



Università
Ca' Foscari
Venezia

Corso di Laurea Magistrale

In Chimica e
Tecnologie Sostenibili

ORDINAMENTO EX. D.M. 270/2004

Tesi di Laurea
Magistrale

**Sintesi e caratterizzazione di
nuove molecole anfifiliche a
doppia coda in grado di
autoassemblarsi in solventi
organici non polari**

Relatore

Ch. Prof. Alvisè Perosa

Correlatore

Ch. Prof. Pietro Riello

Laureando

Filippo Rizzo

Matricola 850344

Anno Accademico

2018 / 2019

Abstract

Questo lavoro di tesi riguarda la sintesi e la caratterizzazione di nuove molecole anfifiliche autoassemblanti in solventi apolari. Ispirandosi al modello fosfolipidico le molecole anfifiliche presentano una testa lipofila legata a due code lipofobiche attraverso un linker. Come testa lipofila sono state provate due diverse molecole: acido mentilossiacetico e acido adamantancarbossilico. Per quanto riguarda la parte lipofobica è stato scelto il trietilenglicole monometil etere, legato alla testa apolare mediante due diversi linker: solketal e serinolo.

Tutti i composti sintetizzati sono stati purificati e caratterizzati mediante spettroscopia NMR e GC/MS.

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
1.1 I TENSIOATTIVI.....	1
1.2 EFFETTO IDROFOBICO.....	2
1.3 AGGREGATI.....	3
1.4 LA VITA SU TITANO.....	6
1.5 SCOPO DELLA TESI.....	8
2. RISULTATI E DISCUSSIONE.....	10
2.1 LINKER SOLKETAL.....	12
2.1.1 TESTA ADAMANTANO.....	12
2.1.2 TESTA MENTOLO.....	19
2.2 LINKER SERINOLO.....	21
2.2.1 TESTA ADAMANTANO.....	21
3. CONCLUSIONI.....	25
4. PARTE SPERIMENTALE.....	27
4.1 GENERALE.....	27
4.2 PROCEDURE DI SINTESI.....	28
5. APPENDICE.....	35
6. BIBLIOGRAFIA.....	42

1. INTRODUZIONE

1.1 I TENSIOATTIVI

I tensioattivi, o surfattanti, sono composti che hanno la capacità di abbassare la tensione superficiale di un liquido¹. Essi sono molecole organiche anfifiliche, ovvero molecole composte da una parte idrofobica, solitamente costituita da lunghe catene carboniose, e da una parte idrofila. Convenzionalmente la parte idrofila viene chiamata “testa” mentre quella idrofoba “code”. La porzione polare, idrofila, ha più affinità per solventi polari, come l’acqua, mentre la parte idrofoba ha affinità per solventi apolari. I tensioattivi vengono classificati in base alla polarità della testa, classificandosi tensioattivi anionici (a), tensioattivi cationici (b), tensioattivi non carichi (c), tensioattivi zwitterionici (c).

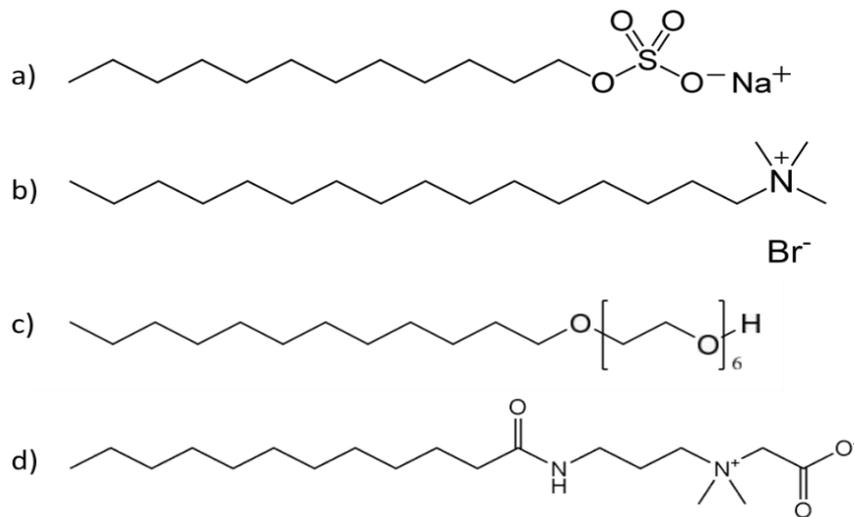


Figura 1.1.1: Esempi di tensioattivi convenzionali: a) tensioattivo anionico; b) tensioattivo cationico; c) tensioattivo non ionico; d) tensioattivo zwitterionico.

I tensioattivi anionici presentano una carica negativa sulla testa della molecola, rappresentata solitamente da un gruppo solfonato o carbossilato. Esempi di tensioattivi anionici sono il sodio lauril solfato (SLS) o il lauril etossi solfato (LES).

I tensioattivi cationici invece sono sali d’ammonio con una lunga catena carboniosa. Un esempio di tensioattivo con testa polare carica positivamente è il cloruro di cetil-trimetilammonio (CTAC).

I tensioattivi non ionici sono costituiti da una testa polare non carica, e solitamente sono alcoli a catena lunga come ad esempio i derivati del glicole polietilenico.

I tensioattivi zwitterionici, o anfoteri, invece presentano una testa elettricamente neutra nel suo complesso, ma che presenta sia cariche negative che positive. Questi tensioattivi hanno la particolare proprietà di comportarsi come un tensioattivo cationico in ambiente acido, e come tensioattivo anionico in ambiente basico.

Vi sono poi i tensioattivi “inversi”, così chiamati dal momento che presentano una conformazione polare-apolare inversa a quella dei tensioattivi classici; nei tensioattivi inversi la parte lipofila è rappresentata dalle code, mentre la parte idrofila è raffigurata dalle code.

1.2 EFFETTO IDROFOBICO

La descrizione sperimentale dalla quale ha inizio l'effetto idrofobico, parte dal fatto che gli idrocarburi hanno maggiore solubilità in solventi organici non polari, mentre hanno solubilità pari a zero in acqua. Il concetto di solvatazione è legato alle interazioni che il soluto ha con il solvente e nel caso di catene idrocarburiche, queste sono deboli sia in solventi apolari che in acqua. Le forze di repulsione fra il soluto idrocarburico e l'acqua però sono molto più forti rispetto alle forze attrattive di Van der Waals fra le molecole idrocarburiche.

Cosa accade quindi se inseriamo molecole idrofobiche in solvente acquoso? In assenza di specie in soluzione, le molecole d'acqua si dispongono in maniera da massimizzare l'entropia creando una forte interazione fra le molecole stesse grazie ai legami idrogeno, generando così una struttura di forze isotrope. Quando una molecola con caratteristiche idrofobiche viene a contatto con le molecole d'acqua subisce dalle forze di repulsione soluto-solvente che favoriscono l'aggregazione delle molecole idrofobiche tra loro; così facendo la superficie di contatto fra le due specie diminuisce e l'entropia del sistema diventa massima.

L'effetto idrofobico è quindi una forza generata dall'interazione repulsiva soluto-solvente² che, agendo sulle molecole di soluto, crea aggregati supramolecolari. Questi possono essere controllati ai fini di generare strutture ben definite all'interno di un solvente.

1.3 AGGREGATI

A causa della presenza di gruppi apolari e polari, i tensioattivi sono capaci generare strutture supramolecolari sia in solventi polari sia in solventi apolari. Queste strutture di aggregazione generate dalle molecole surfattanti in soluzione sono:

- Micelle
- Vescicole
- Doppio strato

Un esempio di queste strutture è rappresentato dalla membrana cellulare che non è altro che una struttura a doppio strato dove le molecole anfifiliche costituenti sono i fosfolipidi.

La formazione di questi aggregati però avviene solo se la concentrazione del tensioattivo supera un valore di soglia: questo valore è detto concentrazione di aggregazione critica (CAC). Sotto questo valore la densità di tensioattivo è insufficiente per dare aggregati in una fase distinta³. Sopra questo valore si ha formazione di aggregati, processo al quale è associata una variazione di energia detta energia libera di Gibbs di micellazione, data da:

$$\Delta G_{micelle} = RT \ln(CAC)$$

Dove $\Delta G_{micelle}$ è la variazione di energia di Gibbs di micellazione per mole, R è la costante dei gas perfetti, T la temperatura assoluta e CAC la concentrazione di aggregazione critica⁴.

La forma e le dimensioni dell'aggregato sono funzione delle caratteristiche fisiche del tensioattivo. Volume e lunghezza della parte idrofobica e l'area occupata dalla parte idrofila della molecola infatti, sono i parametri che influenzano la forma dell'aggregato. Essi sono riuniti nel *Geometric Packing Parameter* (GPP) dato dal numero adimensionale $GPP = V_c / a_0 * L_c$ ^{5,6}.

Tensioattivi con $GPP \leq 1/3$ presentano una forma conica e in ambiente acquoso tendono a dare preferenzialmente aggregati di tipo micellare sferico. Quelli con $1/3 < GPP < 1/2$ hanno invece forma a cuneo e si aggregano dando micelle cilindriche, mentre i surfattanti con $GPP > 1/2$ generano doppi strati⁷ (vedi figura 1.1).

