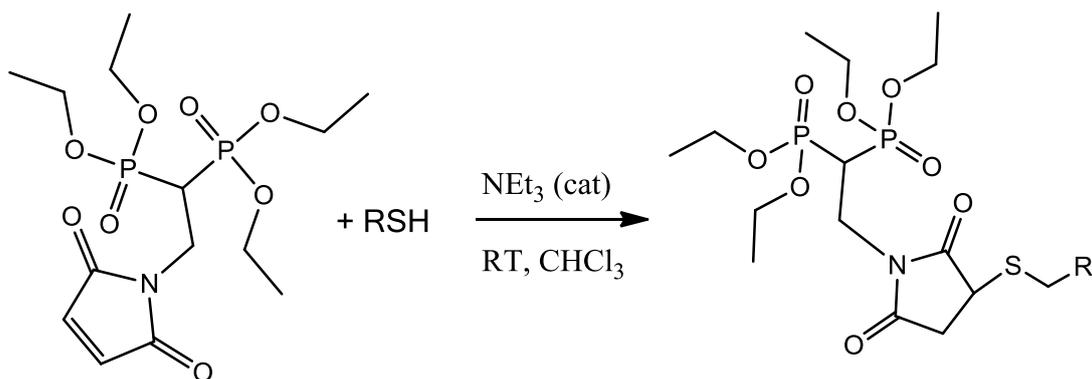
È stata investigata dapprima la reazione fra tioli a catena medio-lunga e VBP-maleimide in presenza di 1.5 eq di trietilammina a 70°C (Schema 15).



Schema 15 . Addizione di Michael su VBP-maleimide a 70°C.

Dallo Schema 15 si può vedere chiaramente che la reazione in queste condizioni non è selettiva in quanto la presenza di un eccesso di base agisce in modo tale da indurre da una parte un attacco nucleofilo al doppio legame maleimidico, con una resa del 50%, e dall'altra una retro-Michael che porta dapprima alla formazione del VBP, il quale a sua volta subisce una nuova reazione di Michael con lo stesso tiolo.

Si è scelto quindi, al fine di condurre una reazione più selettiva verso il prodotto contenente la maleimide, di impiegare una quantità catalitica di base (0.2 eq) e di condurre la reazione a temperatura ambiente. In queste condizioni di reazione si ha la formazione selettiva del prodotto VBP-maleimide-tiolo e non si ha traccia del corrispondente VBP-tiolo (Schema 16).



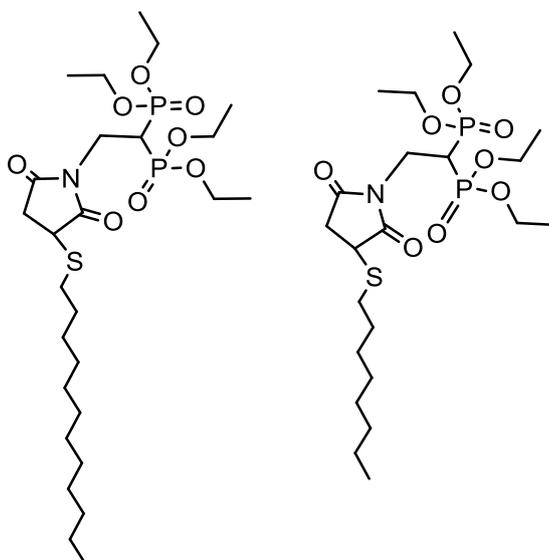
Schema 16. Addizione di Michael su VBP-maleimide a temperatura ambiente.

È da sottolineare che le condizioni di questa sintesi si ispirano ai principi della *Green Chemistry* in quanto la reazione è veloce, catalitica, il catalizzatore stesso può essere evaporato facilmente a pressione ridotta, la reazione procede a temperatura ambiente, non vengono impiegati reagenti particolarmente pericolosi, non ci sono scarti (reazione con efficienza atomica pari al 100%) né sottoprodotti e la conversione è quantitativa.

I tioli impiegati sono rispettivamente l' 1-dodecantiolo e l' 1-ottantiolo, i quali portano alla formazione dei prodotti VBP-maleimide-S12 e VBP-maleimide-S8 (

Schema 17. Prodotti etil-protetti derivanti da VBP-maleimide e tioli.).

VBP-maleimide-S-C12 VBP-maleimide-S-C8



Schema 17. Prodotti etil-protetti derivanti da VBP-maleimide e tioli.

È stata eseguita quindi la loro deprotezione che ha portato all'isolamento dei corrispondenti acidi bisfosfonici a catena lunga in rese pressoché quantitative.

In Figura 21. Spettri ^{31}P NMR di VBP-maleimide-S- C12 e C8, protetti e deprotetti vengono riportati gli spettri ^{31}P NMR di VBP-maleimide-S- C12 e C8, protetti e deprotetti.

Gli spettri delle due molecole protette presentano al ^{31}P due doppietti distorti dall'effetto tetto: la reazione di attacco nucleofilo da parte dei tioli infatti rende la molecola asimmetrica in quanto il carbonio direttamente legato allo zolfo diventa uno stereocentro.

Sempre dalla Figura 21. Spettri ^{31}P NMR di VBP-maleimide-S- C12 e C8, protetti e deprotetti emerge che i *chemical shift* delle due molecole protette sono molto simili in quanto la lunghezza della catena carboniosa non influenza in modo sostanziale la risonanza degli atomo di fosforo, anche gli spettri del protone, riportati nella parte sperimentale, presentano gli stessi *chemical shift* e la stessa molteplicità e, l'unica differenza è visibile solo dall'integrazione di un unico segnale, il singoletto a campi alti dei protoni della catena alifatica.

Considerando le rispettive molecole deprotette, nella figura in basso, si può notare come entrambi i segnali siano piuttosto larghi (*broad*):, si osserva che la base del picco per il C12 è di circa 15 ppm mentre per il C8 è di circa 30 ppm, anche se questi valori cambiano molto con la concentrazione delle soluzioni.

La molteplicità osservata nei substrati etil protetti non è più visibile proprio a causa degli allargamenti dei segnali, segno del fatto che entrambe le molecole tendono ad aggregare in soluzione acquosa.

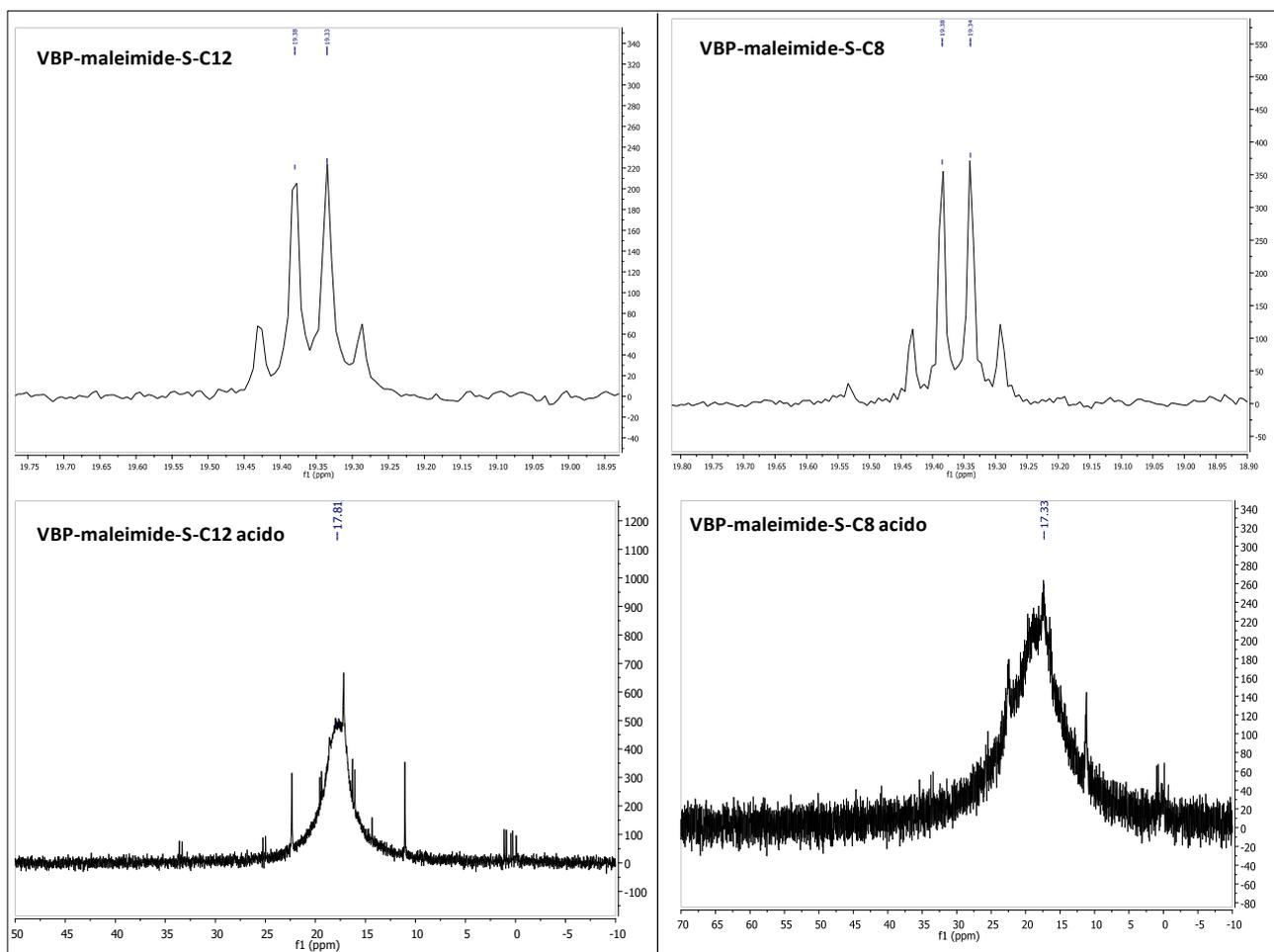
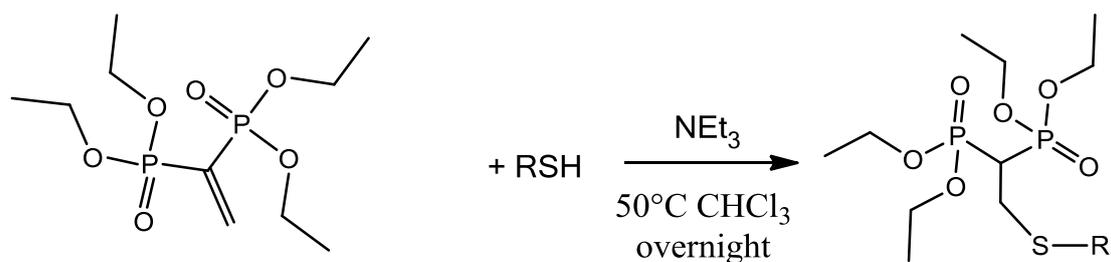


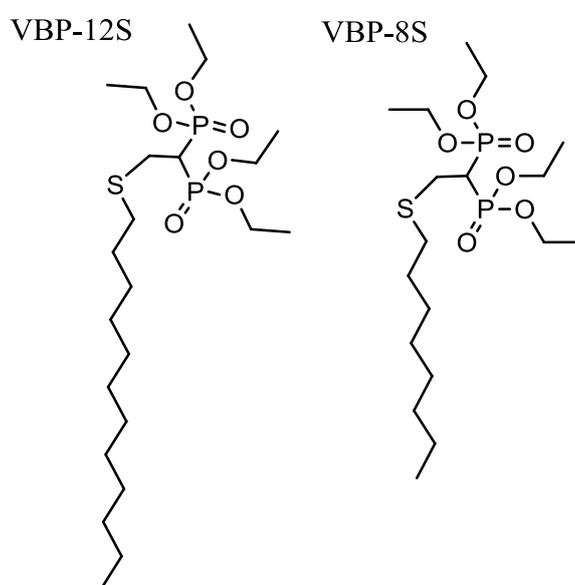
Figura 21. Spettri ^{31}P NMR di VBP-maleimide-S- C12 e C8, protetti e deprotetti

Sono state quindi esplorate reazioni di addizione di Michael con tioli direttamente sul VBP per la sintesi di VBP-tioli, in quanto, una volta eseguita la deprotezione, anche il corrispondente acido bisfosfonico potrebbe mostrare buone proprietà quale tensioattivo. In questo caso, come nel precedente, è stata condotta una sintesi selettiva al composto desiderato, a partire da VBP e tiolo impiegando 1.5 eq di base e conducendo la reazione a 50°C per una notte (Schema 18).



Schema 18. Addizione di Michael su VBP.

Impiegando i due tioli prima citati, sono stati sintetizzati in rese pressoché quantitative i prodotti VBP-12S e VBP-8S (Schema 19. Prodotti etil-protetti derivanti da VBP e tioli.



Schema 19. Prodotti etil-protetti derivanti da VBP e tioli.

È stata eseguita quindi la deprotezione degli stessi che ha portato all'isolamento dei corrispondenti acidi bisfosfonici sempre in rese elevate (85% in entrambi i casi).

In Figura 22. A sinistra, spettri ^1H NMR di VBP-S-C12 (in alto) e -C8 (in basso). A destra, spettri ^{31}P NMR di VBP-S-C12 (in alto) e -C8 (in basso). vengono riportate le corrispondenti caratterizzazioni delle molecole in forma acida al protone e al fosforo. A differenza delle molecole in Figura 21. Spettri ^{31}P NMR di VBP-maleimide-S- C12 e C8, protetti e deprotetti, in questi due casi non si osserva un allargamento sostanziale dei singoletti delle due molecole al del ^{31}P . Tale allargamento dei segnali è invece visibile negli spettri protonici, i quali risultano sostanzialmente uguali a meno dell'integrazione del segnale a circa 1,20 ppm.

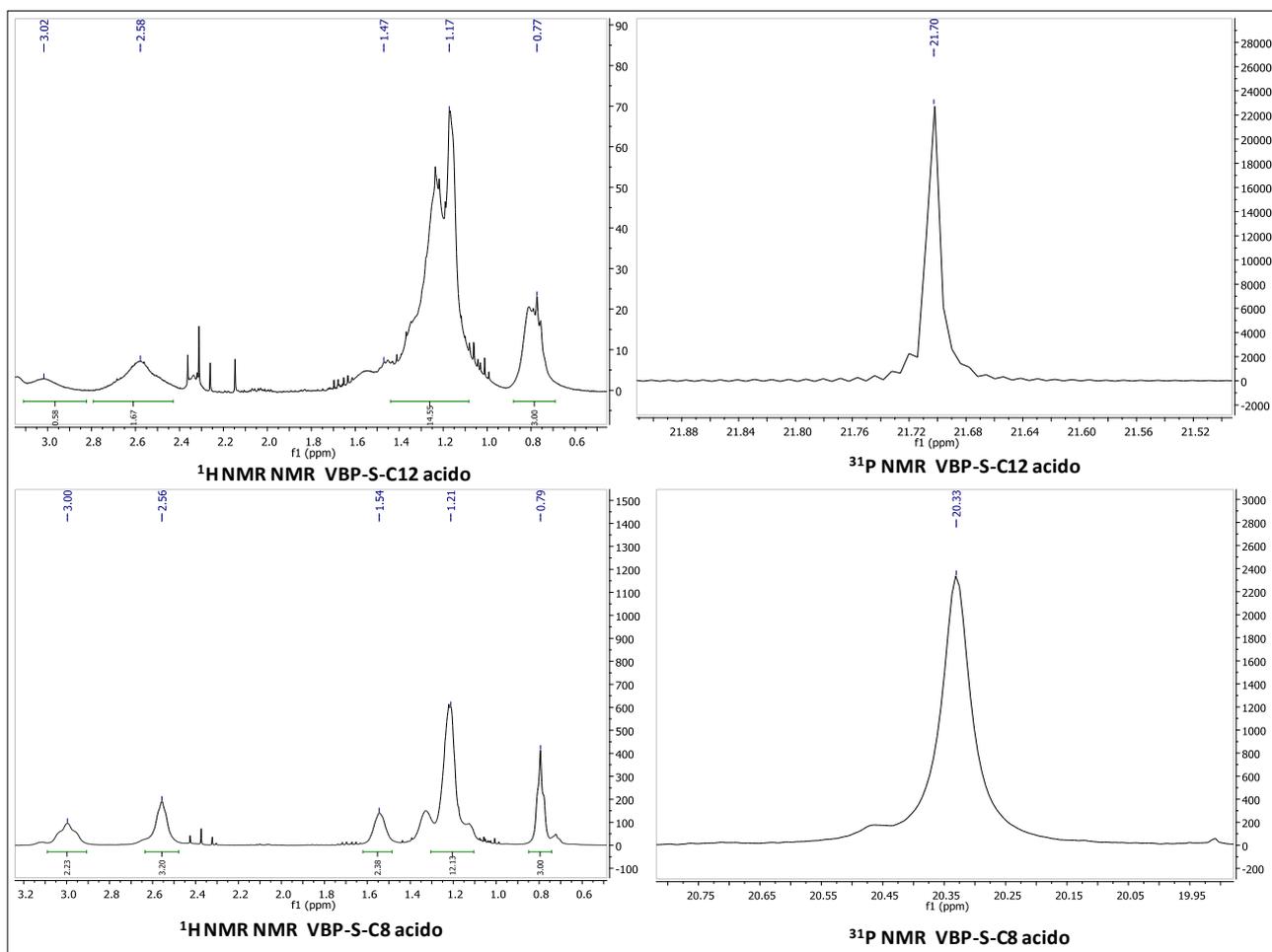
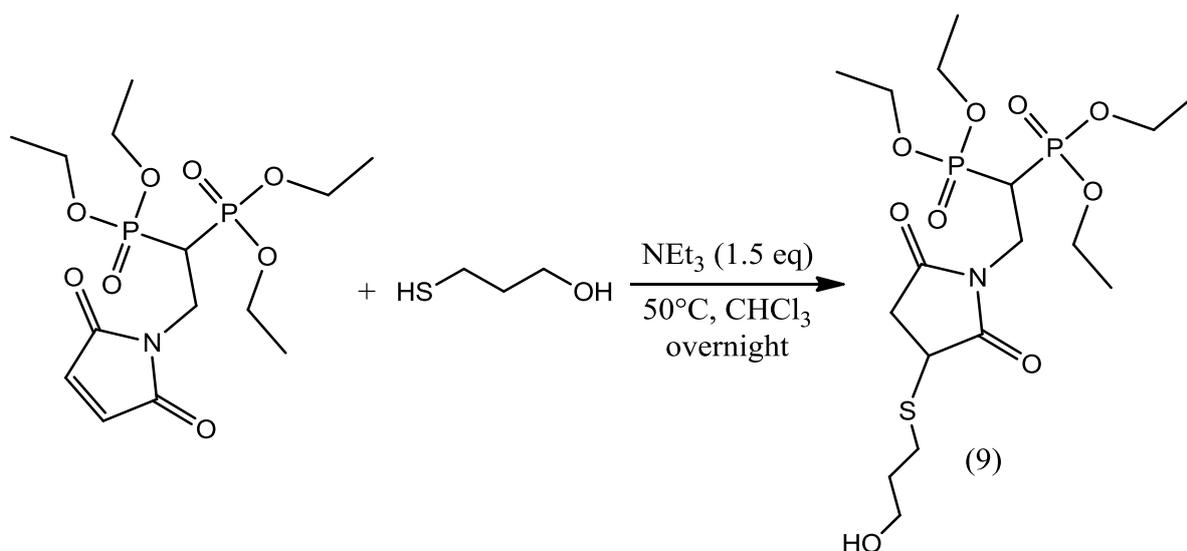


Figura 22. A sinistra, spettri ^1H NMR di VBP-S-C12 (in alto) e -C8 (in basso). A destra, spettri ^{31}P NMR di VBP-S-C12 (in alto) e -C8 (in basso).

Visti i buoni risultati ottenuti nell'aggiunta di tioli, si è quindi scelto di proseguire con questa tipologia di reazioni considerando a questo punto un substrato bifunzionale, il 3-mercapto-1-propanolo: si è voluto infatti confrontare le proprietà nucleofile dei tioli rispetto agli alcoli.

È noto infatti che il legame S-H è meno forte del legame O-H, da cui ne consegue che i tioli sono acidi più forti dei corrispondenti alcoli: l'etanoliolo infatti presenta una pK_a di circa 10 ed è molto più acido del corrispondente etanolo che ha una pK_a di 16, inoltre tioli e tiolati sono nucleofili migliori rispetto ai corrispondenti alcoli e alcolati.

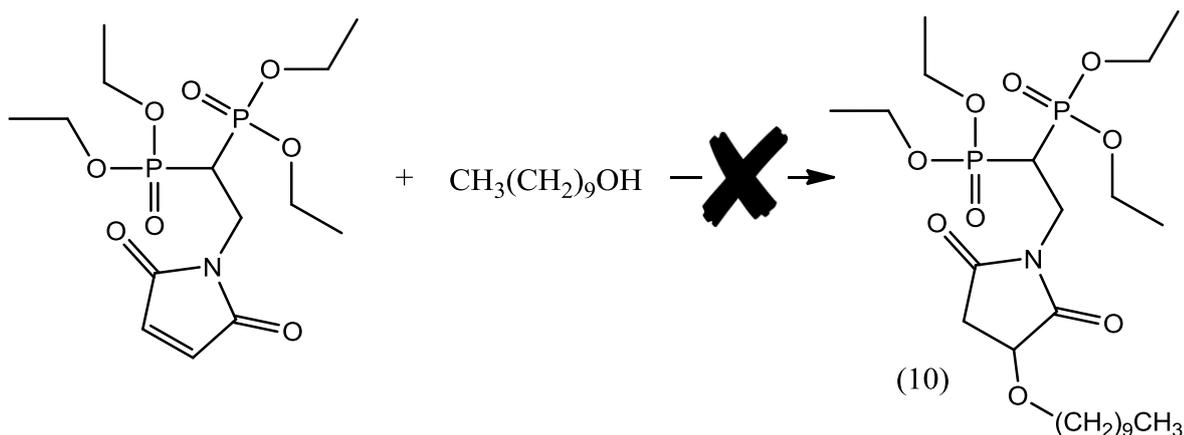
Si è scelto quindi, di andare a verificare sperimentalmente quanto appena enunciato facendo reagire il substrato VBP-maleimide con il 3-mercapto-1propanolo (Schema 20).



Schema 20. Addizione di Michael su VBP-maleimide con 3-mercapto-1propanolo.

Dalle analisi ^1H e ^{31}P NMR è stato visto come la reazione proceda con una conversione del 50% ed una selettività verso il prodotto desiderato del 100%. La conversione bassa e la selettività alta sono imputabili al fatto che confrontando le due tipologie di tioli, quelli a catena lunga sono più nucleofili rispetto a quelli a catena corta in quanto la catena alchilica lunga tende a donare maggiore densità elettronica rispetto a quella corta e in aggiunta la presenza del gruppo alcolico diminuisce ulteriormente la densità elettronica sullo zolfo. È stato quindi condotta, come ulteriore conferma, una reazione fra VBP-maleimide e 1-decanolo (

Schema 21): si è visto che nelle stesse condizioni di reazione la conversione del VBP-maleimide (reagente limitante) è pari a zero. Ciò conferma quanto affermato in precedenza, ovvero che la reazione non avviene se il nucleofilo è un ossidrilico alcolico.

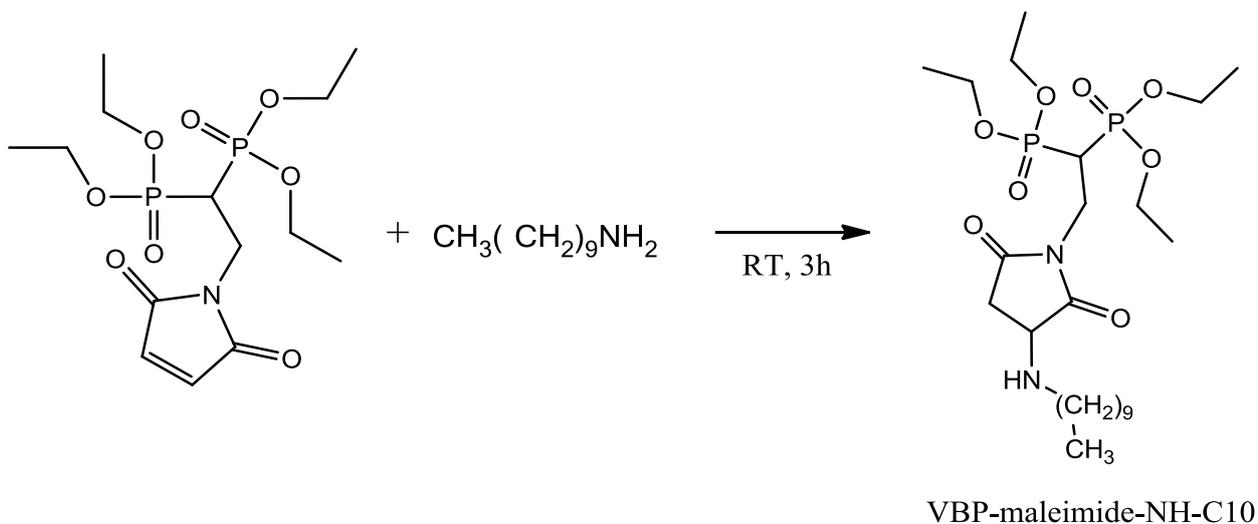


Schema 21. Addizione di Michael su VBP-maleimide con decanolo.

Un problema ulteriore di questo tipo di reazione riguarda l'impiego di una base adeguata: la trietilammina (pK_a 10.8) infatti non è una base sufficiente a deprotonare l'alcool in questione ($pK_a \cong 16$). L'impiego di una base più forte, tuttavia, provoca nella maggior parte dei casi la decomposizione del reagente VBP con l'eliminazione di un gruppo fosfonato.

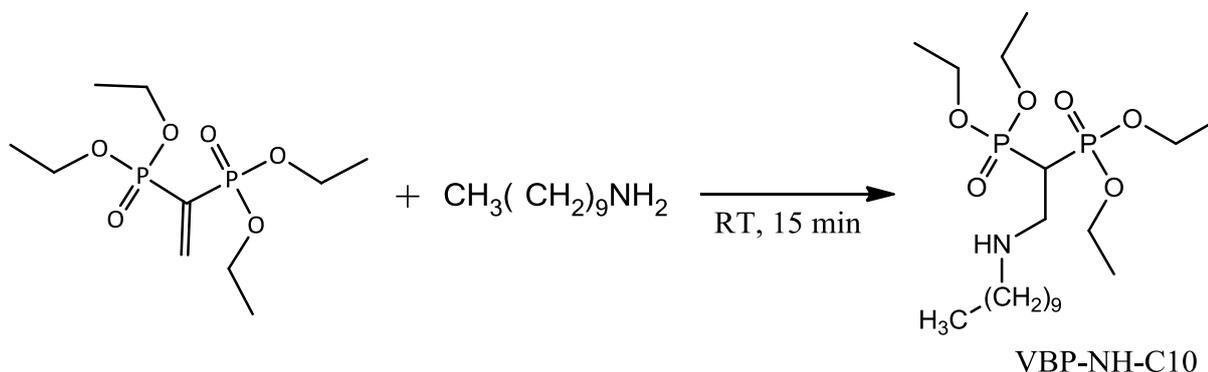
3.5.2 Ammine

Le ammine rappresentano dei substrati molto più reattivi rispetto ai tioli in quanto presentano un doppietto elettronico libero di agire da nucleofilo: proprio per questo è stato deciso di provare la reazione di addizione di Michael sia sulla molecola VBP-maleimide (Schema 22) sia sul VBP (Schema 23).



Schema 22. Addizione di Michael di decilammina su VBP-maleimide.

Il prodotto è stato isolato in poco tempo con una resa pari al 80% ma non risulta stabile e di conseguenza non è stato possibile procedere con il successivo stadio di deprotezione.



Schema 23. Addizione di Michael di decilammina su VBP.

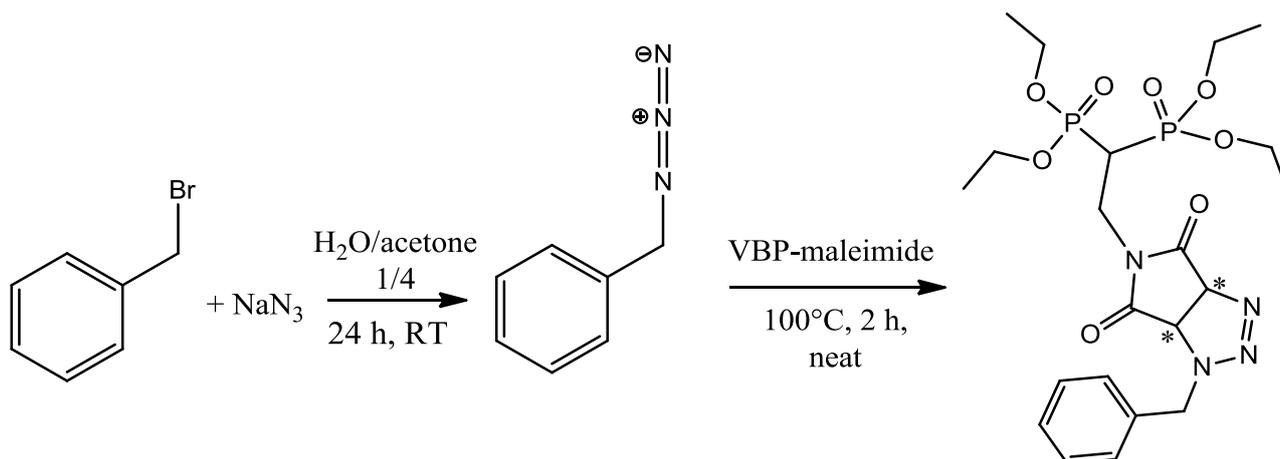
Il prodotto VBP-NH-C10 isolato con una resa dell'84% risulta anch'esso instabile e non è stato quindi deprotezionato con successo. L'ammina della molecola infatti, durante la deprotezione in ambiente acido a causa della formazione di HBr dal TMBrsi, tende a protonarsi ripristinando la decil ammina ed il VBP di partenza (retro-Michael).

3.6 Addizioni 1,3 dipolari

La terza classe di reazioni di questo lavoro di tesi, prevede lo studio delle cicloaddizioni 1,3 dipolari da parte di azidi organiche sul *building-block* VBP-maleimide.

Le azidi alifatiche, utili allo scopo di sintetizzare tensioattivi caratterizzati da lunghe catene alifatiche, possono essere sintetizzate facilmente attraverso reazioni di sostituzione nucleofila da parte dello ione N_3^- , introdotto nella maggior parte dei casi come sale sodico: i gruppi uscenti in questo tipo di reazioni sono di solito alogenuri,³² carbossilati,³³ mesitilati³⁴ o triflati.³⁵

Inizialmente si è scelto di studiare la reazione tra VBP-maleimide e benzil azide, grazie alla sua semplicissima sintesi a partire da benzil bromuro e sodio azide in una miscela di acqua/acetone a temperatura ambiente per 24 ore (Schema 24. Reazioni di sintesi della benzil azide e successiva cicloaddizione 1,3 dipolare su VBP-maleimide..



Schema 24. Reazioni di sintesi della benzil azide e successiva cicloadizione 1,3 dipolare su VBP-maleimide.

Entrambe le reazioni procedono con conversioni quantitative ed alte rese a formare il corrispondente triazolo benzilico, molecola chirale, grazie alla presenza di due centri stereogenici (86%).

La chiralità è evidenziata soprattutto nello spettro ^{31}P NMR dove sono presenti due doppietti, uno per ciascun atomo di fosforo del bisfosfonato, distorti dall'effetto tetto (Figura 23. Spettro ^1H NMR e ^{31}P NMR di).

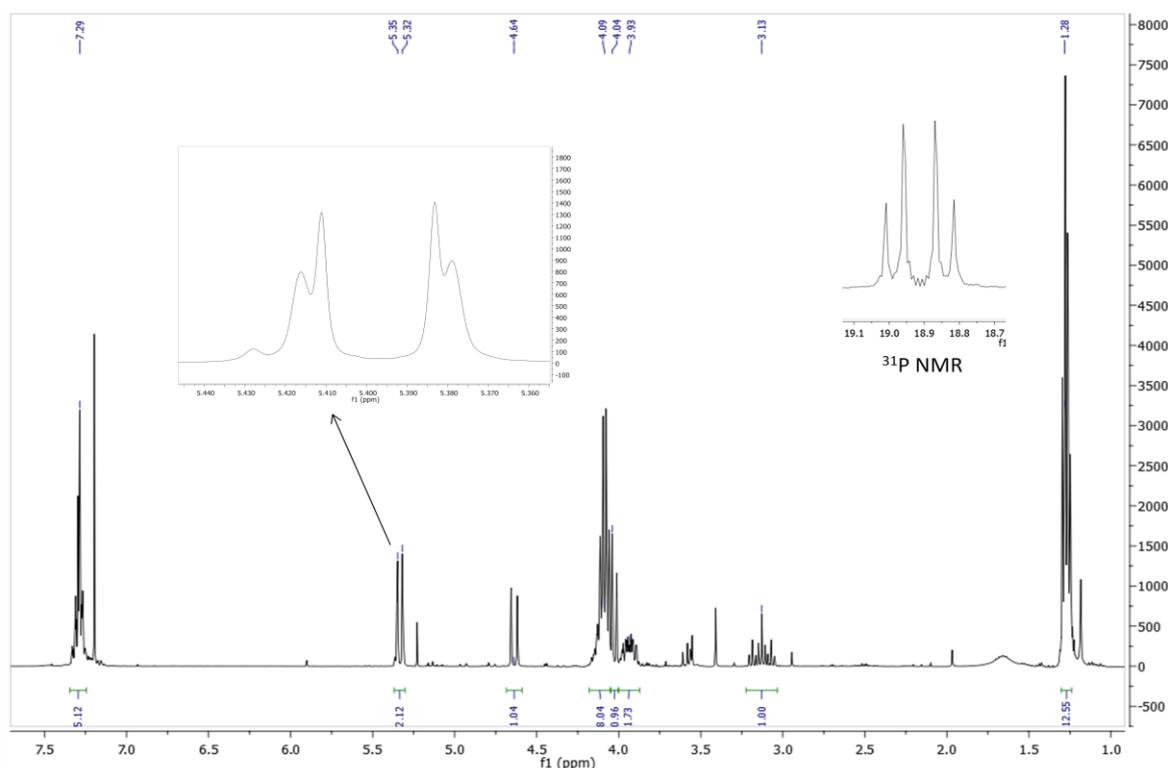


Figura 23. Spettro ^1H NMR e ^{31}P NMR di VBP-maleimide-triazolo benzilico.

La molecola inoltre, presenta all' ^1H NMR un particolare caso di isocronia a 5.33 ppm. Nello spettro infatti sono presenti oltre ai segnali delle protezioni etiliche, degli aromatici e i caratteristici tripetto di tripletti e multipletto dei protoni in α e in β ai fosfori, quattro doppietti. La molecola, infatti, presentando due centri stereogenici, rende diastereotopici i due protoni benzilici e i due protoni eterociclici. Uno dei protoni benzilici, però, risuona alla stessa frequenza di uno dei due protoni eterociclici, generando così due doppietti sovrapposti a 5.33 ppm che però mostrano costanti di accoppiamento diverse.

La spettroscopia NMR, attraverso esperimenti bidimensionali, come il COSY (correlation spectroscopy) può dimostrare la correttezza di queste considerazioni (Figura 24. Spettro COSY di. Nello spettro infatti è possibile vedere come i due segnali isocroni a 5.33 ppm, indistinguibili perché sovrapposti, risultano accoppiare con altri due doppietti rispettivamente a 4.63 e 4.01 ppm. Viceversa, il doppietto a 4.63 ppm accoppia solo con quello a 5.33 ppm e lo stesso vale per il segnale a 4.01 ppm che accoppia unicamente con quello a 5.33 ma non con quello a 4.63 ppm.

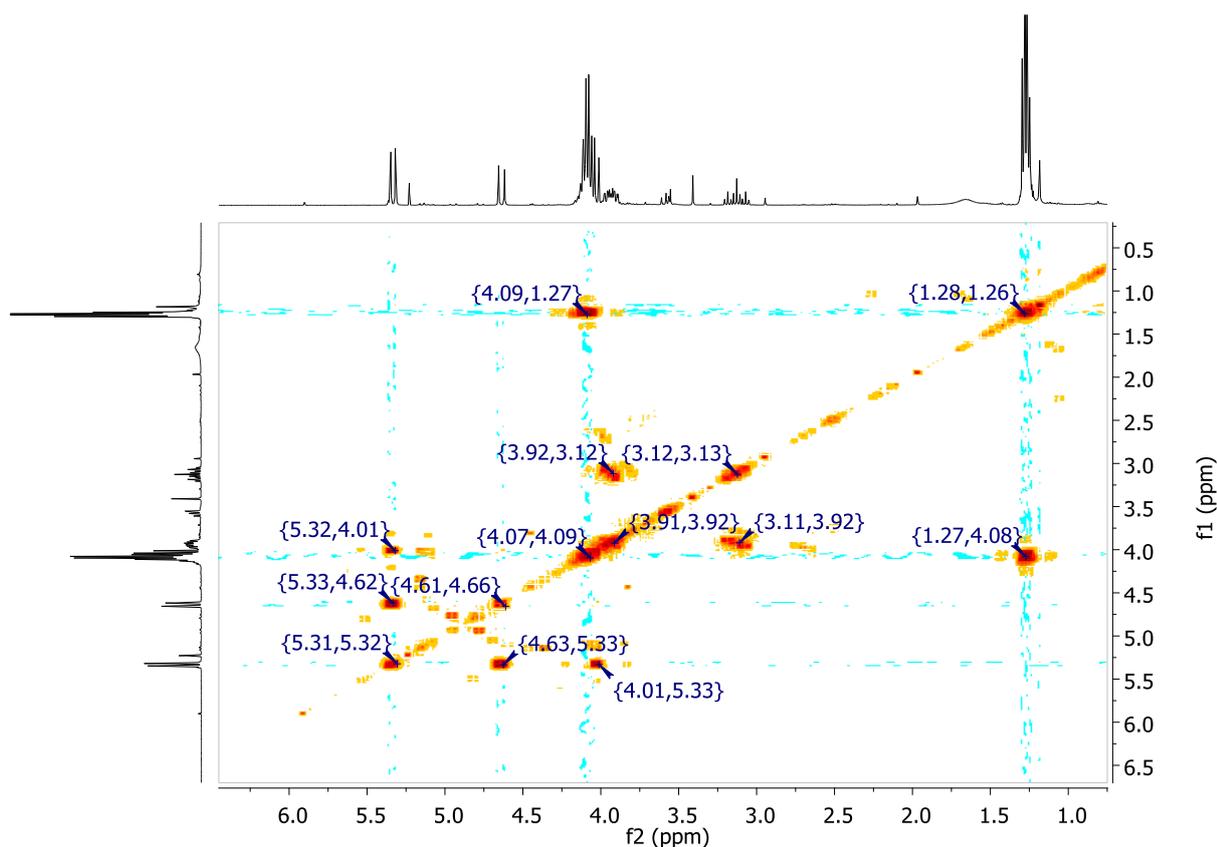


Figura 24. Spettro COSY di VBP-maleimide-triazolo benzilico

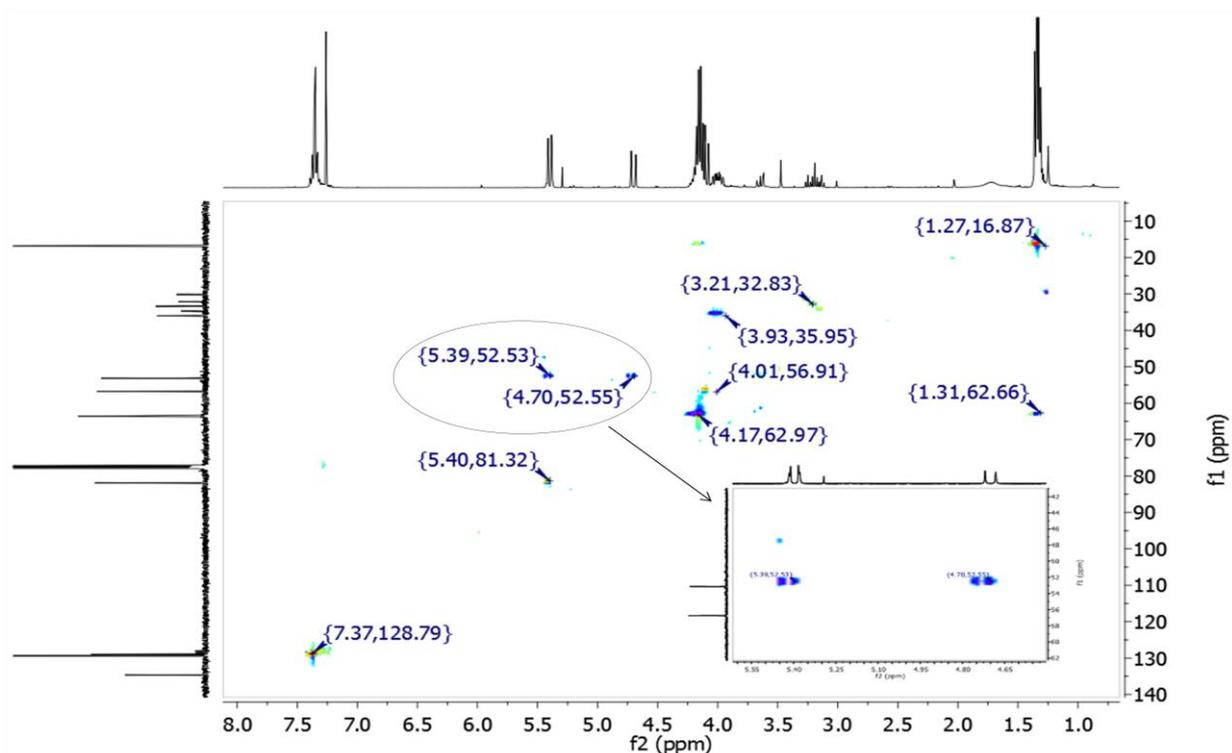
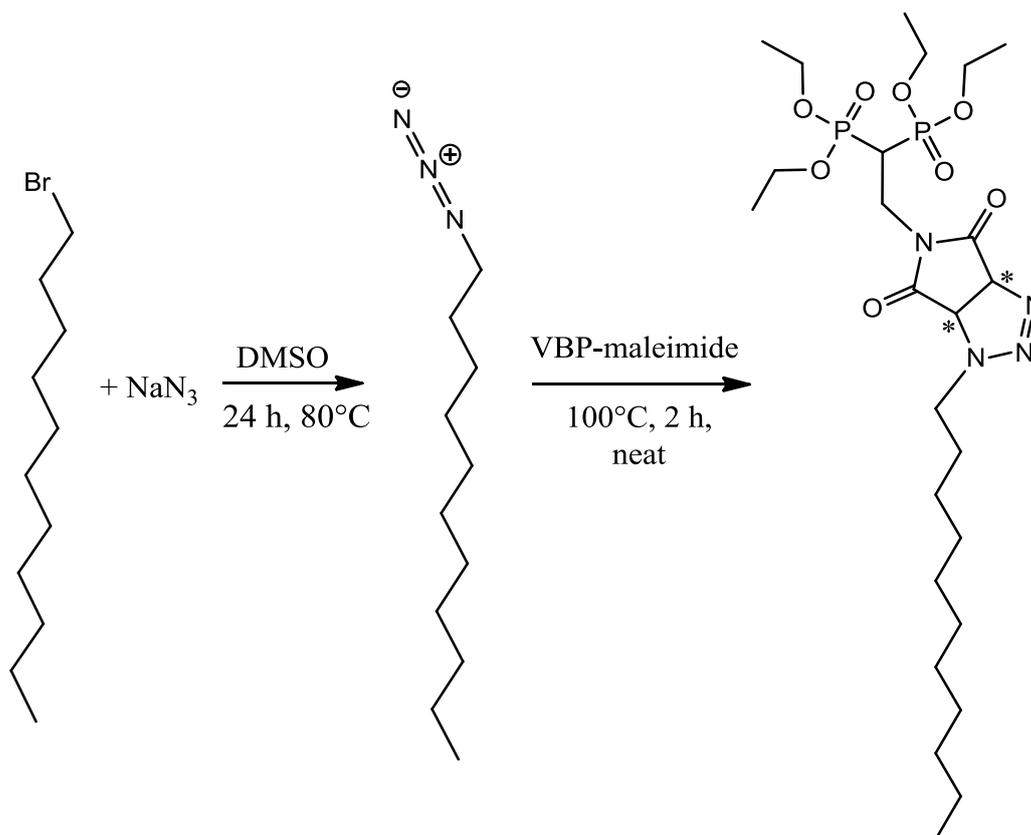


Figura 25. Spettro HSQC di VBP-maleimide-triazolo benzilico.