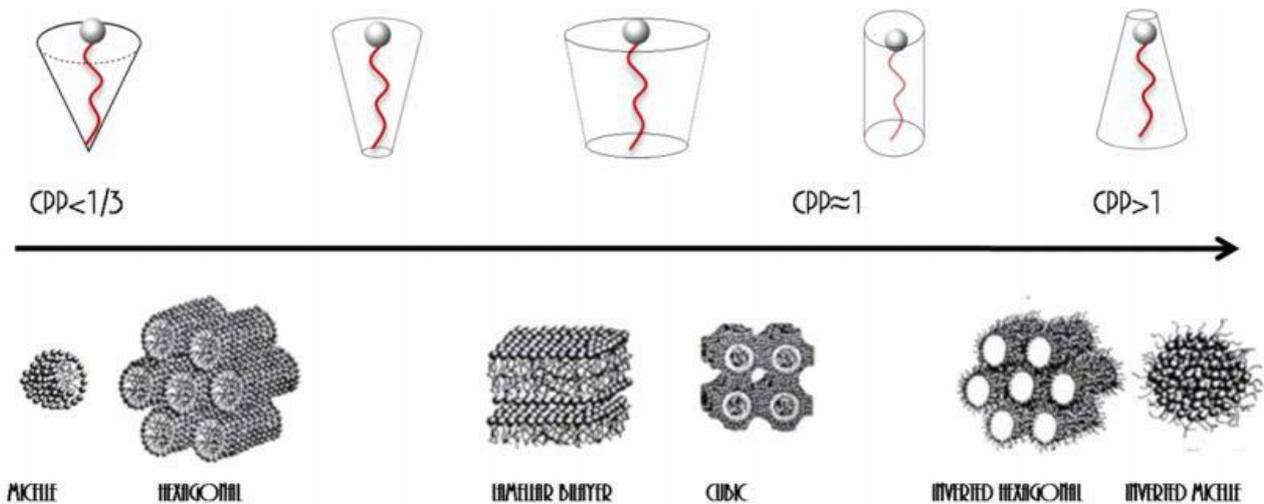


Figura 1.3.1: rappresentazione delle diverse strutture di aggregazione al variare di PDP.

Infine, l'ultimo fattore che influisce la formazione di queste strutture è il solvente. Se siamo in un solvente polare, come l'acqua, le molecole si dispongono diminuendo la superficie di contatto fra le code apolari e il solvente, creando strutture in cui la testa è diretta verso l'esterno e le code verso l'interno a contatto fra di loro. Viene riportata in figura l'esempio di una micella in acqua.

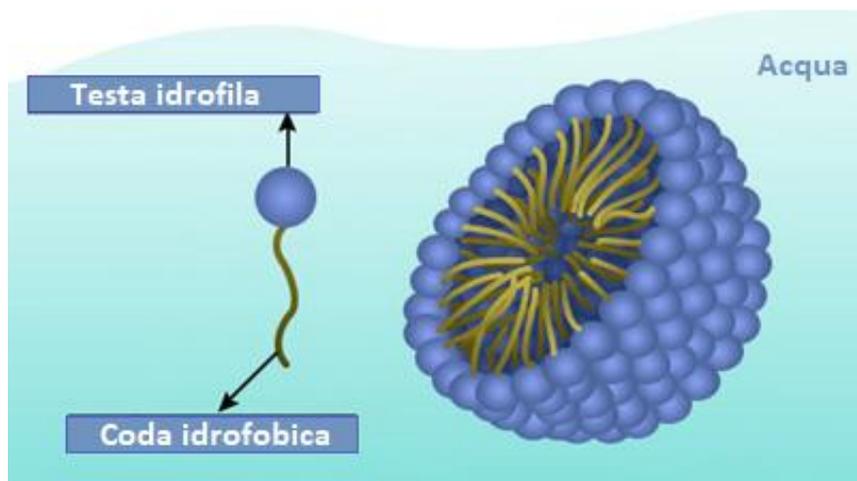


Figura 1.3.2: struttura micellare di un tensioattivo convenzionale in acqua.

Se lo stesso tensioattivo viene invece solubilizzato in un solvente apolare si dispone opposta, ovvero con le teste polari aggregate all'interno della micella e le code apolare dirette verso l'esterno.

I tensioattivi possono avere conformazione inversa a quella descritta finora, ovvero avere una testa apolare, capace di interagire con solventi apolari, e code polari, più affine a solventi polari. Questo tipo di tensioattivi sono detti "inversi".

Se un tensioattivo inverso viene posto in acqua formerà aggregati in cui le teste delle molecole saranno disposte in maniera da diminuire il più possibile la superficie di contatto con il solvente. Le code saranno invece dirette verso l'esterno. Una rappresentazione della struttura appena descritta è di seguito raffigurata.

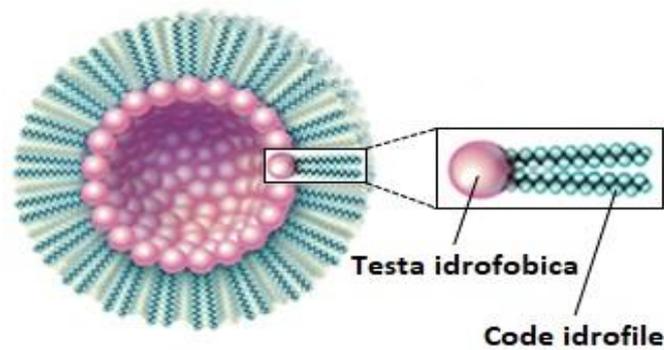


Figura 1.3.3: struttura micellare di un tensioattivo inverso in acqua.

Proprio questi ultimi tensioattivi inversi sono stati l'oggetto di studio nel lavoro di tesi che viene presentato nelle pagine successive.

1.4 LA VITA SU TITANO

Titano, scoperto nel 1655 dall'astronomo Huygens, è la più grande luna di Saturno ed è l'unico satellite del sistema solare ad avere una spessa atmosfera composta da sostanze organiche. La sua superficie è ricoperta di mari, fiumi e laghi di metano, etano ed altri idrocarburi liquidi e sembra inoltre che possa esserci un ciclo atmosferico di queste sostanze⁸.

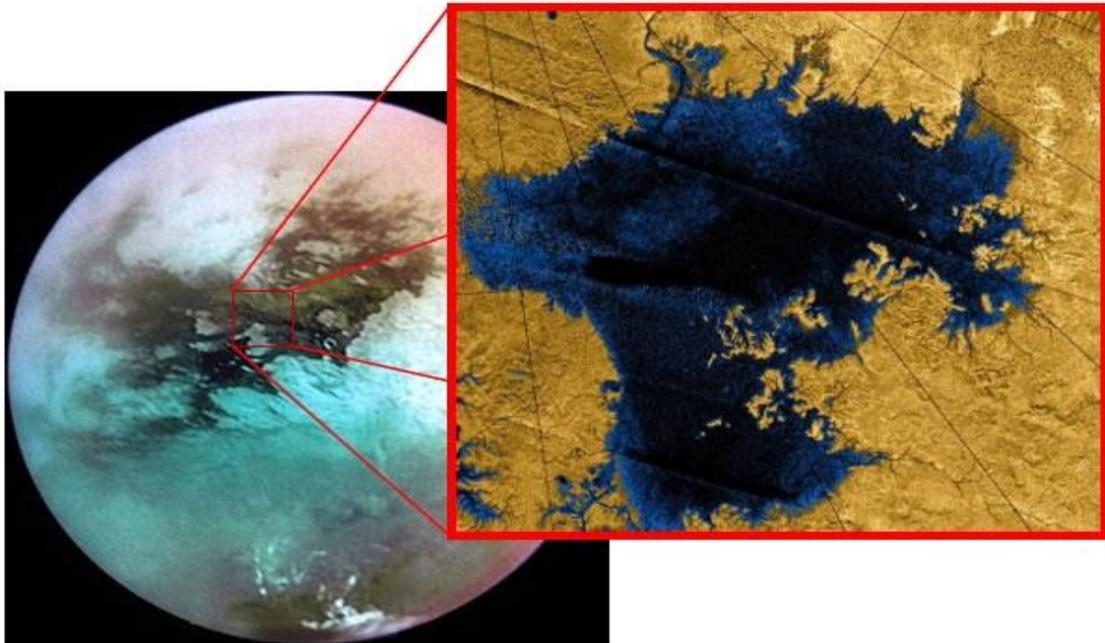


Figura 1.4.1: Titano, la maggiore tra le lune di Saturno e i suoi laghi di idrocarburi liquidi.

Il clima di Titano, infatti, include venti e piogge di metano e presenta una stagionalità come la Terra. Per queste motivazioni questo satellite è considerato molto simile alla Terra primordiale dove, però, il ciclo del metano sostituisce il ciclo idrologico del nostro pianeta. Per questi motivi è stato proposto che su Titano possa in linea teorica esistere una vita basata sugli idrocarburi analogamente alla vita sulla Terra basata invece sull'acqua.

Questi ipotetici organismi potrebbero per esempio utilizzare come fonte di energia chimica la reazione di combinazione fra H_2 e acetilene (entrambi presenti su Titano) producendo metano come scarto, comportandosi similmente ai batteri metanogeni terrestri^{9,10}. Un'evidenza sperimentale del consumo di idrogeno da parte di questi ipotetici organismi è stata riportata da Darrell Strobel della Johns Hopkins University il quale ha scoperto che esiste un gradiente di concentrazione di idrogeno

nell'atmosfera di Titano spostandosi verso la superficie; al suolo è stato infatti notato un calo della concentrazione di H_2 ^{11, 12}.

Nel 2010, nell'Università dell'Arizona, un esperimento condotto applicando energia a una miscela di gas simile a quella dell'atmosfera di Titano, ha permesso di riscontrare la formazione delle cinque basi azotate che costituiscono il nostro DNA e di alcuni amminoacidi¹³. Nel 2013 la NASA ha affermato che, in seguito ad esperimenti atti a ricreare l'atmosfera della luna di Saturno, sulla sua superficie potrebbero sorgere sostanze organiche complesse, ipotesi confermata in seguito quando sono stati trovati composti aromatici policiclici nell'atmosfera alta di Titano¹⁴.

Nel Febbraio del 2015 sono stati riportati i primi modelli teorici di possibili membrane cellulari funzionanti in metano liquido. Queste membrane sono state chiamate azotosomi e dovrebbero avere la stessa stabilità e flessibilità in metano delle normali membrane cellulari composte da fosfolipidi in ambiente acquoso¹⁵.

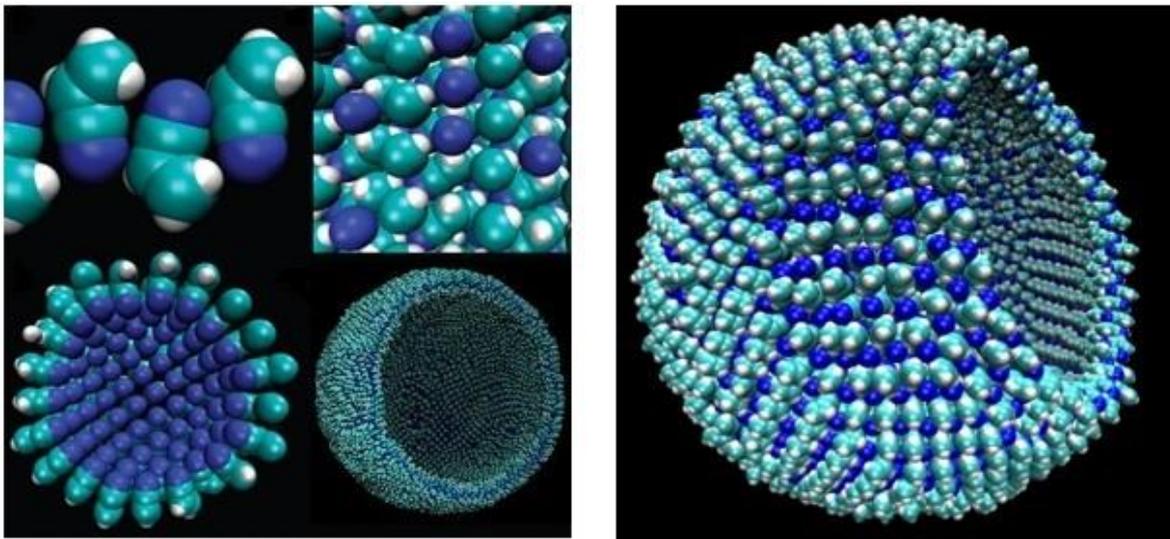


Figura 1.4.2. Modello teorico degli azotosomi: le membrane autoassemblanti in metano liquido.

A tutt'oggi manca però evidenza sperimentale di molecole capaci di autoassemblarsi in solventi organici come idrocarburi.

1.5 SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questo lavoro di tesi è quello di sintetizzare nuove molecole anfifiliche a doppia coda che siano in grado di autoassemblarsi in solventi organici non polari in maniera da poter verificare sperimentalmente il modello proposto degli azotosomi. Per la struttura di queste nuove molecole ci si è ispirati al modello naturale dei fosfolipidi in cui la testa e le due code sono connesse tra di loro da una molecola organica agente da *linker*. Sono state provate due diverse teste apolari: adamantano, (-)-mentolo. Per le code polari sono state invece utilizzate catene di trietilenglicole monometil etero, mentre come molecole linker sono state impiegate solketal e serinolo.

La sintesi delle nuove molecole anfifiliche parte dalla reazione fra le molecole che costituiscono la testa e il *linker*. Queste molecole sono acido adamantancarbossilico, qual ora la testa del tensioattivo sia adamantano, e acido mentilossiacetico nel tensioattivo contenente (-)-mentolo come testa apolare (vedi tabella in figura 1.5.1). Le reazioni coinvolte in questo passaggio sono tutte reazioni di sostituzione nucleofila al carbonile.

Nel caso del solketal si procede poi con una reazione di idrolisi acido catalizzata per deproteggere i due gruppi ossidrilici, mentre per il serinolo le due funzioni alcoliche non hanno necessitato una protezione preventiva. Nell'ultimo step vengono legate le code idrofile attraverso una reazione di sostituzione nucleofila bimolecolare. Le code sono state precedentemente attivate nei confronti di questa reazione mediante l'inserimento di un *leaving group*.

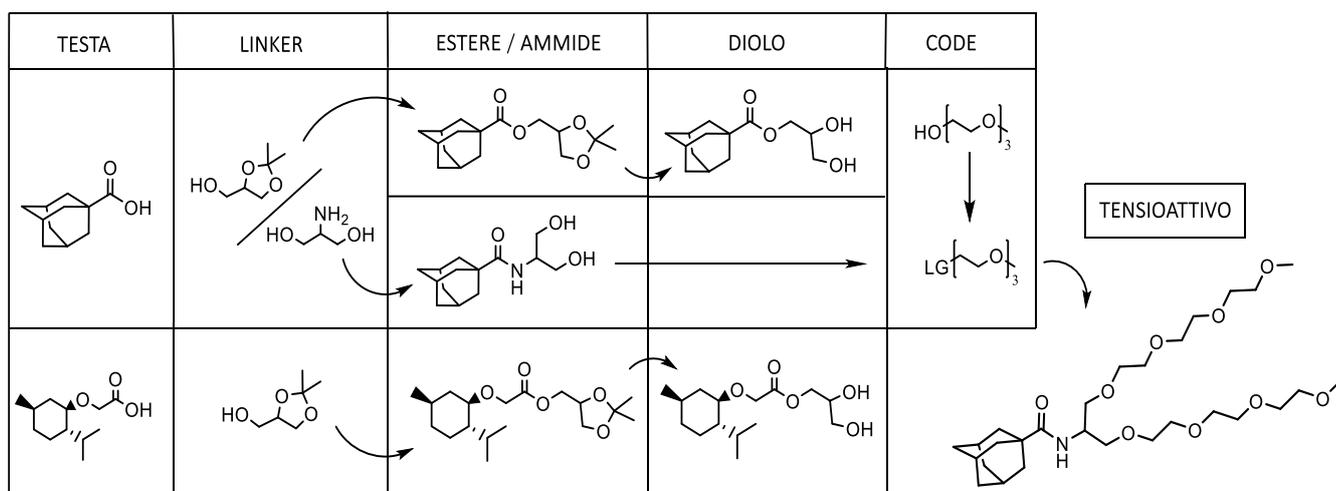


Figura 1.5.1: tabella dei composti sintetizzati nel lavoro di tesi.

Lo studio su (-)-mentolo come testa apolare è stato abbandonato a causa dell'instabilità dei suoi composti (vedi paragrafo 2.1.2), mentre la reazione tra il diolo estere dell'adamantano e le code non porta alla formazione del prodotto atteso (vedi paragrafo 2.1.1).

2. RISULTATI E DISCUSSIONE

Per la sintesi delle nuove molecole anfifiliche a doppia coda autoassemblanti in solventi non polari, ci si è ispirati al modello naturale dei fosfolipidi. In questi ultimi la testa e le code della molecola sono connesse tra loro attraverso una molecola organica capace di agire da *linker* tra le due parti. Nei fosfolipidi è il glicerolo a svolgere questa funzione, mentre per le nuove molecole anfifiliche sintetizzate nel presente lavoro, le molecole linker utilizzate sono solketal (un precursore del glicerolo) e il serinolo. Per quanto riguarda le teste lipofile sono state invece impiegate due diverse molecole organiche apolari: adamantano e mentolo. Le code idrofile invece sono costituite da catene di trietilenglicole monometil etere (Figura 2.1).