In Figura 25. Spettro è rappresentato un altro spettro bidimensionale, l'HSQC che mette in correlazione gli spettri ^1H e ^{13}C NMR e permette di stabilire quali e quanti atomi di idrogeno siano legati chimicamente ad un atomo di carbonio. Nel nostro caso è possibile stabilire che il segnale a 4.63 ($J=15.1$ Hz) ppm ha in comune lo stesso atomo di carbonio di uno dei due segnali a 5.33 ppm, ovvero quello che mostra la stessa costante di accoppiamento. Di conseguenza questi due segnali sono attribuibili ai protoni benzilici mentre gli altri due, che presentano una costante di accoppiamento inferiore (11.1 Hz) sono attribuibili al sistema eterociclico.

La molecola sintetizzata, un solido di colore giallo acceso, non è stata deprotetta con successo per ben due volte, probabilmente a causa dell'ingombro sterico che ha impedito l'attacco del $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$ o in seguito a cammini di decomposizione non ancora accertati.

È stato quindi sintetizzato, sempre a partire da VBP-maleimide, un triazolo *N* sostituito con una catena di undici atomi di carbonio, impiegando come reagente di partenza l'undecil bromuro convertito in undecil azide con l'impiego di sodio azide in DMSO per 24 ore a 80°C (Schema 25).



Schema 25. Sintesi di VBP-maleimide-undeciltriazolo

I prodotto di reazione è stato isolato e caratterizzato. Nello spettro ^1H NMR è possibile notare i due doppietti diagnostici a 5.41 e 4.27 ppm ($J=11.2$ Hz) riconducibili agli idrogeni dei due centri stereogenici del sistema eterociclico. Questi due segnali con questa precisa costante di accoppiamento provano definitivamente e inequivocabilmente che nella molecola VBP-maleimide-triazolo benzilico, dei due doppietti isocroni a 5.33 ppm, quello con J maggiore corrisponde al segnale di uno dei due idrogeni in posizione benzilica.

Il VBP-maleimide-undeciltriazolo è stato deprotezionato con successo con una resa dell'82%. Confrontando gli spettri protonici in Figura 26. Spettri ^1H NM del VBP-maleimide-undeciltriazolo protetto (in alto) e deprotezionato in basso, è possibile vedere come passando dal substrato protetto a quello deprotezionato i segnali delle protezioni etiliche a 4.0 e 1.3 ppm scompaiono, segno che la deprotezione ha avuto successo. Scompare tuttavia sotto il segnale dell' acqua anche uno dei due doppietti dei protoni legati al carbonio asimmetrico, il più deschermato, mentre l'altro risulta ancora visibile e mantiene circa la medesima costante di accoppiamento (11.1 Hz) rispetto al substrato protetto (11.2 Hz). Infine è possibile notare che tutti gli segnali mantengono inalterati i loro *chemical shift*, a seguito

della deprotezione, eccetto per il caratteristico tripletto di tripletti che si sposta, come sempre, a campi più alti.

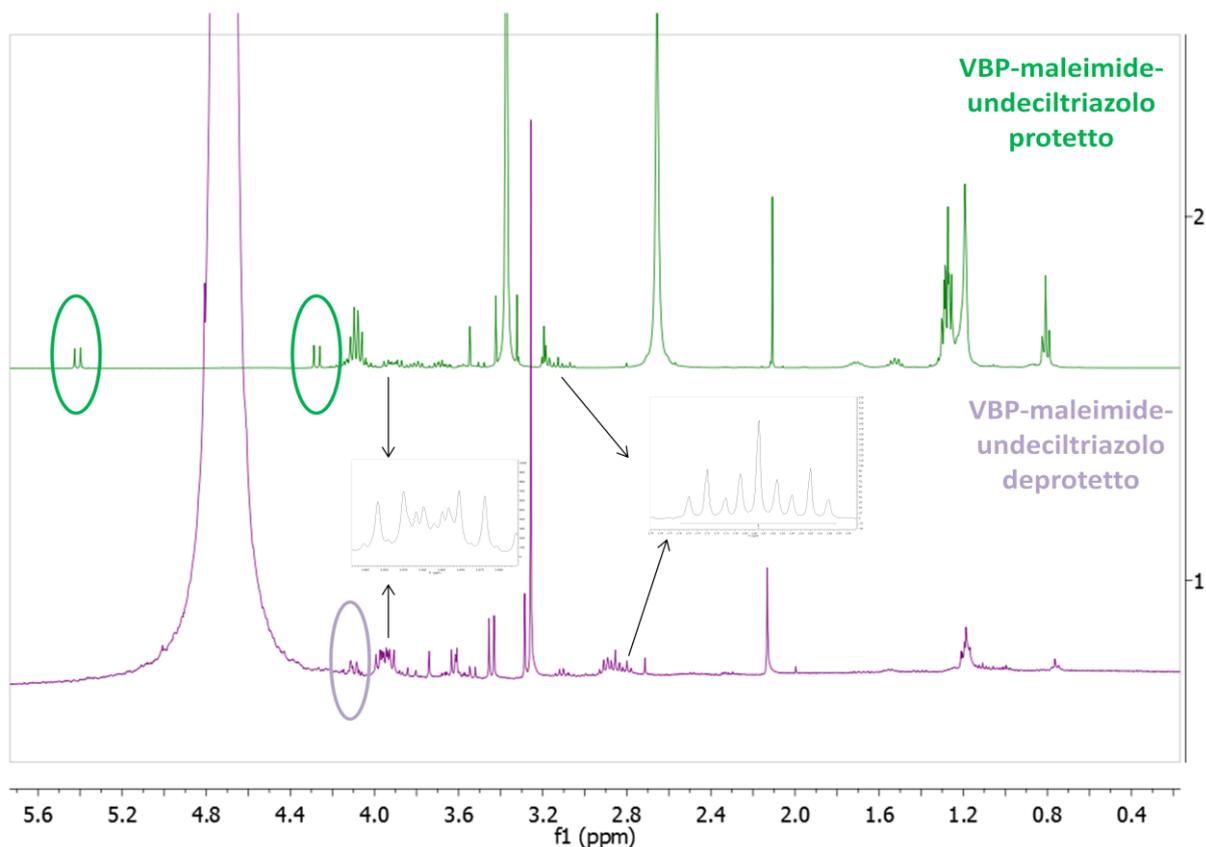


Figura 26. Spettri ^1H NM del VBP-maleimide-undeciltriazolo protetto (in alto) e deprotetto in basso,

La molecola si presenta, come nel caso precedente di VBP-maleimide-triazolo benzilico acido di un colore giallo acceso. Tale colore è imputabile probabilmente al sistema triazolico.

Per questioni di tempo macchina NMR e di accesso ad alcune strumentazioni, non è stato possibile completare lo studio relativo alle proprietà di aggregazione in acqua di tale derivato.

3.7 Studio delle proprietà di aggregazione in soluzione acquosa

Conclusa la fase sintetica, le diverse classi di nuove molecole tensioattive sono state analizzate per quanto concerne il loro comportamento di aggregazione in acqua secondo diversi approcci, alcuni legati alla struttura intrinseca e basati su modelli predittivi, ed alcuni sperimentali. Tra le prime, è stato valutato il valore di HLB (Tabella 3. Valori di HLB per i tensioattivi sintetizzati e relativa classificazione. di ogni tensioattivo per misurare l'effettivo rapporto idrofobo/lipofilo: si è considerata nel calcolo come testa polare l'acido bisfosfonico (MW = 175 u.m.a.).

Tensioattivo	HLB	Classificazione
VBP-maleimide-antracene acido	7,56	bagnante
VBP-maleimide-pentacene acido	6,21	emulsionante W/O
VBP-8S acido	10,47	emulsionante O/W
VBP-12S acido	8,96	bagnante
VBP-maleimide-S8 acido	8,11	bagnante
VBP-maleimide-S12 acido	7,18	bagnante

Tabella 3. Valori di HLB per i tensioattivi sintetizzati e relativa classificazione.

Dai valori di HLB emerge come il VBP-8S (HLB>10) abbia in teoria le migliori proprietà tensioattivanti, solubilizzanti, detergenti, schiumogene e risulti un ottimo emulsionante del tipo *o/w* (*oil in water*). Al contrario gli altri tensioattivi presentano un HLB inferiore a 10 e possono presentare delle applicazioni diverse ma non di minore importanza, ad esempio in formulazioni cosmetiche e farmaceutiche.

La **forma** degli aggregati micellari possibile in soluzione è stata calcolata empiricamente attraverso il *Packing Parameter* applicando l'Equazione 2. Espressione matematica del *Packing Parameter*.: la lunghezza e il volume della coda idrofobica e l'area di equilibrio sono stati calcolati attraverso dei modelli ad energia minimizzata delle molecole.

Tensioattivo	Lunghezza coda (A)	Volume coda (A3)	Area di equilibrio (A2)	Packing parameter	Tipo di aggregato
VBP-maleimide-antracene acido	8,4	234	56,5	0,49	Cilindrico
VBP-maleimide-pentacene acido	11,1	295	56,5	0,47	Cilindrico
VBP-8S acido	11,0	152	56,5	0,24	Sferico
VBP-12S acido	16,2	213	56,5	0,23	Sferico
VBP-maleimide-S8 acido	11,0	215	56,5	0,35	Cilindrico
VBP-maleimide-S12 acido	16,2	275	56,5	0,30	Sferico

Tabella 4. Correlazione fra *packing parameter* e tipo di aggregato.

Dai valori riportati in Tabella 4. Correlazione fra *packing parameter* e tipo di aggregato. emerge che i due tensioattivi con la coda apolare aromatica possono formare degli aggregati cilindrici ($0,33 < P < 0,50$) in cui gli anelli aromatici sono tenuti insieme da interazioni π -stacking, al contrario le molecole sintetizzate direttamente da VBP e i due tioli, possono formare in soluzione degli aggregati sferici ($0 < P < 0,33$). I due tensioattivi sintetizzati invece da VBP-maleimide con i tioli presentano valori di *packing parameter* pari a $P=0,35$ per C8 e $P=0,30$ per C12: sostanza i due valori si attestano attorno a 0.33, valore in cui cambia la forma dell'aggregato quindi in questi casi sono prevedibili aggregati di natura e forma diverse.

Una misura della **dimensioni** degli aggregati in soluzione (e non su campioni acquosi seccati come nel caso del SEM) è possibile attraverso esperimenti di diffusione (DOSY) all'NMR. Attraverso questa tecnica è possibile infatti quantificare le dimensioni di un aggregato molecolare presunto di forma sferica e nettamente più grande delle molecole d'acqua. Le molecole allo stato liquido o in soluzione infatti si muovono con un moto traslazionale, conosciuto anche come moto Browniano, che dipende da diversi parametri fisici, come la grandezza e la forma delle molecola, la temperatura e infine la viscosità del liquido. Prendendo quindi in considerazione un aggregato sferico di molecole, il coefficiente di diffusione D è descritto dall'equazione di Stokes-Einstein (Equazione 5. Equazione di Stokes-Einstein.), dove k è la costante di Boltzmann, T la temperatura, η la viscosità del liquido e r_s il raggio idrodinamico della molecola.

$$D = \frac{k T}{6 \pi \eta r_s}$$

Equazione 5. Equazione di Stokes-Einstein.

Dall' equazione 5 si può vedere come maggiore è il coefficiente di diffusione, minore è il raggio idrodinamico della molecola, o dell'aggregato micellare. Per aggregati molto grandi il coefficiente di diffusione dovrebbe subire una variazione significativa al variare della concentrazione, in particolare al superamento della CMC: prima di raggiungerla infatti le molecole si trovano in soluzione in forma di monomero e di conseguenza il loro coefficiente di diffusione risulta elevato. Al contrario nel momento in cui si supera la CMC e si assiste alla formazione delle micelle, il coefficiente di diffusione D diminuisce bruscamente a causa dell'aumento del raggio idrodinamico.

La determinazione della dimensione degli aggregati attraverso l'acquisizione di spettri a diversa concentrazione risulta quindi in stretta relazione con i valori di CMC. Esistono diversi metodi per determinare la CMC di un tensioattivo: storicamente il primo risulta il metodo dell'anello di Du Noüy.³⁶ Questo metodo prevede l'impiego di un anello di platino che si solleva lentamente dalla superficie della soluzione di tensioattivo a concentrazione nota. La forza, F , richiesta per sollevare l'anello viene misurata ed è correlata alla tensione superficiale (γ) attraverso la seguente Equazione 6. Forza in funzione della tensione superficiale. dove r_i e r_a rappresentano rispettivamente i raggi interno e esterno dell'anello di platino.

$$F = 2\pi * (r_i + r_a) * \gamma$$

Equazione 6. Forza in funzione della tensione superficiale.

Misurando quindi la tensione superficiale di una serie di soluzioni a concentrazioni nota, è possibile risalire, una volta tracciato un grafico, ad un punto in cui cambia bruscamente la pendenza della retta. Quel punto rappresenta la CMC, ovvero la concentrazione alla quale si assiste alla formazione delle micelle.

Esistono metodi più moderni grazie ai quali è possibile calcolare la CMC, come ad esempio la spettroscopia UV-visibile, la fluorescenza o la conducibilità elettrica.³⁷ Questi metodi tuttavia necessitano di quantità elevate di materiale, dell'ordine di decine di millilitri di soluzione e per questo nel nostro caso le tecniche risultano impraticabili.

Il calcolo della CMC può essere eseguito su quantità ridotte di campione attraverso la spettroscopia NMR,³⁸ la quale richiede invece la preparazione di soluzioni a concentrazione diversa, con volumi inferiori al millilitro. È noto infatti che all' aumentare della concentrazione di un tensioattivo in soluzione acquosa i segnali dei nuclei sia della parte polare che di quella apolare subiscono gradualmente degli *shift*, a causa della diversa aggregazione delle molecole in acqua e del variare dell'intorno chimico dei nuclei. Seguendo quindi la variazione di un segnale in funzione del cambiamento di concentrazione, si assiste ad un cambiamento più o meno repentino della pendenza della curva in prossimità della concentrazione micellare critica. Si è scelto quindi di determinare il valori di CMC dei diversi tensioattivi prendendo in considerazione il cambiamento dei segnali al ³¹P. Il fosforo, rispetto al protone, presenta una finestra spettrale più ampia in cui si possono apprezzare maggiormente i cambiamenti, inoltre gli acidi bisfosfonici rappresentano la parte polare della molecola e quindi il loro segnale risulta sicuramente influenzato dalla concentrazione. Si è visto infatti che, in base alla concentrazione del campione in soluzione, i segnali relativi al fosforo subiscono delle variazioni, in particolare all'aumentare della concentrazione il segnale si sposta a campi bassi ovvero risulta più schermato a causa della vicinanza degli ossigeni degli altre molecole di tensioattivo. Operativamente quindi sono stati preparati, per ogni molecola, diversi tubi NMR contenenti soluzioni a concentrazione nota per diluizione da una soluzione madre e per ognuno è stato registrato uno spettro ³¹P NMR. Sono stati tracciati quindi tre grafici in cui i valori di *chemical shift* (ppm) del fosforo sono riportati in funzione della concentrazione C (mM), l'inverso della concentrazione C⁻¹ (mM⁻¹) e l'inverso al quadrato della concentrazione C⁻² (mM⁻²) per meglio evidenziare i cambiamenti di pendenza delle curve.

I tre grafici relativi ad ogni molecola vengono riportati e raggruppati in classi come segue Tabella : VBP-maleimide-aromatici; Tabella : VBP-maleimide-tioli;

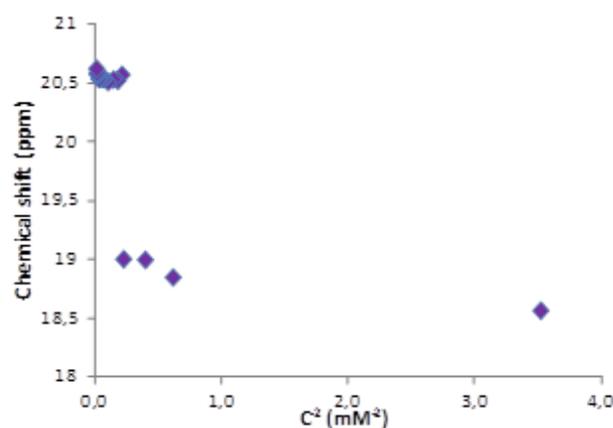
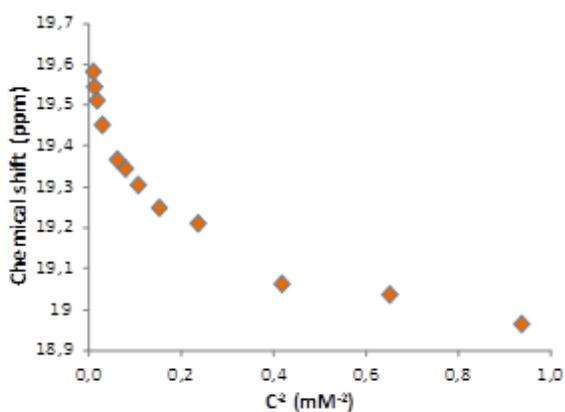
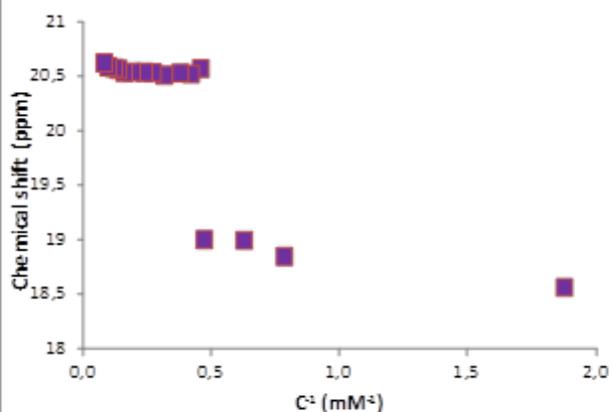
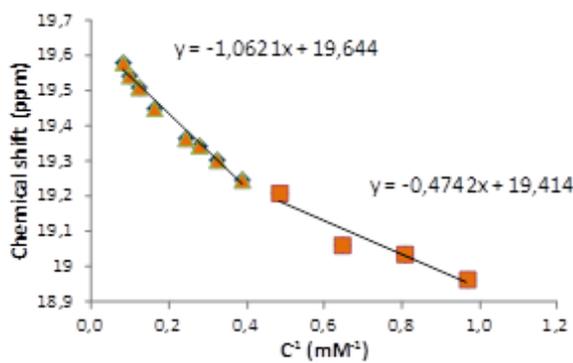
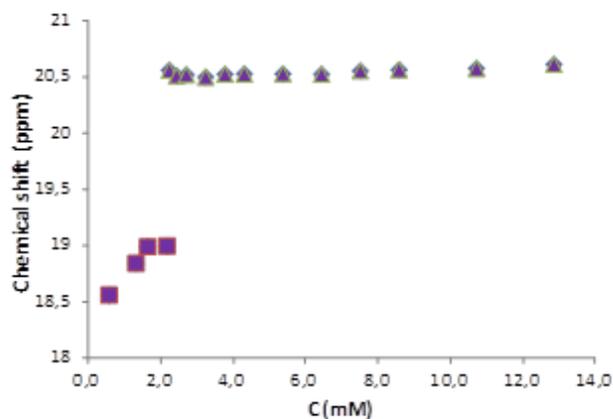
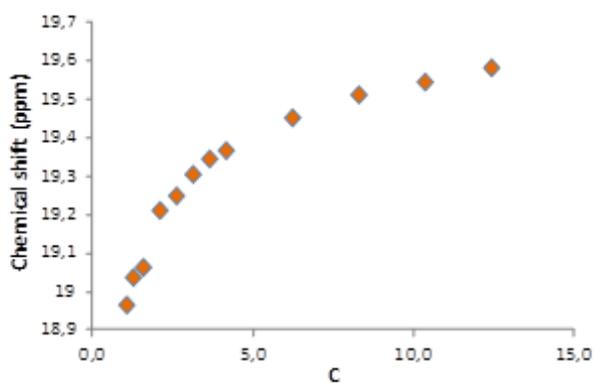
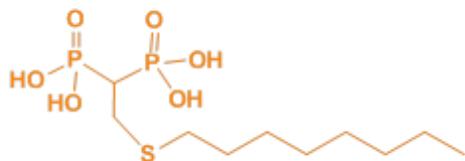


Tabella 7. La CMC è stata stimata interpolando con tratti di rette messe tra loro a sistema per trovare l'effettivo valore di CMC. In alcuni casi sono state osservate tre curve che corrispondono a due CMC (CMC 1 e CMC 2) dovute probabilmente ad un cambiamento della geometria degli aggregati, fenomeno tipico per molti tensioattivi e noto anche esistere nel caso del sodio dodecilsolfato.

E' interessante notare come la determinazione della CMC tramite misure NMR al ^{31}P porti a stime attendibili considerando il fatto che i segnali del fosforo subiscono *shift* anche importanti, come nel caso di VBP-S-C12 acido in cui a fronte di una differenza di concentrazione di circa 12 mM si assiste ad una variazione di *chemical shift* di oltre 2 ppm. Entrando nel dettaglio dei risultati ottenuti, i tensioattivi di **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.** non mostrano un cambio netto di pendenza, quanto piuttosto una curva monotona crescente del valore di *chemical shift* con la concentrazione: la CMC in questi due casi probabilmente corrisponde a valori sub-millimolare, in particolare l'estrapolazione effettuata dai grafici di *chemical shift* vs. $1/C$ e $1/C^2$ portano a valori di CMC di 0.33-0.4 mM per VBP-maleimide-antracene e 0.66 mM per VBP-maleimide-pentacene, entrambi valori molto bassi, strumentalmente difficili da analizzare con l'NMR a meno di tempi di analisi molto lunghi. E' inoltre necessario notare come questi tensioattivi risultino solubili fino a valori di concentrazione inferiori a 2-3 mM a causa della forte interazione tra la parte lipofila aromatica delle strutture.

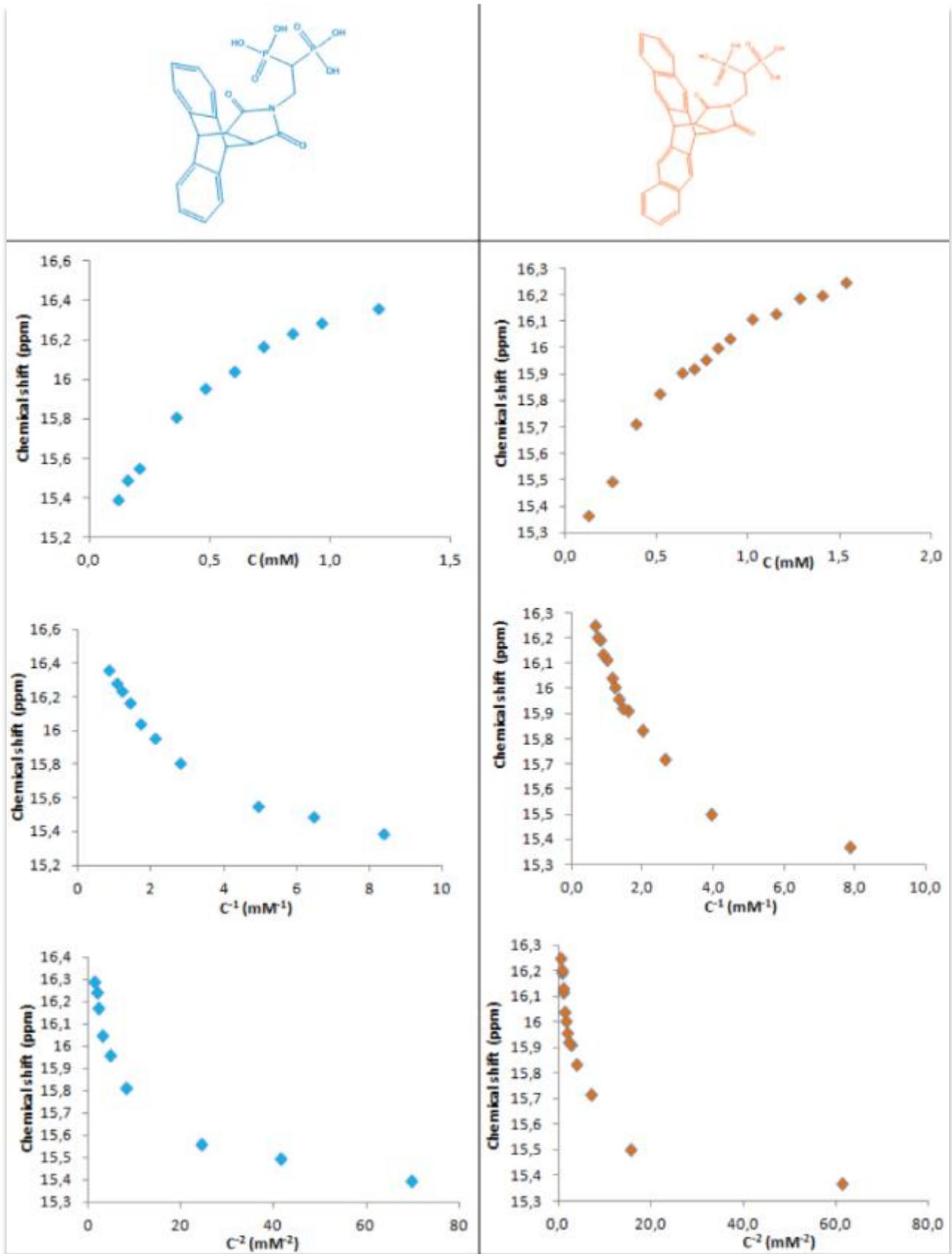


Tabella 5. Variazione dei segnali ^{31}P NMR di VBP-maleimide-difenil e dinaftil acidi per il calcolo della CMC.

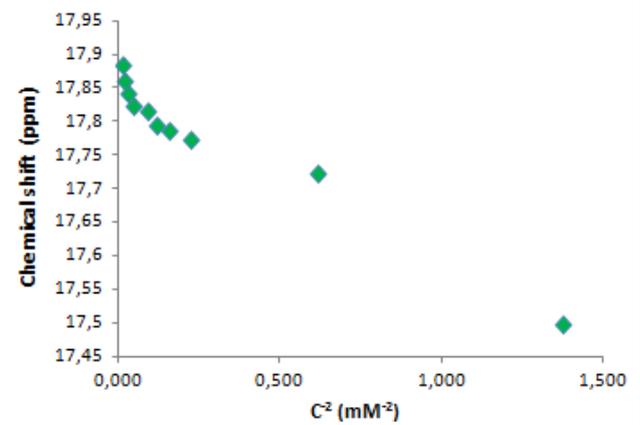
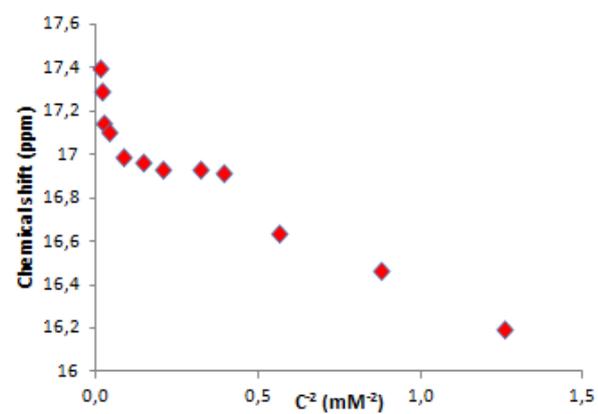
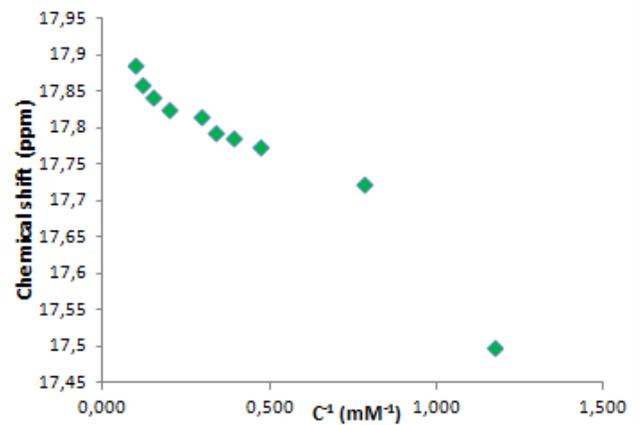
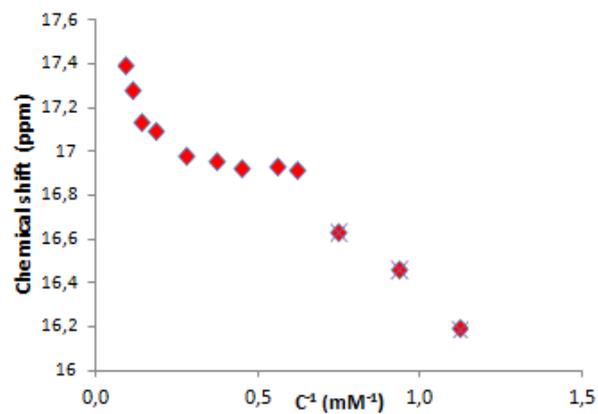
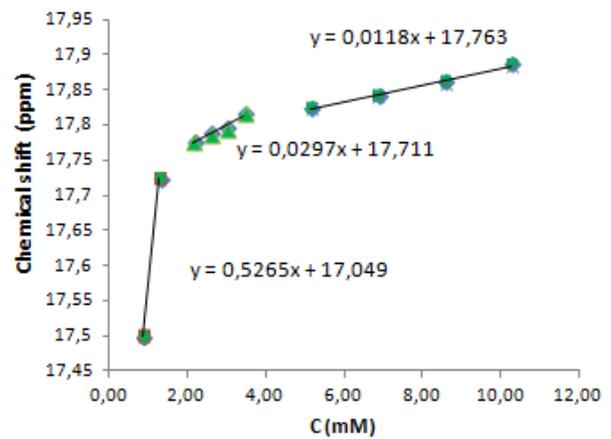
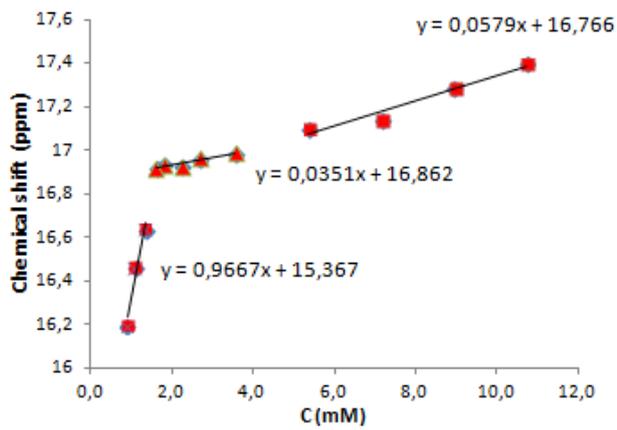
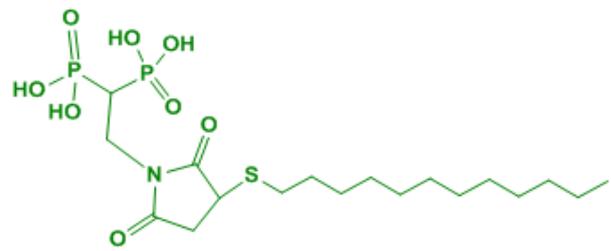
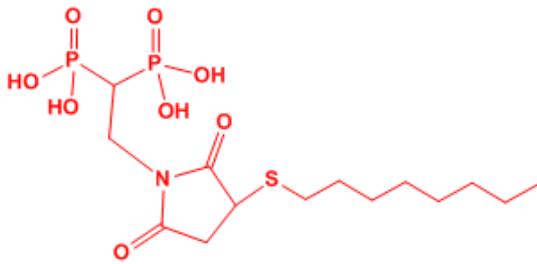


Tabella 6. Variazione dei segnali ^{31}P NMR di VBP-maleimide-S-C8 e S-C12 acidi per il calcolo della CMC.

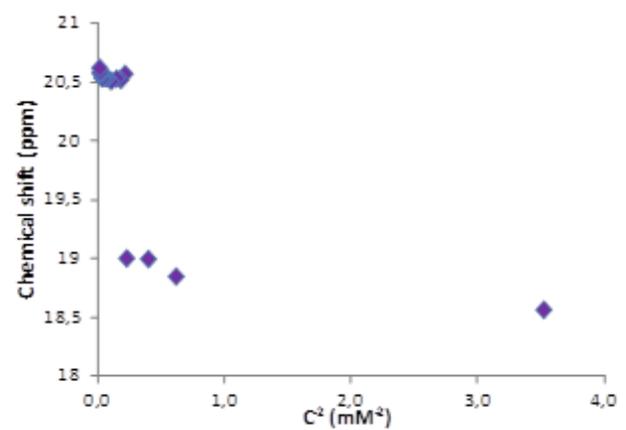
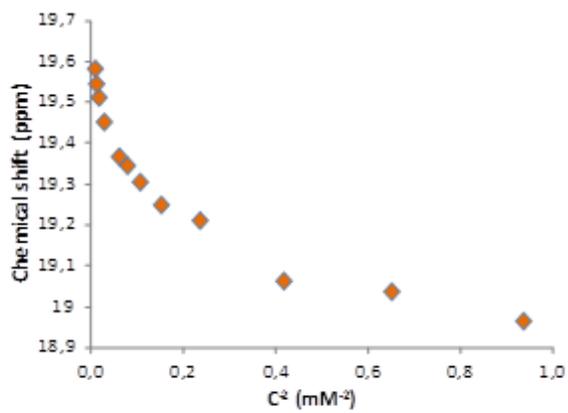
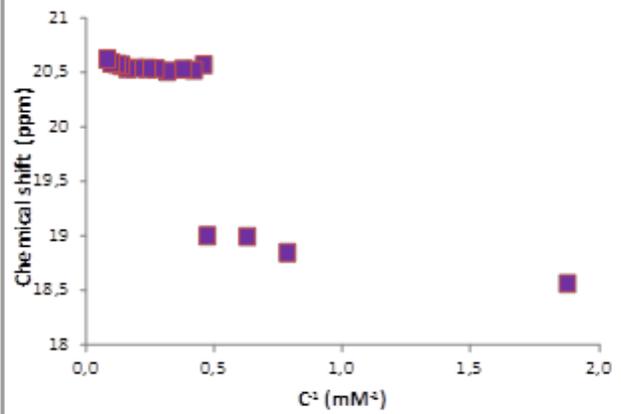
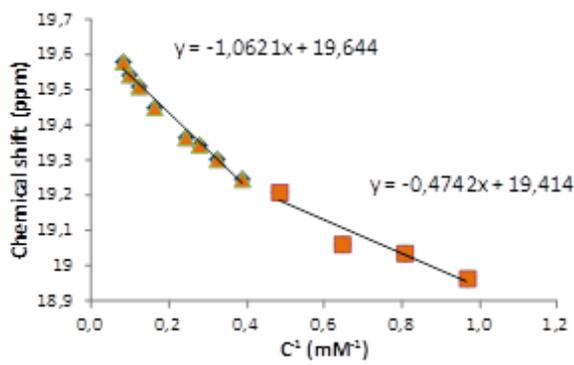
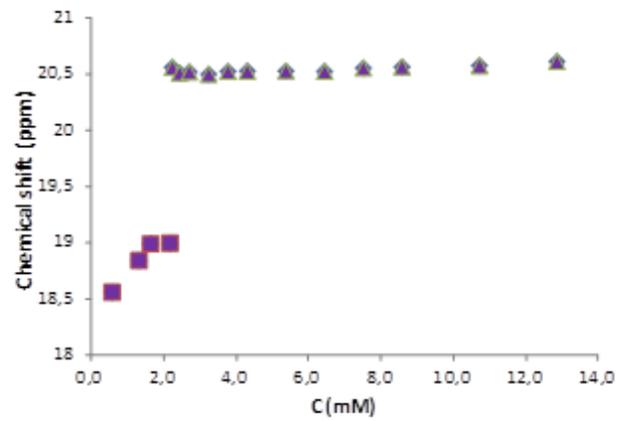
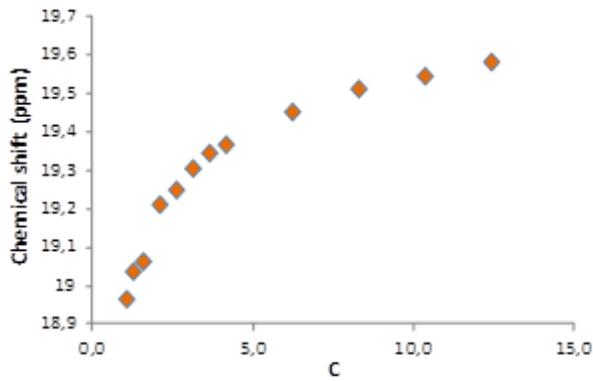
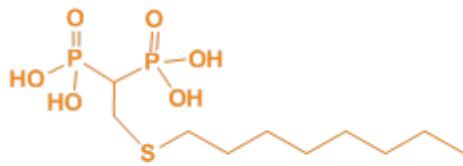


Tabella 7. Variazione dei segnali ^{31}P NMR di VBP-S-C8 e S-C12 acidi per il calcolo della CMC.

Per quanto riguarda le prime due molecole riportate in 8. Valori di CMC per i vari tensioattivi. queste presentano due CMC molto vicine, rispettivamente per il VBP-maleimide-S-C8 acido a 1,6 e 4,2 mM mentre per il VBP-maleimide-S-C12 le due CMC risultano essere inferiori e corrispondono ai valori di circa 1,3 e 2,8 mM. Tale fenomeno può essere spiegato attraverso il fatto che il *packing parameter* per il tensioattivo C12 assume un valore di $P=0,30$ mentre per il tensioattivo C8 di $P=0,35$, entrambi al confine fra la formazione di aggregati sferici e cilindrici ($P=0,33$).

Considerando i derivati relativi alla reazione diretta di tioli sul VBP, quello a catena più corta presenta una variazione di *chemical shift* inferiore ad 1 ppm fra 1 e 12 mM, mentre quello a catena più lunga, sorprendentemente presenta una differenza, all'interno circa degli stessi intervalli di concentrazione, di oltre 2 ppm. Per il primo tensioattivo la CMC è stata calcolata (2,6 mM) attraverso il secondo grafico, in quanto i valori di C^{-1} mettono maggiormente in evidenza il cambio di pendenza fra le due curve. Per il secondo tensioattivo il valore di CMC è stato estrapolato dal valor medio fra il quarto e il quinto punto della curva (2,1 mM).

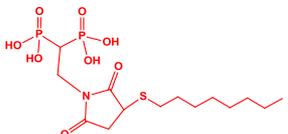
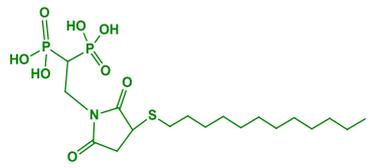
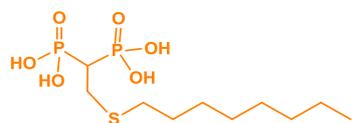
Tensioattivo	CMC 1(mM)	CMC 2 (mM)
	1.6	4.2
	1.3	2.8
	2.6	
	2.1	

Tabella 8. Valori di CMC per i vari tensioattivi.

Per entrambe le due classi di tensioattivi di tabella 6 e 7 si osserva come i valori di CMC diminuiscano all'aumentare della lunghezza della catena idrofobica, come atteso, dato che

substrati maggiormente apolari tendono ad aggregare a concentrazioni più basse per effetto idrofobico. Confrontando le due classi si osserva invece come il residuo maleimide intermedio, che sembra più idrofilico, in sostanza contribuisce a favorire l'aggregazione e a portare a valori di CMC inferiori.

Per stimare il raggio idrodinamico in soluzione degli acidi bisfosfonici sintetizzati, sono stati registrati all'NMR degli spettri di diffusione DOSY a concentrazione diversa.

Per quanto concerne VBP-maleimide-antracene e pentacene acide, sono stati registrati spettri DOSY a diverse concentrazioni da cui è stato possibile ricavare il coefficiente di diffusione D per ogni spettro e, attraverso l'Equazione 5. Equazione di Stokes-Einstein., il raggio idrodinamico in (nm). I valori di D (Figura 27. Andamento del coefficiente di diffusione D (parte sinistra) e del raggio idrodinamico (parte destra) per VBP-maleimide-antracene acido (sopra) e VBP-maleimide-pentacene acido (sotto). parte sinistra) e del raggio idrodinamico (Figura 27. Andamento del coefficiente di diffusione D (parte sinistra) e del raggio idrodinamico (parte destra) per VBP-maleimide-antracene acido (sopra) e VBP-maleimide-pentacene acido (sotto). parte destra) sono stati riportati entrambi in funzione della concentrazione di tensioattivo.

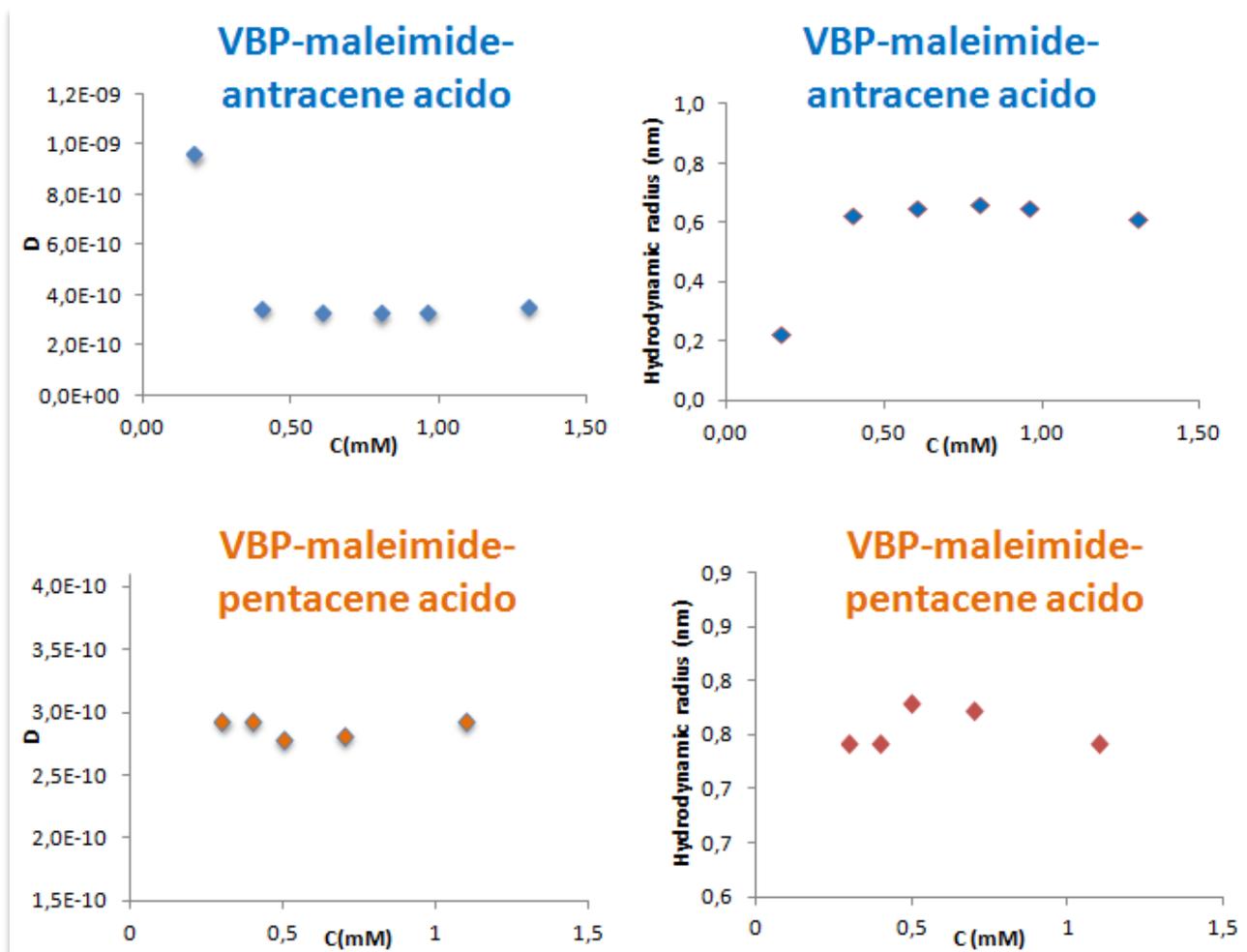


Figura 27. Andamento del coefficiente di diffusione D (parte sinistra) e del raggio idrodinamico (parte destra) per VBP-maleimide-antracene acido (sopra) e VBP-maleimide-pentacene acido (sotto).

In entrambi i casi è possibile vedere come non ci siano sostanziali variazioni del coefficiente di diffusione e del raggio idrodinamico degli aggregati una volta superati i valori di CMC. Prendendo in considerazione infatti la molecola VBP-maleimide-antracene si osserva che il raggio idrodinamico, escludendo il primo valore che risulta molto diverso dagli altri, è in media di circa 0,64 nm e similmente, per la molecola VBP-maleimide-pentacene acida, il raggio idrodinamico medio risulta maggiore del precedente ed è pari a circa 0,76 nm. Il diametro degli aggregati molecolari in questi due casi risulta pressoché costante rispettivamente a circa 1,3 e 1,5 nm. Questi valori risultano in linea con quelli delle molecole sintetizzate da Yoshizawa, a cui ci siamo ispirati come gruppo di ricerca.⁴ Poiché il raggio idrodinamico di entrambe le molecole rimane costante è probabile che tali aggregati formino in soluzione delle capsule idrosolubili con un volume interno costante. Ulteriore osservazione deriva dalle dimensioni delle due molecole che confrontate con i

raggi idrodinamici ottenuti per gli aggregati in soluzione permettono di prevedere la presenza negli aggregati di pochissime molecole, al massimo 5 sulla base di semplici modelli molecolari. In sostanza i dati sino ad ora raccolti mostrano come si tratti probabilmente di capsule supramolecolari autoassemblate per effetto idrofobico costituite da poche unità anfifiliche. Sarà oggetto di indagini future studiare le capacità solubilizzanti di queste capsule nei confronti di *guest* idrofobici di dimensioni e forme complementari.

Prendendo invece in considerazione le molecole VBP-maleimide-8 e 12S acide, queste come dimostrato in Tabella 8. Valori di CMC per i vari tensioattivi., presentano due diversi valori di CMC. Come già anticipato in precedenza è possibile vedere come entrambe le CMC siano più basse per il VBP-maleimide-12S acido rispetto al suo omologo più corto: il primo infatti aggrega in soluzione a concentrazioni inferiori in quanto possiede una coda idrofobica più lunga.

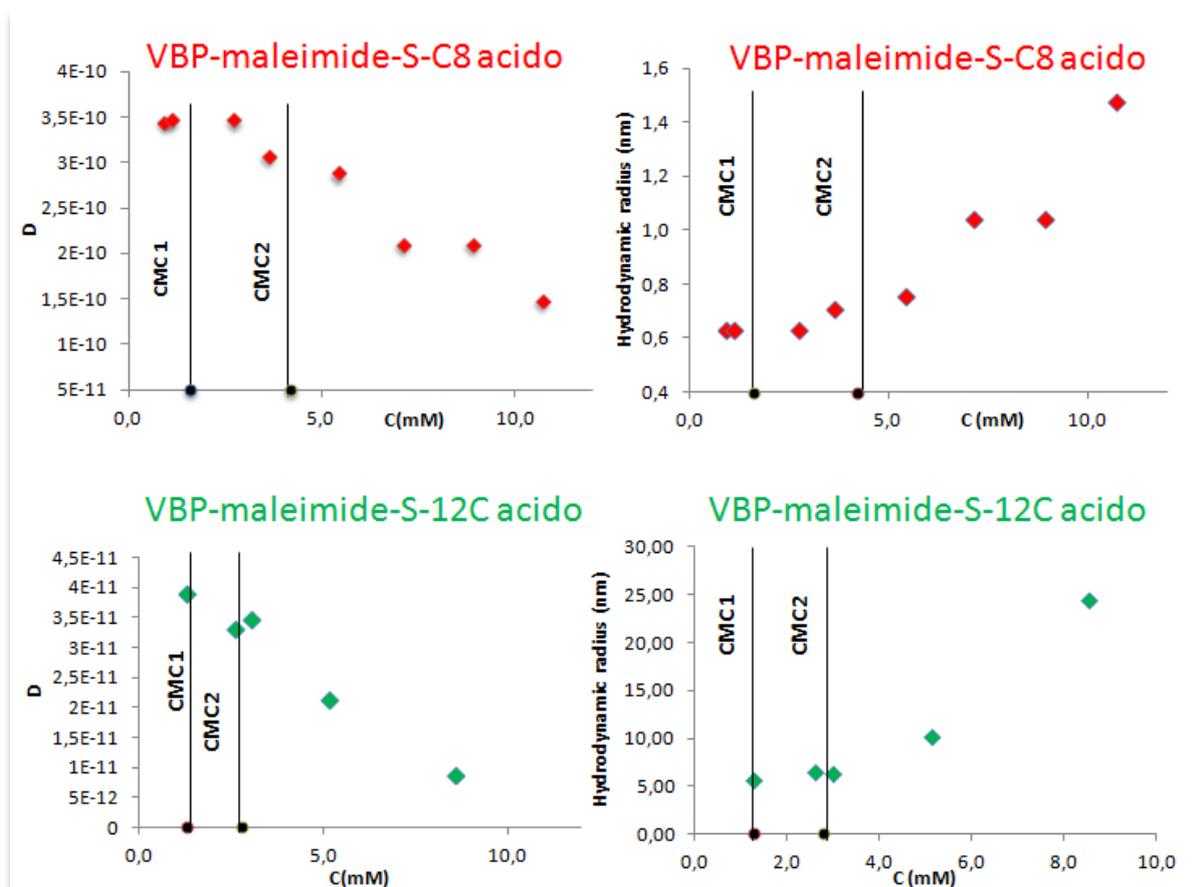


Figura 28. Andamento del coefficiente di diffusione D (parte sinistra) e del raggio idrodinamico (parte destra) per VBP-maleimide-S-C8 acido (sopra) e VBP-maleimide-S-C12 acido (sotto).

I grafici riportati in Figura 28. Andamento del coefficiente di diffusione D (parte sinistra) e del raggio idrodinamico (parte destra) per VBP-maleimide-S-C8 acido (sopra) e VBP-maleimide-S-C12 acido (sotto). sono stati tracciati con le stesse modalità di quelli riportati in Figura 27. Andamento del coefficiente di diffusione D (parte sinistra) e del raggio idrodinamico (parte destra) per VBP-maleimide-antracene acido (sopra) e VBP-maleimide-pentacene acido (sotto).. In questi due casi si osserva un andamento decrescente del coefficiente di diffusione all'aumentare della concentrazione sia per il tensioattivo più corto che per il più lungo. In particolare quest'ultimo mostra variazioni delle dimensioni degli aggregati che sono in accordo con i valori di CMC1 e CMC2, mostrando per concentrazioni nell'intervallo 1-3 mM aggregati di dimensioni di circa 10 nm di diametro che poi crescono con l'aumentare della concentrazione probabilmente cambiando anche la morfologia degli aggregati stessi. Le stesse considerazioni vengono applicate al tensioattivo più corto solamente con valori di dimensione degli aggregati molto minori. Inoltre questo minore allineamento fra i valori di CMC e le variazioni delle dimensioni degli aggregati è probabilmente legato alla minore tendenza all'aggregazione di questo tensioattivo ed al fatto che lo scambio tra monomero ed aggregato risulta, per questo tipo di sistemi, veloce sulla scala delle frequenze dell'NMR e più spostato a sinistra. In sostanza i dati ricavati risultano la media pesata tra monomero ed aggregati in soluzione e tali misure descrivono tanto meglio l'aggregato quanto più questo si forma con facilità (CMC più bassa).

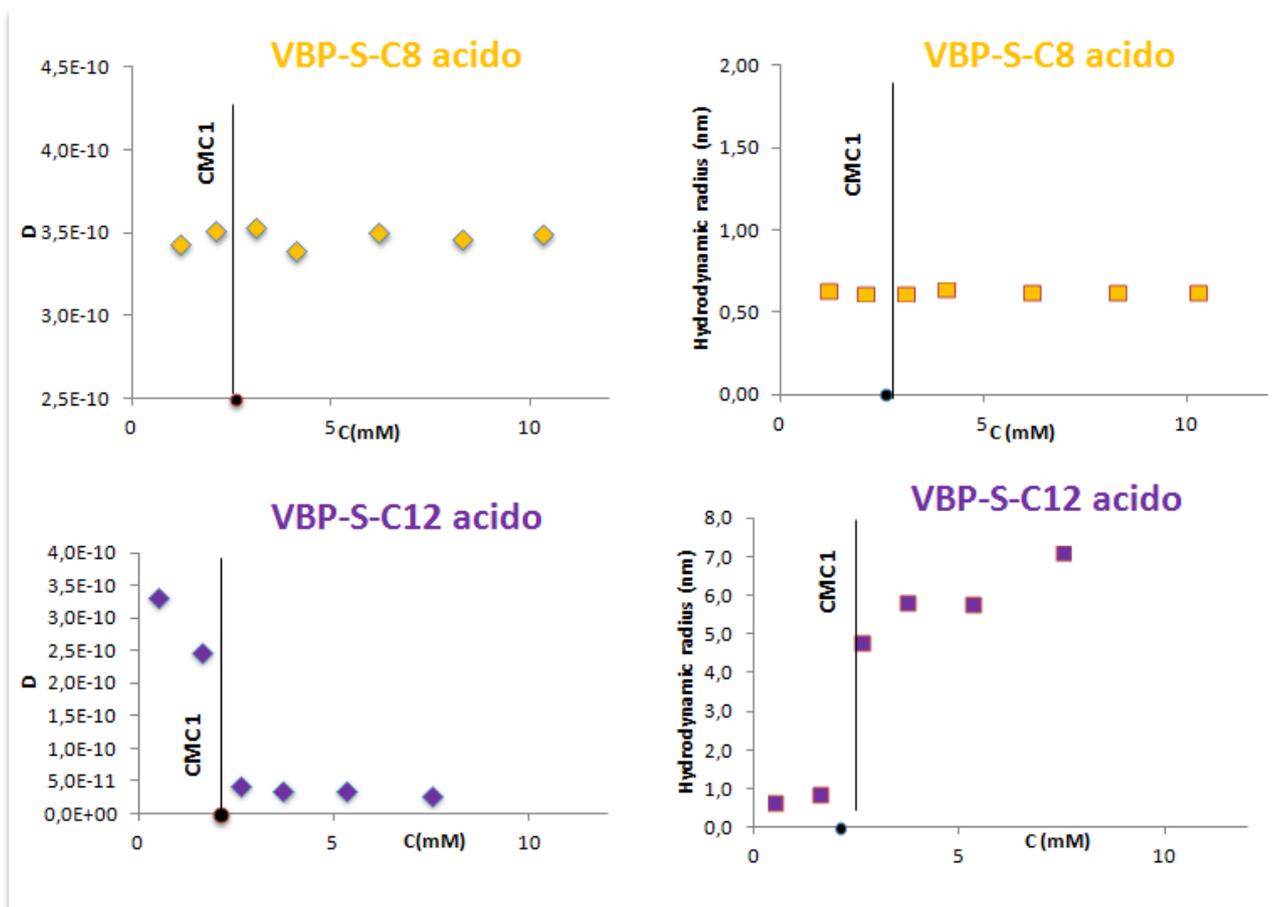


Figura 29. Andamento del coefficiente di diffusione D (parte sinistra) e del raggio idrodinamico (parte destra) per VBP - S-C8 acido (sopra) e VBP-S-C12 acido (sotto).

Anche nel caso di VBP-12S e VBP-8S si osserva per il primo una forte aggregazione e netta variazione delle dimensioni degli aggregati in soluzione in corrispondenza della CMC, oltre la quale gli aggregati hanno dimensione attorno ai 10 nm. Per quanto riguarda l'analogo più corto anche in questo caso le dimensioni delle particelle risultano verosimilmente sottostimate per questioni legate allo scambio veloce ed alla minore propensione all'aggregazione.

Visto quindi che tale molecola presenta una CMC ben definita e, visto che gli esperimenti DOSY provano che tale CMC ha un valore di 2.1 mM, questa è stata presa come prototipo per le prove di catalisi micellare.

4. CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi ha avuto come oggetto la sintesi di nuovi tensioattivi a base bisfosfonato e lo studio della loro aggregazione in soluzione acquosa. Inoltre, nella fase finale sono stati fatti degli studi preliminari di catalisi micellare.

I risultati ottenuti possono essere riassunti come segue.

Inizialmente sono state sintetizzate diverse classi di tensioattivi aventi come testa polare gli acidi bisfosfonici, mai investigati prima d'ora. Questi tensioattivi possono essere classificati in base alla struttura e alla reazione necessaria per sintetizzarli. Sono state studiate infatti tre tipologie diverse di reazioni:

- a) La reazione di cicloaddizione di Diels-Alder fra VBP-maleimide e antracene o pentacene ha portato, dopo la deprotezione dei gruppi tetraetil esterei, alla sintesi di tensioattivi che presentano una coda apolare aromatica rigida.
- b) La reazione di addizione di Micheal sia fra VBP-maleimide e tioli e sia fra VBP e tioli ha portato, dopo la deprotezione dei gruppi tetraetil esterei, alla sintesi di tensioattivi che presentano una coda apolare alifatica lineare. La stessa reazione fra VBP-maleimide o VBP con ammine o alcoli non avviene a cause dell'accentuato carattere nucleofilo delle prime e dello scarso carattere nucleofilo dei secondi.
- c) Le reazioni di addizione 1,3 dipolare fra il doppio legame eterociclico di VBP-maleimide e azidi organiche ha portato alla sintesi, dopo la deprotezione dei gruppi tetraetil esterei, a una molecola dalle probabili proprietà tensioattive che sarà oggetto di indagini future.

Successivamente sono state studiate le proprietà di aggregazione dei tensioattivi in soluzione acquosa. Sono stati effettuati dapprima dei calcoli empirici per determinare la forma geometrica delle micelle attraverso il *packing parameter* e successivamente, grazie all'utilizzo della spettroscopia NMR sono stati calcolati approssimativamente la concentrazione micellare critica e le dimensioni degli aggregati micellari. La concentrazione micellare critica è stata determinata seguendo le variazioni dei segnali al ^{31}P NMR mentre le dimensioni degli aggregati, che risultano di una decina di nm, sono state investigate attraverso esperimenti di diffusione (DOSY), sempre all' NMR.

Indagini future appureranno l'effettivo vantaggio di tali tensioattivi nel campo della catalisi micellare (reazioni di acilazione, condensazione e formazione legami C-C) oltre a permetterne l'utilizzo per la funzionalizzazione di nanoparticelle di ossidi (ZrO_2).

5. PARTE SPERIMENTALE

5.2 Strumentazioni

Spettroscopia NMR.

Gli spettri ^1H -NMR, ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR sono stati eseguiti a 298°K utilizzando uno spettrometro Bruker Avance operante rispettivamente a 400, 162 e 100 MHz. I segnali ^1H -NMR e ^{13}C NMR sono riferiti a TMS, mentre i segnali ^{31}P -NMR sono riferiti all' acido fosforico (85%).

Gas cromatografia-spettrometria di massa.

Le analisi di spettrometria di massa, eseguite utilizzando un gas cromatografo Trace GC 2000 accoppiato ad uno spettrometro di massa a quadrupolo Trace MS di Thermo Finning in modalità *Full Scan*. Le condizioni operative adottate sono riportate in Tabella 5.

Condizioni operative gascromatografo/spettrometro di massa	
Colonna capillare	HP5-MS 30m, 0.25 mm x 0,25 μm
Temperatura forno iniziale, °C	80 per 5 minuti
Rampa, °C/minute	30
Temperatura finale, °C	280 per 30 minuti
Temperatura iniettore (split), °C	280
Flusso, mL/minute	0,8
Volume iniettato di estratto, μL	0.8-1
Solvent delay, minuti	4
Mass range, amu	35-500
Detector voltage, V	350
Temperatura interfaccia, °C	280
Temperatura sorgente, °C	200

Tabella 5. Condizioni operative gascromatografo/spettrometro di massa

ESI / Orbitrap

La caratterizzazione degli analiti è stata effettuata attraverso la determinazione della massa esatta delle molecole sintetizzate utilizzando lo spettrometro di massa ad alta risoluzione LTQ ORBITRAP XL, Thermo Scientific, Breme (Germany). Tale spettrometro è equipaggiato con una sorgente ESI. Il campione è stato diluito ad una concentrazione approssimativa di circa 500 ppb con metanolo (Romil-UPS, ultra purity solvent) per HPLC-MS (Cambridge, UK) per HPLC-MS.

L'analisi è stata effettuata utilizzando la sorgente a temperatura ambiente.

Le condizioni strumentali prevedono una ionizzazione per infusione diretta con flusso di 5 μ l/min.

Per ogni analita è stato osservato lo spettro ottenuto sia in polarità positiva sia in polarità negativa.

Il *range* di massa dello strumento va da 50 a 2000 Da ed è stato impiegato ad una risoluzione di 100000.

La calibrazione dello strumento è stata effettuata subito prima delle analisi per assicurarsi la miglior accuratezza di massa. Oltre all'accuratezza di massa è stato valutato anche il *cluster* isotopico. Il *cluster* isotopico della molecola sintetizzata, osservato nello spettro di massa ottenuto sperimentalmente (figura a) è stato confrontato con lo spettro di massa teorico generato dal software Xcalibur 2.1, Thermo Scientific, relativo alla formula bruta della molecola desiderata (figura b).

SEM

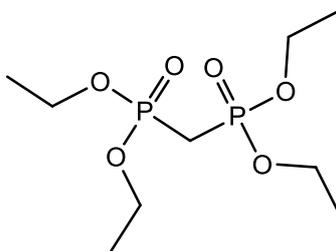
Le analisi SEM sono state effettuate sotto la supervisione della Prof. Patrizia Canton, con un microscopio con sorgente ad emissione di campione Zeiss-Sigma VP (FEG-SEM, con risoluzione massima pari a 3 nm).

Le analisi SEM sono state eseguite, sia sulla polvere sia sulla soluzione lasciata ad asciugare per 24 ore, su un portacampione (stub), ricoperto con un nastro adesivo di tipo *carbon tape* sul quale è stato posto un frammento di silicio monocristallino per aumentare la conducibilità e evitare fenomeni di caricamento.

Una volta inserito il campione nello strumento, caso per caso, è stata selezionata la tensione ottimale al fine di avere la miglior risoluzione possibile senza impiegare eccessiva energia.

5.3 Caratterizzazioni e procedure sperimentali

Tetraetossi (metilen)bisfosfonato



(MBP)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica sono stati introdotti 120 mL di etanolo anidro al quale vengono aggiunti un po' alla volta 5.00 g di sodio metallico.

Successivamente vengono introdotti cautamente, goccia a goccia, 28 mL di dietilfosfito e il tutto è stato lasciato agitare per un'ora al termine della quale la reazione è stata concentrata a pressione ridotta; successivamente vengono aggiunti 7 mL di CH_2Cl_2 anidro. La reazione viene quindi lasciata in agitazione per 15 giorni, passati i quali, il grezzo viene ripreso con 30 mL di CH_2Cl_2 ed il *work-up* procede con tre lavaggi da 50 mL di *brine*.

La fase organica è quindi anidrificata, filtrata, concentrata e distillata a pressione ridotta tramite Kugelrohr (0.1 mmHg) per eliminare i sottoprodotti più leggeri e volatili.

Il MBP è stato quindi ottenuto puro con resa del **33%**.

È stata eseguita un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 del prodotto puro.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** 4.17 – 4.07 (m, 8H), 2.39 (t, $J = 21.0$ Hz, 1H), 2.39 (t, $J = 21.0$ Hz, 12H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** 19.38 (s) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** 62.60 – 62.49 (m), 25.36 (t, $J = 136.9$ Hz), 16.33 – 16.23 (m) ppm.

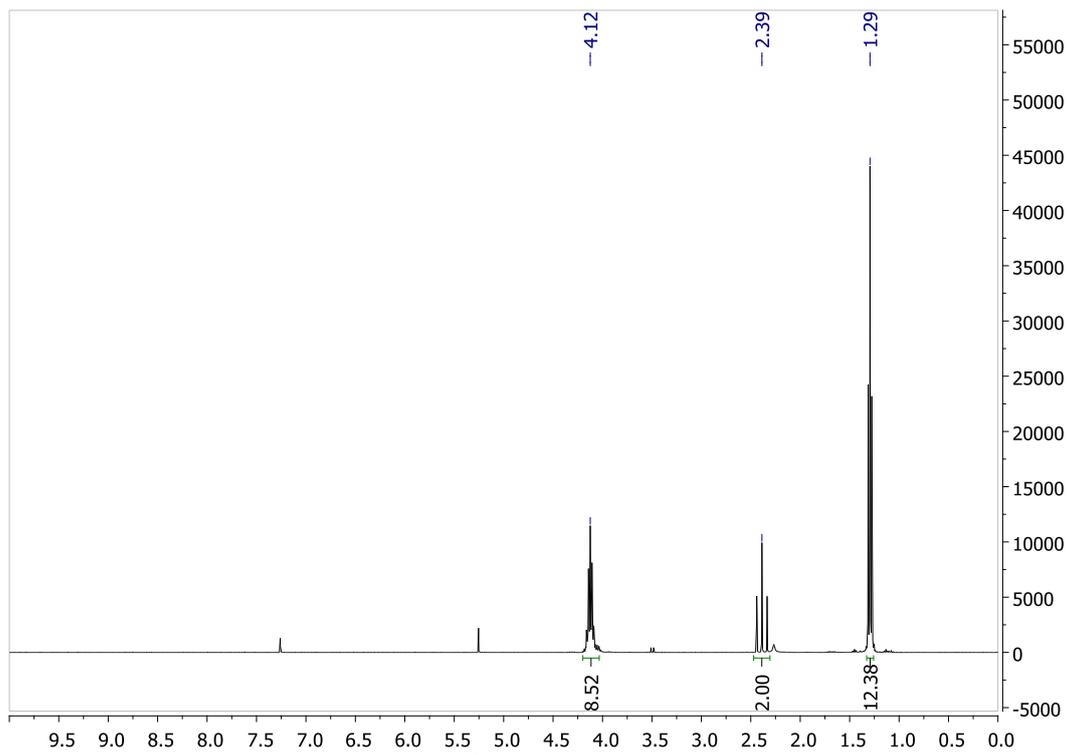


Figura 30. Spettro ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) di MBP.

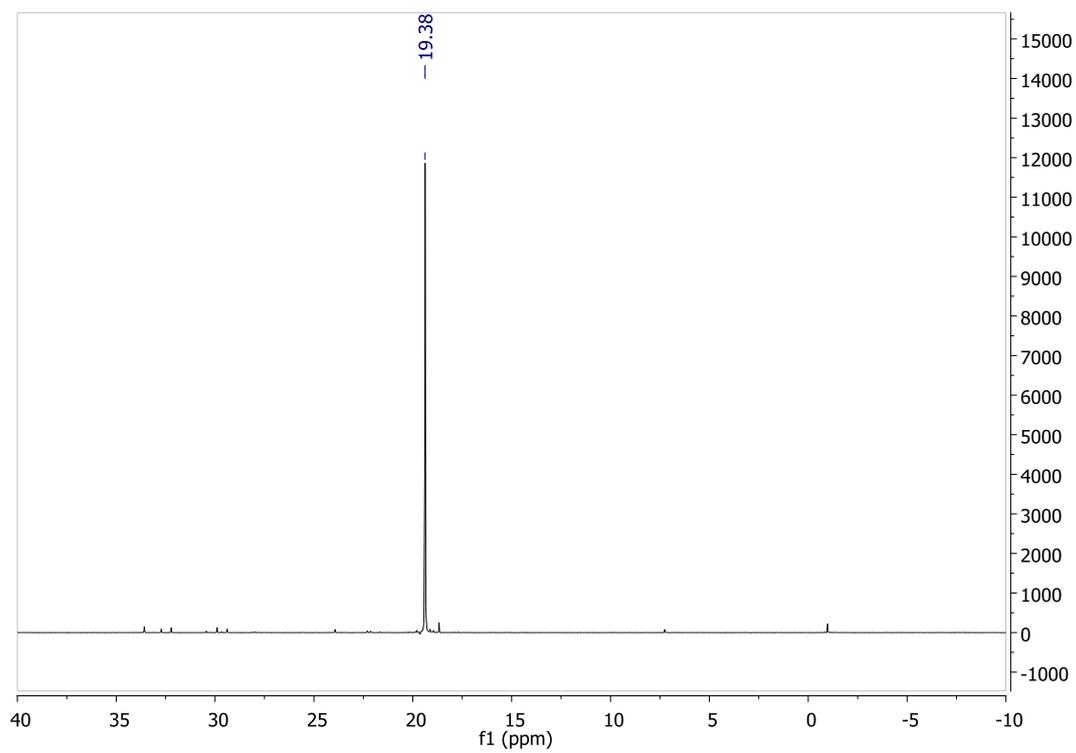


Figura 31. Spettro ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di MBP.

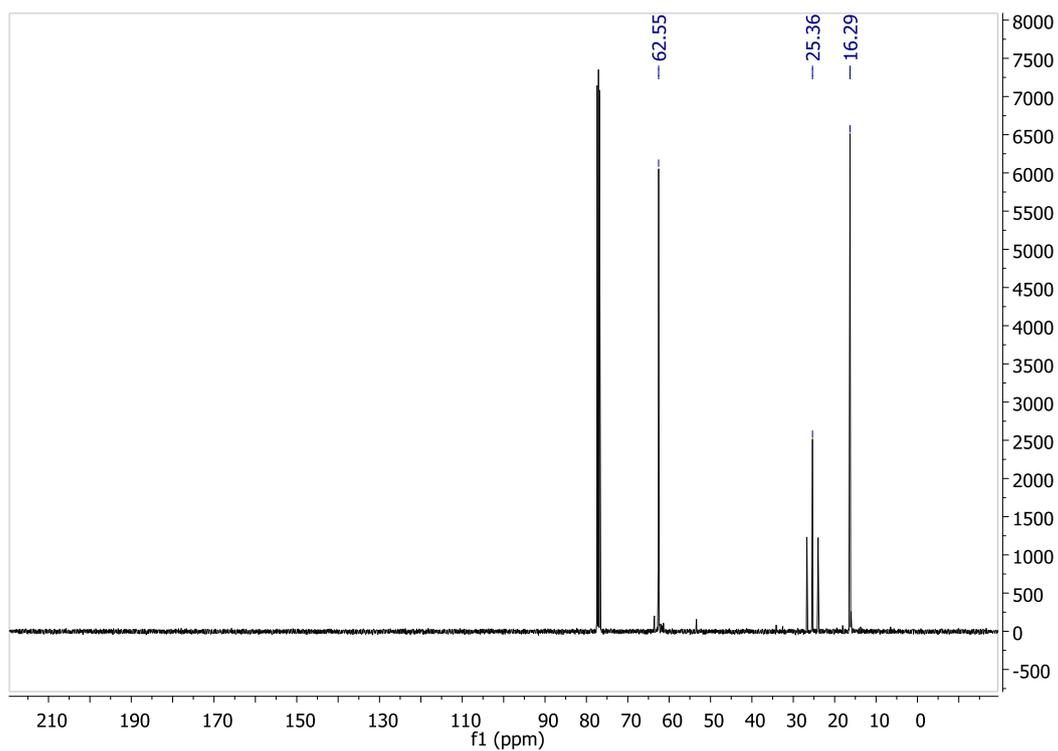
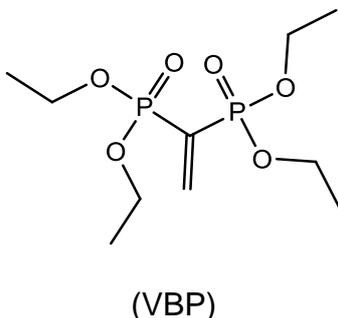


Figura 32. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di MBP.

Tetraetossi(viniliden)bisfosfonato



In un pallone dotato di ancorotta magnetica e refrigerante a bolle vengono introdotti 60 mL di metanolo, 3.18 g di paraformaldeide (106 mmol) e 2.2 mL (21 mmol) di dietilammina. Dopo aver riscaldato a 60° C la miscela fino a limpidezza, sono stati aggiunti goccia a goccia 5 mL (20 mmol, 1.16 g/mL, 5.8 g) di tetraetossi(metilen)bisfosfonato lasciando poi a riflusso per una notte. La miscela viene concentrata a pressione ridotta, ripresa con metanolo (30 mL), concentrata, infine ripresa con 30 mL di toluene e concentrata nuovamente.

L'intermedio ottenuto è diluito con 30 mL di toluene, addizionato di 15.2 mg (0.09 mmol) di acido p-toluensolfonico e posto a riflusso per una notte in presenza di trappola di Dean-Stark munita di setacci molecolari da 3 Å.

A fine reazione, la miscela è stata concentrata a pressione ridotta, ripresa con diclorometano e lavata due volte con acqua.

La fase organica viene anidrificata su Na₂SO₄ e concentrata ottenendo 5.46 g di tetraetossi(viniliden)bisfosfonato con una resa del **90%**.

È stata eseguita un'analisi ¹H, ³¹P e ¹³C NMR in CDCl₃ del prodotto puro.

- **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** 7.07 – 6.87 (m, 2H), 4.13 (m 8H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H) ppm.
- **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃):** 12.98 (s) ppm.
- **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** 149.17, 132.04 (t, *J* = 166.6 Hz), 62.66 (t, *J* = 2.8 Hz), 16.25 (t, *J* = 3.3 Hz) ppm.

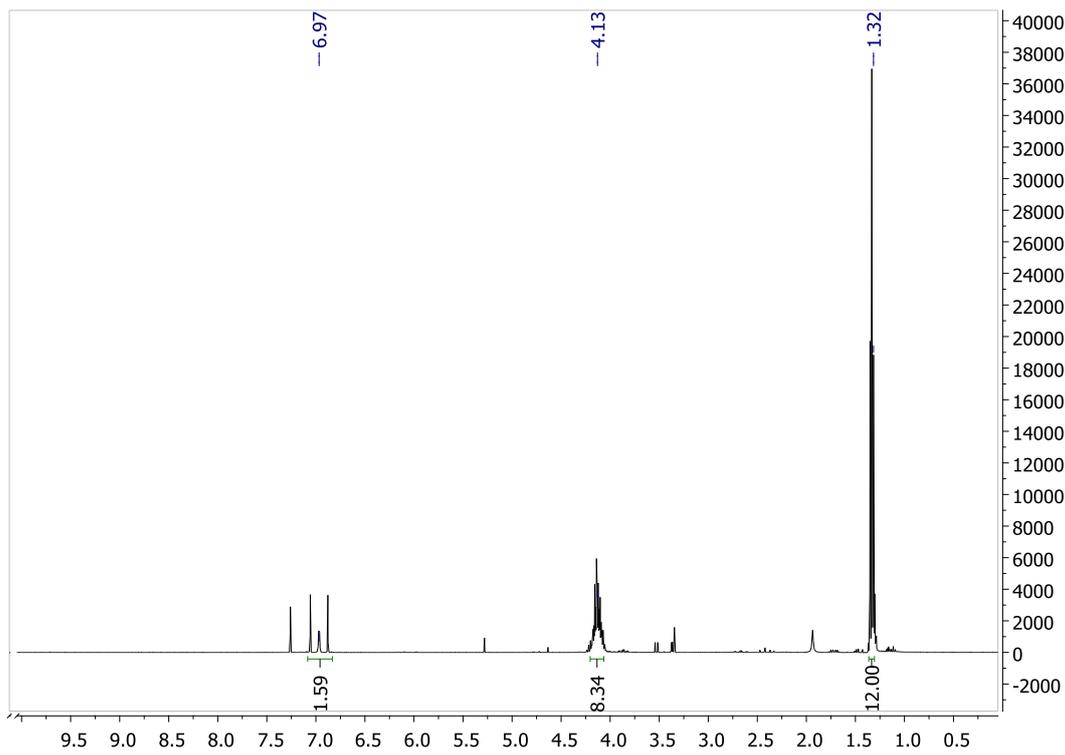


Figura 33. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) di VBP.

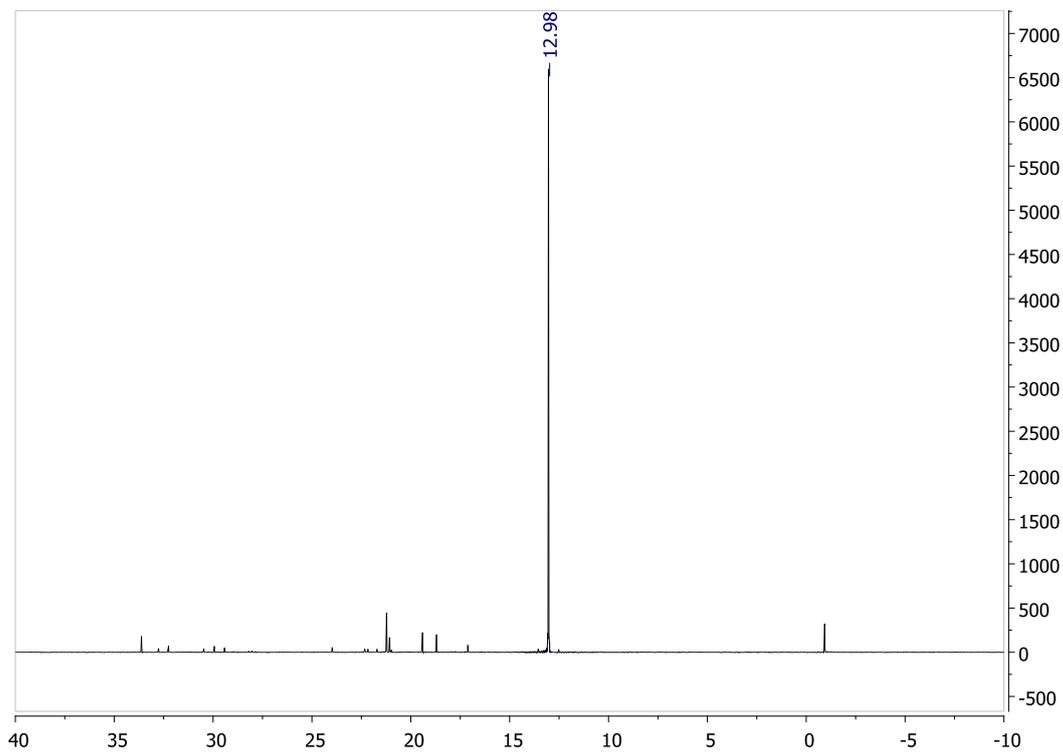


Figura 34. Spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP.

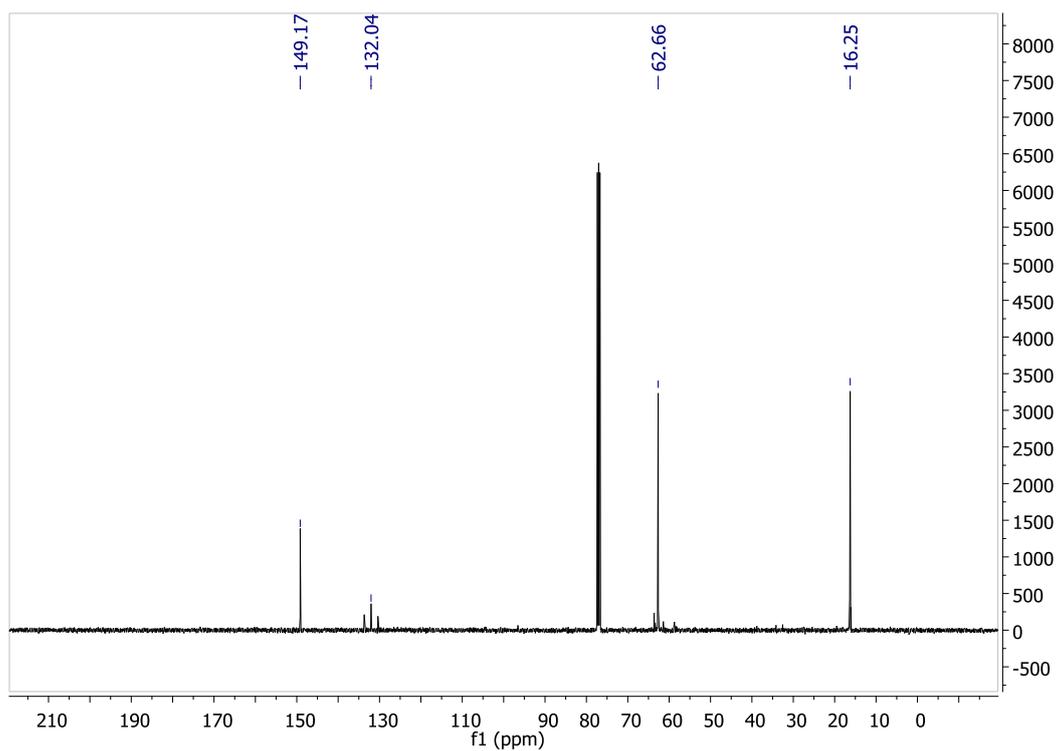
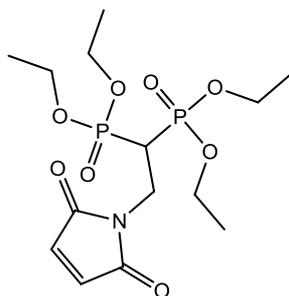


Figura 35. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP.

(Maleimide) *N*-etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-maleimide)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle sono stati sciolti in CHCl_3 1 eq di VBP, 1.1 eq di maleimide e 1.5 eq di NEt_3 . La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per una notte al termine delle quali il prodotto è viene concentrato a pressione ridotta e isolato con una resa del **95%**.

È stata eseguita un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 e GC/MS del prodotto puro.

- **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (s, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 8H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.13 (tt, $J = 22.9, 7.9$ Hz, 1H), 1.26 (td, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 12H) ppm.
- **^{31}P NMR** (162 MHz, CDCl_3): δ 19.53 (s) ppm.
- **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 170.10, 134.30, 63.24 – 62.61 (m), 34.56 (t, $J = 131.7$ Hz), 34.36 (t), 16.34 (m) ppm.

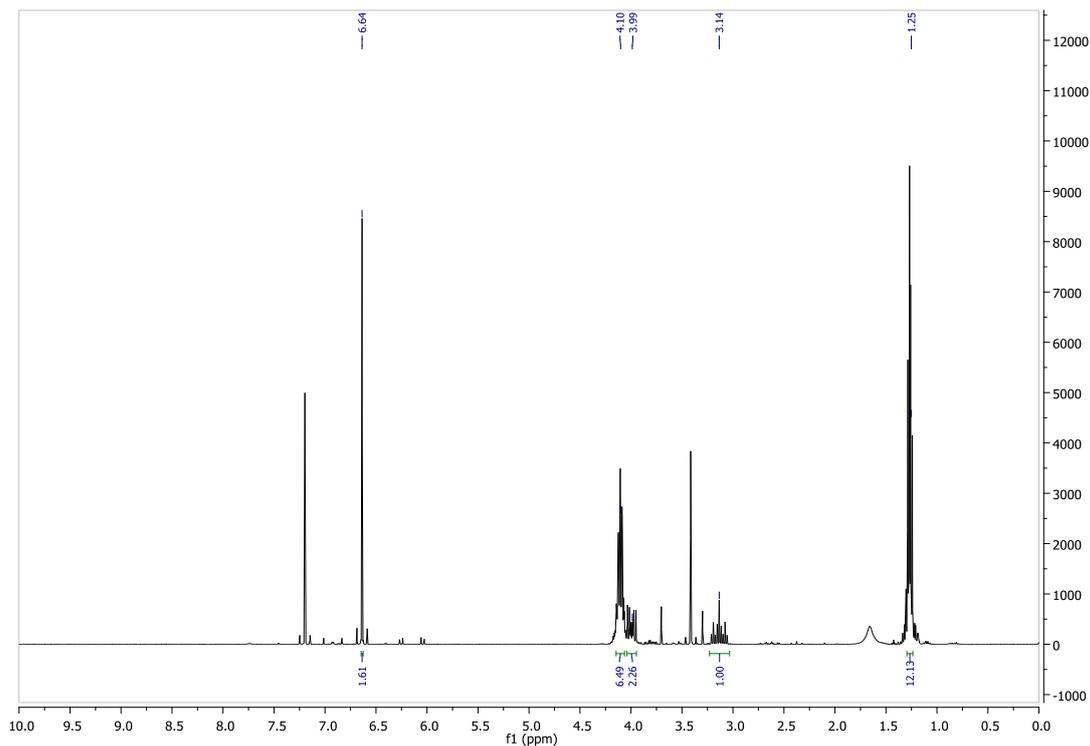


Figura 36. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide.

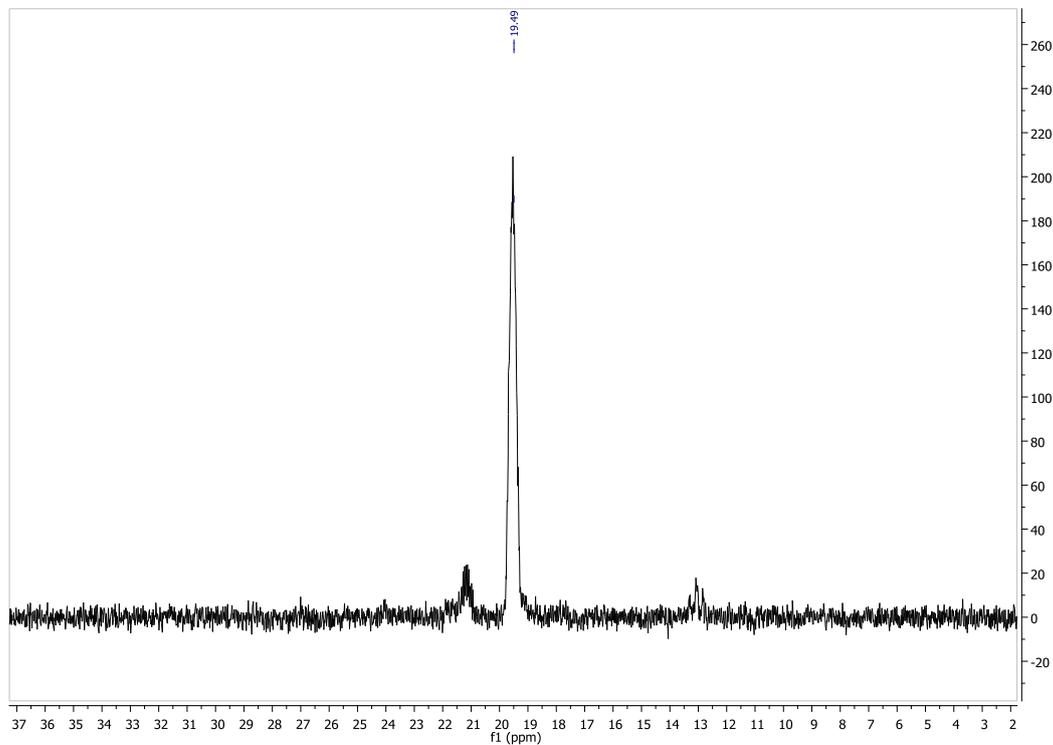


Figura 37. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide.

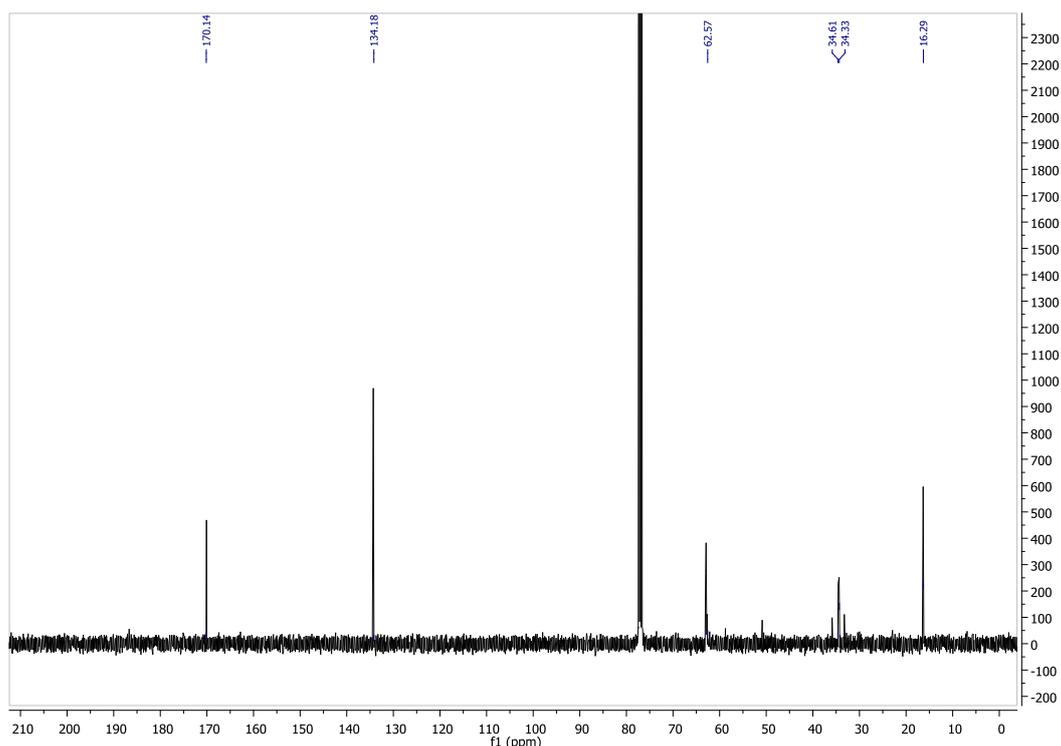


Figura 38. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide.