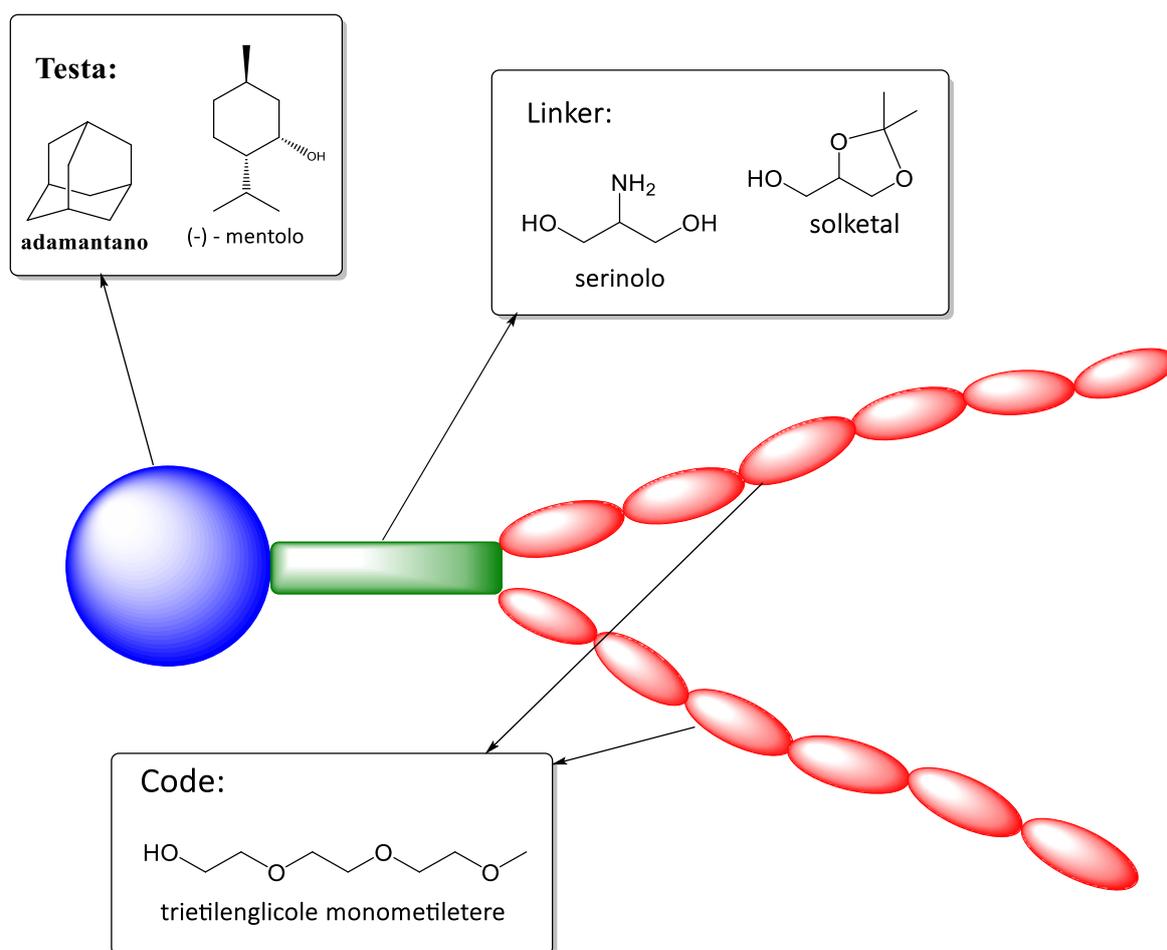


Figura 2.1: rappresentazione generale della molecola anfifilica a doppia coda e molecole utilizzate per la sua sintesi

Nella procedura generale di sintesi il primo step consiste nel legare il *linker* alla testa apolare. Nel caso del solketal questo primo step avviene attraverso una reazione di esterificazione tra il derivato dell'acido della testa e il gruppo idrossile del solketal, e procede poi con l'apertura dell'acetale mediante idrolisi. Una volta rese disponibili le due funzioni alcoliche, queste vengono fatte reagire con le code idrofile tramite una reazione di sostituzione nucleofila. Le code sono preventivamente attivate inserendo un gruppo uscente capace di favorire la reazione. Per quanto riguarda il serinolo, invece, il primo step sintetico riguarda un'ammidazione con il cloruro dell'acido della testa dando come prodotto la corrispettiva ammide. A questo punto vengono legate le code idrofile con la stessa procedura descritta in precedenza. La strategia sintetica generale viene riportata in **figura 2.2**.

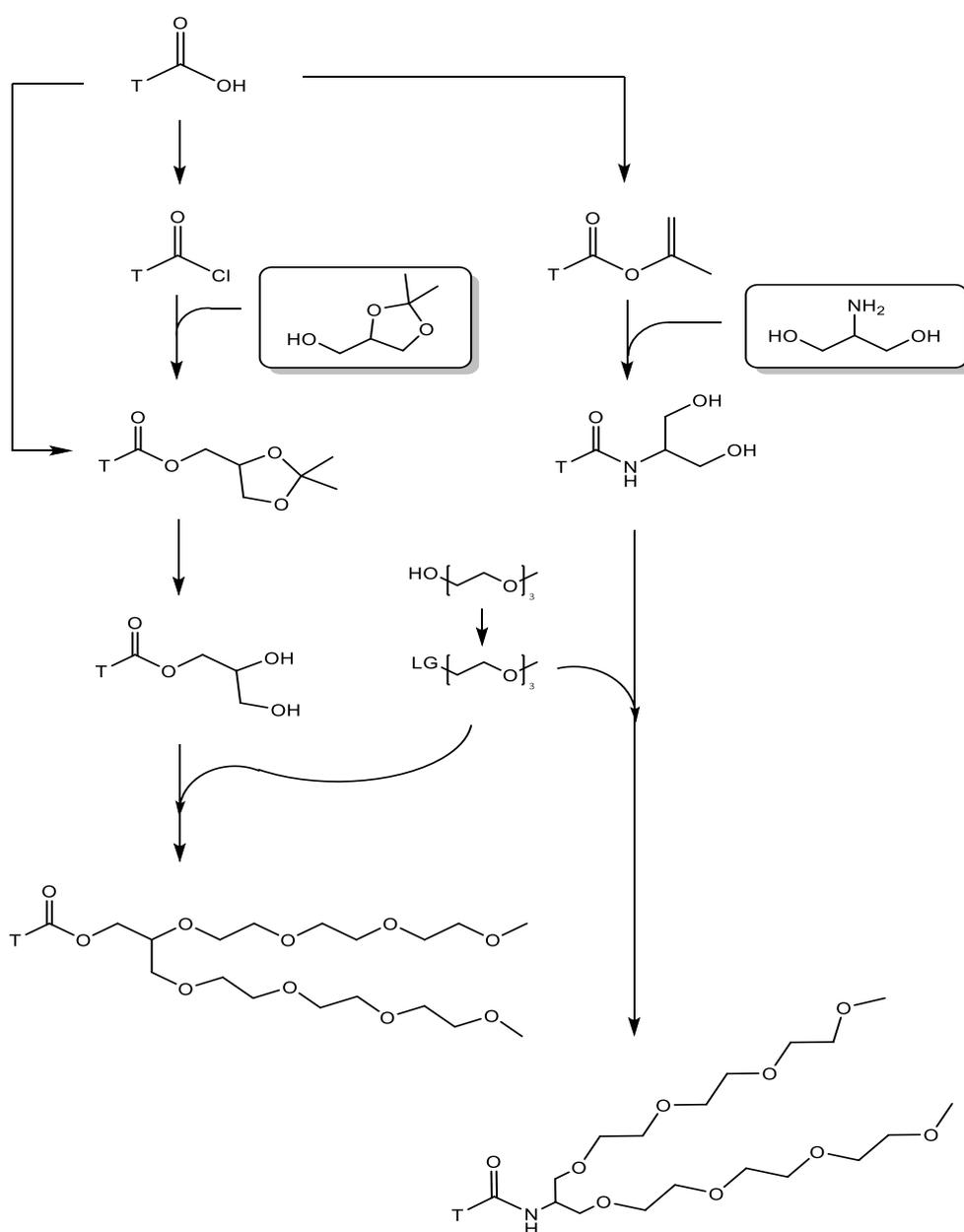
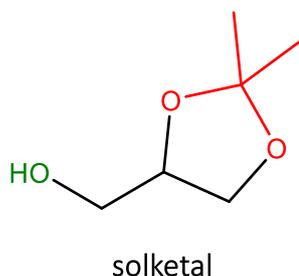


Figura 2.2: strategia di sintesi generale pianifica per la sintesi delle nuove molecole anfipatiche a doppia coda.

2.1 LINKER SOLKETAL

Il solketal è la forma protetta del glicerolo e risulta molto utile per seguire selettivamente la reazione. Esso infatti ha a disposizione un ossidrile capace di agire da nucleofilo mentre l'acetale può essere idrolizzato successivamente per deproteggere le due funzioni alcoliche.