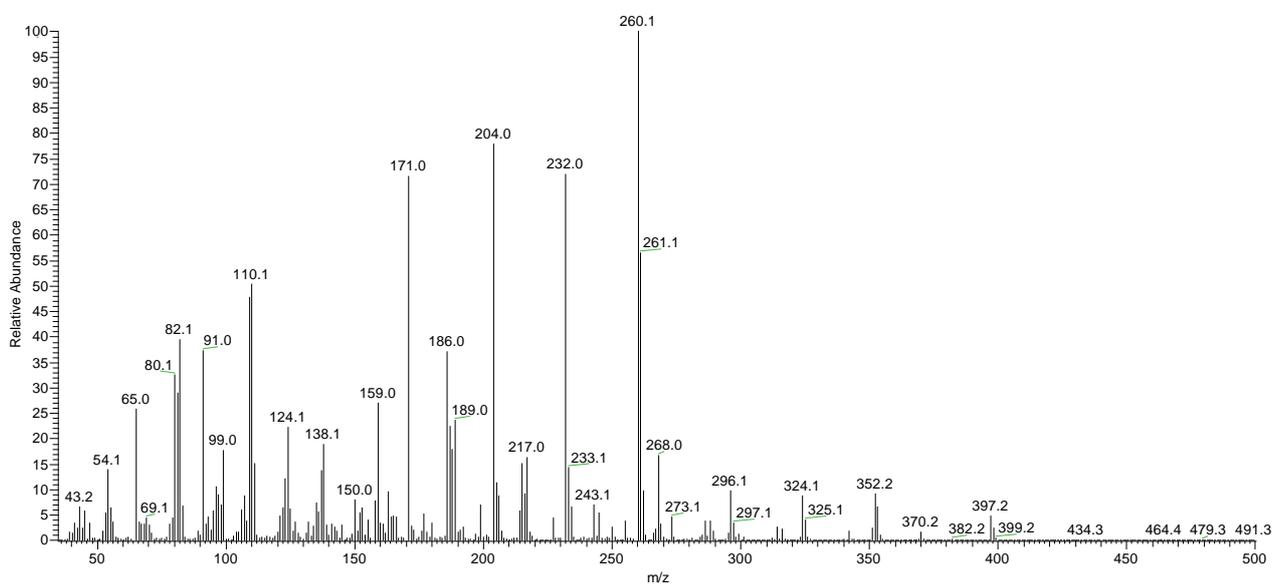
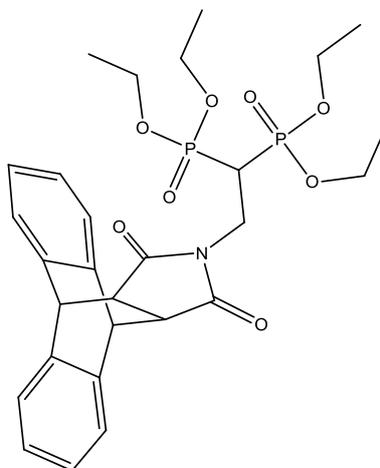


Figura 39. Spettro di massa di VBP-maleimide.

MS, m/z: 397.2 [M^+], 352.2 [$\text{M}^+ - \text{OEt}$], 260.1 [$\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OEt})_2$], 232 [$260 - (\text{CH}_2\text{CH}_3)$], 217 [$232 - (\text{O})$], 204 [$261 - (\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 171 [$261 - (\text{OEt})_2$].

Difenil biciclo [2.2.2] ottano (malimide) *N*-etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-maleimide-antracene)

In un pallone di reazione, dotato di ancorotta magnetica e refrigerante a bolle, sono stati sciolti in toluene 1 eq di VBP-maleimide e 1.1 eq di antracene. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 110° C a riflusso per 4 ore, in atmosfera inerte, al termine delle quali il prodotto è stato purificato tramite cromatografia su colonna con una resa del **70%**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 del prodotto puro.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 7.28 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 8H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 3.15 (s, , 2H), 3.01 (tt, $J = 22.8, 8.0$ Hz, 1H), 1.22 (td, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 12H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 19.41 (s) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 176.37, 141.47, 138.68, 126.93, 126.65, 124.83, 124.16, 62.91 – 62.72 (m), 47.01, 45.33, 34.59 (d, $J = 2.9$ Hz), 33.28 (t, $J = 134.6$ Hz), 16.30 (dd, $J = 7.1, 3.3$ Hz) ppm.

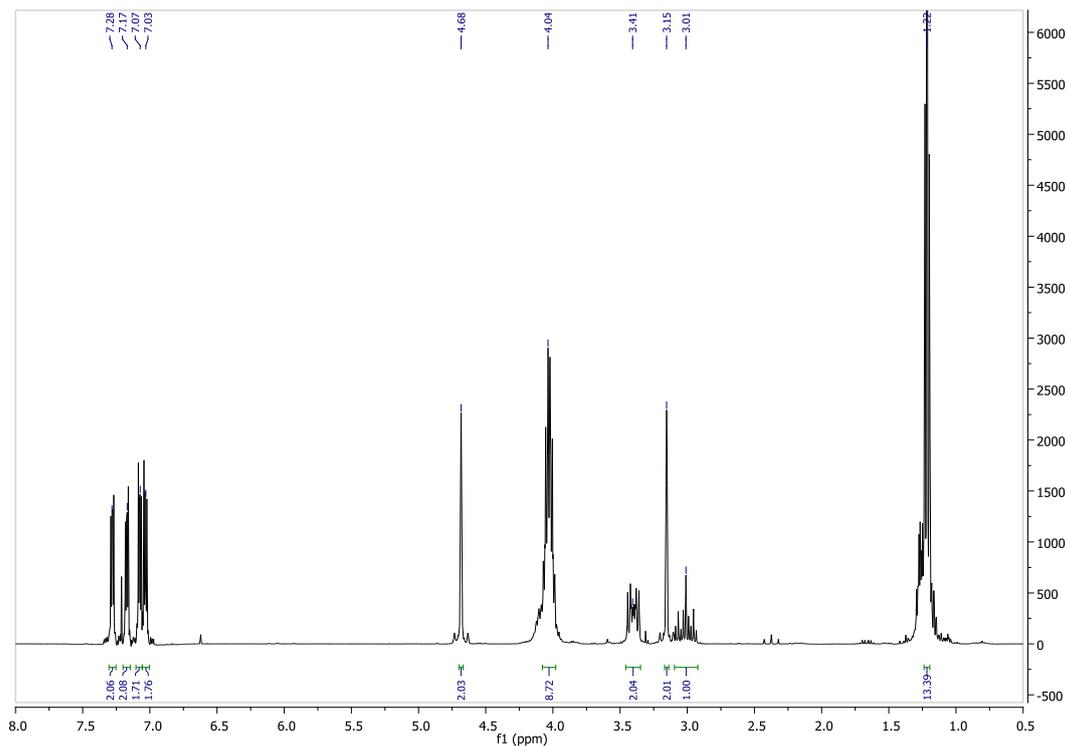


Figura 40. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-antracene.

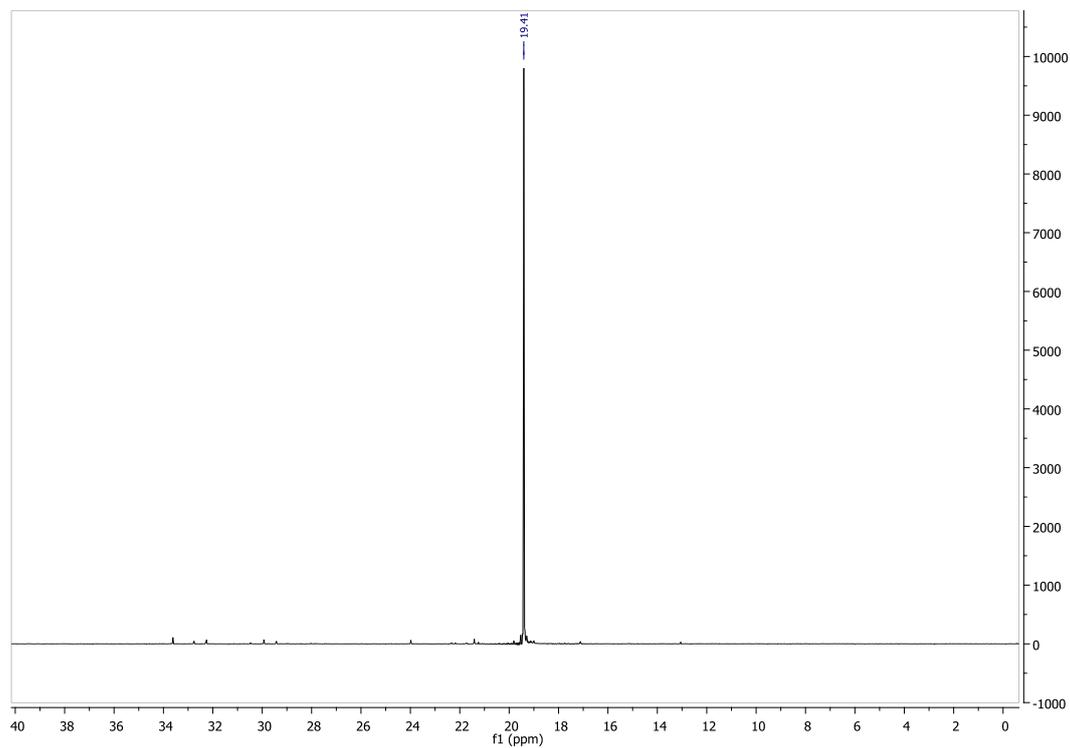


Figura 41. Spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-antracene.

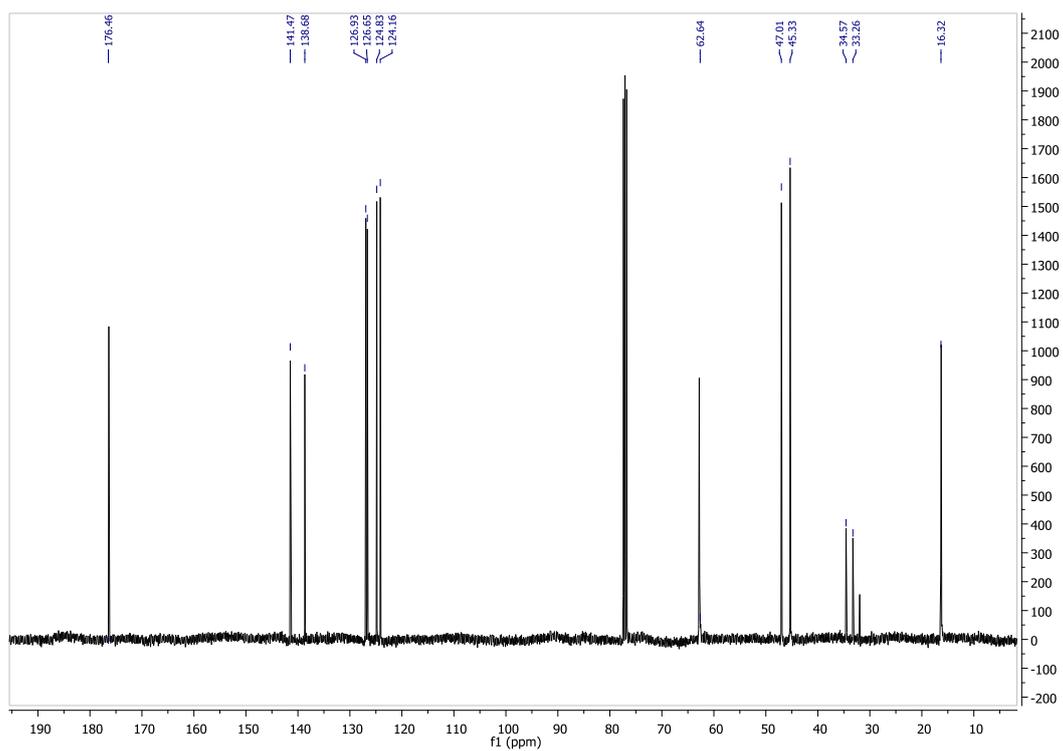
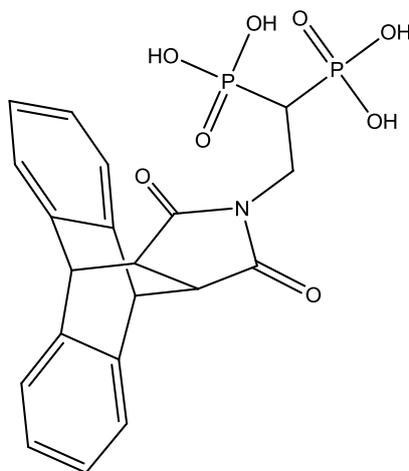


Figura 42. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-antracene.

Difenil biciclo [2.2.2] ottano (malimide) *N*-etan-acido bisfosfonico



(VBP-maleimide-antracene acido)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle è stato sciolto in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 1 eq della corrispondente molecola etil-protetta al quale sono stati aggiunti 12 eq di $(\text{CH}_3)_3\text{Si Br}$.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il prodotto è stato raffreddato a temperatura ambiente e posto in pompa da vuoto per eliminare il solvente. Si è quindi proceduto all'idrolisi aggiungendo al pallone di reazione metanolo non anidro. Una volta evaporato il solvente si è ottenuto il prodotto con una resa del **96%**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in D_2O dello stesso e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, D_2O)** δ : 7.34 (dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 5.4, 3.3$ Hz, 2H), 4.71 (s, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.53 (tt, $J = 22.0, 7.8$ Hz, 1H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, D_2O)** δ : 16.88 (s) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, D_2O)** δ : 179.39, 141.38, 138.83, 127.21, 126.90, 124.81, 124.39, 46.77, 44.74, 35.26 (t, $J = 122.8$ Hz), 34.93.

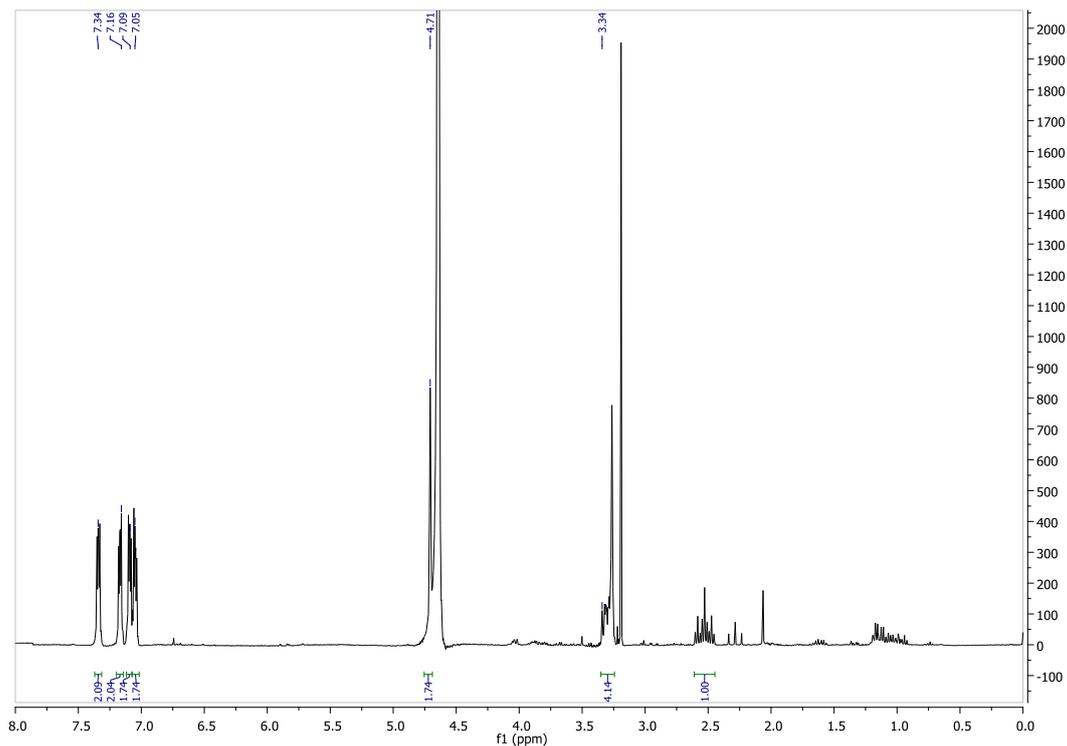


Figura 43. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-antracene acido.

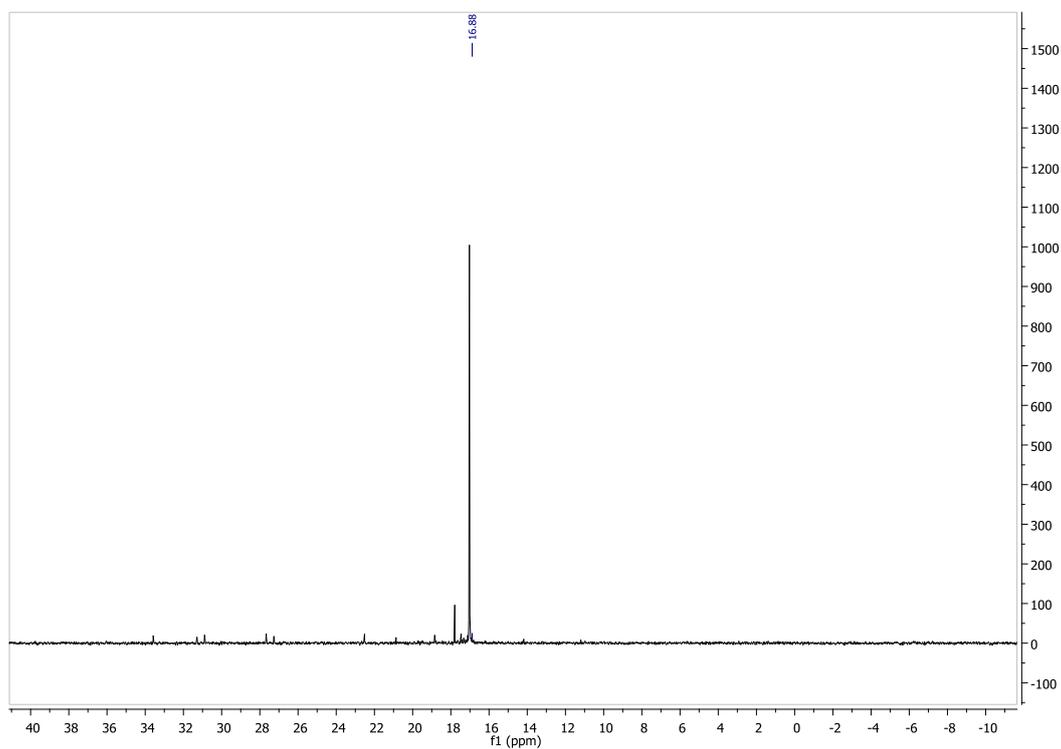


Figura 44. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-antracene acido.

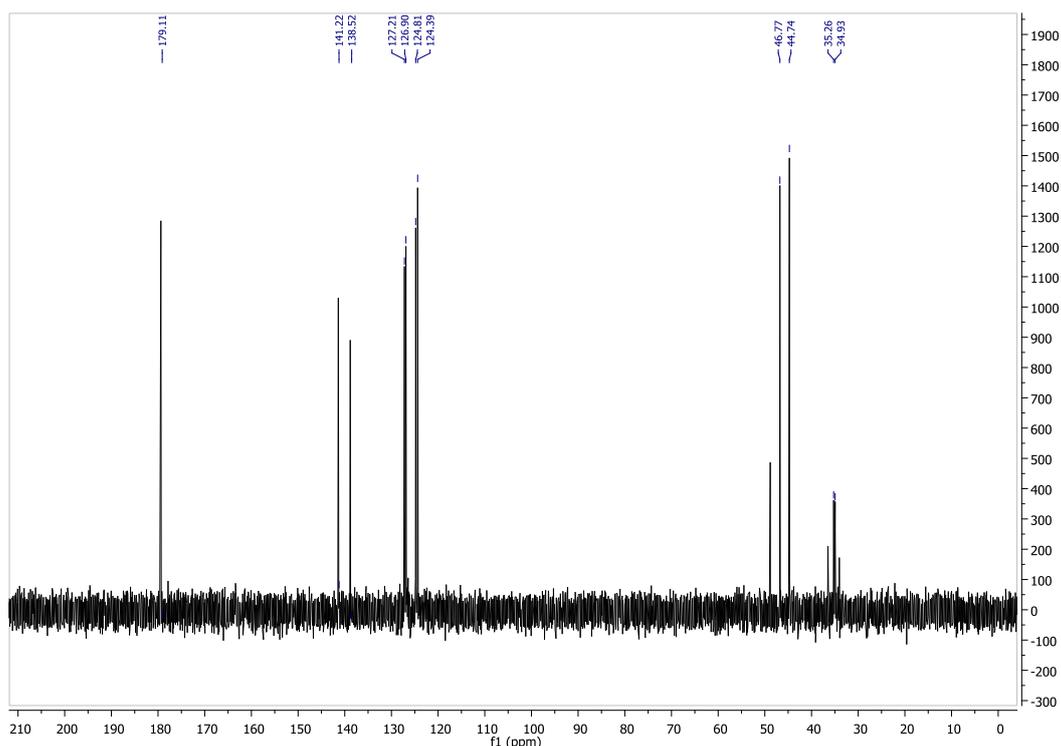


Figura 45. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-antracene acido.

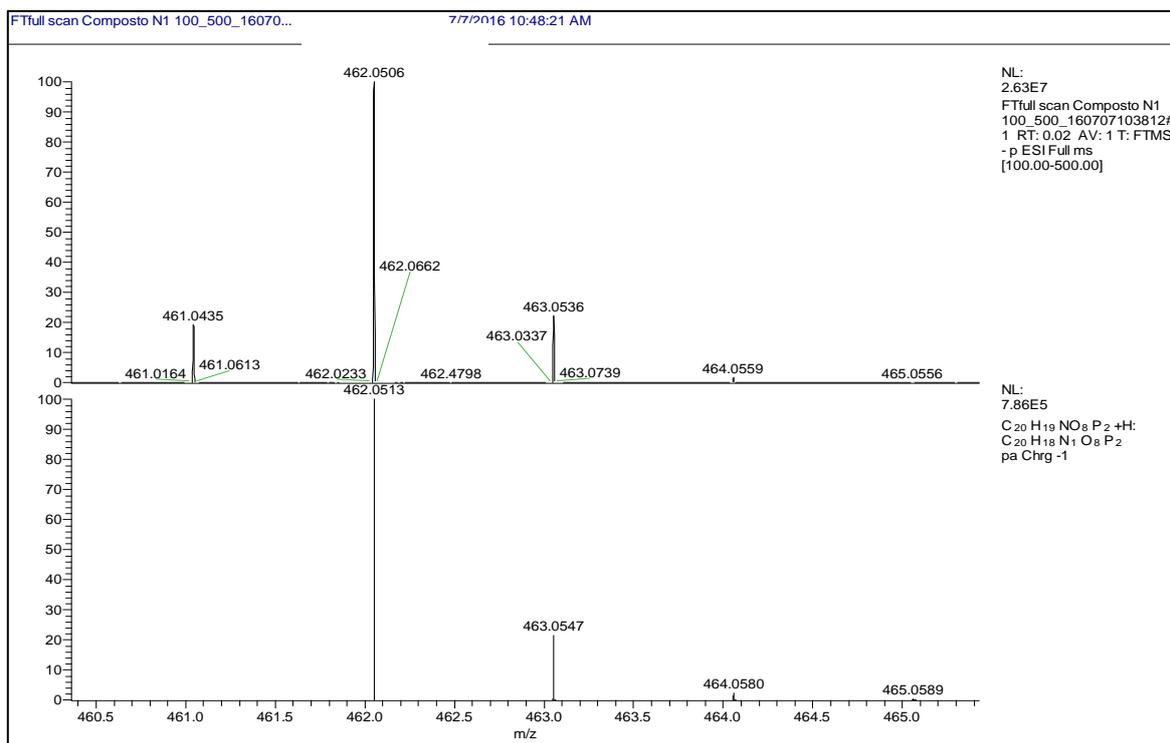
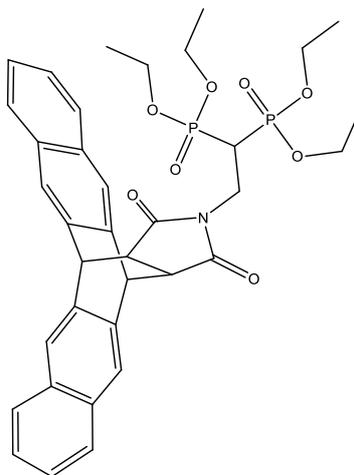


Figura 46. Spettro di massa di VBP-maleimide-antracene acido.

MS, m/z: 462.0506 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Accuratezza di massa: 1.08 ppm.

Dinaftil biciclo [2.2.2] ottano (malimide) *N*-etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-maleimide-pentacene)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica sono stati sciolti in toluene 1 eq di VBP-maleimide appena sintetizzata e 1.1 eq di pentacene. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 110° C a refluxo per una notte, in atmosfera inerte. Il prodotto, purificato tramite cromatografia su colonna, è stato quindi isolato con una resa del **50%**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 del prodotto puro.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 7.75 – 7.64 (m, 8H), 7.35 (m, 4H), 4.91 (s, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.09 – 3.91 (m, 8H), 3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.99 (tt, $J = 22.8, 8.0$ Hz, 1H), 1.19 (td, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 2H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 19.41 (s, 2P) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** 176.36, 138.58, 135.86, 132.55, 132.53, 127.81, 127.70, 126.08, 125.97, 123.65, 122.75, 63.02 – 62.46 (m), 46.90, 45.10, 34.75 (t, $J = 2.8$ Hz), 33.25 (t, $J = 131.7$ Hz), 16.30 (m) ppm.

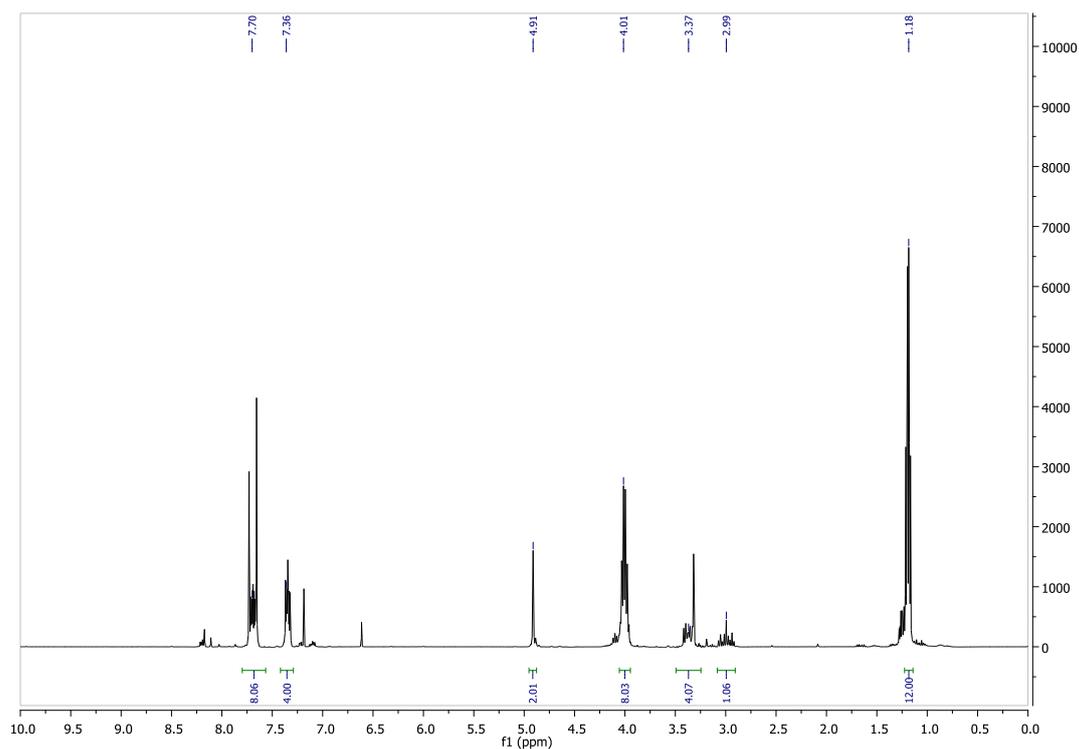


Figura 47. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-pentacene.

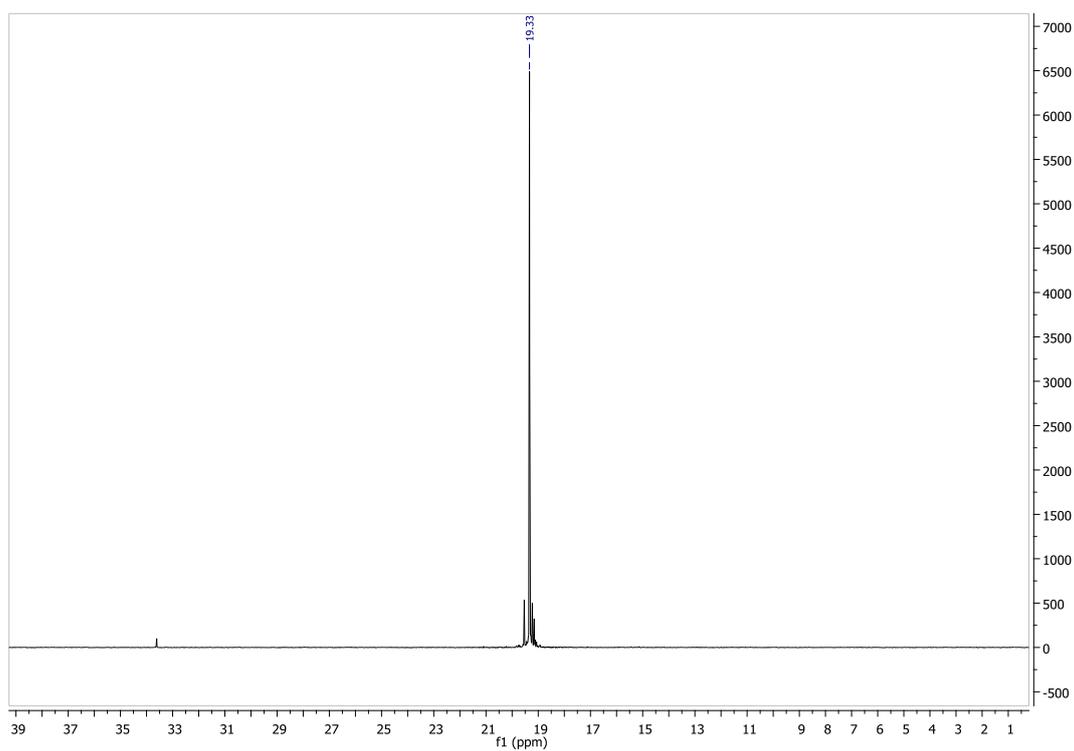


Figura 48. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-pentacene.

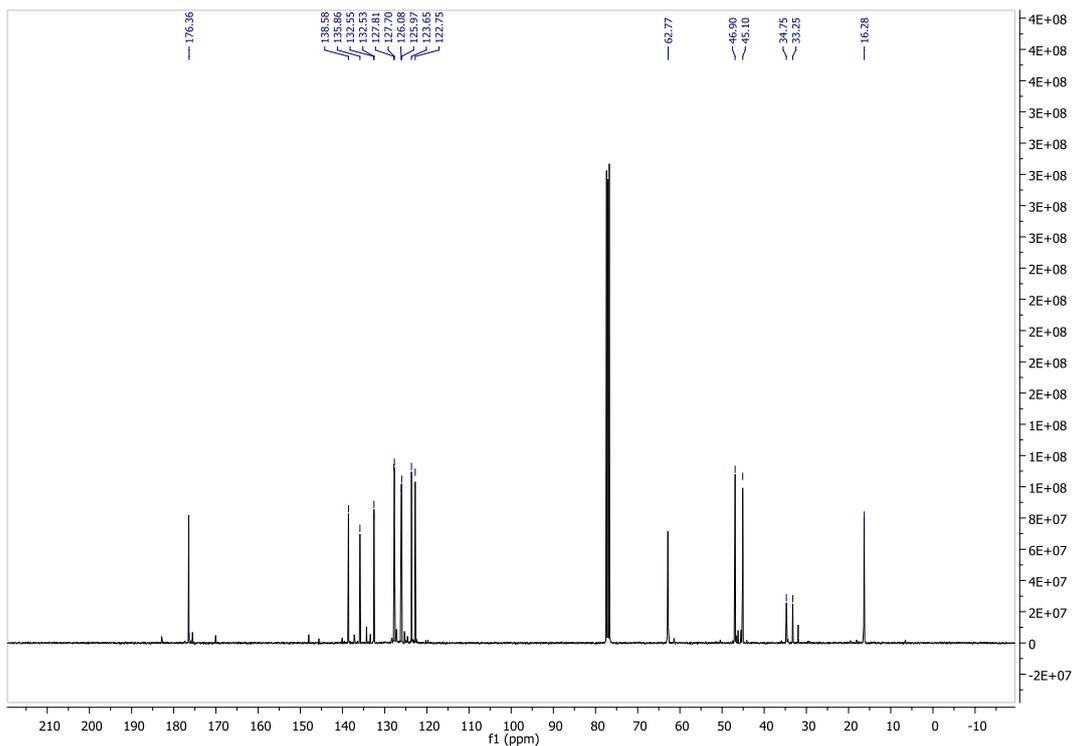
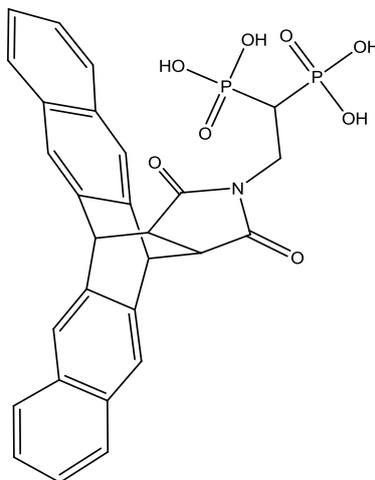


Figura 49. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-pentacene.

Dinaftil biciclo [2.2.2] ottano (malimide) *N*-etan-acido bisfosfonico



(VBP-maleimide-pentacene acido)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle sono stati sciolti in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 1 eq della corrispondente molecola etil-protetta al quale sono stati aggiunti 12 eq di $(\text{CH}_3)_3\text{Si Br}$.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il prodotto è stato raffreddato a temperatura ambiente e posto in pompa da vuoto per eliminare il solvente. È stato quindi aggiunto MeOH non anidro per procedere all'idrolisi e ottenere il corrispondente acido bis-fosfonico con una resa del **78%**, dopo evaporazione del solvente.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H e ^{31}P NMR in D_2O del prodotto puro e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, D_2O):** δ 7.79 (m, 4H), 7.75 (s, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.47 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.32 – 3.18 (m, 2H), 2.52 (tt, $J = 21.9, 8.2$ Hz, 1H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, D_2O):** δ 16.23 (s, 2P) ppm.

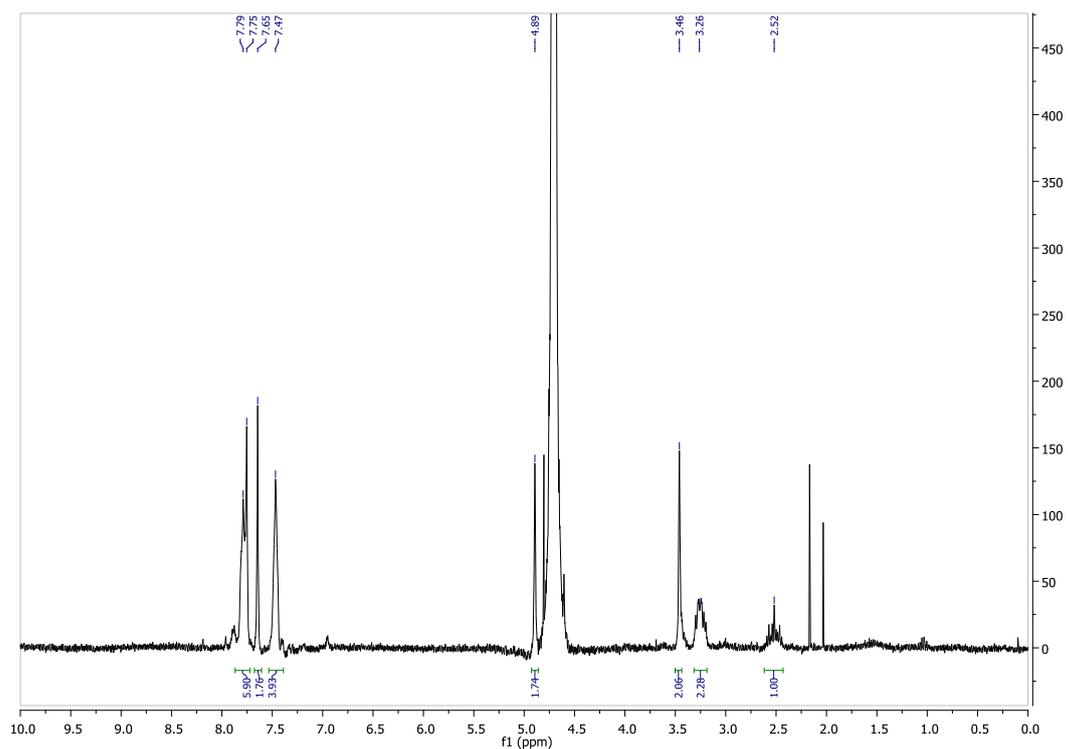


Figura 50. Spettro ^1H -NMR (400 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-pentacene acido.

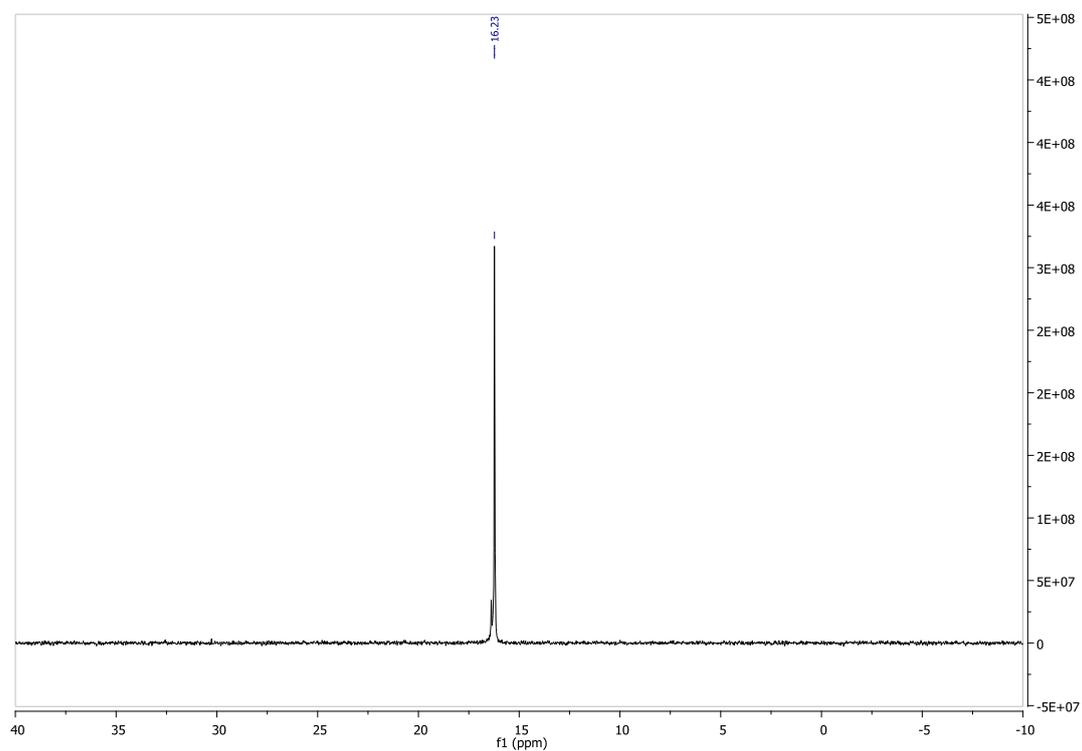


Figura 51. Spettro ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-pentacene acido.

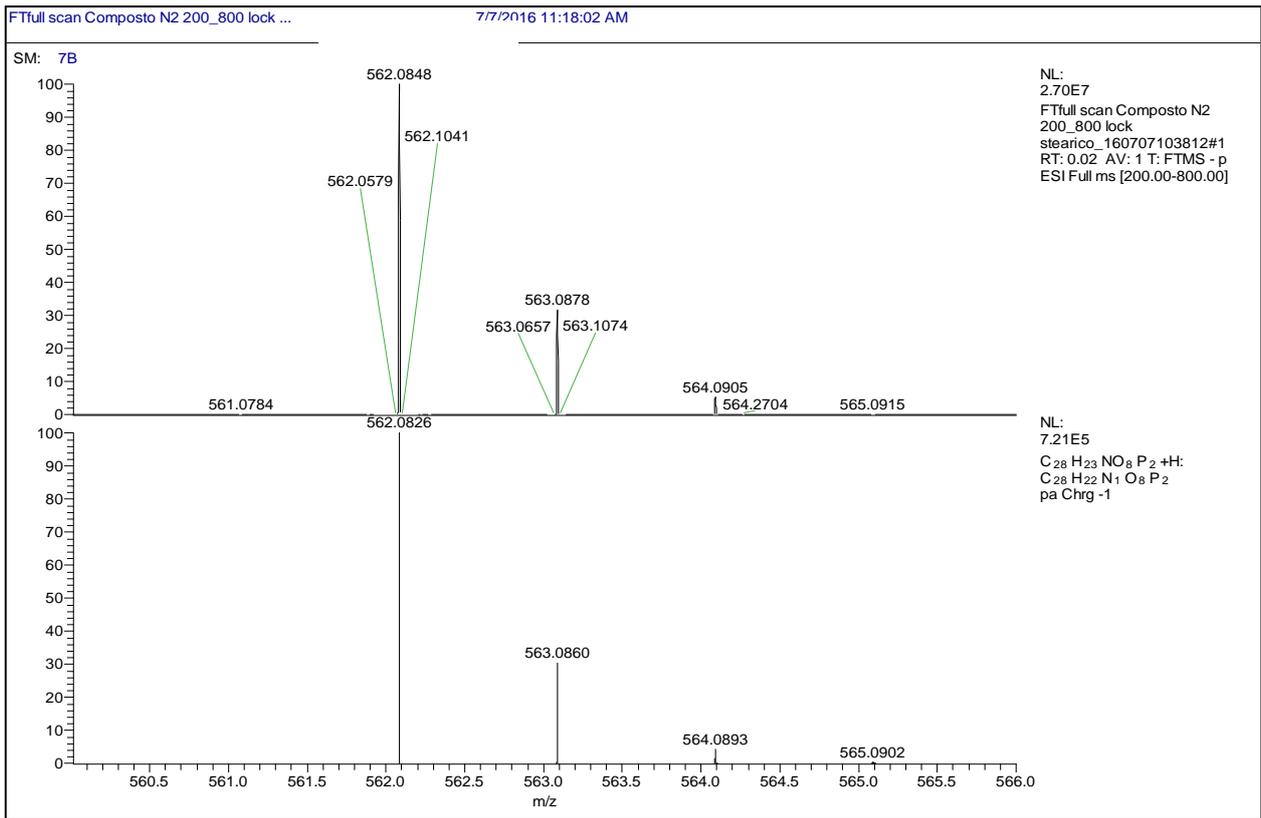
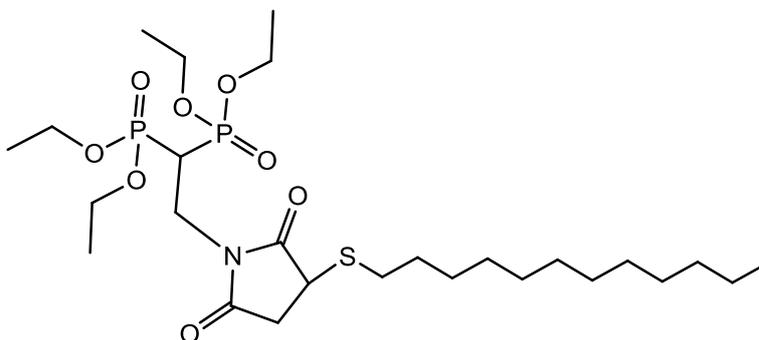


Figura 52. Spettro di massa di VBP-maleimide-pentacene acido.