- un ossidrile capace di fungere da nucleofilo
- acetale idrolizzabile

Figura 2.1.1: molecola "solketal" e suoi gruppi funzionali

2.1.1 TESTA ADAMANTANO

Nel caso dell'adamantano la reazione di esterificazione con questa molecola linker è stata testata utilizzando due diversi materiali di partenza: acido adamantancarbossilico e adamantan carbonil cloruro. La reazione a partire dall'acido carbossilico è un'esterificazione di Fischer acido catalizzata. In questa reazione il solketal, che a temperatura ambiente si presenta come un liquido trasparente e viscoso, viene utilizzato come reagente-solvente mentre l'acido *p*-toluenosolfonico come catalizzatore della reazione¹⁶. La reazione viene seguita con prelievi analizzati in GC/MS e dopo 24 ore si osserva la completa conversione dell'acido adamantancarbossilico. Oltre al prodotto esterificato in cui il solketal mantiene la sua forma acetalizzata è presente nella miscela di reazione anche prodotto in cui l'acetale è già idrolizzato. Questo dato è evidenziato dal cromatogramma dove sono visibili i due picchi relativi alla loro presenza con aree di dimensioni confrontabili. L'ambiente acido in cui è svolta la reazione catalizza l'idrolisi dell'acetale oltre che l'esterificazione, dando così due prodotti. Il rapporto con cui essi sono presenti al termine della reazione non è stato determinato quantitativamente. La presenza del prodotto idrolizzato è risultata essere comunque ininfluente dal momento che lo step di sintesi successivo riguarda proprio la deprotezione dei gruppi ossidrilici.

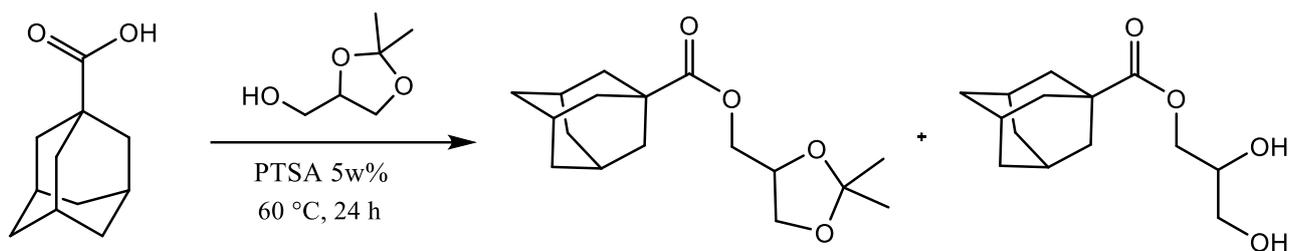


Figura 2.1.2: reazione di esterificazione di Fischer dell'acido adamantancarbossilico con solketal.

Il secondo substrato di partenza impiegato per la reazione di esterificazione è l'adamantancarboneil cloruro ottenuto per reazione dell'acido adamantancarbossilico con cloruro di tionile a 80 °C per due ore¹⁷. La selettività della reazione però non si è rivelata essere totale verso il cloruro acilico corrispondente ma procede con la formazione di un sottoprodotto. Dall'analisi nmr e per confronto con dati in letteratura¹⁸ infatti viene confermata la presenza di 1-cloroadamantano oltre al cloruro acilico desiderato. È possibile ipotizzare che la formazione dell'alogenuro alchilico sia dovuta alla stabilità del carbocatione in posizione 1 dell'adamantano; essa favorirebbe allora la reazione di sostituzione nucleofila monomolecolare dell'intermedio durante la reazione con il cloruro di tionile.

In considerazione del fatto che l'1-cloroadamantano è inerte rispetto alla reazione successiva di idrolisi dell'acetale, la miscela di reazione non è stata purificata in questo step sintetico ipotizzando che potesse essere rimosso successivamente. L'adamantancarboneil cloruro risulta essere più reattivo dell'acido carbossilico verso l'esterificazione con il solketal, impiegato in eccesso del 50%, e infatti la reazione procede più velocemente. Essa avviene infatti in due ore (contro le 24h della reazione di esterificazione dell'acido carbossilico) in condizioni di riflusso di cicloesano e in presenza di Cs_2CO_3 come specie basica, inserita nell'ambiente di reazione per aumentare la nucleofilità del solketal attraverso reazione acido-base e per neutralizzare l'acido cloridrico che si forma come sottoprodotto della sostituzione nucleofila acilica (**Figura 2.4**). Il prodotto di esterificazione è stato poi purificato dall'eccesso di solketal mediante cromatografia flash su allumina utilizzando etere dietilico come eluente e viene isolato insieme all' 1-cloroadamantano, sottoprodotto della reazione di clorurazione precedente.

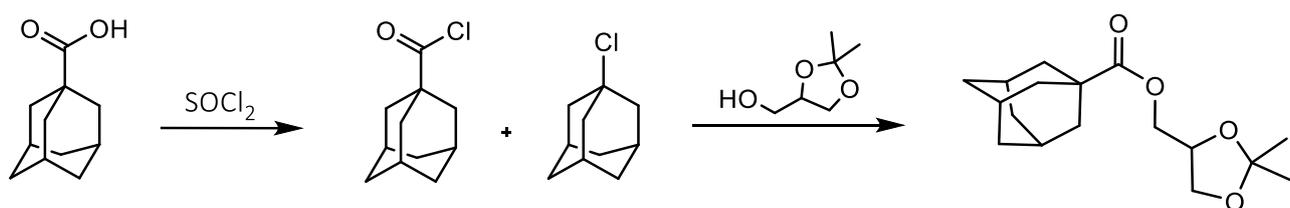


Figura 2.1.3: reazione di clorurazione dell'acido adamantancarbossilico e seguente reazione di esterificazione.

Il passaggio di sintesi successivo riguarda l'apertura dell'acetale del prodotto di esterificazione. La reazione è acido catalizzata ed è necessario che nell'ambiente di reazione sia presente acqua perché l'acetale venga idrolizzato. Il meccanismo di reazione è riportato in **Figura 2.1.4**.

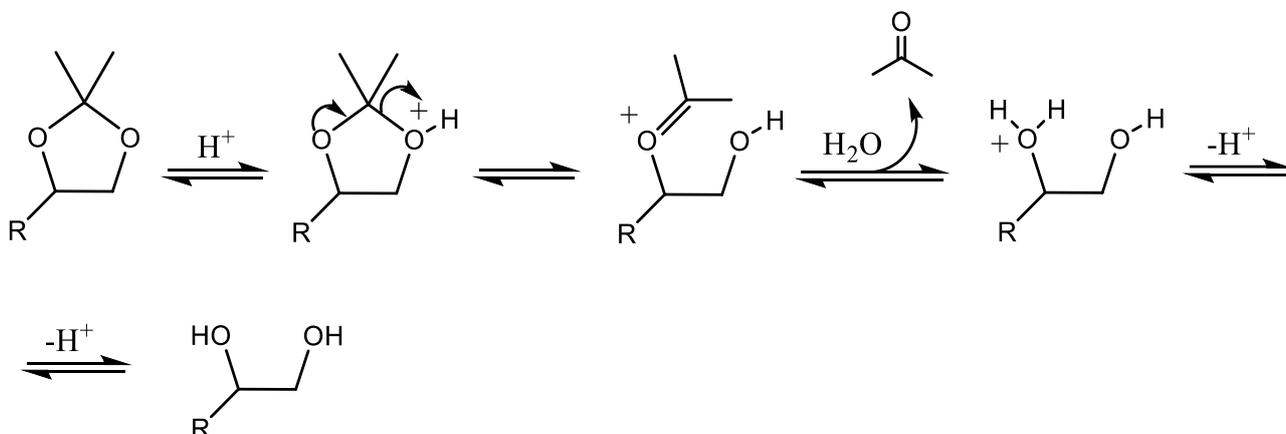


Figura 2.1.4: meccanismo di idrolisi dell'acetale del solketal.

La reazione viene condotta in una miscela binaria di solventi costituita per il 95% da etanolo e per il 5% da acqua. Il catalizzatore acido impiegato è l'amberlyst-15, un catalizzatore eterogeneo costituito da una resina polimerica a scambio ionico. La reazione di idrolisi è stata condotta agitando in condizioni di riflusso per 4 ore, ottenendo il prodotto con selettività del 100% e con resa quantitativa. Risulta comunque ancora presenti l'1-cloroadamantano dalla reazione precedente.

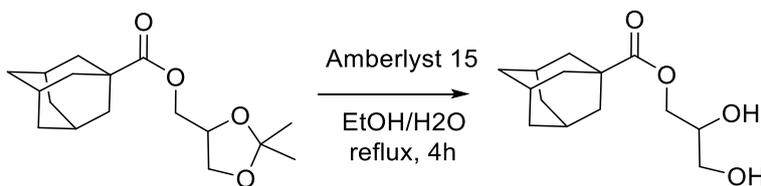


Figura 2.1.5: reazione di idrolisi del solketal adamantancarbossilato.

Il prodotto ottenuto dall'apertura dell'acetale sarà il precursore per la sintesi della prima molecola anfifilica costituita da una testa di adamantano e solketal come *linker*.

Per ottenere il primo tensioattivo a doppia coda la strategia è stata quella di far reagire le code idrofile a base di TEG al diolo sintetizzato attraverso una reazione di sostituzione nucleofila in cui i due ossidrili agiscono da nucleofili. Come prima metodologia sintetica se ne è utilizzata una sviluppata nelle ultime fasi di ricerca di un lavoro precedente del nostro gruppo¹⁹. Questa strategia prevedeva l'attivazione delle code mediante l'inserimento di un gruppo uscente che favorisca la reazione di sostituzione nucleofila. Il gruppo uscente utilizzato in questa metodica era il gruppo metansolfonato

che viene inserito nelle code idrofile tramite la reazione del trietilenglicole monometil etere con metansolfonil cloruro²⁰ (figura n 2.7).