MS, m/z: 562.0848 [M-H]⁻

Accuratezza di massa: 3.91 ppm

(Maleimide, 3-tiododecan) N-etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-maleimide-S-C12)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica sono stati sciolti in CHCl_3 1 eq di VBP-maleimide e 1 di 1-dodecantiolo insieme ad una quantità catalitica di NEt_3 (0.2 eq). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per quattro ore al termine delle quali NEt_3 e il solvente vengono evaporati a pressione ridotta.

Il prodotto di reazione viene isolato con resa del **95%** e caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.25 – 4.11 (m, 8H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.28 (tt, $J = 22.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 18.5, 9.2$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 12.4, 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J = 12.3, 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 18.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.35 (td, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 12H), 1.26 (s, $J = 27.3$ Hz, 18H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 19.40 (d, $J = 7.9$ Hz), 19.31 (d, $J = 7.7$ Hz) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 176.59, 174.93, 63.44, 39.81, 36.74, 35.72, 34.48, 33.59, 32.33, 30.06, 30.04, 29.99, 29.91, 29.76, 29.51, 29.23, 28.81, 25.07, 23.10, 16.76 (d, $J = 4.9$ Hz), 14.53 ppm.

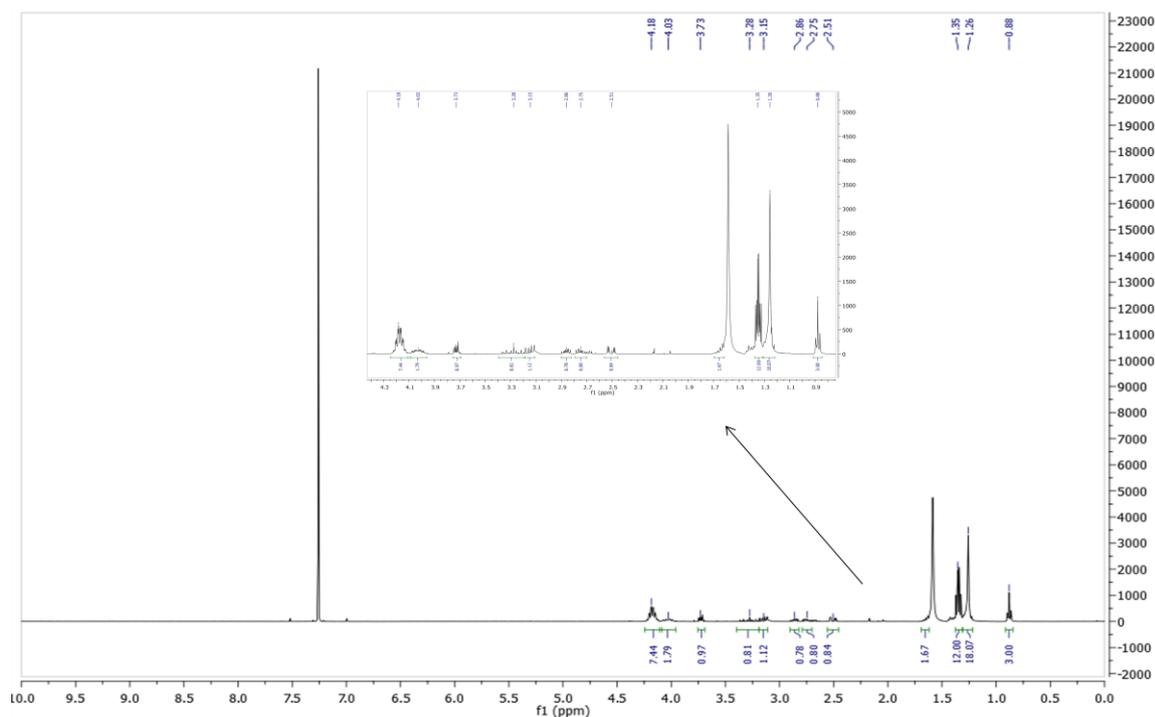


Figura 53. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3Cl) di VBP-maleimide-S-C12.

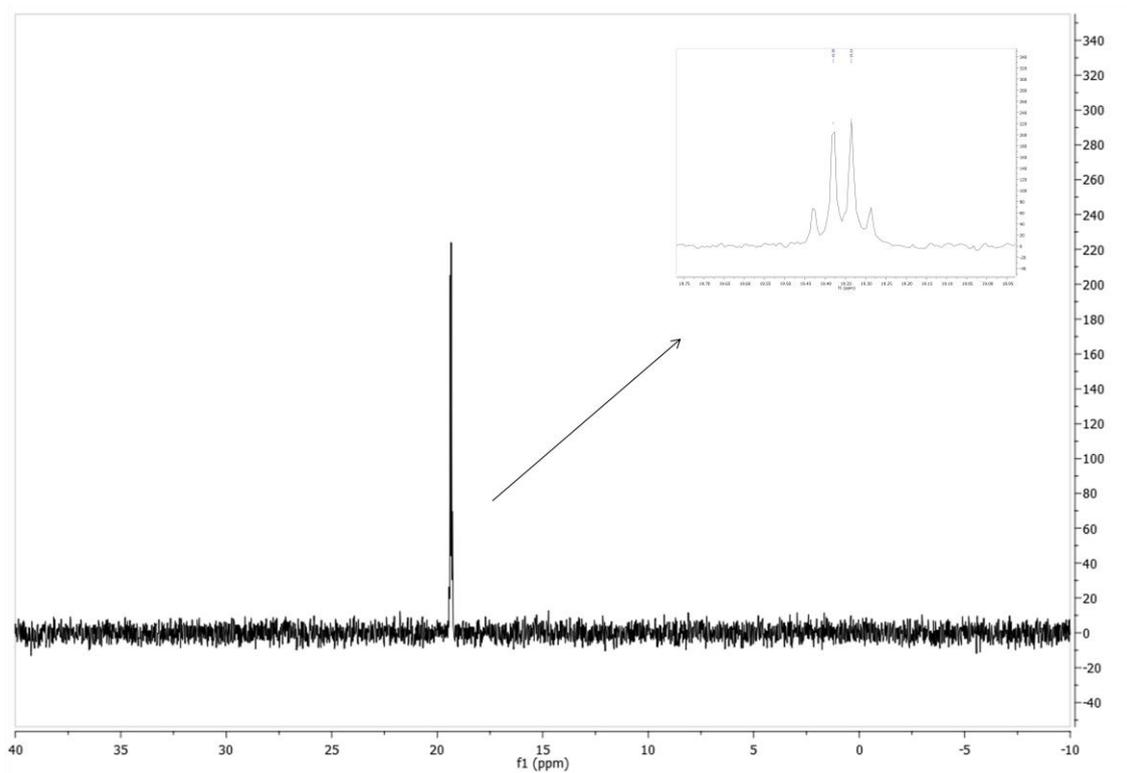


Figura 54. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-S-C12.

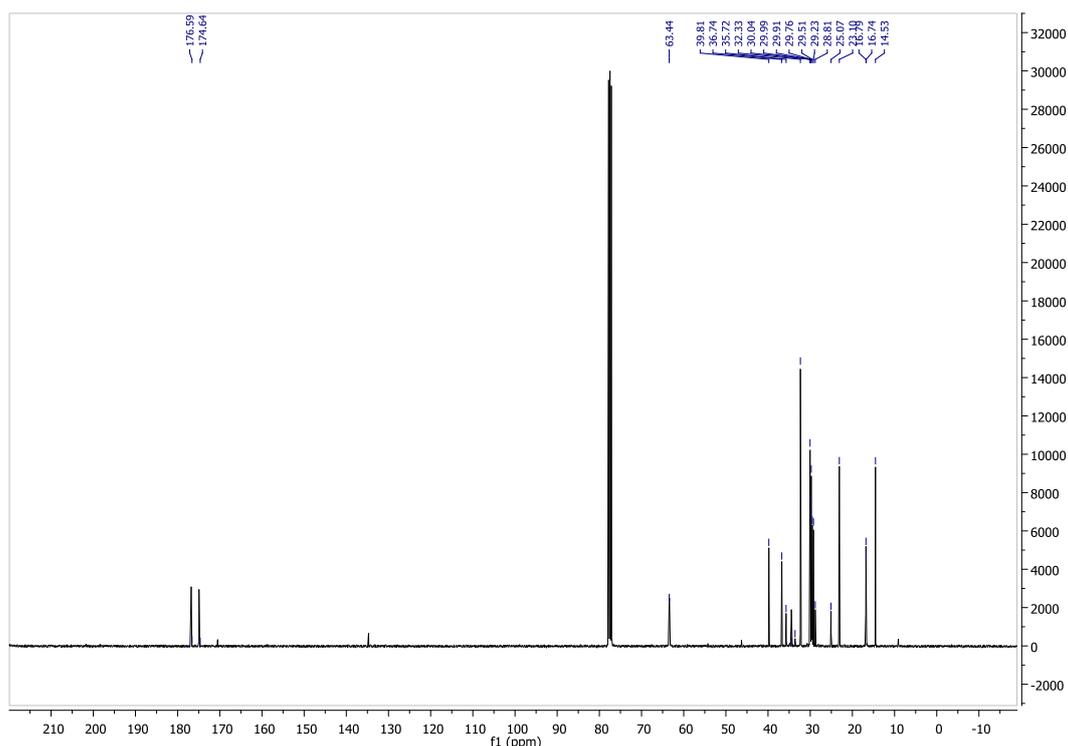


Figura 55. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-S-C12.

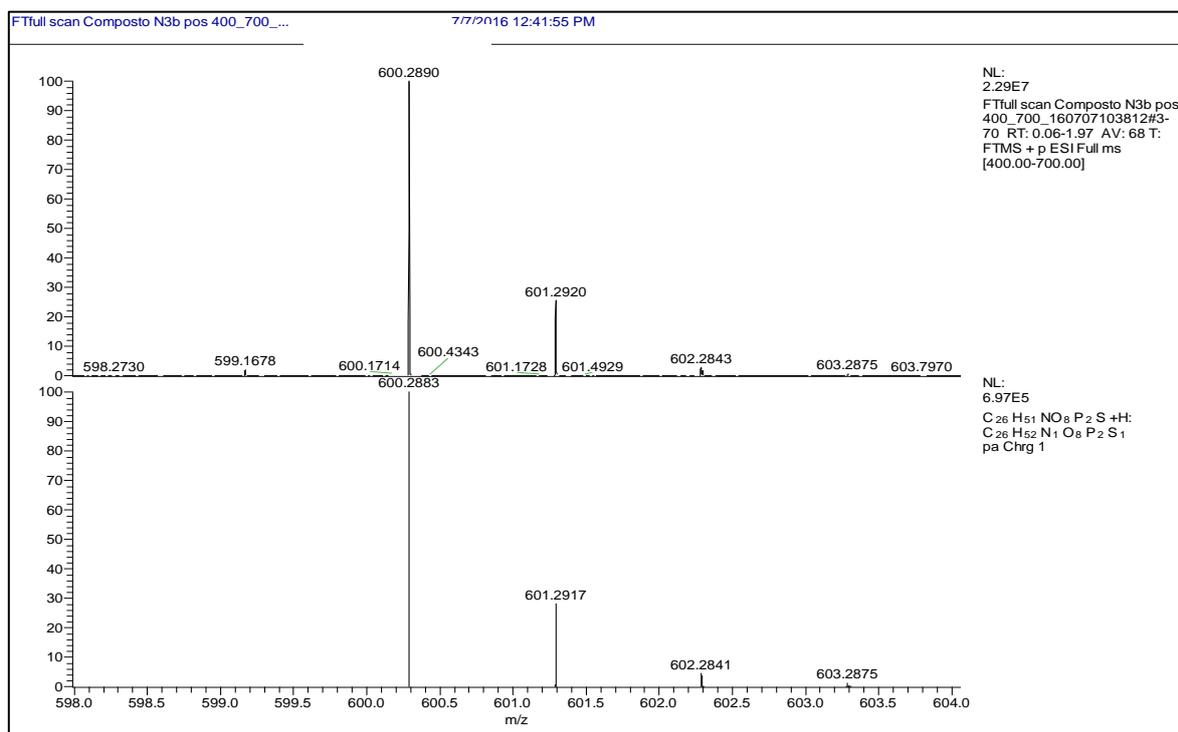
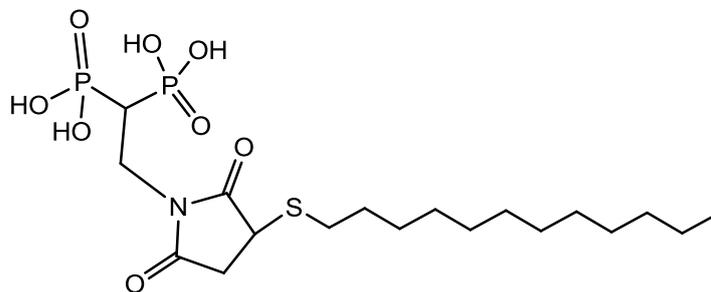


Figura 56. Spettro di massa di VBP-maleimide-S-C12.

MS, m/z: 600.2890 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Accuratezza di massa: 1.16 ppm

(Maleimide, 3-tiododecan) N-etan-1,1 acido bisfosfonico



(VBP-maleimide-S-C12 acido)

In un pallone dotato di ancorotta magnetica e refrigerante a bolle sono stati sciolti in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 1 eq della corrispondente molecola etil-protetta al quale sono stati aggiunti 12 eq di $(\text{CH}_3)_3\text{Si Br}$.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il prodotto è stato raffreddato a temperatura ambiente e posto in pompa da vuoto per eliminare il solvente. È stato quindi aggiunto MeOH non anidro per procedere all'idrolisi e ottenere il corrispondente acido bis-fosfonico con resa del **87%**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H e ^{31}P NMR in D_2O del prodotto puro e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, D_2O):** 3.97 (broad), 2.77 (broad), 2.47 (broad), 1.56 (broad), 1.20 (broad), 0.79 (broad) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, D_2O):** 17.81 (broad) ppm.

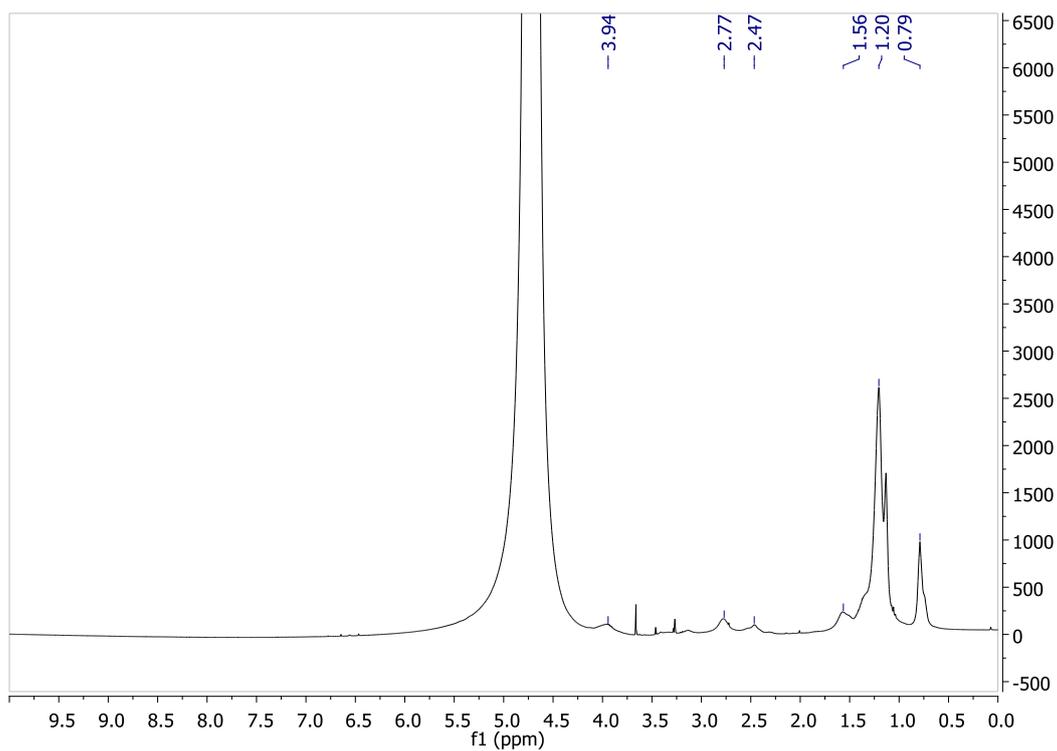


Figura 57. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-S-C12 acido.

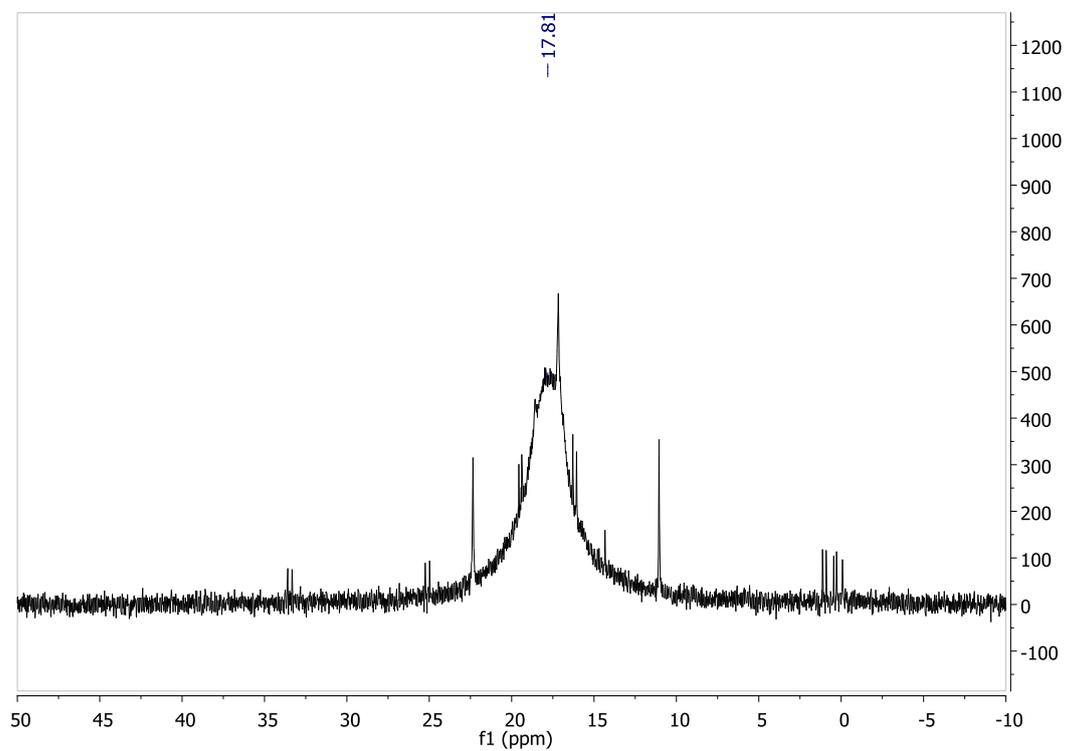


Figura 58. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-S-C12 acido.

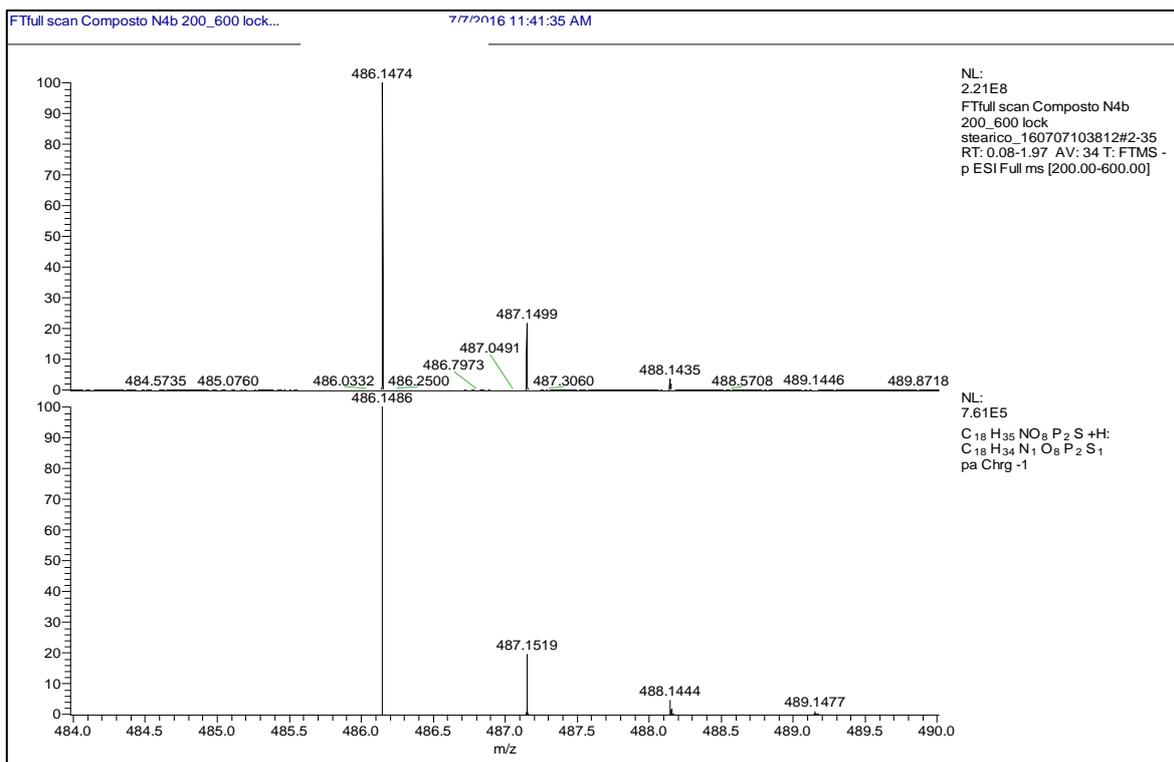
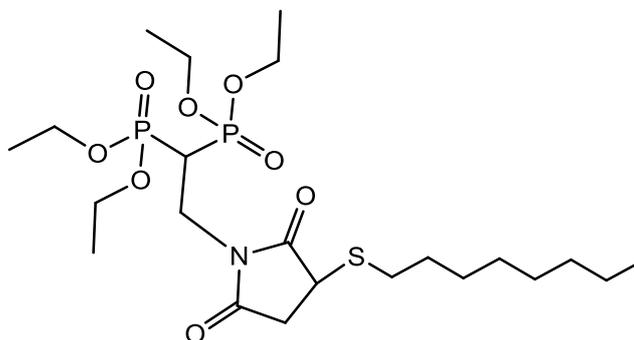


Figura 59. Spettro di massa di VBP-maleimide-S-C12 acido.

MS, m/z: 486.1474 [M-H]⁻

Accuratezza di massa: 2.47 ppm

(Maleimide, 3-tiottan) N-etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-maleimide-S-C8)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica sono stati sciolti in CHCl_3 1 eq di VBP-maleimide e 1 eq di 1-ottantiolo insieme ad una quantità catalitica di NEt_3 (0.2 eq). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per quattro ore al termine delle quali NEt_3 e il solvente vengono evaporati a pressione ridotta.

Il prodotto di reazione viene isolato con una resa del **95%** e caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 e GC-MS e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.17 (m, 8H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.27 (tt, $J = 22.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 18.5, 9.3$ Hz, 1H), 2.86 (ddd, $J = 12.4, 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J = 12.4, 8.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 18.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.35 (td, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 12H), 1.26 (m, 10H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 19.41 (d, $J = 7.8$ Hz), 19.32 (d, $J = 7.8$ Hz) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 176.35, 174.51, 63.15 – 62.77 (m), 39.38, 36.31, 35.29, 34.05, 33.17, 31.90, 31.77, 29.12, 29.07, 28.79, 28.79, 16.34 (d, $J = 4.8$ Hz), 14.18 ppm.

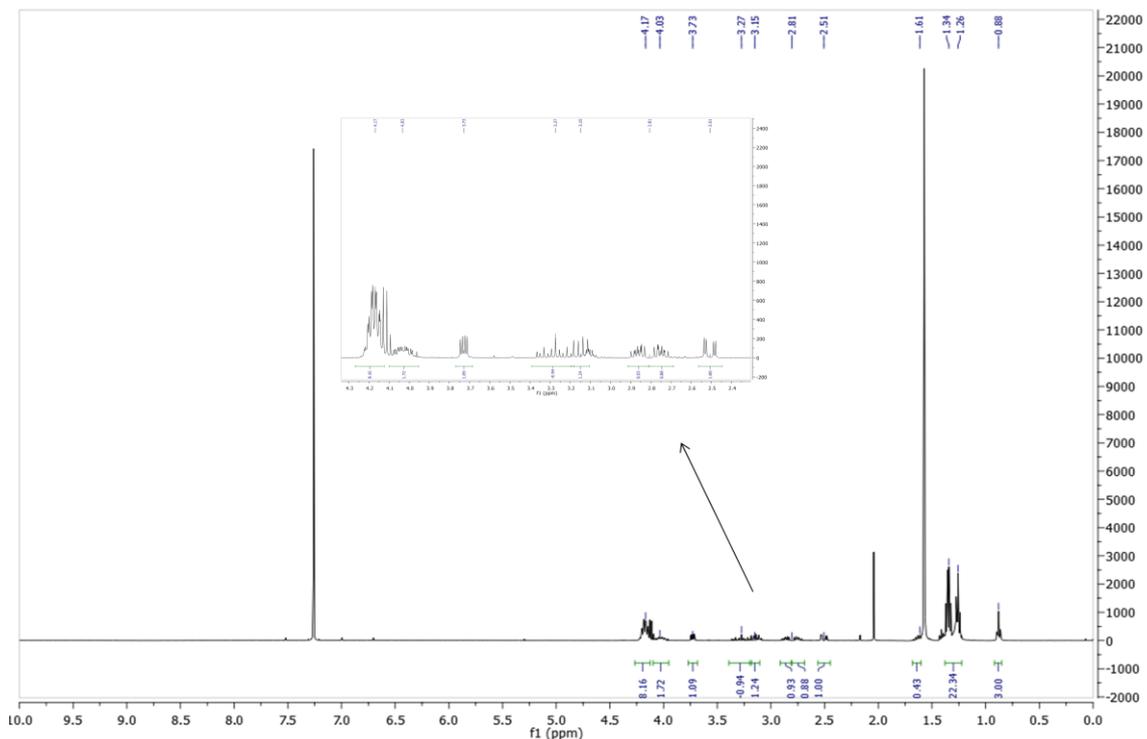


Figura 60. Spettro ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-S-C8.

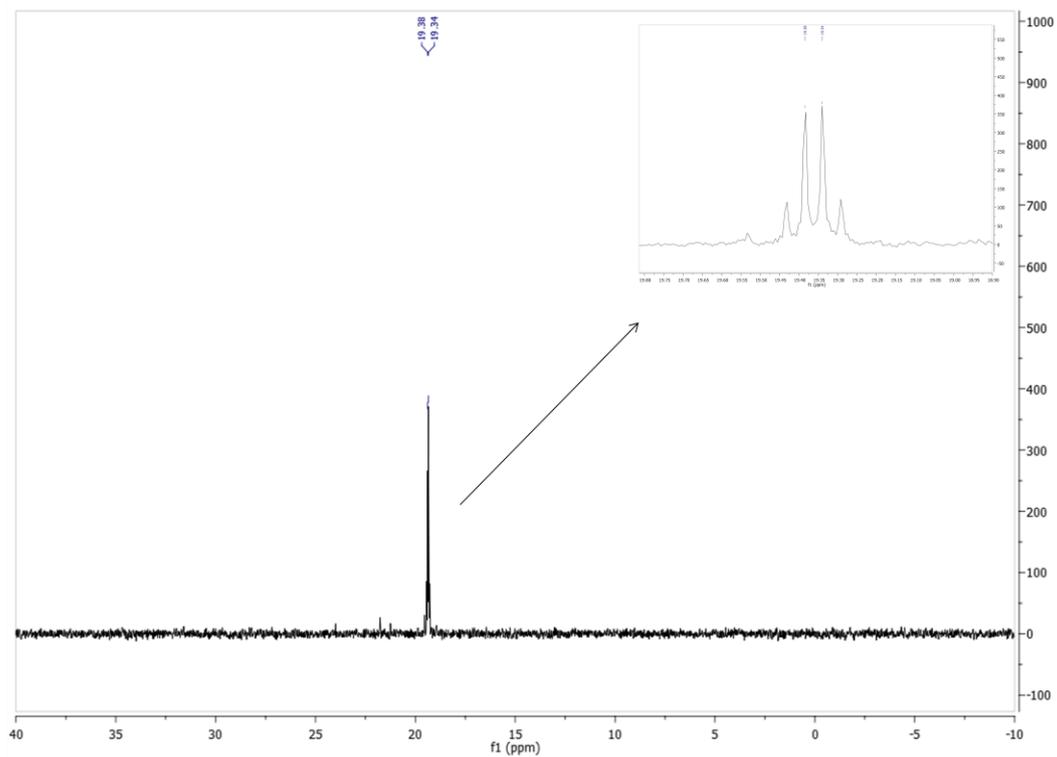


Figura 61. Spettro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di di VBP-maleimide-S-C8.

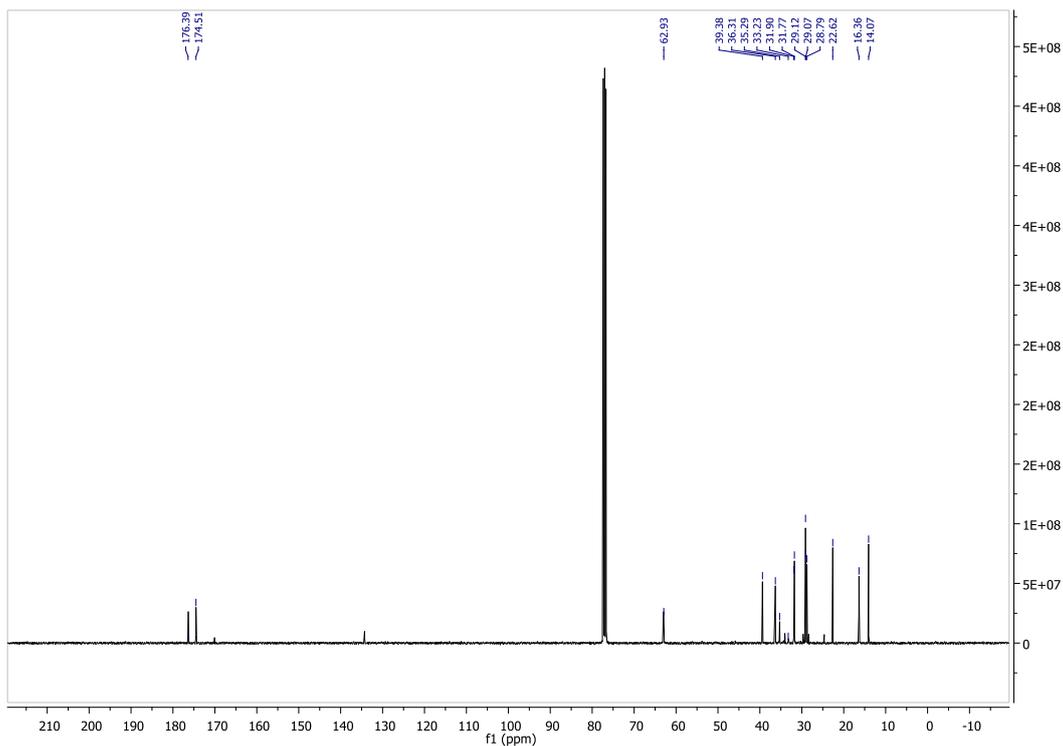


Figura 62. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-S-C8.

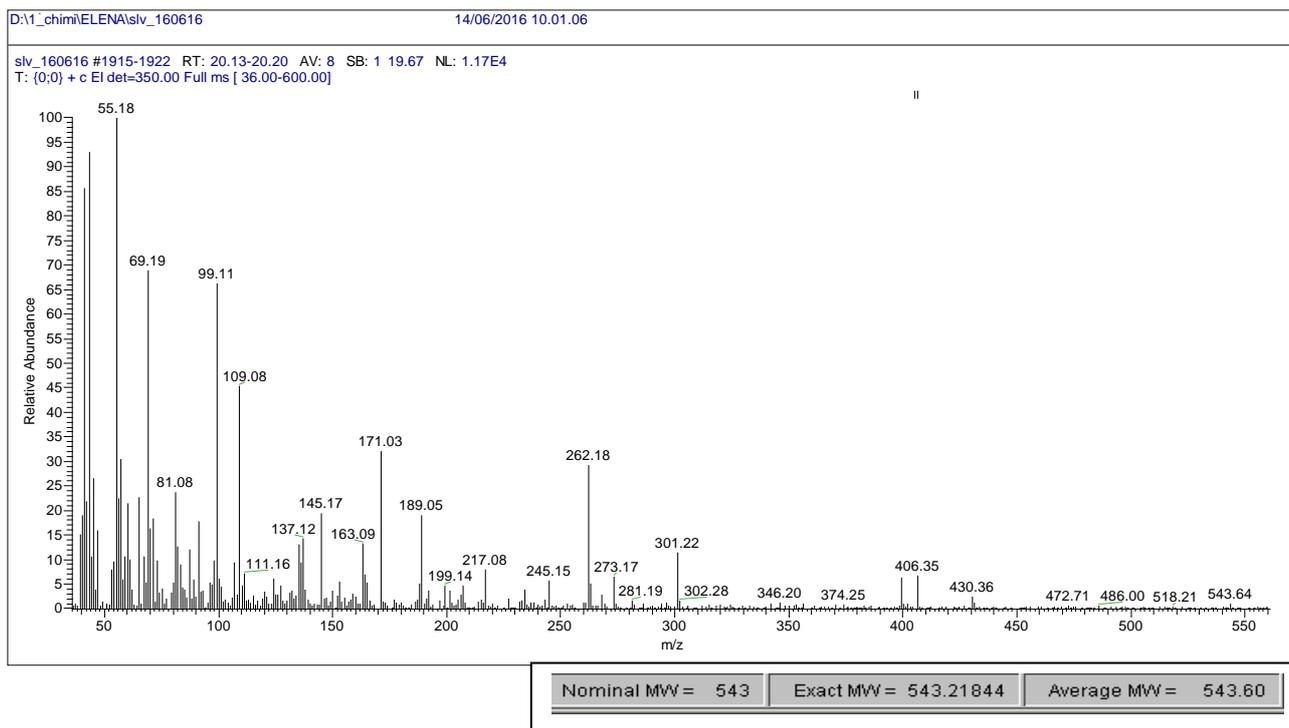


Figura 63. Spettro di massa di VBP-maleimide-S-C8

MS, m/z: 543.6 [M^+], 406 [$\text{M}^+ - \text{PO}(\text{OEt})_2$], 301 [$406 - \text{O}(\text{OEt})_2$].

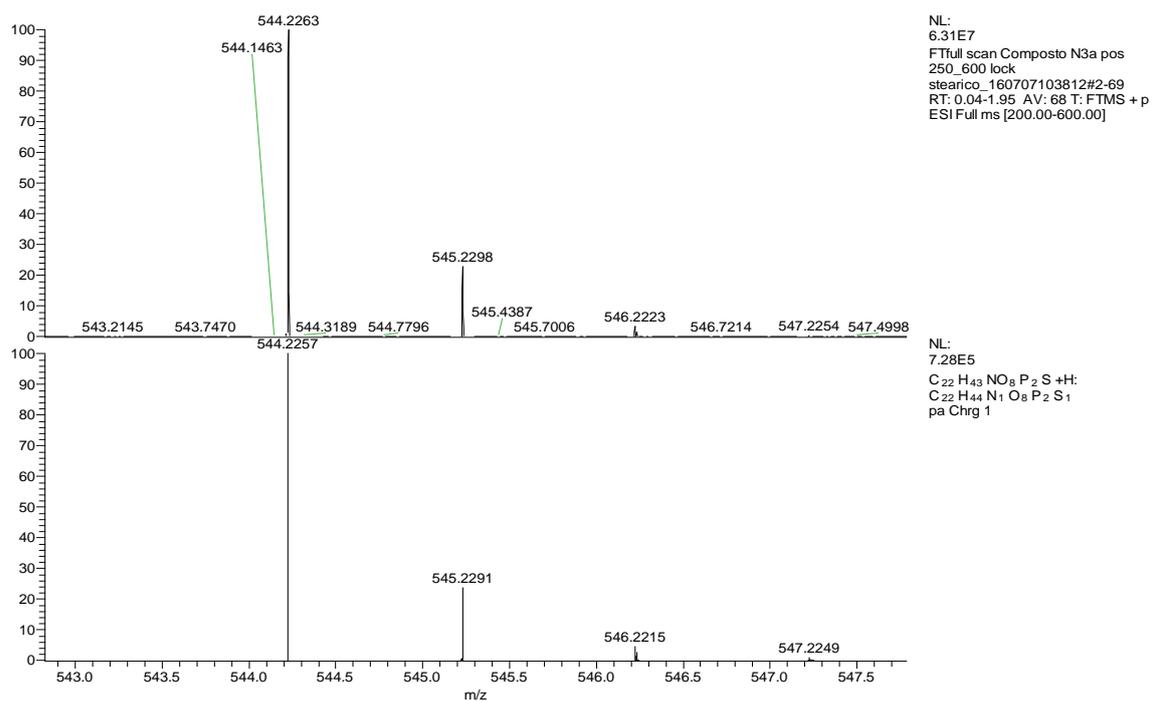
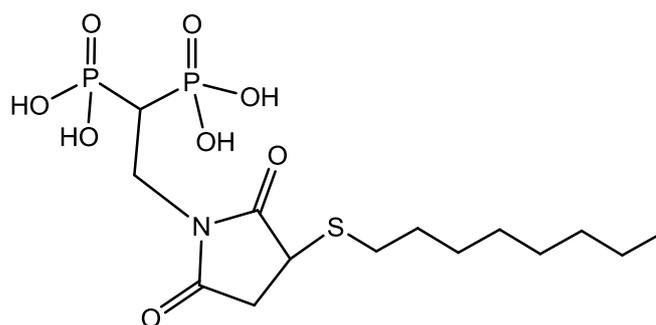


Figura 64. Spettro di massa di di VBP-maleimide-S-C8.

MS, m/z: 544.2263 [M-H]⁻

Accuratezza di massa: 1.10 ppm

(Maleimide, 3-tiottan) N-etan-1,1 acido bisfosfonico



(VBP-maleimide-S-C8 acido)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle sono stati sciolti in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 1 eq della corrispondente molecola etil-protetta al quale sono stati aggiunti 12 eq di $(\text{CH}_3)_3\text{Si Br}$.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il prodotto è stato raffreddato a temperatura ambiente e posto in pompa da vuoto per eliminare il solvente. È stato quindi aggiunto MeOH non anidro per procedere all'idrolisi e ottenere il corrispondente acido bis-fosfonico con una resa del **97%**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H e ^{31}P NMR in D_2O del prodotto puro e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, D_2O):** 2.77 (broad), 1.54 (broad), 1.19 (broad), 0.76 (broad) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, D_2O):** 17.33 (broad) ppm.

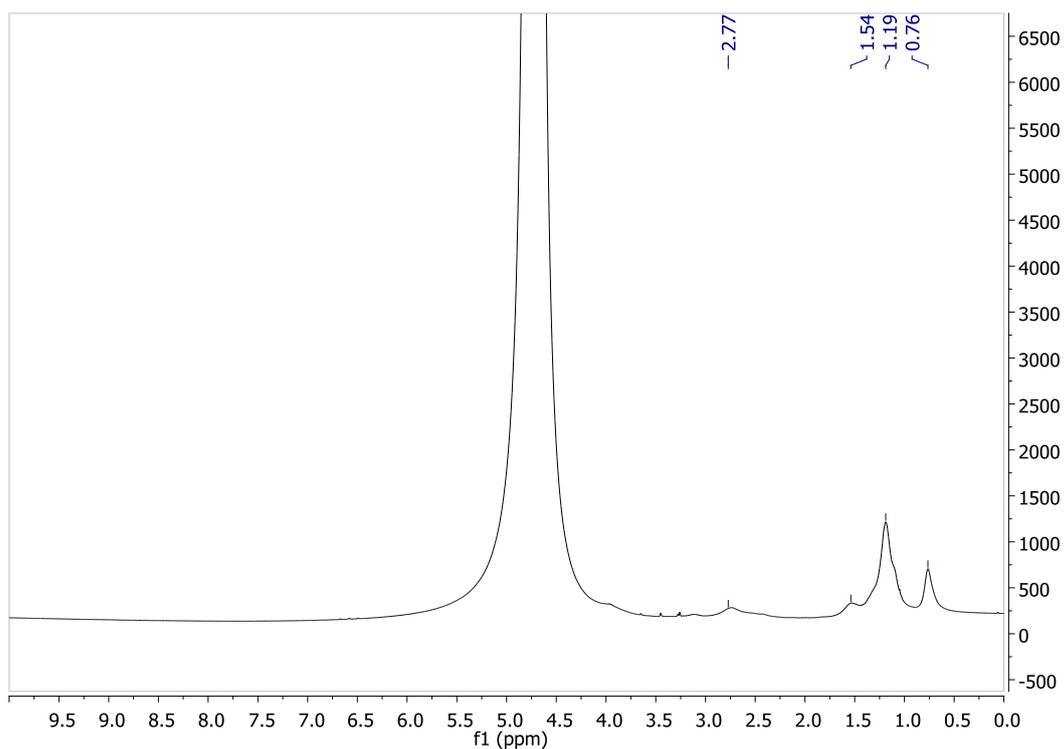


Figura 65. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-S-C8 acido.

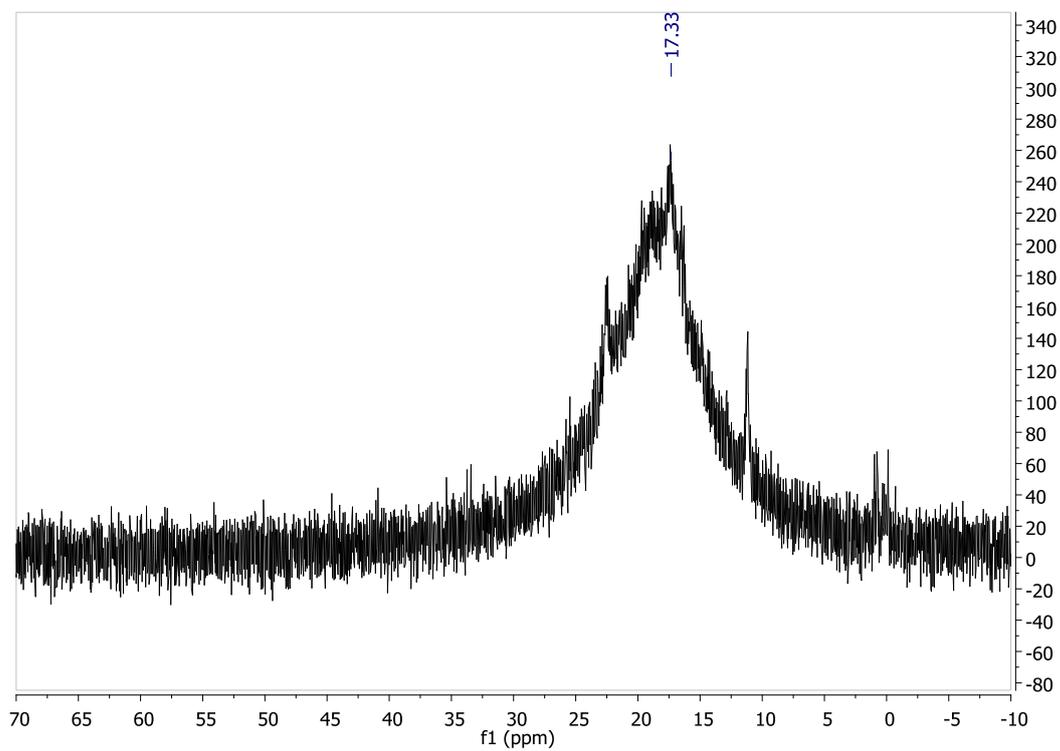


Figura 66. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-S-C8 acido.

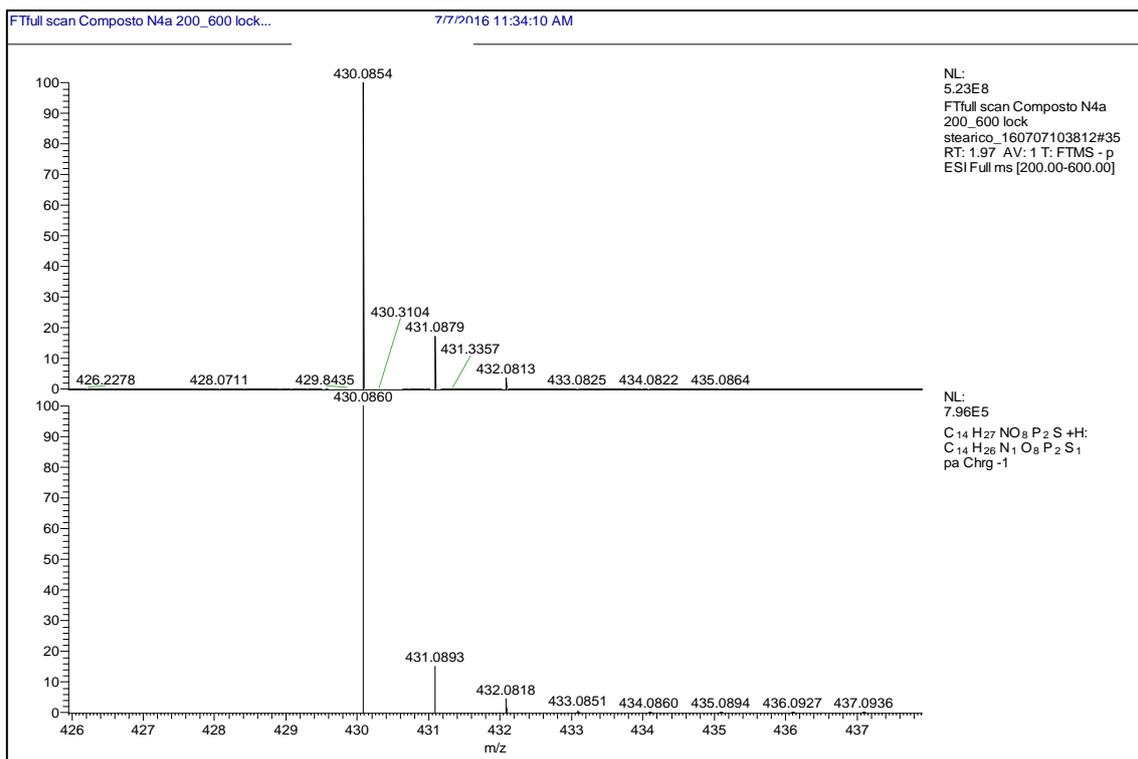
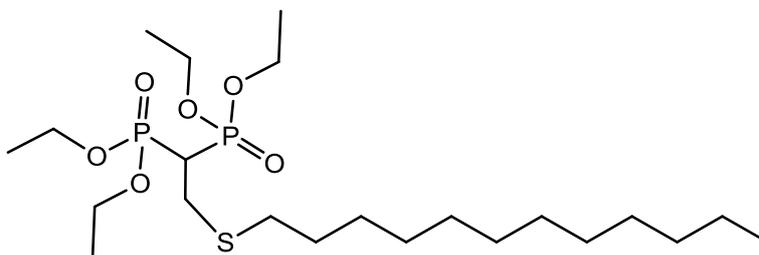


Figura 67. Spettro di massa di VBP-maleimide-S-C8 acido.

MS, m/z: 430.0854 [M-H]⁻

Accuratezza di massa: 1.40 ppm

2-(tiododecil)etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-S-C12)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica è stato sciolto 1 eq di VBP in CHCl_3 . Alla soluzione è stato aggiunto un 1 eq di dodecantiolo e 1.5 eq di $\text{N}(\text{Et})_3$. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione in un bagno ad olio a 50°C per una notte in atmosfera inerte.

Il prodotto di reazione viene isolato con una resa dell' **86%** e caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 , GC-MS e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.21 – 4.03 (m, 8H), 3.00 (td, $J = 16.3, 5.9$ Hz, 2H), 2.58 – 2.43 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 12H), 1.22 (s, 18H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 21.70 ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 62.81, 46.10, 39.12 (t, $J = 131.4$ Hz), 34.05, 33.17, 31.90, 29.59, 29.34, 28.89, 28.38, 27.78 (t, $J = 4.9$ Hz), 24.65, 22.67, 16.38, 14.10, 10.90 ppm.

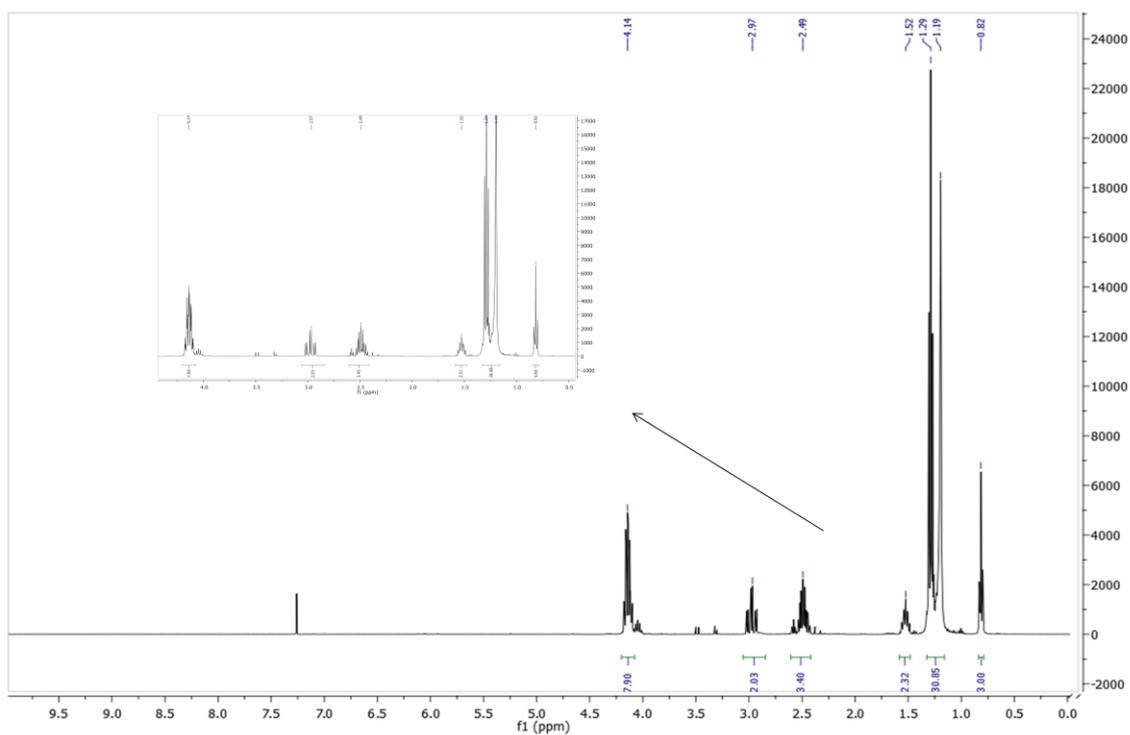


Figura 68. Spettro ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) di VBP-S-C12.

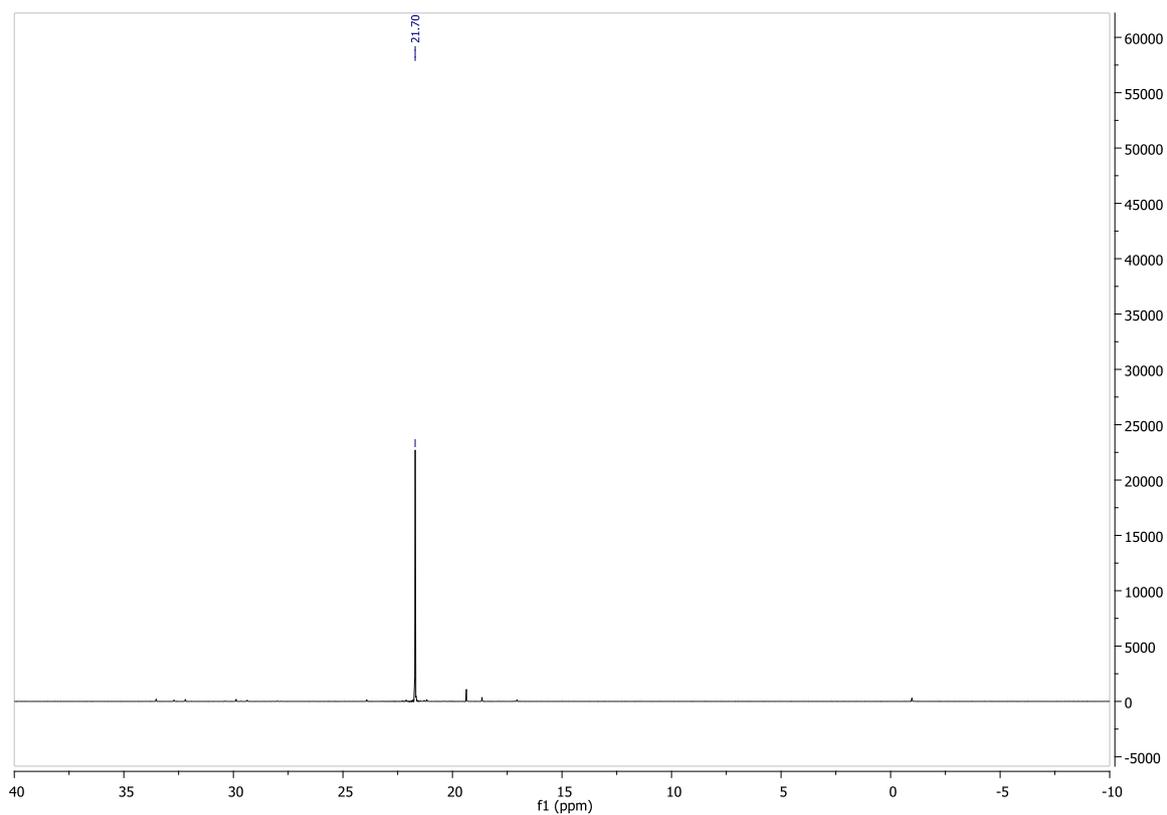


Figura 69. Spettro ³¹P {¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃) di VBP-S-C12.

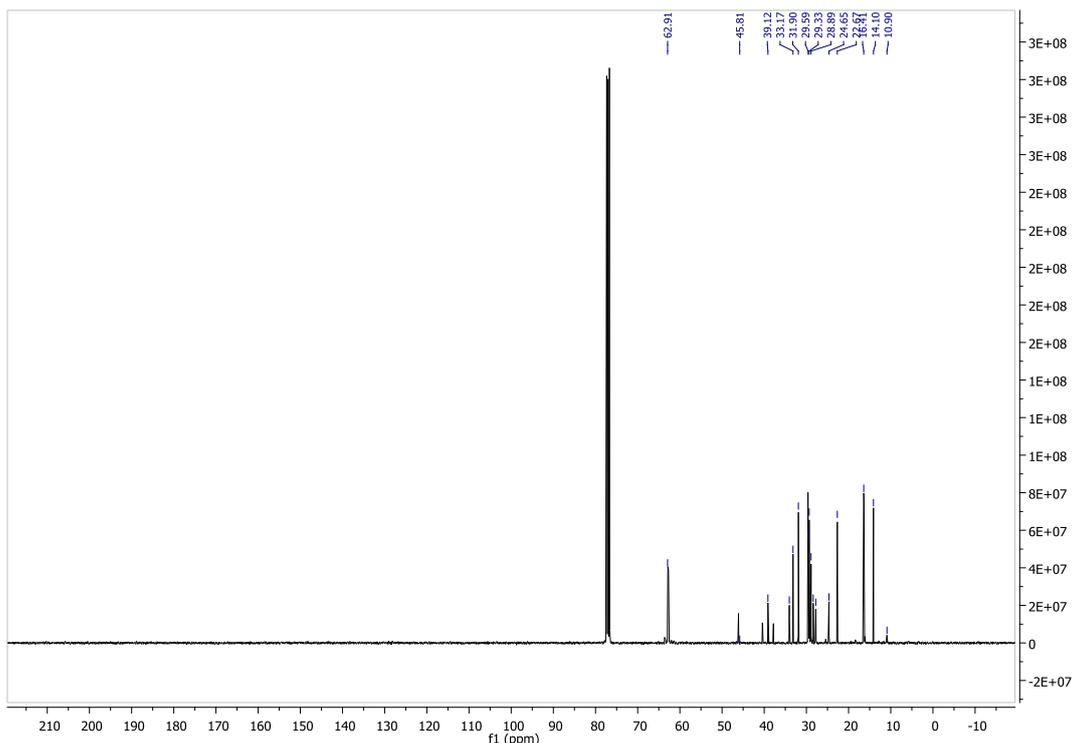


Figura 70. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-S-C12.

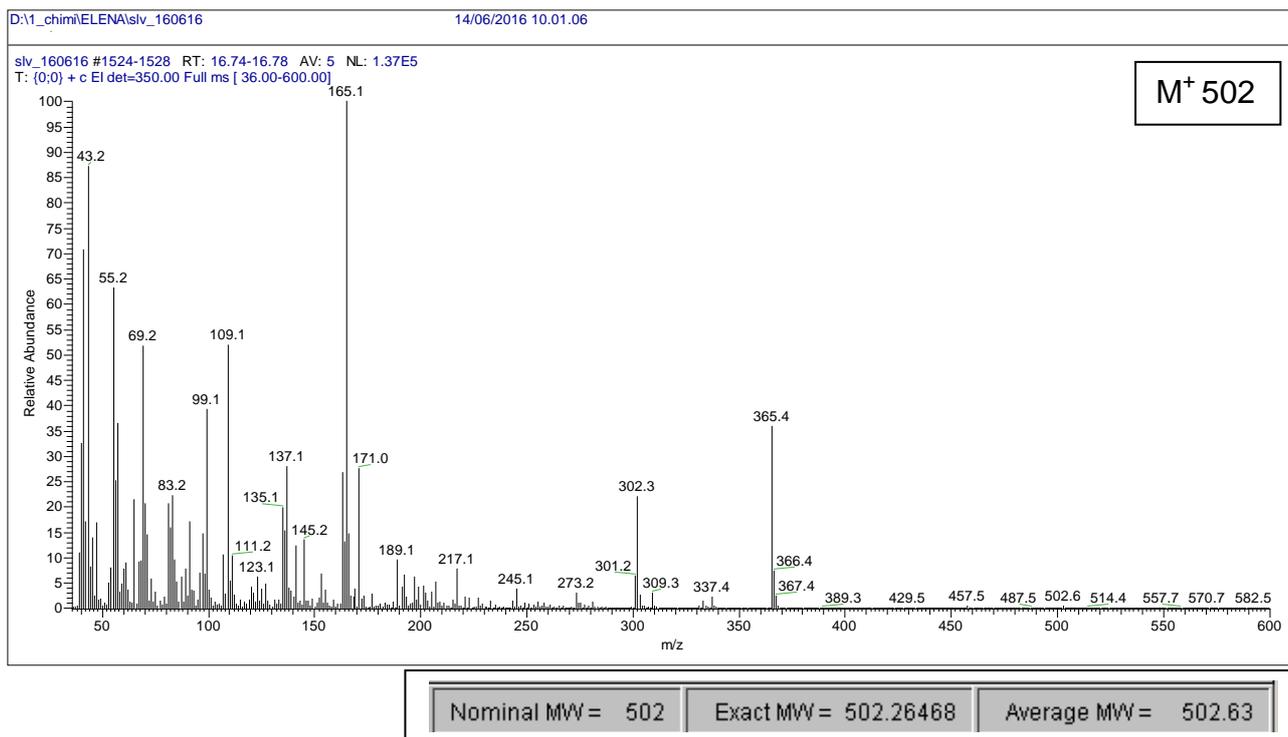


Figura 71. Spettro di massa di VBP-S-C12.

MS, m/z: 502.6 [M⁺], 365.4 [M⁺-PO(OEt)₂], 302.3 [M⁺-S(CH₂)₁₁CH₃].

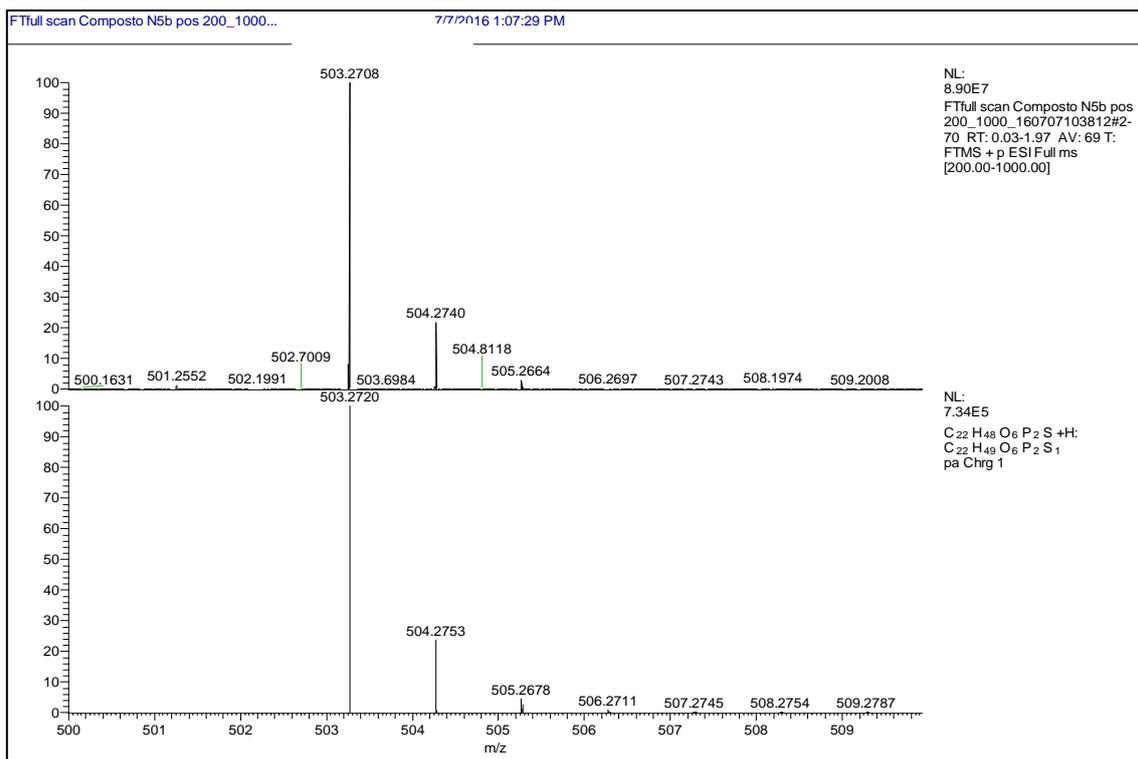
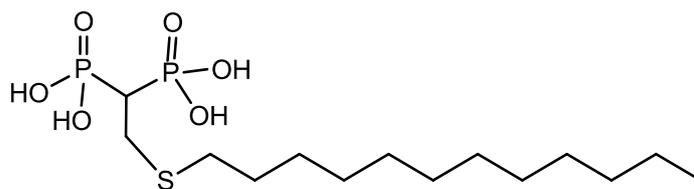


Figura 72. Spettro di massa di VBP-S-C12.

MS, m/z: 503.2708 [M-H]⁻

Accuratezza di massa: 2.4 ppm.

2-(tiododecil)etan-1,1 acido bisfosfonico



(VBP-S-C12 acido)

In un pallone dotato di ancorotta magnetica e refrigerante a bolle sono stati sciolti in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 1 eq della corrispondente molecola etil-protetta al quale sono stati aggiunti 12 eq di $(\text{CH}_3)_3\text{Si Br}$.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il prodotto è stato raffreddato a temperatura ambiente e posto in pompa da vuoto per eliminare il solvente. È stato quindi aggiunto MeOH non anidro per procedere all'idrolisi e ottenere il corrispondente acido bis-fosfonico con una resa dell'**85%**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in D_2O CDCl_3 del prodotto puro e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, D_2O):** 3.02 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.17 (s, 18H), 0.77 (s, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, D_2O):** 21.76 ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, D_2O):** 31.91, 30.26, 29.69, 28.40, 22.79, 22.59, 13.91, 13.74 ppm.

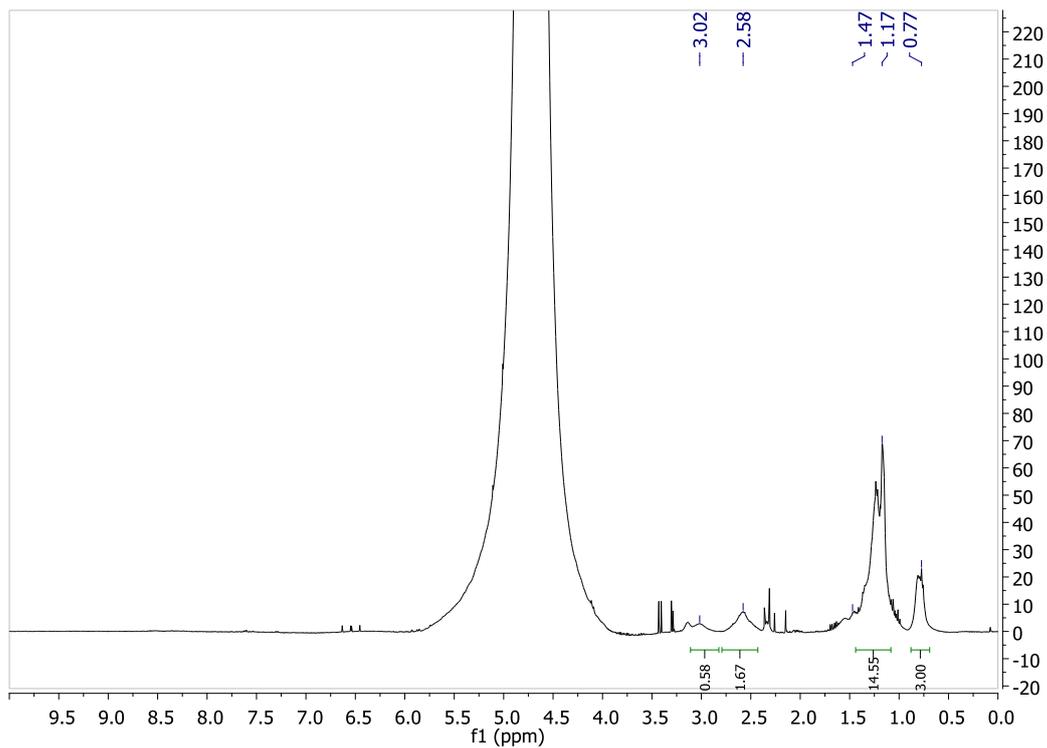


Figura 73. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) di VBP-S-C12 acido.

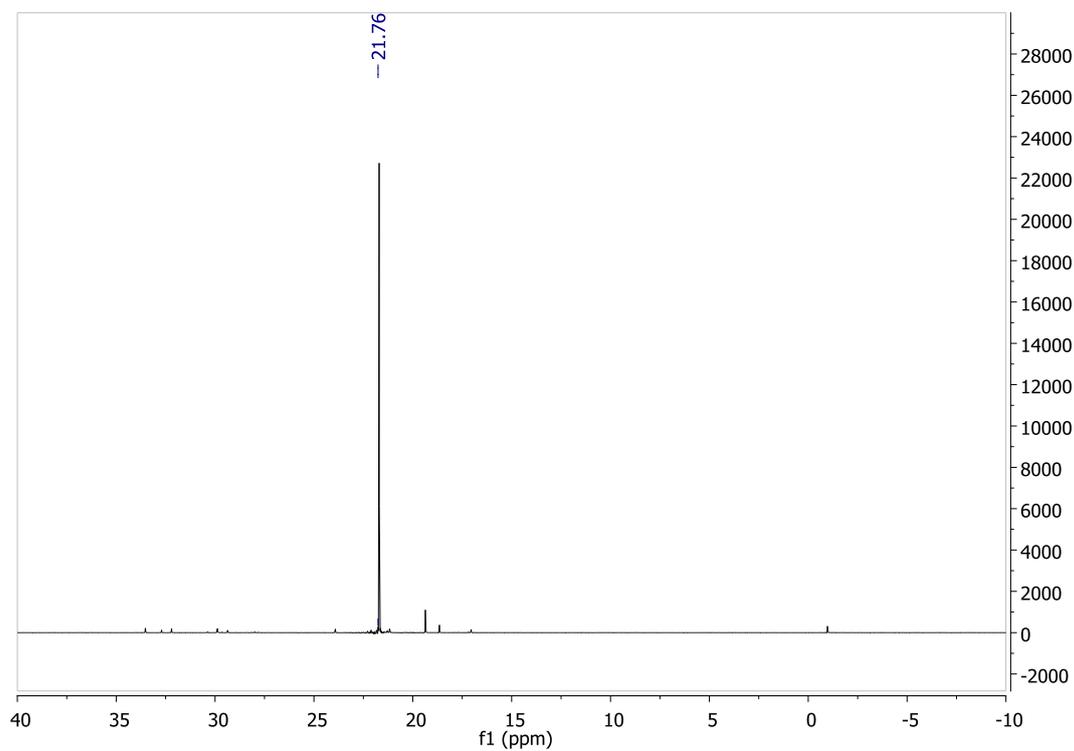


Figura 74. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, D_2O) di VBP-S-C12 acido.

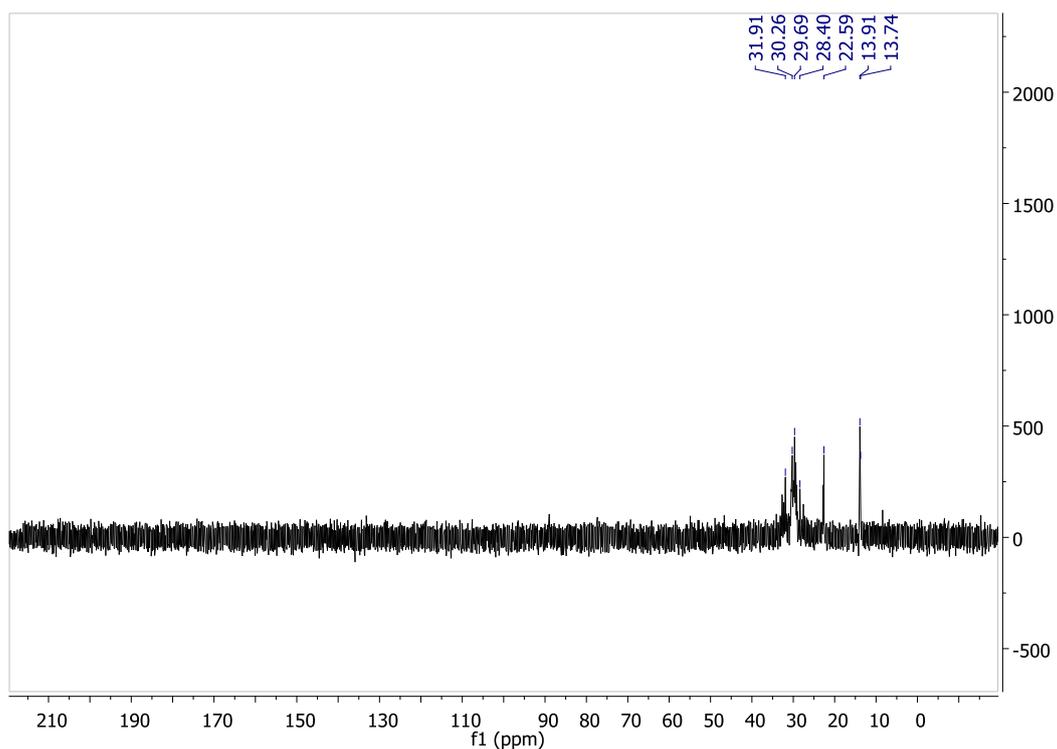


Figura 75. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, D_2O) di VBP-S-C12 acido.

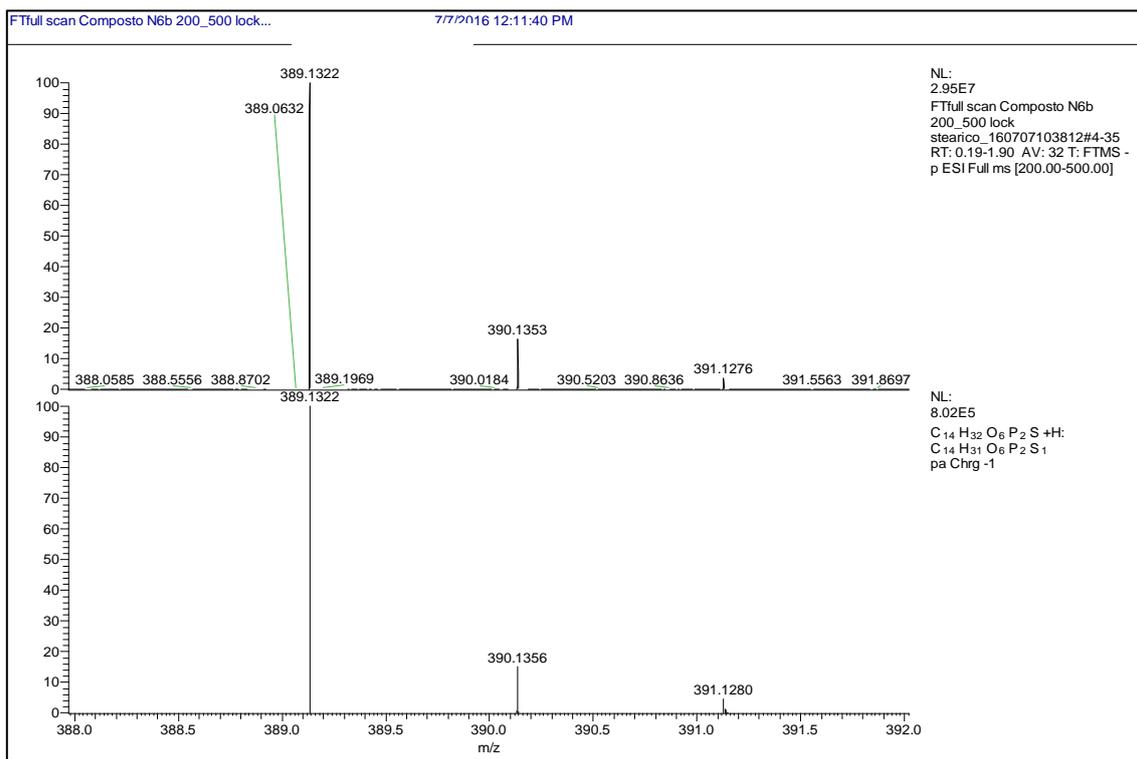
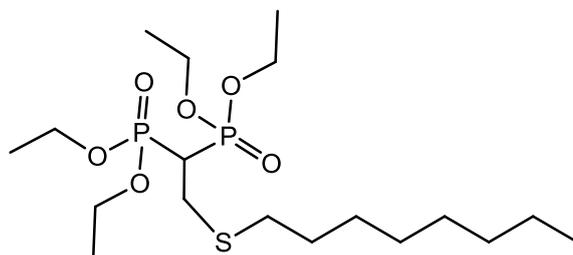


Figura 76. Spettro di massa di VBP-S-C12 acido.

MS, m/z: 389.1322 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Accuratezza di massa: 0 ppm

2-(tiottil)etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-S-C8)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica è stato sciolto 1 eq di VBP in CHCl_3 . Alla soluzione è stato aggiunto un 1 eq di ottantiolo e 1.5 eq di $\text{N}(\text{Et})_3$. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione in un bagno ad olio a 50°C per una notte in atmosfera inerte.

Il prodotto di reazione viene isolato con una resa dell' **86%** e caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 , GC-MS e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.12 (m, 8H), 2.96 (td, $J = 16.3, 5.9$ Hz, 2H), 2.63 – 2.34 (m, 3H), 1.61 – 1.42 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 12H), 1.19 (s, $J = 8.6$ Hz, 10H), 0.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 21.68 ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 62.72 (dd, $J = 15.2, 6.7$ Hz), 39.06 (t, $J = 131.4$ Hz), 33.98, 33.08, 31.72, 29.11, 28.96, 28.79, 27.70, 24.55, 22.55, 16.30 (d, $J = 6.3$ Hz), 13.99 ppm.

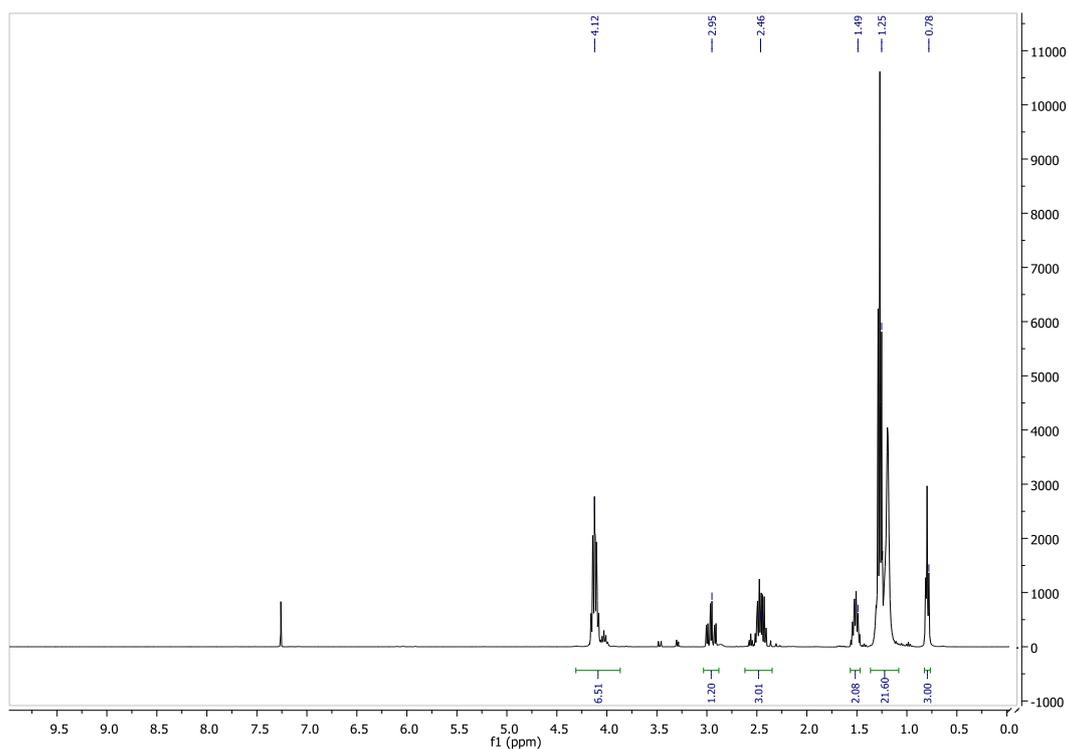


Figura 77. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) di VBP-S-C8.

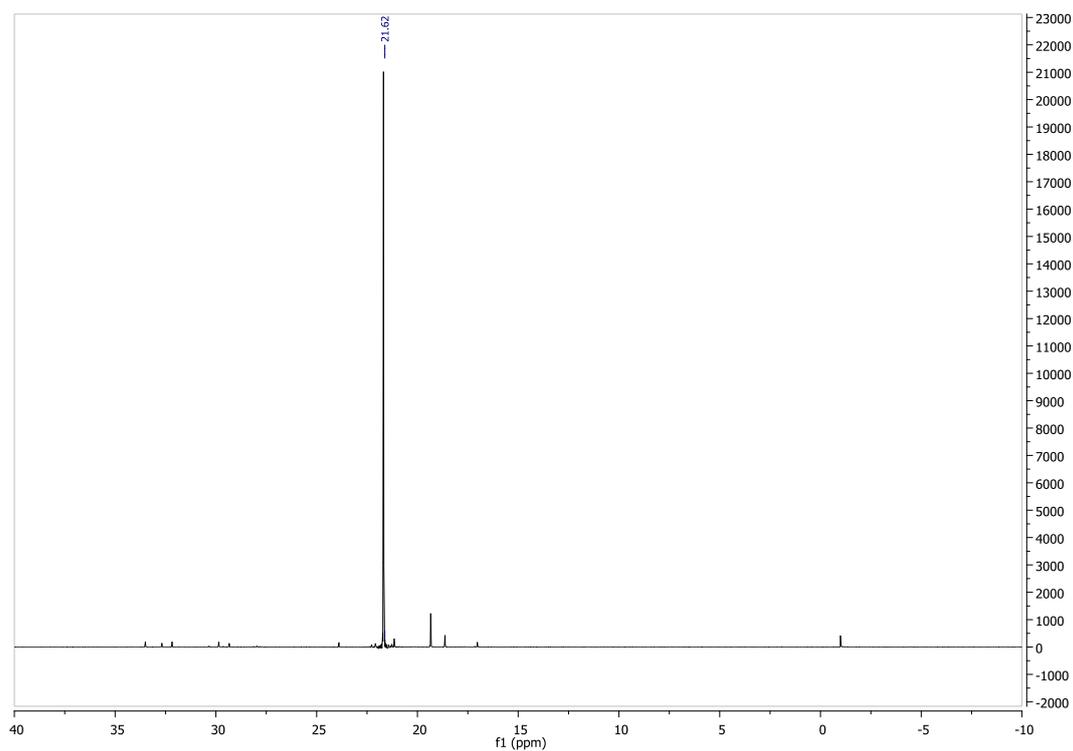


Figura 78. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) di VBP-S-C8.

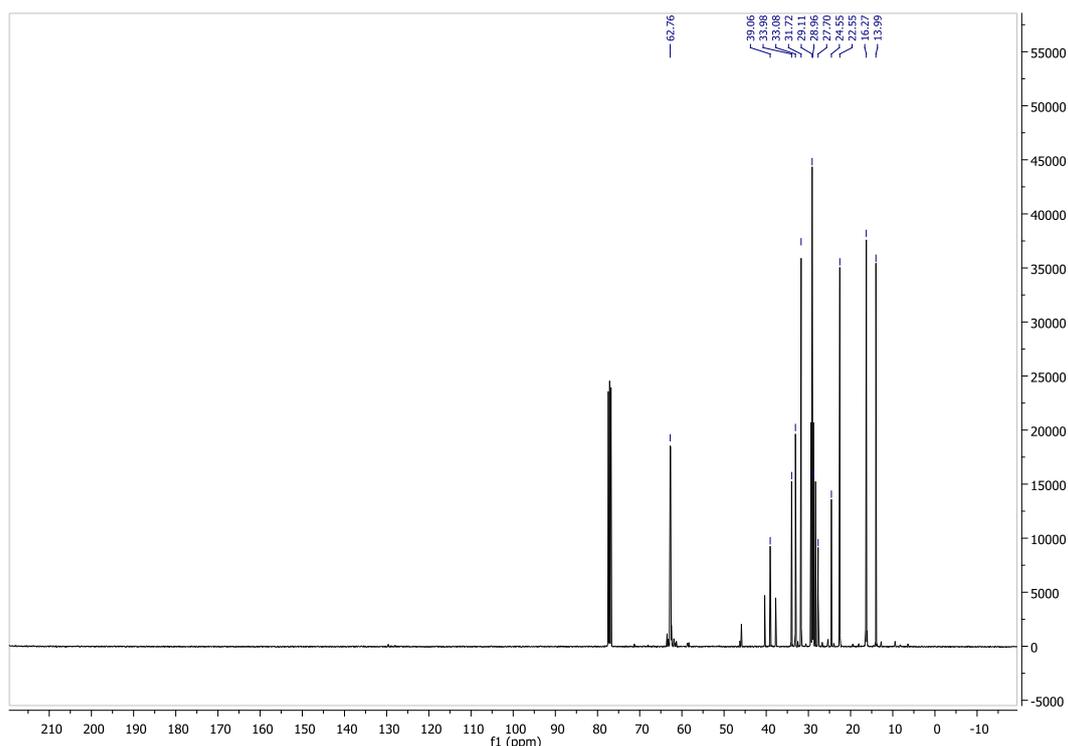


Figura 79. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-S-C8.

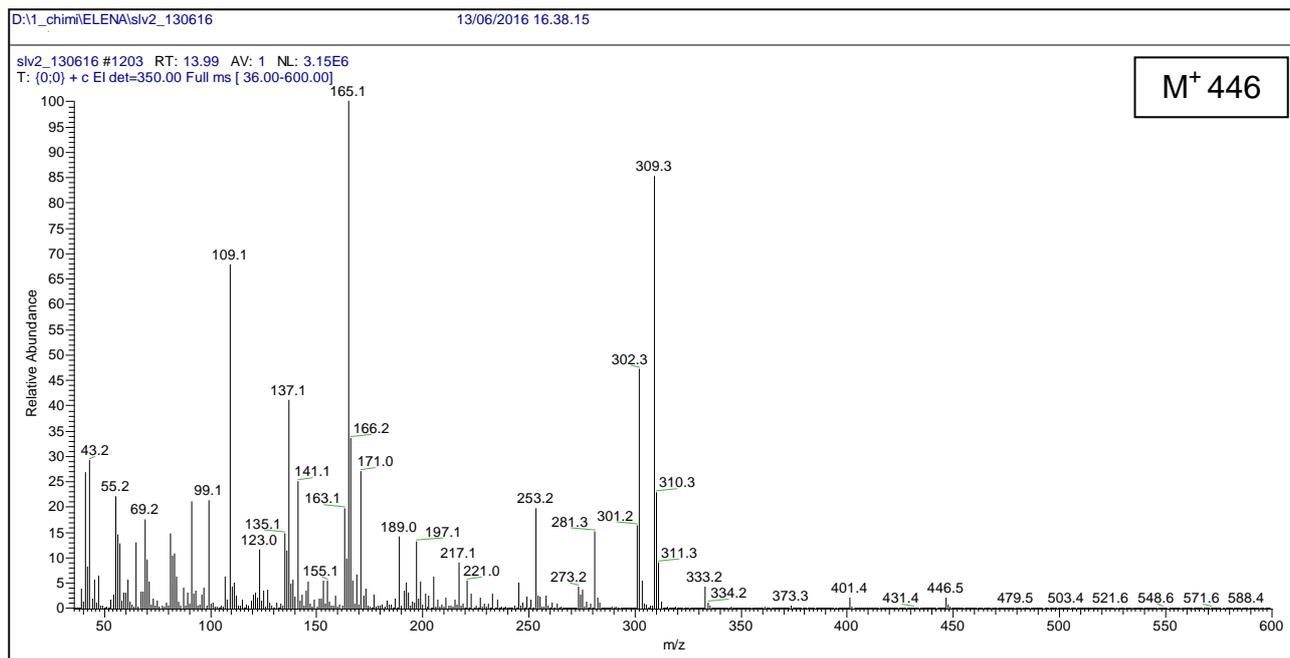


Figura 80. Spettro di massa VBP-S-C8.

MS, m/z: 446 [M⁺], 309.3 [M⁺-PO(OEt)₂], 302.3 [M⁺-S(CH₂)₇CH₃].