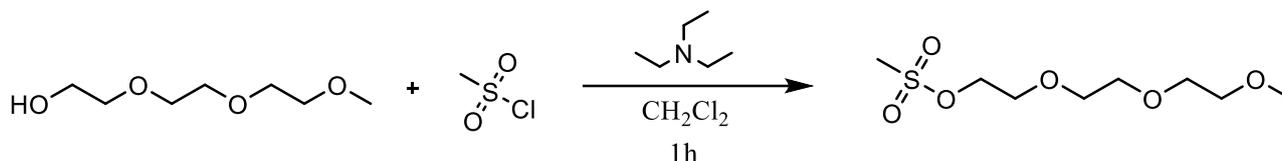


Figura 2.1.6: reazione di trietilenglicole monometil eteri con metansolfonil cloruro per l'attivazione delle code.

La reazione avviene selettivamente verso il prodotto atteso e con resa quantitativa. Per ottenere poi il tensioattivo a doppia coda, le code funzionalizzate sono fatte reagire con il diolo in presenza di Cs₂CO₃ in cicloesano. Il ruolo della base dovrebbe essere quello di deprotonare gli ossidrilici conferendogli maggior nucleofilicità e di neutralizzare l'acido metansolfonico formatosi come sottoprodotto.

Sono stati però evidenziati alcuni problemi per quanto riguarda la solubilità dei reagenti nel solvente di reazione. Sia il diolo che le code attivate infatti non venivano sciolte dal cicloesano a temperatura ambiente: la miscela assumeva così un aspetto multifasico sfavorendo il contatto fra le molecole reagenti. Il sistema è stato allora portato in condizioni di riflusso e lasciato sotto agitazione per tutta la notte. Le prime analisi GC/MS e ¹H NMR del grezzo di reazione non si sono rivelate molto esplicative e non hanno dato evidenze concrete della formazione del prodotto. Dalla analisi gas cromatografica, infatti, emerge la presenza di diversi prodotti nel grezzo di reazione (oltre che delle code in eccesso) che richiede allora una separazione dei suoi componenti per essere poi caratterizzata. La purificazione della miscela è stata effettuata tramite cromatografia flash su gel di silice utilizzando etere dietilico come eluente.

La purificazione del grezzo di reazione, tuttavia, non è risultata molto efficace dal momento che le diverse componenti della miscela non sono stati facilmente separabili. Una delle frazioni ottenute ha presentato i segnali caratteristici dell'adamantano ma non è stato possibile compiere una caratterizzazione completa e chiara.

La formazione del primo tensioattivo a doppia coda presenta quindi alcune criticità nella strategia sintetica che possono condizionare la formazione del prodotto.

Infatti, oltre all'aspetto relativo alla solubilità dei reagenti, una delle prime considerazioni che si possono effettuare è se la basicità esibita dal Cs₂CO₃ in cicloesano sia sufficiente per deprotonare entrambe gli ossidrilici. Da queste osservazioni ci si è quindi focalizzati sul miglioramento della reazione

mediante la scelta di un solvente in grado di sciogliere entrambi i reagenti e la scelta di una base più forte del cesio carbonato. La ricerca bibliografica^{21,22} ci ha condotti verso due soluzioni. In entrambe si prevede l'utilizzo di tetraidrofurano (THF) come solvente ma utilizzano due specie basiche diverse (vedi figura 2.1.7). La prima metodica²¹ si serve di NaOH e nella miscela di reazione viene aggiunta acqua in rapporto 40:1 con il THF, mentre la seconda utilizza²² *t*-BuOK e THF come solvente. Per l'attivazione delle code invece viene usato non più metansolfonil cloruro ma toluensolfonil cloruro, il cui sottoprodotto viene filtrato al termine della reazione.

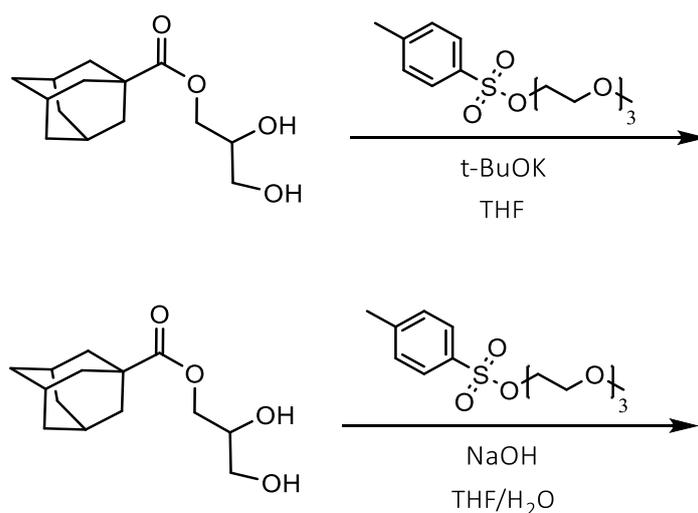


Figura 2.1.7: nuove metodiche per la reazione relativa alla sintesi della molecola anfifilica.

Il THF, essendo più polare del cicloesano, riesce a sciogliere entrambe i reagenti ed entrambe le basi riportate negli articoli sono più forti del Cs₂CO₃: caratteristiche più adatte alla formazione del tensioattivo rispetto alla reazione già testata.

Entrambe le reazioni sopracitate sono state testate con i nostri reagenti ma, nonostante la reazione sia stata condotta in condizioni diverse, ovvero l'impiego di THF come solvente e l'utilizzo di una base più forte, non è stata verificata la formazione del prodotto voluto. Riferendoci in particolare alla procedura che prevede l'utilizzo il *t*-BuOK come base e THF come solvente risulta, chiaro che la reazione non decorre nel senso desiderato. Dalla caratterizzazione GC/MS ed NMR delle frazioni separate dopo purificazione cromatografica, risulta che vi è presente una sola specie contenente il gruppo adamantano nella struttura. Questa specie è stata caratterizzata più approfonditamente mediante ¹HNMR e ¹³CNMR dai quali risulta chiaro che la molecola isolata coincide con il prodotto di transesterificazione del diolo con le code.

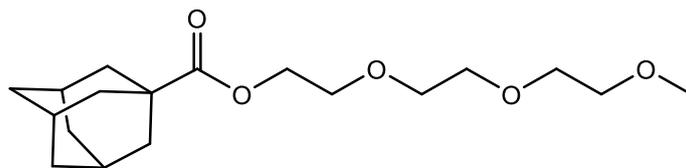


Figura 2.1.8: prodotto di transesterificazione.

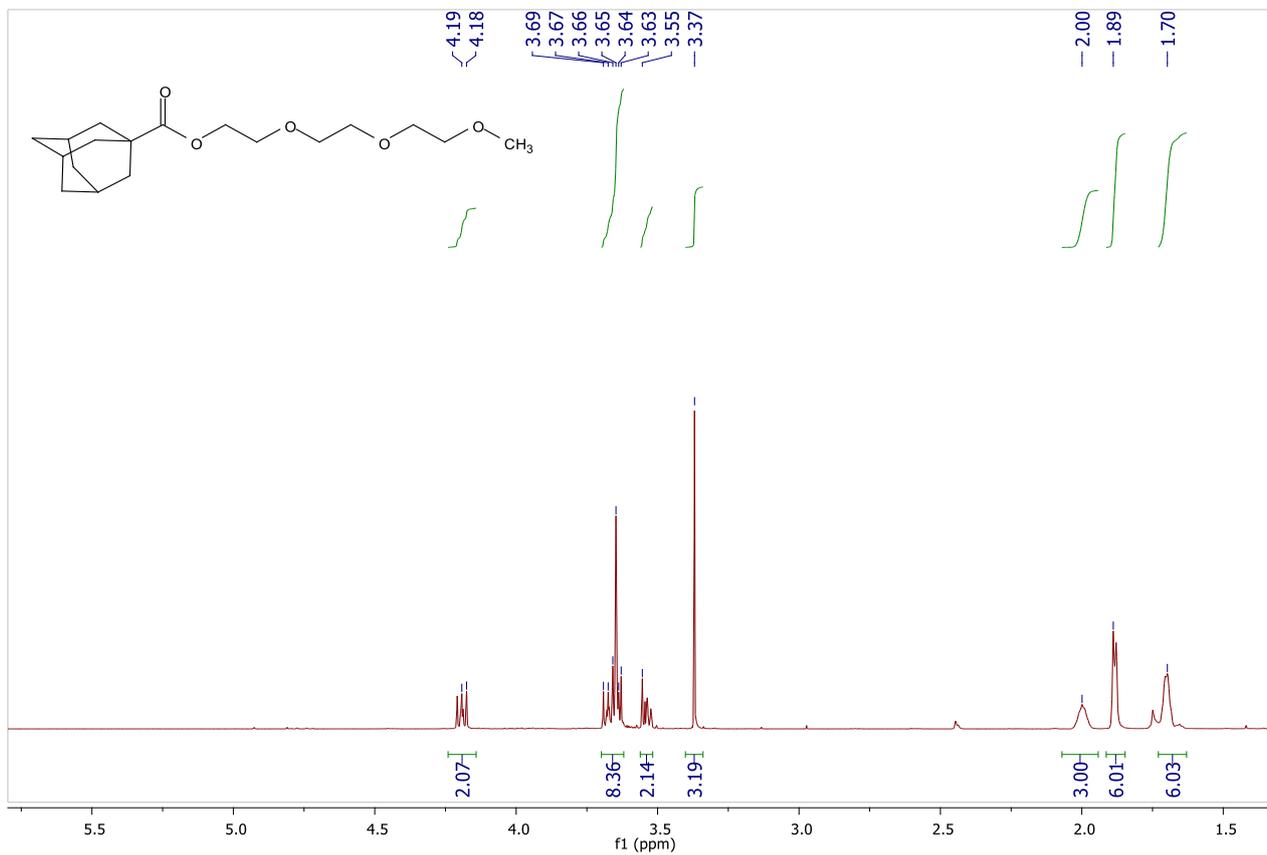


Figura 2.1.9: spettro ^1H NMR del prodotto di transesterificazione (300 MHz, 25 °C, CDCl_3).

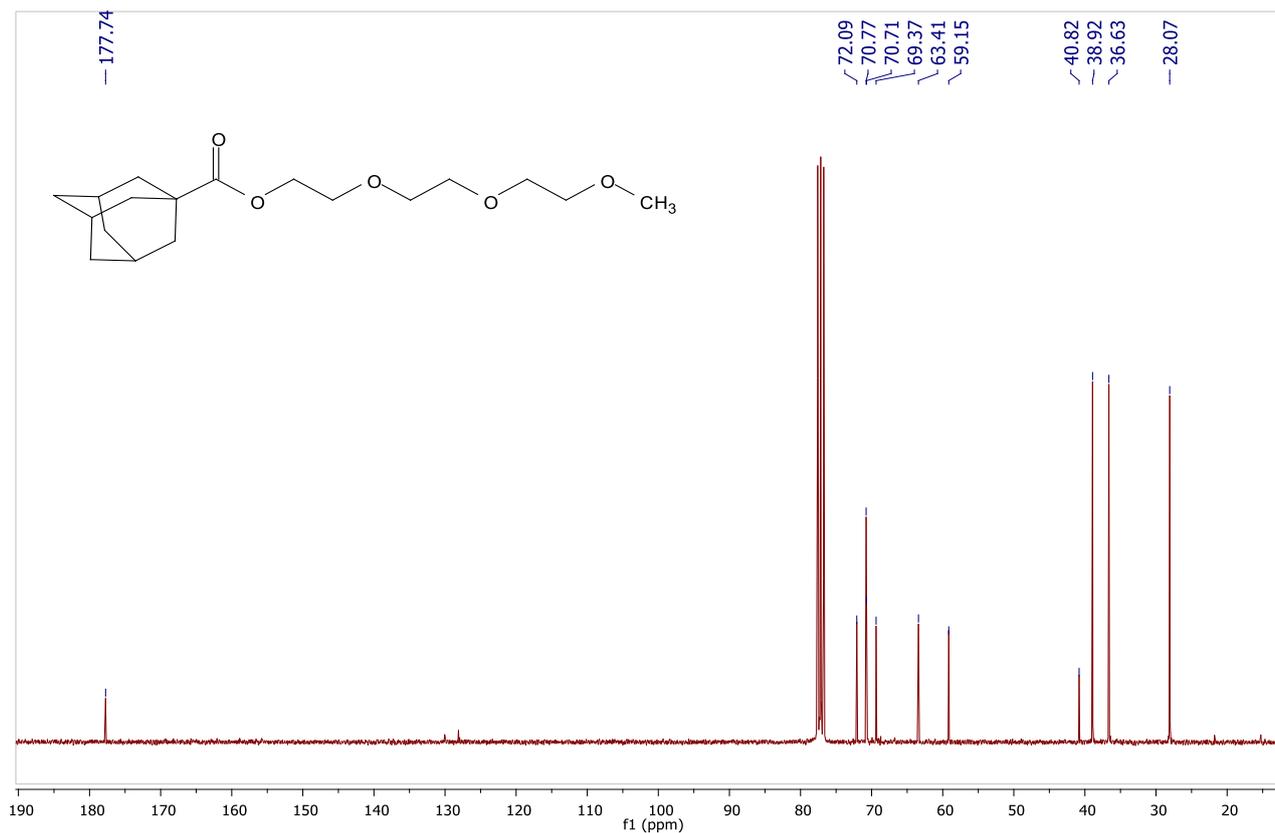


Figura 2.1.10: spettro ^{13}C NMR del prodotto di transesterificazione (75 MHz, 25 °C, CDCl_3).

Il diolo sintetizzato a partire dal cloruro dell'acido adamantancarbossilico e solketal, precursore della molecola finale, non risulta quindi essere stabile nell'ambiente di reazione ed è possibile pensare che si decomponga per poi reagire con le code. È risultato allora necessario cambiare la strategia per la sintesi della molecola anfifilica a doppia coda per conferire più stabilità al precursore per la reazione finale.

Un altro aspetto da considerare riguarda le due funzioni alcoliche agenti da nucleofili: questi sono infatti uno primario ed uno secondario e questo influisce sulla loro reattività chimica a causa dell'ingombro sterico, che rende più reattivo l'ossidrile primario.

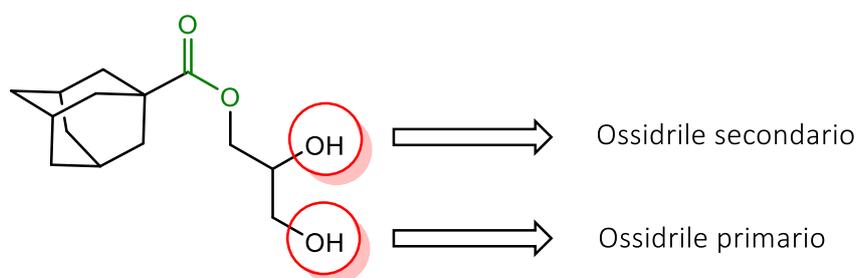


Figura 2.1.11: 2, 3 – diidrossipropil adamantancarbossilato e i suoi gruppi funzionali.

In base a queste ultime due considerazioni si è scelto di impiegare un altro *linker* che riesca a correggere questi due aspetti. La scelta è ricaduta sull'utilizzo del serinolo (vedi paragrafo 2.2 "LINKER SERINOLO").

2.1.2 TESTA MENTOLO

Lo studio del (-)-mentolo come testa apolare della molecola anfifilica è stato poco approfondito a causa della instabilità dell'estere prodotto che si decompone facilmente. Questo studio è iniziato utilizzando come substrato di partenza acido mentilossiacetico e la via sintetica seguita è la stessa proposta per l'adamantano: si effettua allora una reazione di esterificazione di Fischer in cui l'acido carbossilico è stato fatto reagire con il solketal, che funge da reagente e da solvente, utilizzando acido *p*-toluenosolfonico 5% in peso come catalizzatore acido; la reazione viene condotta alla temperatura di 60 °C ¹⁶.

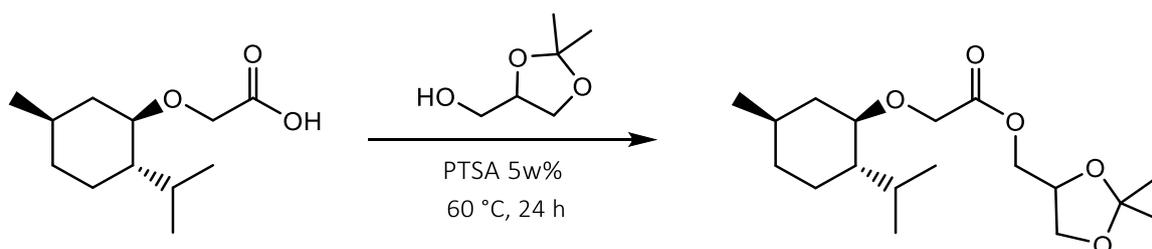


Figura 2.1.13: reazione di esterificazione di Fischer tra solketal e acido mentilossiacetico.

La reazione è stata seguita mediante campionamenti analizzati alla GC/MS e dopo 24 ore si osserva la completa scomparsa del reagente con conseguente formazione del prodotto desiderato. A differenza del caso dell'adamantano, con questa sintesi non si osserva già la presenza del prodotto di idrolisi dell'acetale.

La formazione dell'estere desiderato è accompagnata, tuttavia, dalla presenza di diversi sottoprodotti come si evince dal cromatogramma del grezzo di reazione.

Il prodotto è stato quindi purificato mediante cromatografia flash su allumina utilizzando etere dietilico come eluente, ottenendolo puro con una resa isolata del 32%.

A questo punto si procede con l'apertura dell'acetale utilizzando la stessa metodica messa in atto per l'idrolisi di solketal adamantancarbossilato. Il solketal mentilossiacetato viene quindi sciolto in una miscela binaria di solventi costituita per il 95% di etanolo e per il 5% di acqua, componente essenziale

perché avvenga la reazione di idrolisi (vedi figura 2.1.14), in presenza di amberlyst-15 come catalizzatore acido eterogeneo. La reazione viene seguita mediante campionamenti analizzati alla GC/MS e dopo 13 ore si osserva la completa scomparsa del reagente.