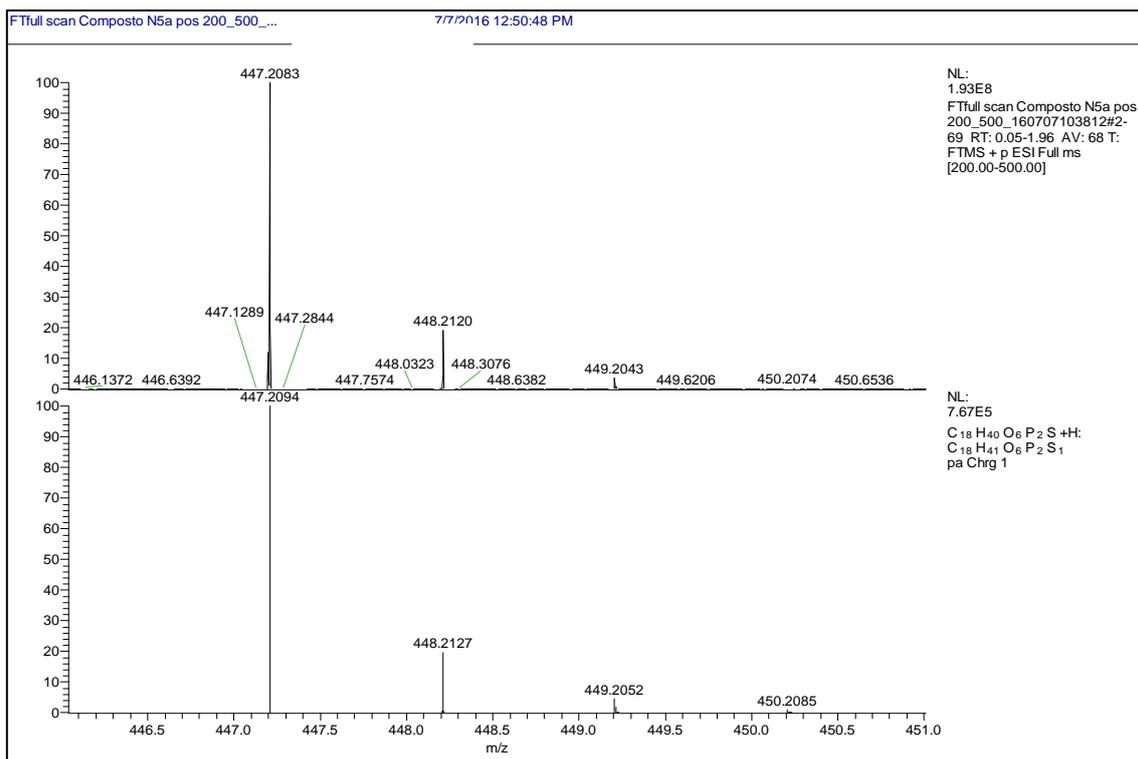
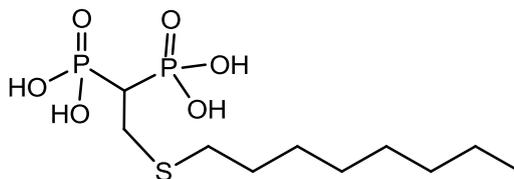


Figura 81. Spettro di massa di VBP-S-C8.

MS, m/z: 447.2083 [M-H]⁻

Accuratezza di massa: 2.4 ppm

2-(tiottil)etan-1,1 acido bisfosfonico



(VBP-S-C8 acido)

In un pallone dotato di ancorotta magnetica e refrigerante a bolle sono stati sciolti in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 1 eq della corrispondente molecola etil-protetta al quale sono stati aggiunti 12 eq di $(\text{CH}_3)_3\text{Si Br}$.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il prodotto è stato raffreddato a temperatura ambiente e posto in pompa da vuoto per eliminare il solvente. È stato quindi aggiunto MeOH non anidro per procedere all'idrolisi e ottenere il corrispondente acido bis-fosfonico con una resa dell' **85 %**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H e ^{31}P NMR in D_2O del prodotto puro e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, D_2O):** 3.00 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.21 (12H), 0.79 (s, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, D_2O):** 20.33 ppm
- **^{13}C NMR (100 MHz, D_2O):** 46.63, 39.35 (t, $J = 126.0$ Hz), 32.58, 31.93, 29.38, 29.22, 29.00, 27.49, 22.62, 13.83 ppm.

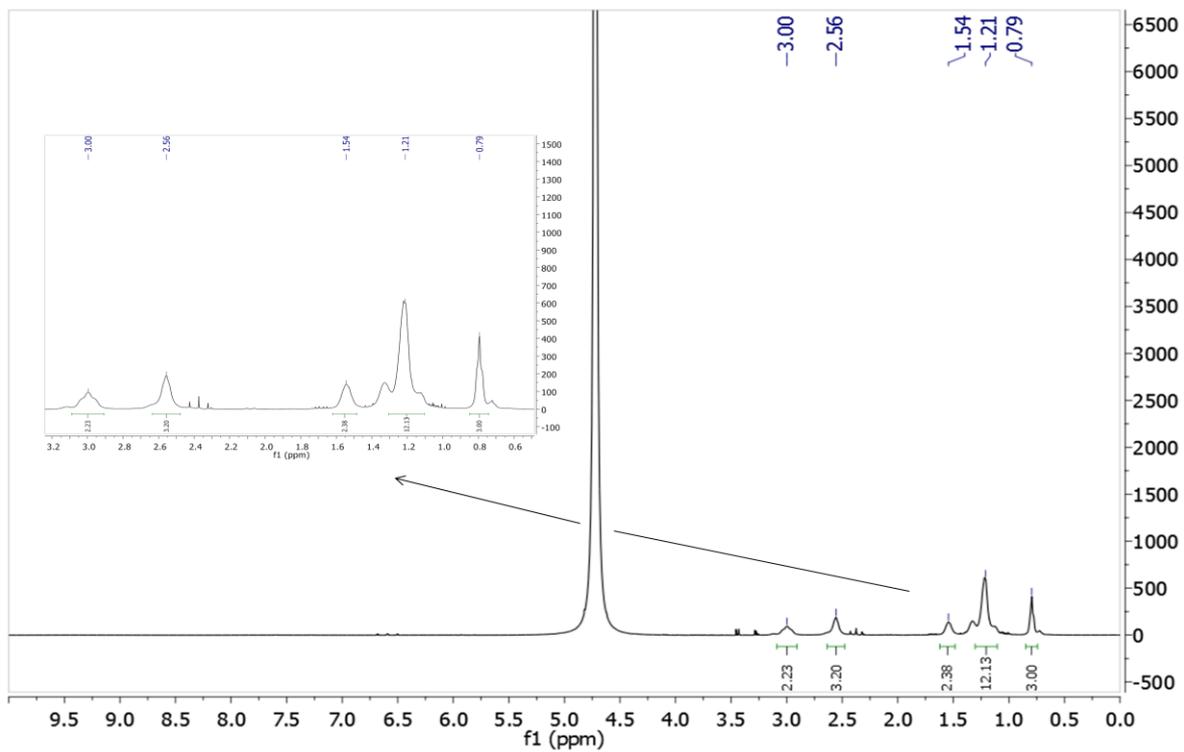


Figura 82. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) di VBP-S-C8 acido.

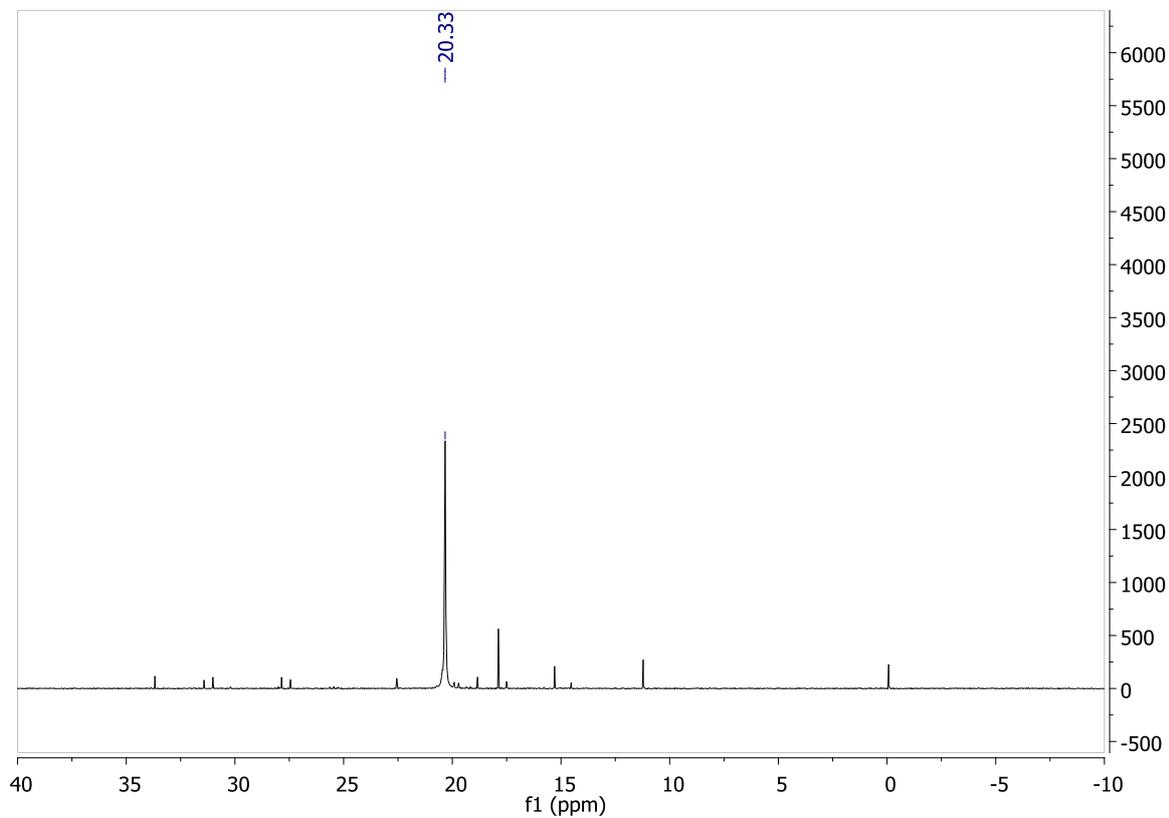


Figura 83. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, D_2O) di VBP-S-C8 acido.

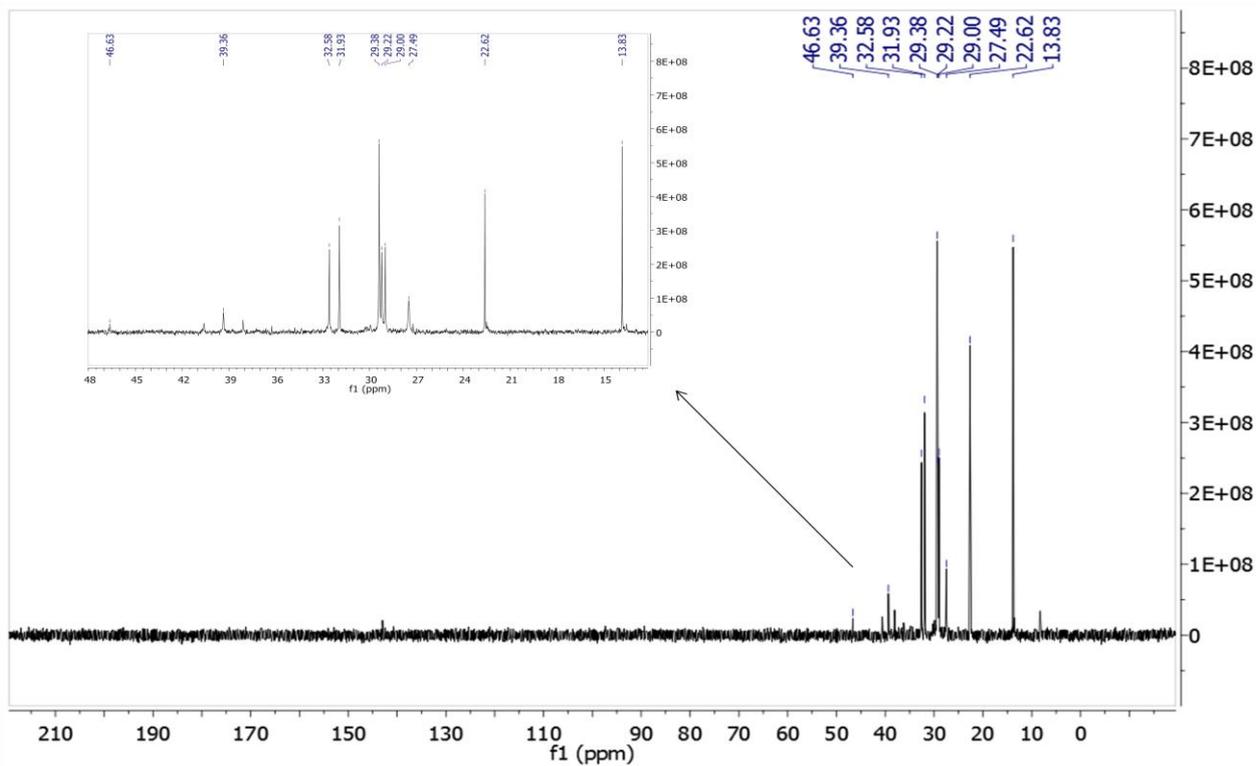


Figura 84. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, D_2O) di VBP-S-C8 acido.

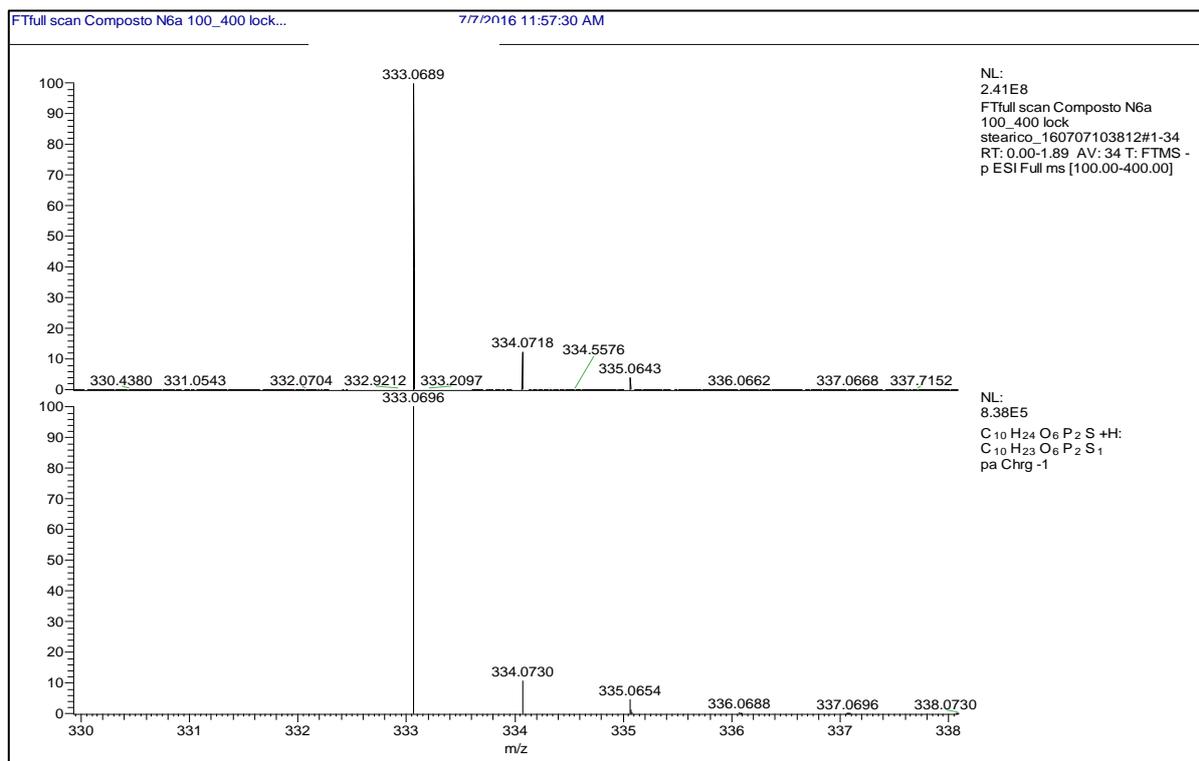
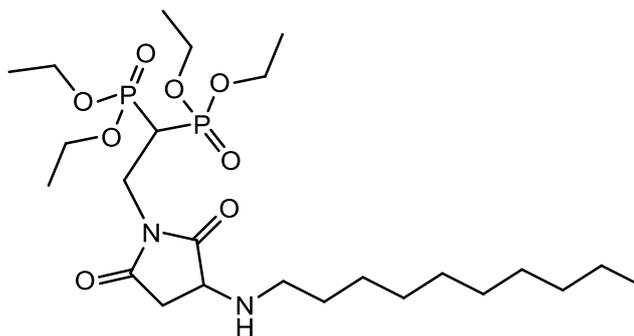


Figura 85. Spettro di massa di VBP-S-C8 acido.

MS, m/z: 333.0689 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Accuratezza di massa: 2.1 ppm

(Maleimide, 3-decilamina) N-etan-1,1 acido bisfosfonico



(VBP-maleimide-NH-C10)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica è stato sciolto 1 eq di VBP-maleimide in CHCl_3 . Alla soluzione è stato aggiunto un 1 eq di 1-decilamina. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente in atmosfera inerte per tre ore.

Il prodotto di reazione viene isolato con resa dell' **80%** e caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e NMR in CDCl_3 .

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** 4.23 – 4.07 (m, 8H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.22 (tt, $J = 22.8, 8.1$ Hz, 1H), 2.58 – 2.44 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 17.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.58 – 2.44 (m, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 12H), 1.25 (s, 1H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** 19.43 (d, $J = 8.1$ Hz), 19.25 (d, $J = 8.2$ Hz) ppm.

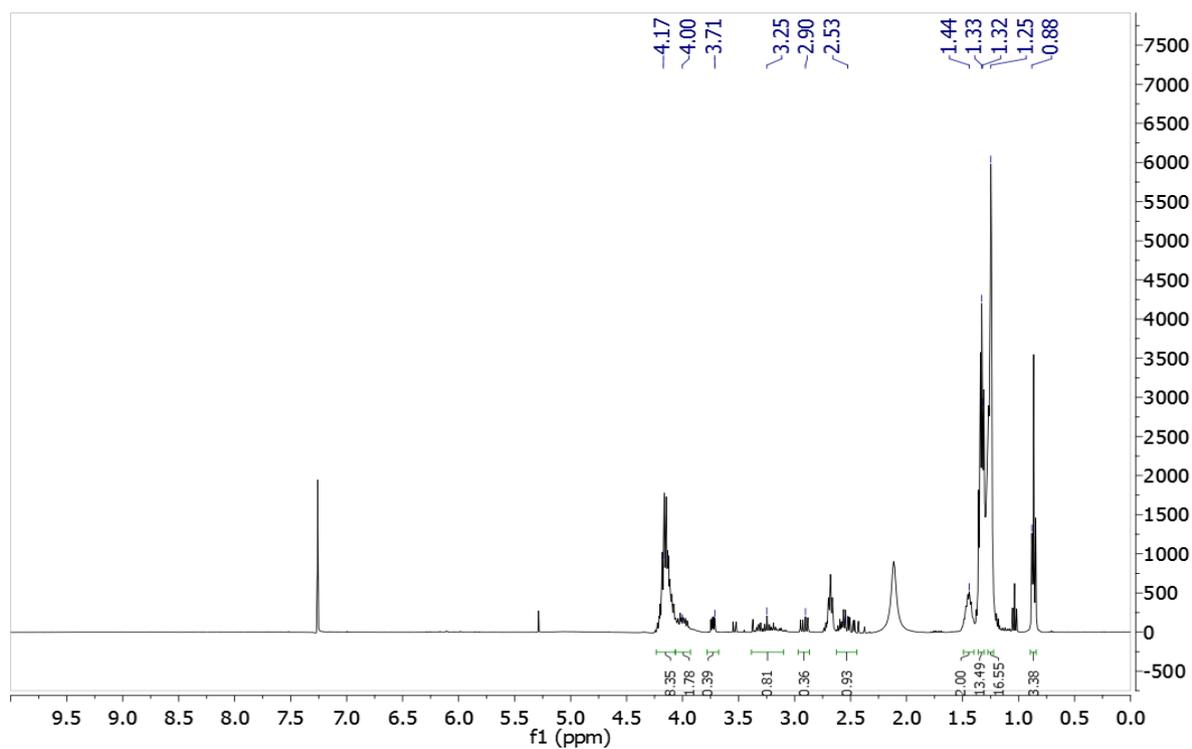


Figura 86. Spettro ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-NH-C10.

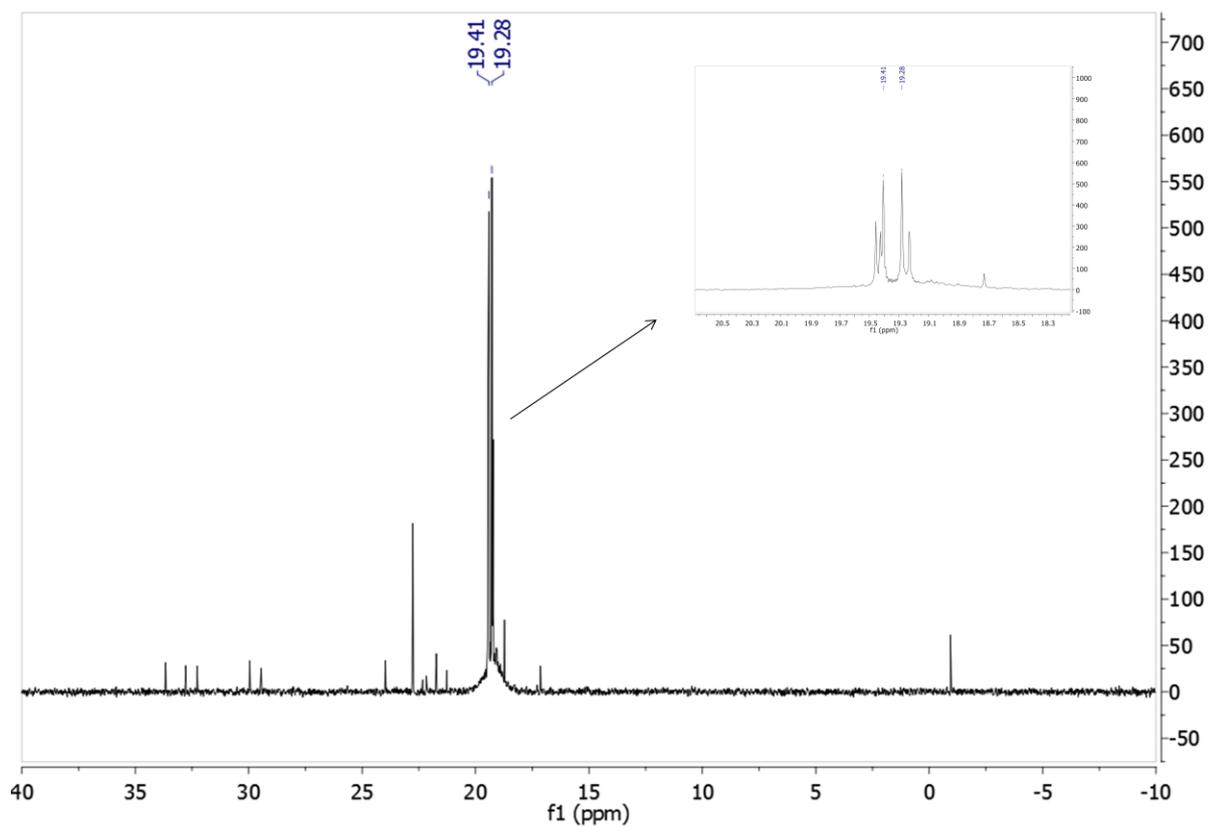
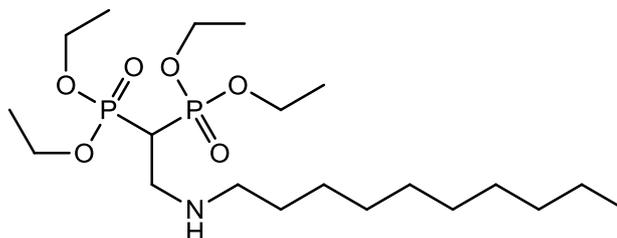


Figura 87. Spettro ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-NH-C10.

2-(decilammino)etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-NH-C10)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica è stato sciolto 1 eq di VBP-maleimide in CHCl_3 , alla soluzione è stato aggiunto 1 eq di 1-decilammina.

Il prodotto di reazione viene isolato con resa dell' **84%** dopo soli 15 minuti ed è stato caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 .

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 4.21 – 4.06 (m, 8H), 3.10 (td, $J = 16.6, 5.9$ Hz, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 3H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 22.73 ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 62.54 (dd, $J = 25.9, 6.7$ Hz), 49.20, 45.71 (t, $J = 4.3$ Hz), 37.47 (t, $J = 132.3$ Hz), 31.82, 29.87, 29.50, 29.24, 27.26, 22.59, 16.31 (dd, $J = 6.3, 2.1$ Hz), 14.01 ppm.

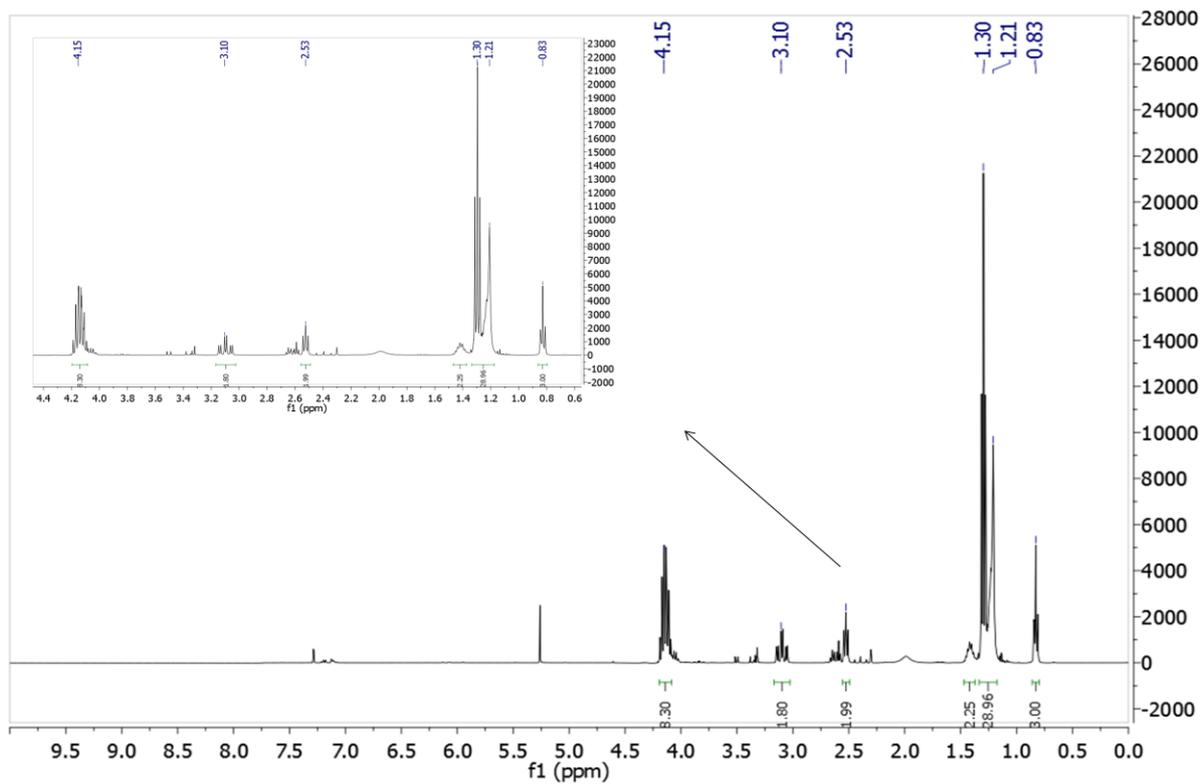


Figura 88. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) di VBP-NH-C10.

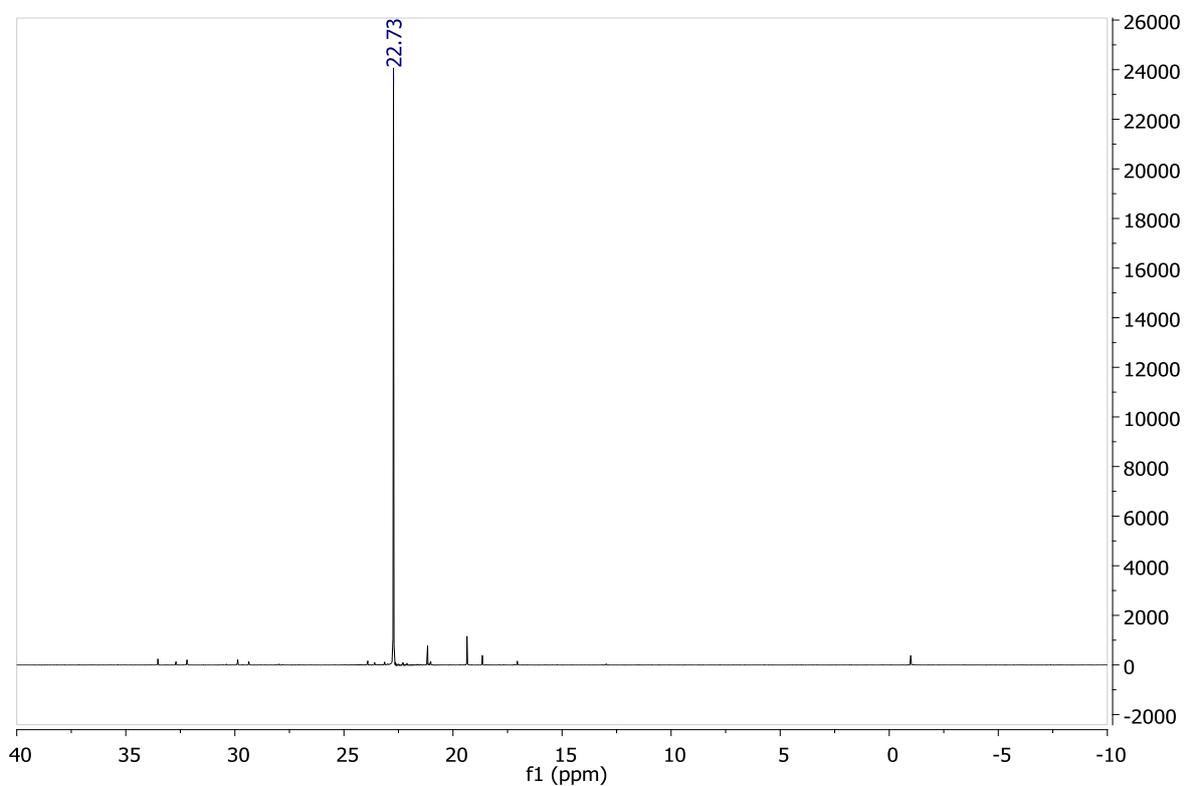


Figura 89. Spettro ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-NH-C10.

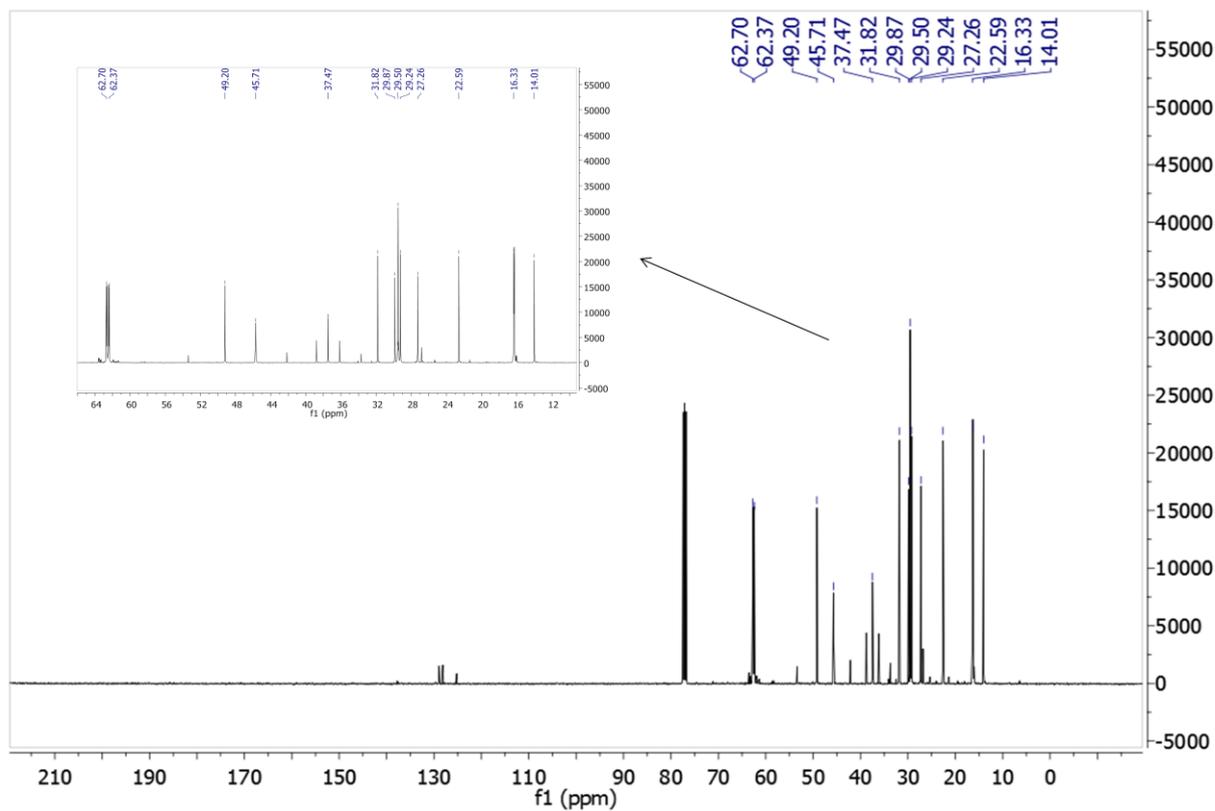
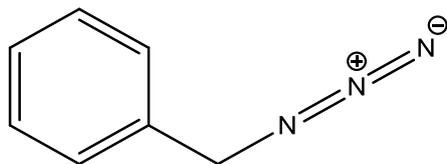


Figura 90. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-NH-C10.

Benzilazide



In una *vial* contenete un volume minimo di H₂O e acetone in rapporto 1/4 sono stati sciolti 1.5 eq di NaN₃ e 1 eq di benzil bromuro. La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente per 24 ore al termine delle quali è stato eseguito il *work-up*.

Alla miscela è stato infatti aggiunto del CH₂Cl₂, la fase organica è stata separata e successivamente anidrificata con Na₂SO₄. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il prodotto di reazione è stato caratterizzato attraverso un'analisi ¹H e ¹³C NMR in CDCl₃ e GC/MS. I *chemical shift* degli spettri ¹H e ¹³C NMR riportati in seguito provengono dalla letteratura e sono risultati esattamente identici a quelli acquisiti sperimentalmente.

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24-7.41 (m, 5H), 4.33 (s, 2H) ppm.
- ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.40, 128.87, 128.34, 128.25, 54.84 ppm.

H:\9_data bk 131014\...elena-309_220914

22/09/2014 10.56.51

elena-309_220914 #584 RT: 7.26 AV: 1 NL: 3.76E6
T: (0,0) + c El det=350.00 Full ms [35.00-500.00]

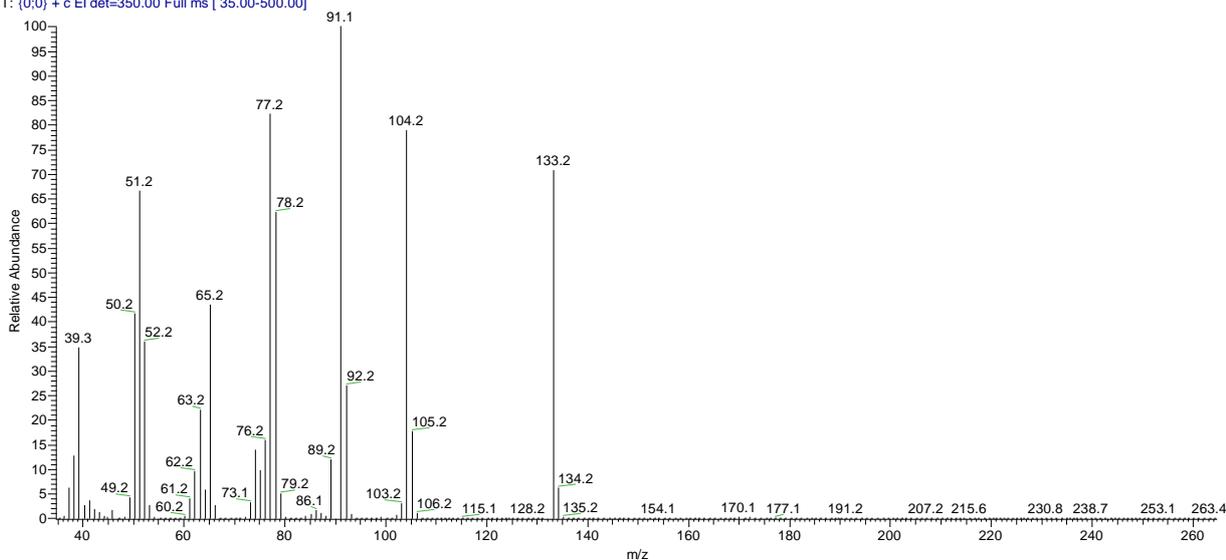
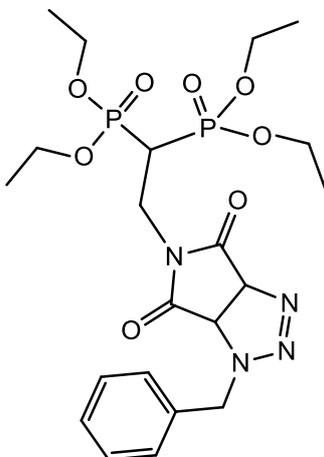


Figura 91. Spettro di massa benzilazide.

MS, m/z: 133.2 [M⁺], 91.1 [M⁺-N₃], 77.2 [M⁺-CH₂N₃].

2-(maleimide 3,4-benziltriazolo) N-etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-maleimide-triazolo benzilico)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica sono stati sciolti in CHCl_3 1 eq di VBP-maleimide 1.1 eq di benzil azide. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione in un bagno ad olio a 100°C per due ore in atmosfera inerte.

Il prodotto di reazione è stato isolato con resa dell' **86%**, è stato purificato mediante cromatografia ed è stato caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 7.33 – 7.25 (m, 5H), 5.40 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 8H), 4.09 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.13 (tt, $J = 22.8, 8.2$ Hz, 1H), 1.27 (td, $J = 7.0, 5.2$ Hz, 12H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 18.98 (d, $J = 7.8$ Hz), 18.84 (d, $J = 7.9$ Hz) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 171.87, 170.52, 134.41, 129.25, 129.06, 128.72, 81.75, 63.47 – 63.21 (m), 56.52, 52.92, 35.75 (t, $J = 2.9$ Hz), 33.18 (t, $J = 132.0$ Hz), 16.56 (d, $J = 5.8$ Hz) ppm.

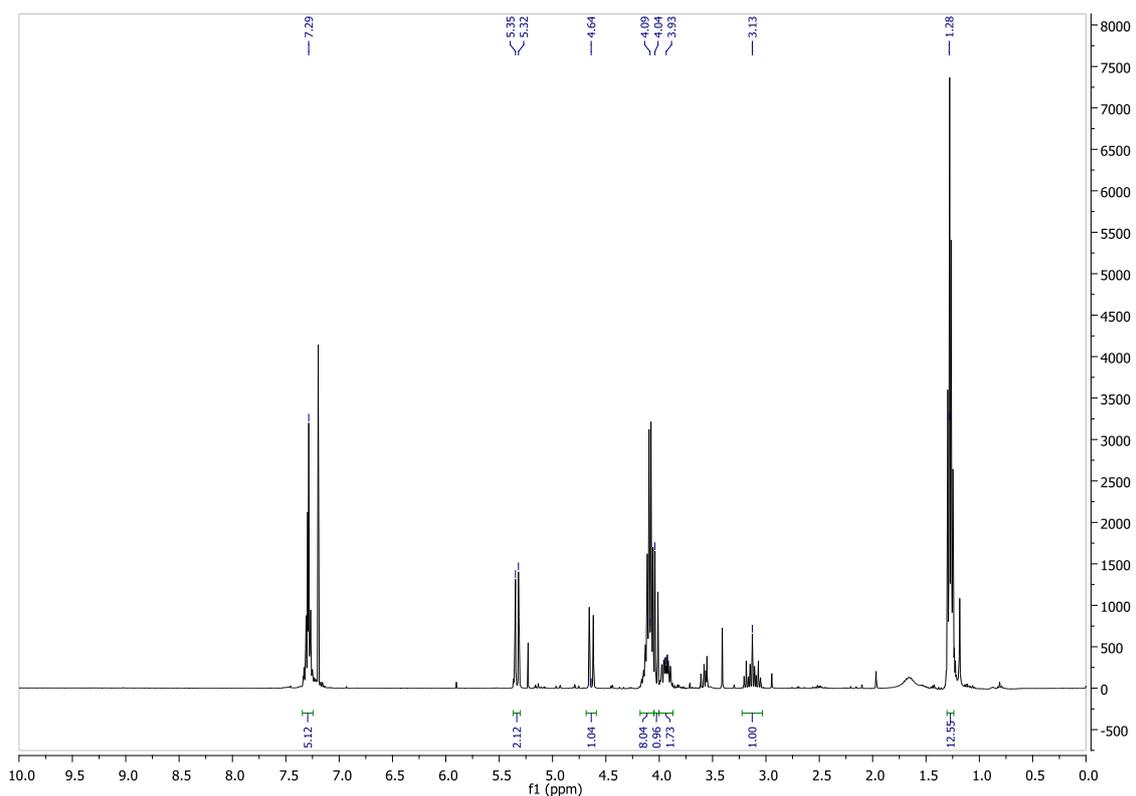


Figura 92. Spettro $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-triazolo benzilico.

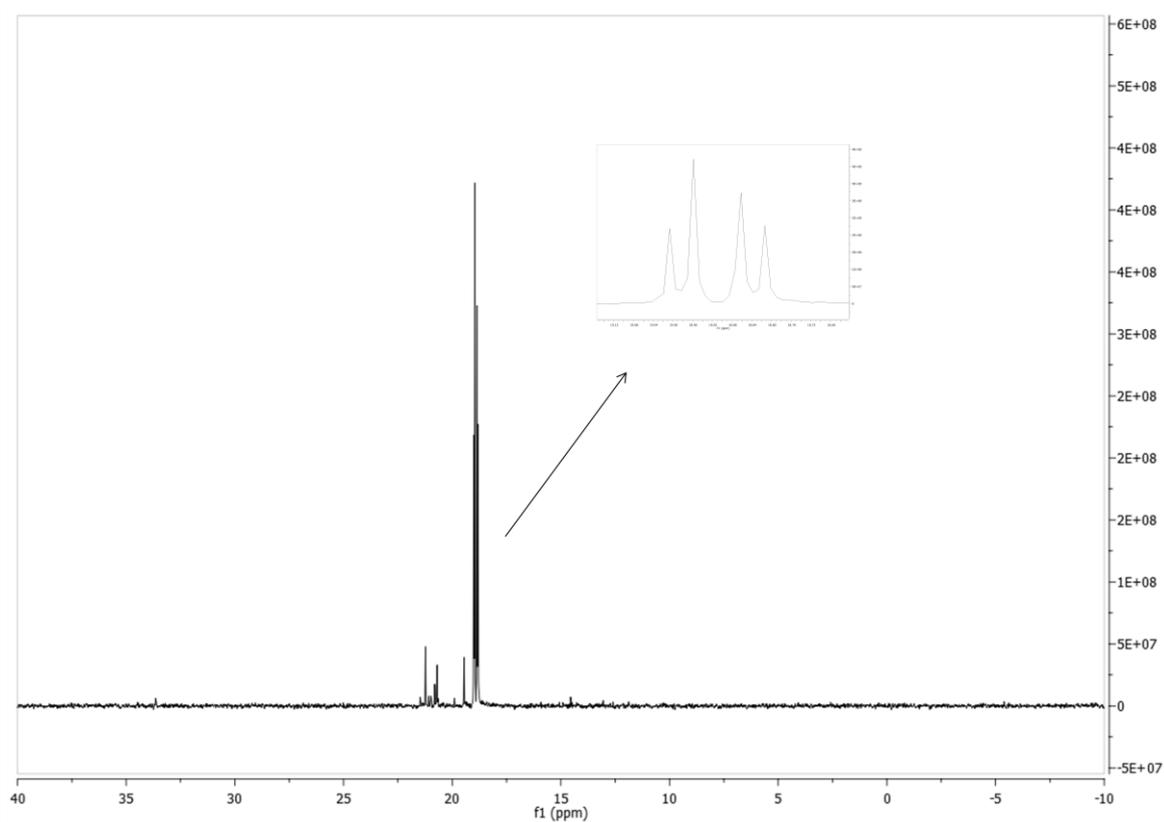


Figura 93. Spettro $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-triazolo benzilico.

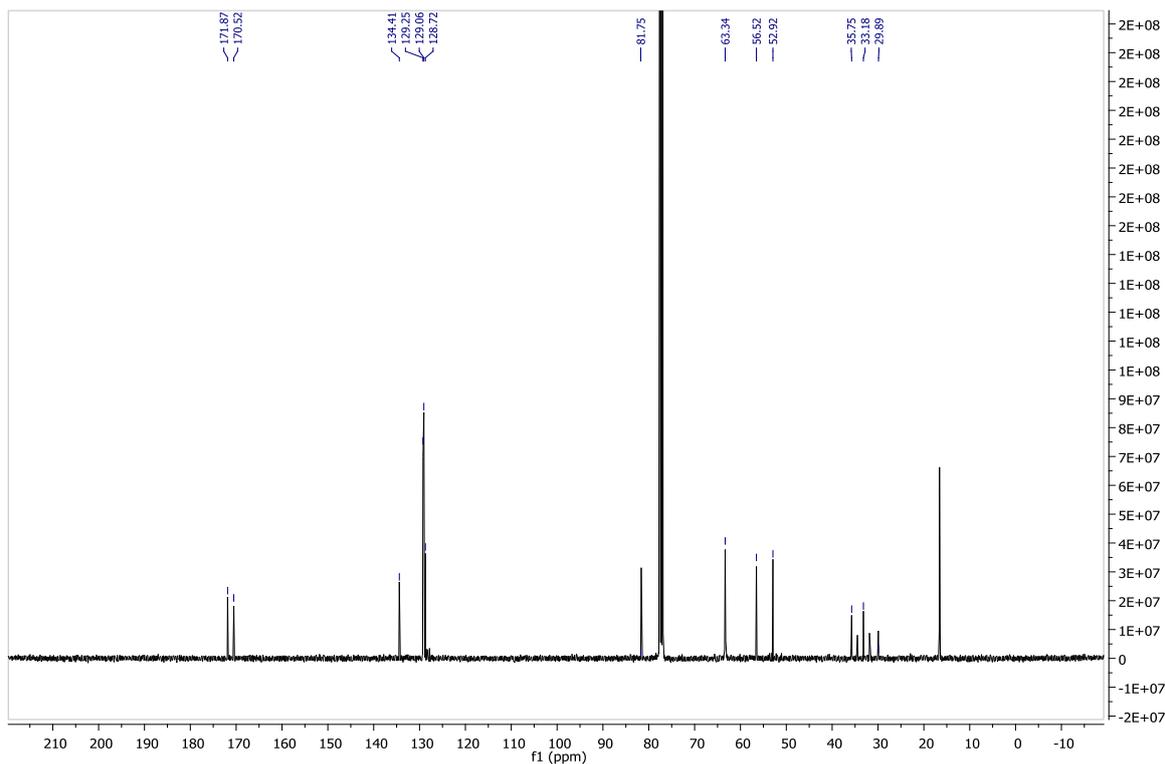


Figura 94. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-triazolo benzilico.

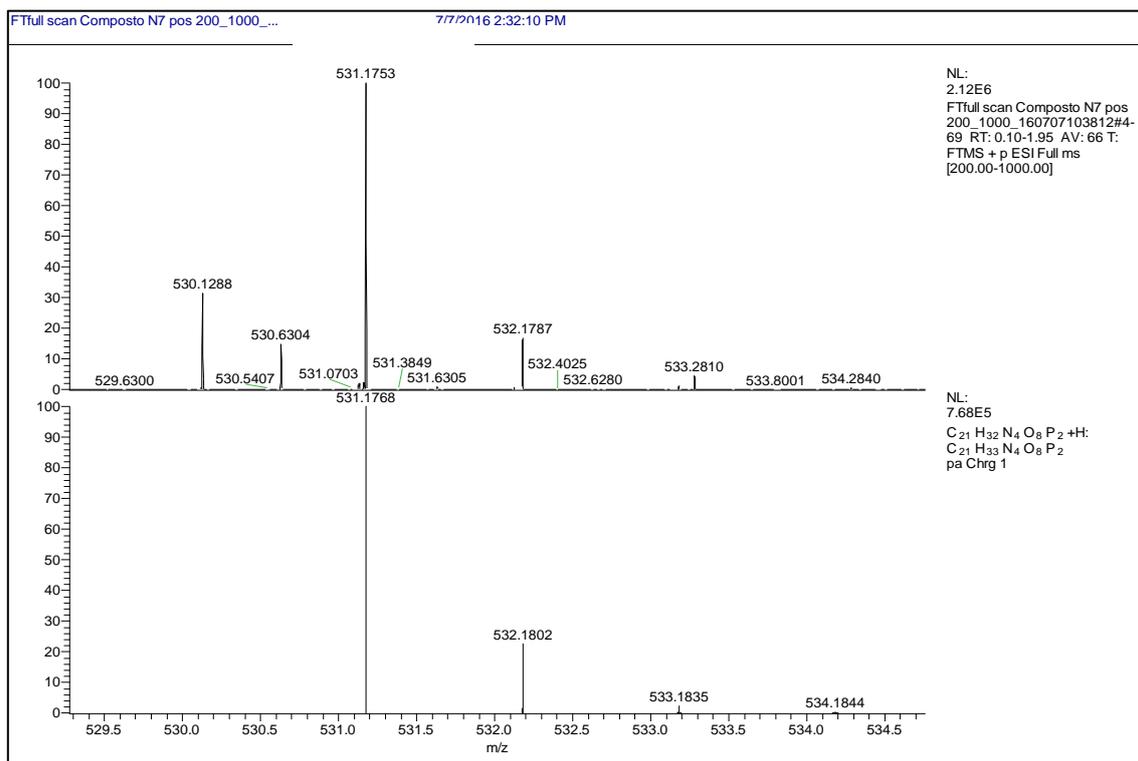
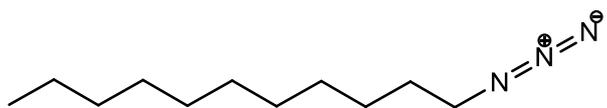


Figura 95. Spettro di massa di VBP-maleimide-triazolo benzilico.

MS, m/z: 531.1753 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Accuratezza di massa: 2.8 ppm

1-azidoundecano



In un pallone dotato di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle sono stati introdotti 2.5 eq di NaN_3 che è stata sciolta in DMSO e 1 eq di 1-undecil bromuro. La reazione è stata condotta a 80°C per 24 ore, al termine della quale è stato eseguito il *work up*. È stata aggiunta alla miscela di reazione H_2O e etere. La fase organica è stata separata e anidrificata con Na_2SO_4 . Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta ed è stato isolato puro l' 1-azido undecano.

Il prodotto di reazione è stato caratterizzato attraverso un'analisi ^1H e ^{13}C NMR in CDCl_3 e GC/MS.

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 3.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.29 (s, 16 H), 0.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 51.51, 31.90, 29.59, 29.55, 29.49, 29.32, 29.16, 28.85, 26.65, 22.69, 14.11,

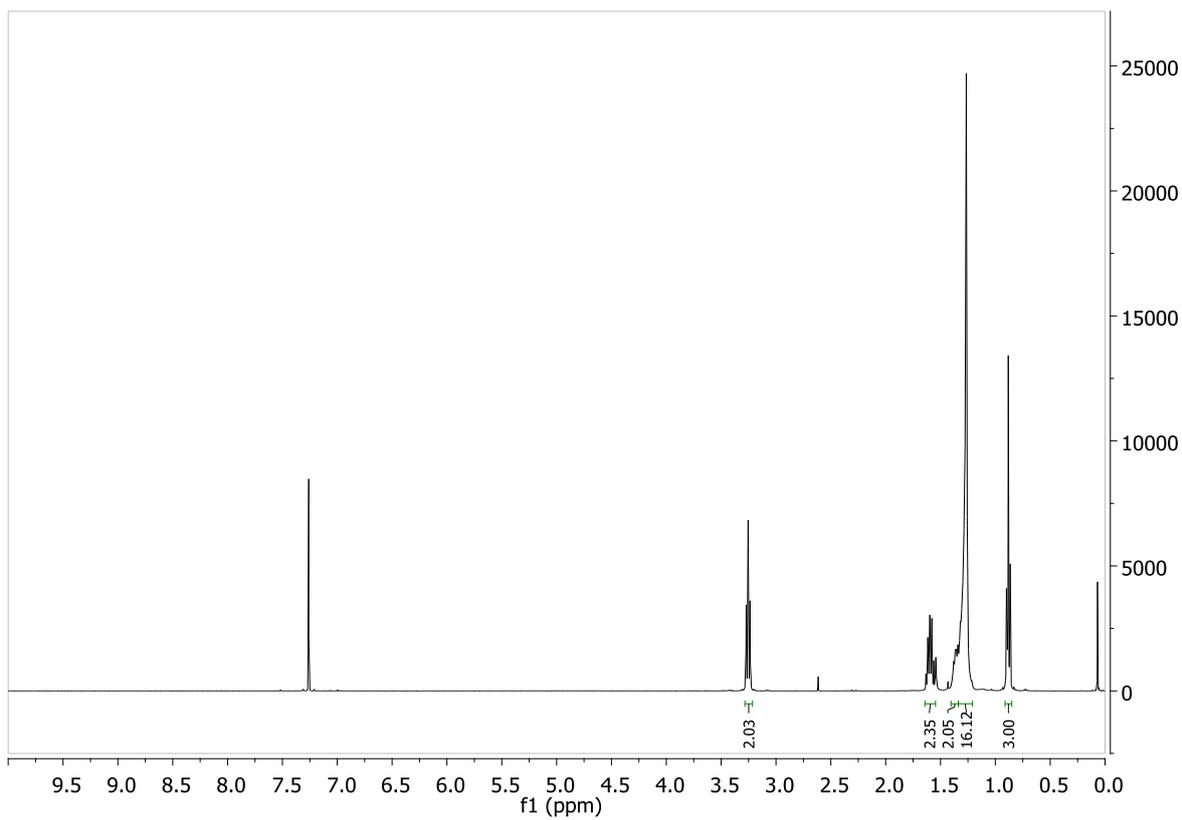


Figura 96. Spettro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) di 1-azido undecano.

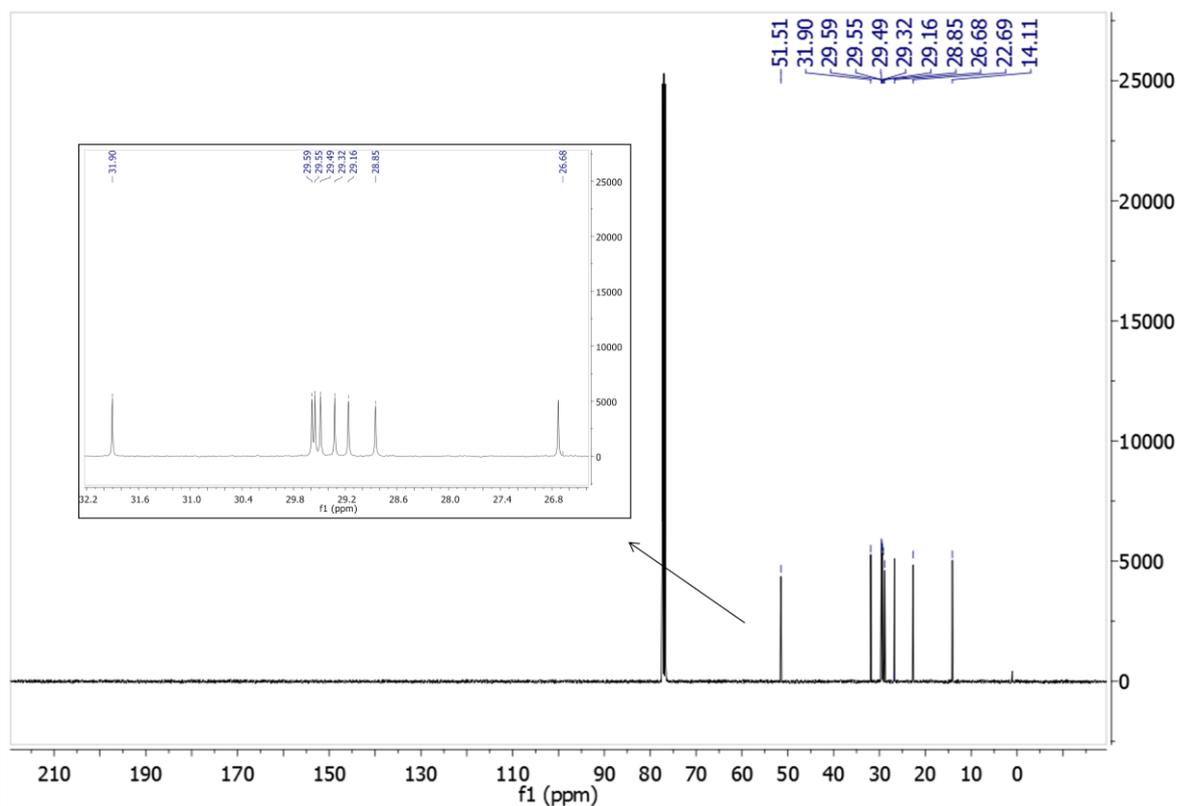


Figura 97. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) di 1-azido undecano.

elenaX_140716 #946 RT: 10.42 AV: 1 NL: 3.14E6
 T: (0;0) + c EI det=350.00 Full ms [35.00-500.00]

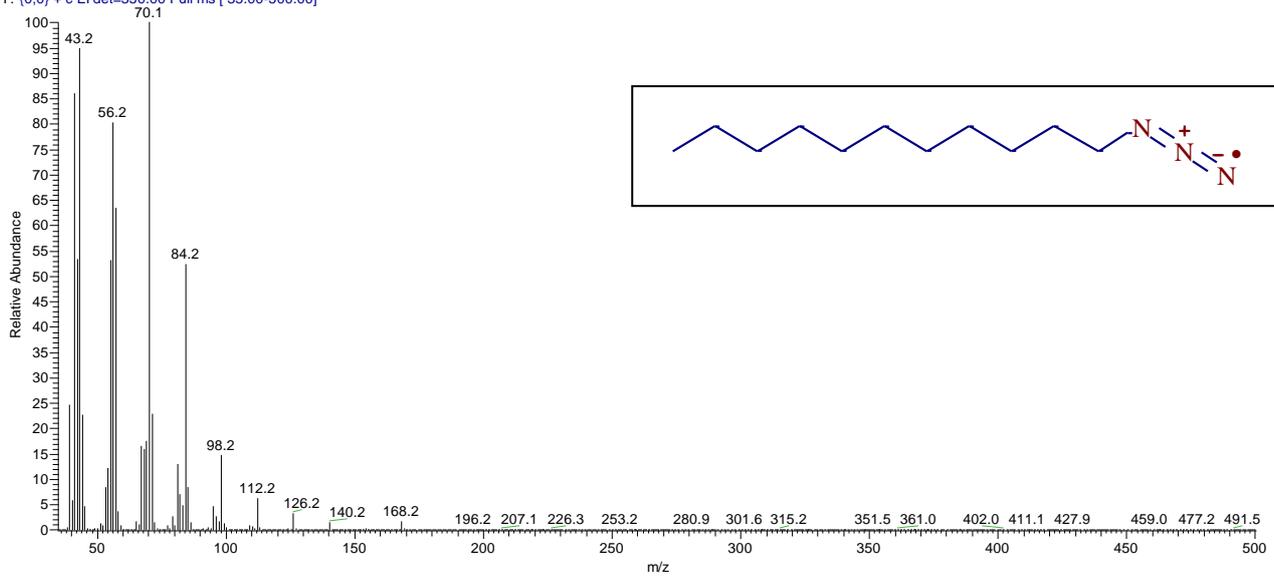
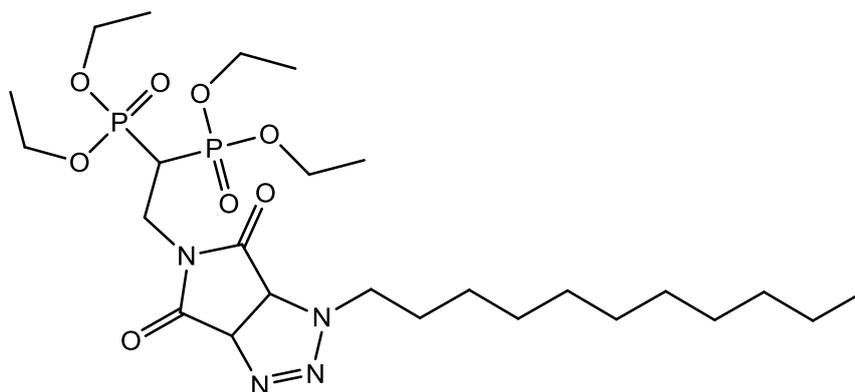


Figura 98. Spettro di massa di 1-azido undecano.

MS, m/z: 196 [M^+], 168.2 [$M^+ - N_2$], 140.2 [$168.2 - N(CH_2)$], 126.2 [$140.2 - (CH_2)$], 114.2 [$126.2 - (CH_2)$], 98.2 [$114.2 - (CH_2)$], 84.2 [$98.2 - (CH_2)$], 70.1 [$84.2 - (CH_2)$], 56.2 [$70.2 - (CH_2)$], 43.2 [$56.2 - (CH_2)$].

2-(maleimide 3,4-undeciltriazolo) N-etan-1,1 tetraetossi-bis(fosfonato)



(VBP-maleimide-undeciltriazolo)

In un pallone dotato di ancoretta magnetica sono stati sciolti in CHCl_3 1 eq di VBP-maleimide 1.1 eq di undecilazide. La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione in un bagno ad olio a 100°C per due ore in atmosfera inerte.

Il prodotto di reazione è stato isolato con resa dell' **82%**, è stato purificato mediante cromatografia ed è stato caratterizzato attraverso un'analisi ^1H , ^{31}P e ^{13}C NMR in CDCl_3 .

- **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ 5.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 8H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.10 (tt, $J = 22.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.32 – 1.24 (m, 12H), 1.19 (s, 18H) 0.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3):** δ 19.01 (d, $J=8.2$ Hz), 18.84 (d, $J=8.2$ Hz) ppm.
- **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):** δ 171.71, 170.64, 80.61, 63.30 (m), 58.01, 35.38, 32.86 (t, $J=123.6$ Hz), 31.85, 30.85, 29.45, 29.27, 29.10, 28.78, 27.70, 26.66, 26.60, 22.62, 16.20 (d, $J=5.8$ Hz), 14.03 ppm.

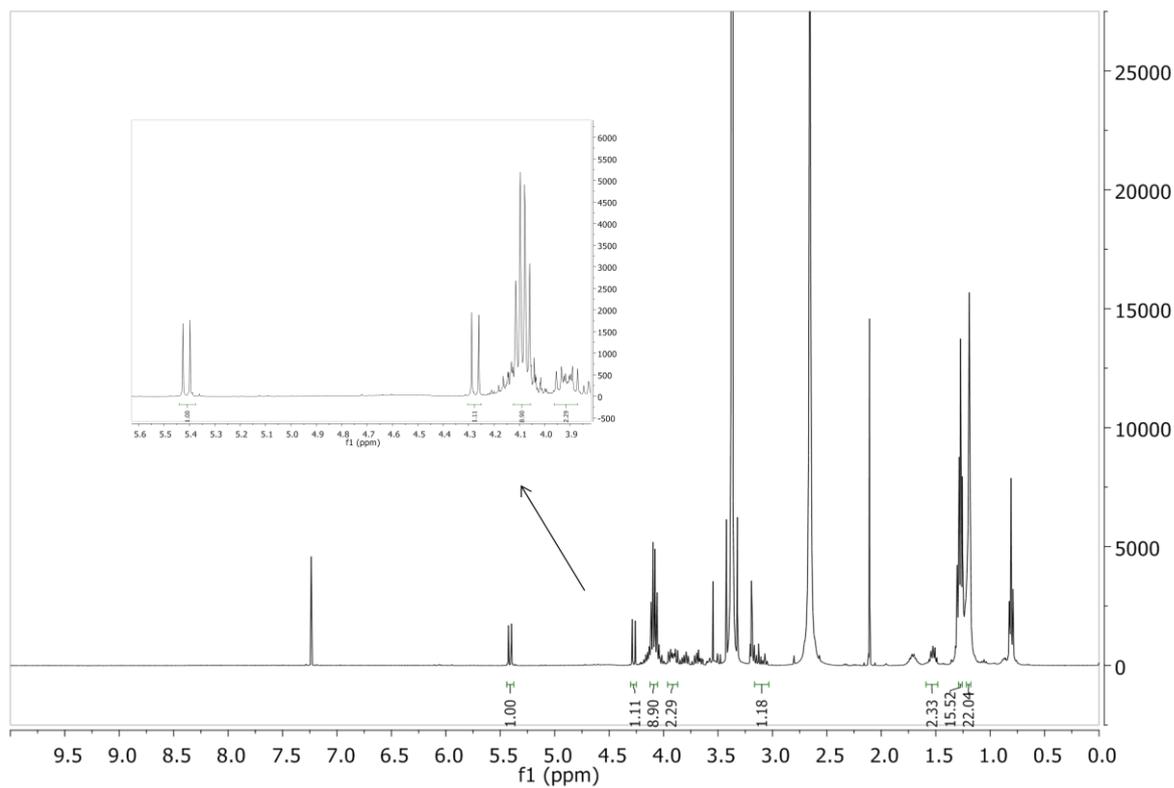


Figura 99. Spettro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-undeciltriazolo.

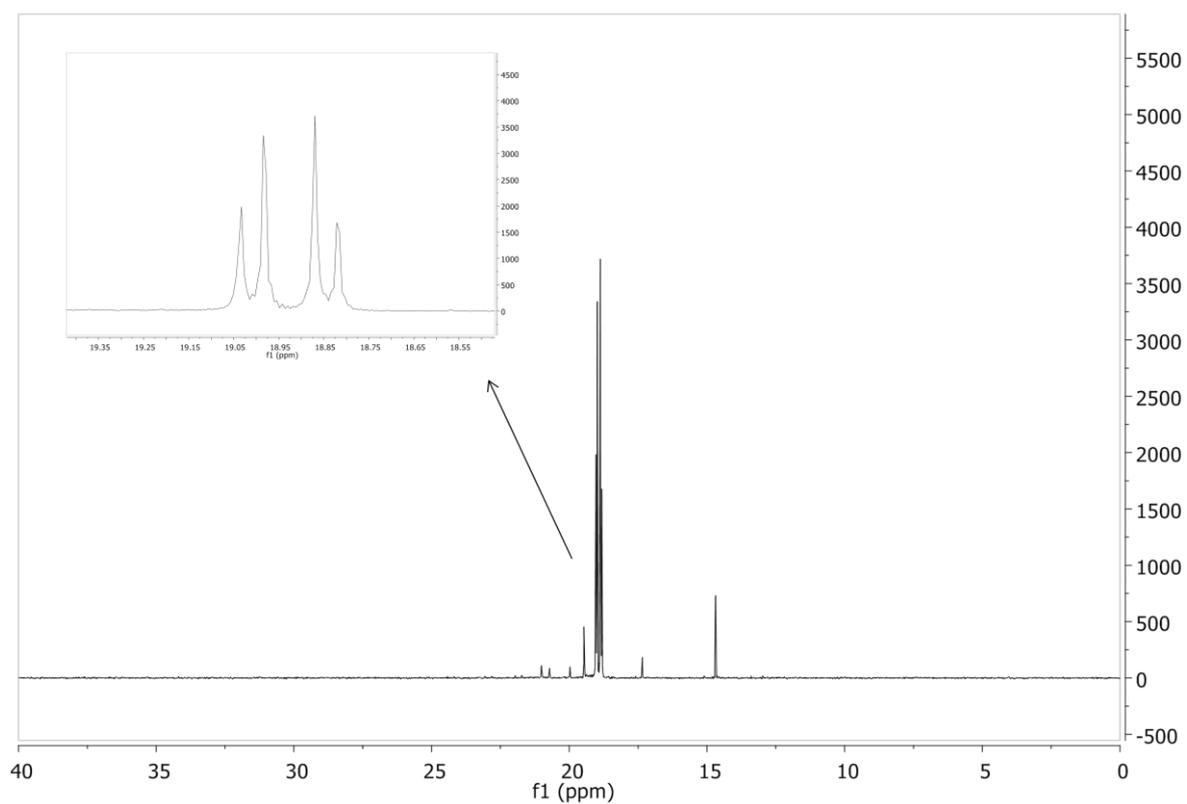


Figura 100. Spettro ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-undeciltriazolo.

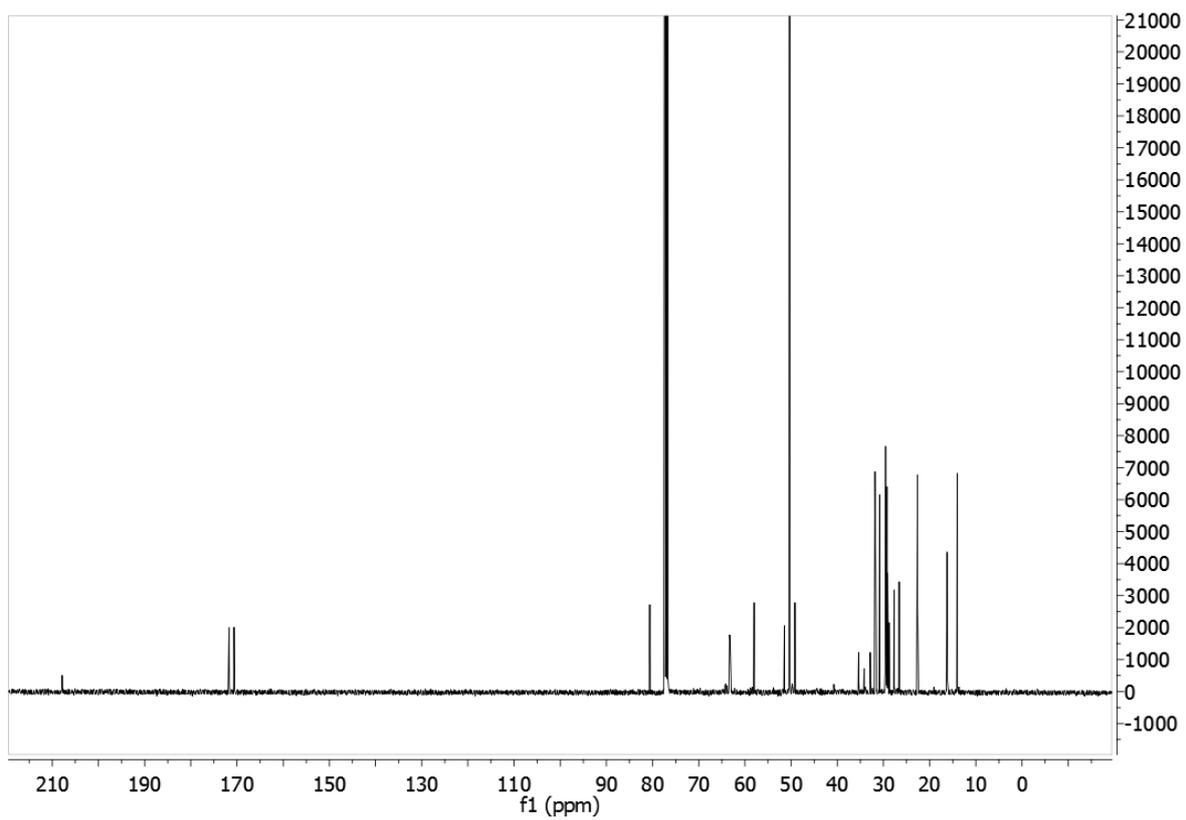
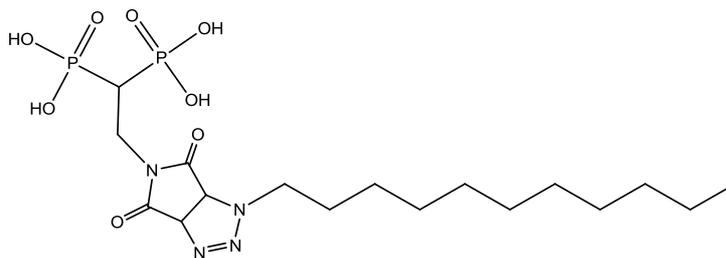


Figura 101. Spettro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3) VBP-maleimide-undeciltriazolo.

2-(maleimide 3,4-undeciltriazolo) N-etan-1,1 acido bisfosfonico



(VBP-maleimide-undeciltriazolo acido)

In un pallone dotato di ancorotta magnetica e refrigerante a bolle sono stati sciolti in $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 1 eq della corrispondente molecola etil-protetta al quale sono stati aggiunti 12 eq di $(\text{CH}_3)_3\text{Si Br}$.

La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione, in un bagno a olio a 70°C a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il prodotto è stato raffreddato a temperatura ambiente e posto in pompa da vuoto per eliminare il solvente. È stato quindi aggiunto MeOH non anidro per procedere all'idrolisi e ottenere il corrispondente acido bis-fosfonico con una resa dell' **82 %**.

È stata eseguita quindi un'analisi ^1H e ^{31}P NMR in D_2O del prodotto puro e ESI-MS.

- **^1H NMR (400 MHz, D_2O):** δ 4.10 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 2.85 (tt, $J = 22.1, 7.8$ Hz, 1H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.19 (s, 18H), 0.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.
- **^{31}P NMR (162 MHz, D_2O):** δ 17.33 ppm

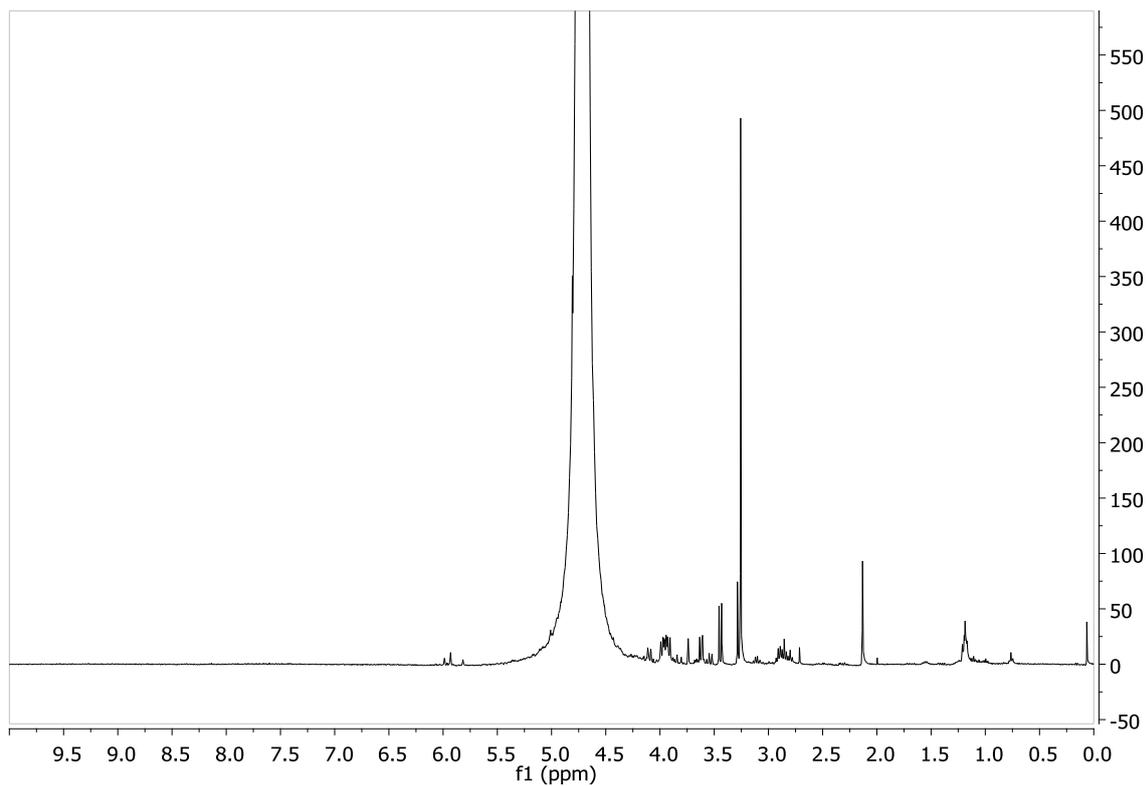


Figura 102. Spettro ^1H NMR (400 MHz, D_2O) di VBP-maleimide-undeciltriangolo acido.

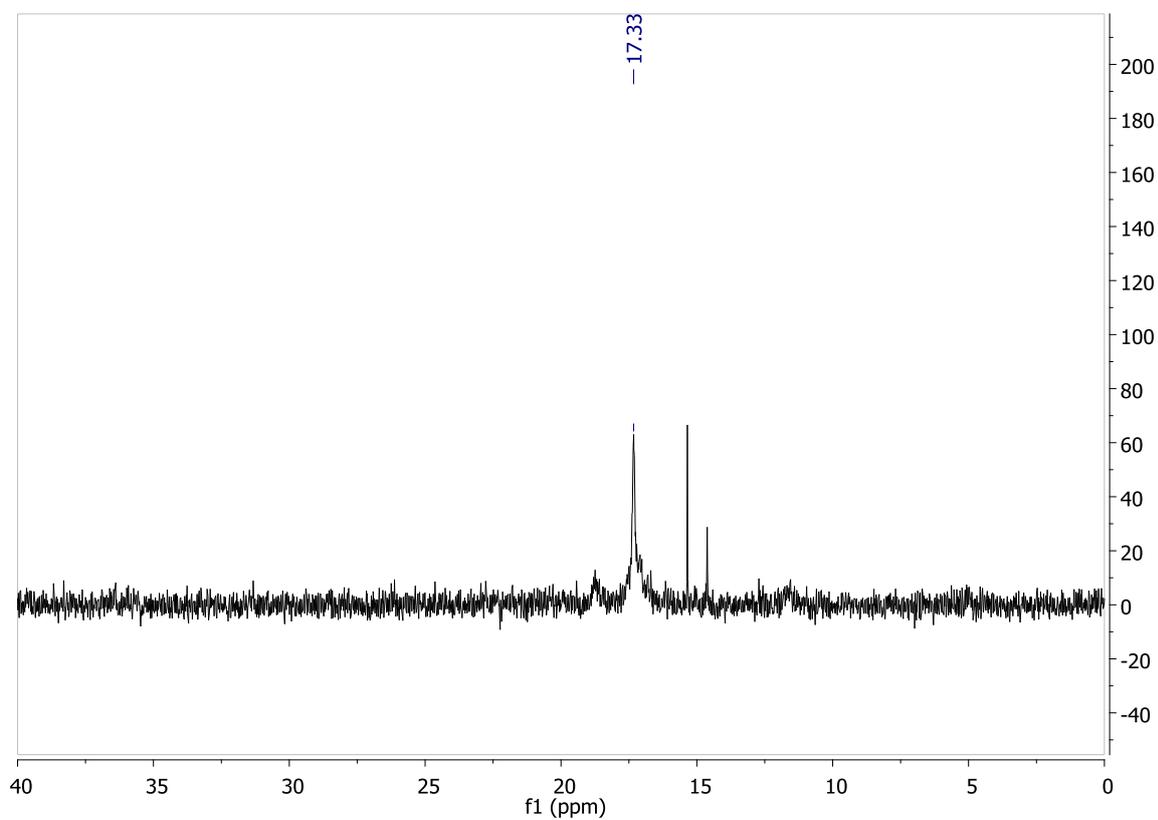


Figura 103. Spettro ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3) di VBP-maleimide-undeciltriangolo acido.

BIBLIOGRAFIA

1. E. Anslyn, F. Huang, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 6999–7000.
2. G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, **2001**.
3. L. Maibaum, A. R. Dinner, D. Chandler, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, 108, 6778-6781.
4. (a) K. Kondo, M. Akita, M. Yoshizawa, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 1937–1940.
(b) T. Omagari, A. Suzuki, M. Akita, M. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 499–502.
(c) K. Kondo, A. Suzuki, M. Akita; M. Yoshizawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 2308 – 2312.
(d) A. Suzuki, K. Kondo, Y. Sei, M. Akita, M. Yoshizawa, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 3151-3154.
(e) M. Yamashina, M. M. Sartin, Y. Sei, M. Akita, S. Takeuchi, T. Tahara, M. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 9266–9269.
(f) S. Sekiguchi, K. Kondo, Y. Sei, M. Akita, M. Yoshizawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 6906 –6910.
(g) A. Suzuki, M. Akita, M. Yoshizawa, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 10024-10027.
5. K. Kosswig, *Surfactants, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley, **2000**.
6. K. Holmberg, B. Jonsson, B. Kronberg, B. Lindman, *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, England, **2002**.
7. (a) J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, Ed.; Academic Press INC. San Diego, CA, **1992**.
(b) J. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1976**, 72, 1525-1568.
8. J. Zhao, B. M. Fung', *Langmuir*, **1993**, 9, 1228-1231.
9. D. López-Díaz, M. M. Velázquez, *Chem. Educator*, **2007**, 12, 327–330.
10. (a) W. C. Griffin, *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, **1949**, 1, 311-26.
(b) W. C. Griffin, *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, **1954**, 5, 249-56.
11. G. La Sorella, G. Strukul; A. Scarso, *Green Chem.*, **2015**, 17, 644-683.
12. E. Tasca, G. La Sorella, L. Sperti, G. Strukul; A. Scarso *Green Chem.*, **2015**, 17, 1414-1422.
13. T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 7174–7199.

-
- 14.** (a) P. Anastas, J. C. Warner (Eds.), *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- (b) P.T. Anastas, T. C. Williamson (Eds.), *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- (c) P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686-693.
- (d) P.T. Anastas, L.G. Heine, T. C. Williamson (Eds.), *Green Chemical Syntheses and Processes*, American Chemical Society, Washington DC, **2000**.
- (e) P.T. Anastas, C. A. Farris (Eds.), *Benign by Design: Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*, ACS Symp. Ser. nr. 577, American Chemical Society, Washington DC, **1994**.
- (f) J.H. Clark, D.J. Macquarrie, *Handbook of Green Chemistry and Technology*, Blackwell, Abingdon, **2002**.
- (g) A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **2001**.
- (h) M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2002**.
- (i) J.H. Clark (Ed.), *The Chemistry of Waste Minimization*, Blackie, London, **1995**.
- 15.** R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green chemistry and catalysis*, Wiley, **2007**.
- 16.** R. A. Sheldon, , *C. R. Acad. Sci. Paris, IIc, Chimie/Chemistry*, **2000**, 3, 541–551.
- 17.** (a) R. A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, **1992**, 903–906;
- (b) R. A. Sheldon, *Industrial Environmental Chemistry*, D.T. Sawyer, A.E. Martell (Eds.), Plenum, New York, **1992**, pp. 99–119.
- (c) R. A. Sheldon, in *Precision Process Technology*, M.P.C. Weijnen, A. A.H. Drinkenburg (Eds.), Kluwer, Dordrecht, **1993**, pp. 125-138.
- (d) R. A. Sheldon, *Chemtech*, **1994**, 38–47.
- (e) R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1997**, 68, 381–388.
- (f) R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **1996**, 107, 75–83.
- (g) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1233–1246.
- 18.** R.A. Sheldon, *Chem. Commun.*, **2008**, 3352-3365.
- 19.** (a) X. Wang, Z. Guo, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 202-224.
- (b) C. Ornelas, *New J. Chem.*, **2011**, 35, 1973–1985.
- 20.** (a) S. Jothibas, A. A. Kumar, M. Alagar, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2007**, 4, 337-345.
- (b) Y. L. Liu, H. C. J Lee, *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, 44, 4632-4643.
-

-
- (c) L. Vretik, H. Ritter, *Macromolecules* **2003**, *36*, 6340-6345.
- (d) A. Gandini, D. Coelho, A. J. D Silvestre, *Eur. Polym. J.* **2008**, *44*, 4029-4036.
- (e) S. D. Bergman, F. Wudl, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 41-62.
- (f) T. Dispinar, R. Sanyal, A. J. Sanyal, *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 4545-4551.
- (g) A. Dag, M. Aydin, H. Durmaz, G. Hizal, U. Tunca, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50*, 4476-4483.
- (h) M. L. Szalai, D. V. McGrath, D. R. Wheeler, T. Zifer, J. R. McElhanon, *Macromolecules* **2007**, *40*, 818-823.
- (i) N. W. Polaske, D. V. McGrath, J. R. McElhanon, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1270-1276.
- 21.** (a) Y. Fu, W. J. J. Kao, *Biomed. Mater. Res. A* **2011**, *98*, 201-211.
- (b) Q. Chen, D. Zhang, G. Zhang, D. Zhu, *Langmuir* **2009**, *25*, 11436-11441.
- 22.** P. De, M. Li, S. R. Gondi, B. S. Sumerlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11288-11289.
- 23.** (a) J. C. Harper, R. Polsky, D. R. Wheeler, S. M. Brozik, *Langmuir* **2008**, *24*, 2206-2211.
- (b) P. A. Bertin, M. J. Ahrens, K. Bhavsar, D. Georganopoulou, M. Wunder, G. F. Blackburn, T. J. Meade, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3372-3375.
- (c) Y. F. Wang, X. Yao, J. X. Wang, F. M. Zhou, *Electroanalysis* **2004**, *16*, 1755-1759.
- (d) J. K. Lee, Y. S. Chi, J. S. Lee, Y. G. Lim, Y. H. Jung, E. Oh, S. B. Ko, H. J. Jung, P. S. Kang, I. S. Choi, *Langmuir* **2005**, *21*, 10311-10315.
- 24.** (a) M. J. King, M. A. Jepson, A. Guest, R. Mushens, *Int. J. Hematol.*, **2011**, *33*, 205-211.
- (b) J. H. Ni, S. Singh, L. X. Wang, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, *14*, 232-238.
- (c) J. Jose, S. Handel, *ChemBioChem*, **2003**, *4*, 396-405.
- (d) K. W. Hill, J. Taunton-Rigby, J. D. Carter, E. Kropp, K. Vagle, W. Pieken, D. P. C. McGee, G. M. Husar, M. Leuck, D. J. Anziano, D. P. Sebesta, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5352-5358.
- 25.** (a) E. Schweizer, A. Hoffmann-Roder, J. A. Olsen, P. Seiler, U. Obst-Sander, B. Wagner, M. Kansy, D. W. Banner, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2364-2375.
- (b) Y. Durust, H. Karakus, M. Kaiser, D. Tasdemir, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *48*, 296-304.
-

-
26. (a) V. E. V. Ferrero, L. Andolfi, G. Di Nardo, S. J. Sadeghi, A. Fantuzzi, S. Cannistraro, G. Gilardi, *Anal. Chem.*, **2008**, *80*, 8438-8446.
- (b) B. T. Houseman, E. S. Gawalt, M. Mrksich, *Langmuir*, **2003**, *19*, 1522-1531.
- (c) C. Baldacchini, M. A. H. Chamorro, M. Prato, S. Cannistraro, *Adv. Funct. Mater.*, **2011**, *21*, 153-157.
- (d) A. D. de Araujo, J. M. Palomo, J. Cramer, O. Seitz, K. Alexandrov, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6095-6109.
- (e) A. D. de Araujo, J. M. Palomo, J. Cramer, M. Kohn, H. Schroder, R. Wacker, C. Niemeyer, K. Alexandrov, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 296-301.
27. P. Gobbo, M.S. Workentin, *Synlett*, **2016**, *27*, A-L.
28. V. Coropceanu, J. Cornil, A. D. da Silva Filho, Y. Olivier, R. Silbey, J. Bre´das, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 926-952.
29. I. M. Rutenberg, O. A. Scherman, R. H. Grubbs, W. R. Jiang, E. Garfunkel, Z. Bao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4062.
30. H. Meng, M. Bendikov, G. Mitchell, R. Helgeson, F. Wudl, Bao Z., T. Siegrist, C. Kloc, C.H. Chen, *Adv. Mater.*, **2003**, *15*, 1090.
31. L. C. Picciolo, H. Murata, Z. H. Kafafi, *Appl. Phys. Lett.*, **2001**, *78*, 2378.
32. a) G. Righi, C. D'Achille, G. Pescatore, C. Bonini, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6999 – 7002.
- b) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790 – 4791.
- c) G. P. Miller, E. T. Kool, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2404 – 2410.
33. W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8112 – 8113.
34. P. S. Bara, A. L. Zografos, D. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3726 – 3727.
35. (a) G. J. Sanjayan, A. Stewart, S. Hachisu, R. Gonzalez, M. P. Watterson, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5847 – 5851.
- (b) Ustiloxin D: H. Tanaka, A. M. Sawayama, T. J. Wandless, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6864 – 6865.
36. P. L. Du Noüy, , *The Journal of General Physiology*, **1925**, *7*, 625–633.
37. A. Domínguez, A. Fernández, N. González, E. Iglesias, L. Montenegro, *Journal of Chemical Education*, 1997
- ³⁸. J. Zhao, B. M. Fung, *Langmuir*, **1993**, *9*, 1228-1231.
-