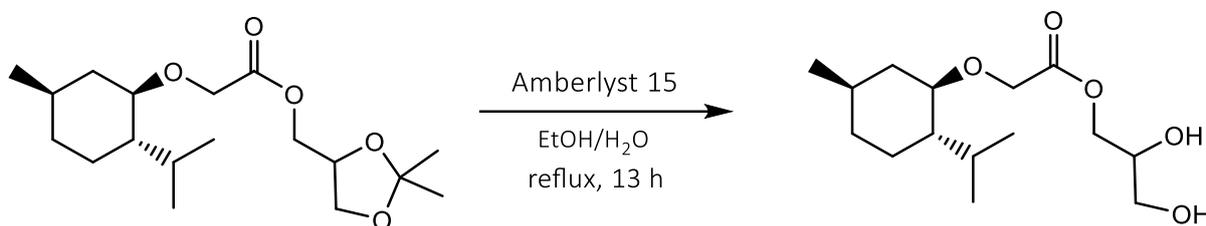


Figura 2.1.14: reazione di idrolisi dell'acetale solketal mentilossiacetato.

I tempi di reazione sono decisamente più lunghi rispetto all'idrolisi dell'acetale solketal adamantancarbossilato per il quale la conversione risulta completa dopo 4 ore. Probabilmente l'ingombro sterico maggiore del mentolo influisce sulla reattività di questo composto allungando i tempi di reazione necessari per l'idrolisi del substrato reagente. Il prodotto viene ottenuto puro con una resa del 83 %.

Per ottenere il tensioattivo a doppia coda con testa (-)-mentolo, è stato pensato di utilizzare la stessa strategia sintetica dell'adamantano, ovvero legare le code idrofile al diolo attraverso una reazione di sostituzione nucleofila in cui i due ossidrili agiscono da nucleofili. Tuttavia l'instabilità del 2,3-diidrossipropil mentilossiacetato e i lunghi tempi di reazione esibiti nelle prove precedenti, hanno portato alla decisione di concentrare i successivi test sul substrato adamantano, abbandonando la sintesi del tensioattivo a doppia coda con testa (-)-mentolo. Dopo una settimana in cui il prodotto è stato conservato in assenza di luce e a temperatura ambiente, le analisi GC/MS evidenziano come il composto si decomponga. Questa caratteristica ci ha spinti a scartare il 2,3-diidrossipropil mentilossiacetato come precursore per la sintesi della molecola anfifilica, ricordando in particolar modo i risultati ottenuti con 2,3-diidrossipropil adamantancarbossilato che ha esibito problemi di stabilità nel corso della reazione, escludendo così la formazione del prodotto atteso.

2.2 LINKER SERINOLO

Il serinolo è un derivato del glicerolo in cui l'ossidrile in posizione due è sostituito da una funzionalità amminica. Questo può reagire selettivamente con un composto carbonilico capace di dare reazione di sostituzione per dare la corrispondente ammido, derivato carbonilico termodinamicamente più stabile di quello estereo.



- azoto per sostituzione nucleofila al carbonile
- due funzioni alcoliche primarie

Figura 2.2.1: molecola di serinolo e suoi gruppi funzionali.

Sfruttando questa proprietà la nuova via sintetica prevede quindi la reazione fra il serinolo e il composto carbonilico facendo reagire selettivamente l'azoto come nucleofilo.

2.2.1 TESTA ADAMANTANO

Come substrati carbonilici di partenza sono stati provati l'acido adamantancarbossilico e due suoi derivati: l'adamantancarbonil cloruro e l'isopropenil adamantancarbossilato.

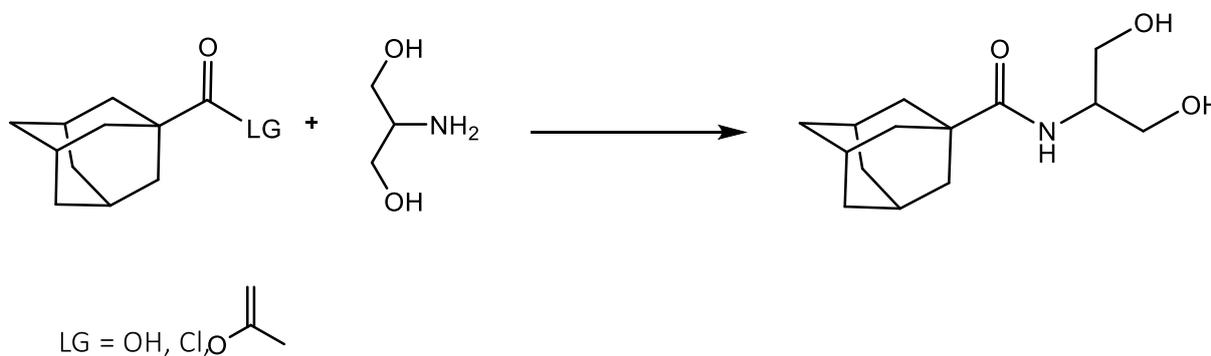


Figura 2.2.2: reazione di amidazione dei diversi substrati provati per l'adamantano.

È stata osservata una diversa reattività per i tre substrati di partenza; per primo è stato testato l'adamantancarbonil cloruro (preparato come descritto in precedenza¹⁷) che viene fatto reagire con

il serinolo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando MeOH e THF come solventi e in presenza di trietilammina che ha la funzione di neutralizzare l'acido cloridrico prodotto nel corso della reazione²³. Il sistema viene lasciato sotto agitazione tutta la notte lasciando che raggiunga la temperatura ambiente. La bassa temperatura alla quale viene svolta la reazione è giustificata dall'accentuata reattività del cloruro acilico che, in condizioni non controllate, potrebbe reagire non solo con l'ammina ma anche con l'ossidrile del serinolo, dando due prodotti diversi. A $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ invece ci si pone in condizioni termodinamiche, favorendo il prodotto termodinamico cioè l'ammide, anziché cinetiche, dove sarebbe favorito il prodotto estereo.

Già da una prima analisi GC/MS, però, non appaiono evidenze sulla formazione di nuovi prodotti, ma ciò che appare preponderante è la presenza di 1-cloroadamantano. Piccole quantità di questo prodotto derivano già dalla reazione di clorurazione precedente (stata descritta al paragrafo 2.1.1), ma potrebbe formarsene anche durante questo step. Anche dopo il *work up*, in cui il grezzo di reazione viene estratto in acqua e diclorometano, i risultati non sono differenti. Entrambe le fasi sono state analizzate: nella fase acquosa si è rilevata la sola presenza del serinolo, mentre quella organica risulta essere composta da 1-cloroadamantano. La reazione non è quindi decorsa come voluto e la causa potrebbe essere il forte carattere igroscopico del serinolo. Questo reagente infatti, conservato in condizioni standard, mostra un'elevata tendenza ad inglobare acqua nella sua struttura cristallina, che, in presenza di un cloruro acilico, reagisce molto velocemente dando l'acido carbossilico. In questa maniera potrebbe reagire gran parte dell'adamantancarbone cloruro reagente, come è evidente dalla caratterizzazione al termine della reazione.

Si è quindi proceduto con lo studio utilizzando l'acido adamantancarbossilico come substrato di partenza. Questa reazione è stata condotta in presenza di N,N'-dicicloesilcarbodiimide (DCC), che funge da agente disidratante, in diclorometano e dimetilformammide (DMF) come solventi e lavorando a temperatura ambiente²⁴. Dopo filtrazione su carta per eliminare la dicicloesilurea formatasi nel corso della reazione, il grezzo viene analizzato alla GC/MS dove ancora non vi è un chiaro segnale della presenza del prodotto. Nemmeno dopo aver separato i singoli componenti mediante cromatografia flash su gel di silice (miscela eluente gradiente di etere dietilico/etere di petrolio partendo in rapporto 2:8 e arrivando a 8:2) del grezzo di reazione e averli caratterizzati tramite spettroscopia NMR non si riscontra la presenza del prodotto.

L'acido adamantancarbossilico e il rispettivo cloruro acilico si sono quindi rivelati substrati inefficienti per la sintesi dell'ammide. Si è allora deciso di fare ulteriori test utilizzando come precursore

carbonilico l'isopropenil adamantancarbossilato ottenendo, così, esito positivo per la reazione di ammidazione.

Questo substrato viene preparato per reazione dell'acido adamantancarbossilico con un eccesso di isopropenil acetato, che funge da solvente-reagente, in condizioni di riflusso (97 °C)²⁵. Il prodotto viene ottenuto con una resa isolata del 68 % e contenente impurezze di acido adamantancarbossilico. La caratteristica di questi derivati degli acidi è la capacità di dare reazioni di sostituzione nucleofila irreversibili, liberando una molecola di acetone. La formazione di un sottoprodotto stabile e volatile come l'acetone rappresenta la *driving force* della reazione, spostando l'equilibrio verso la formazione del prodotto di sostituzione.

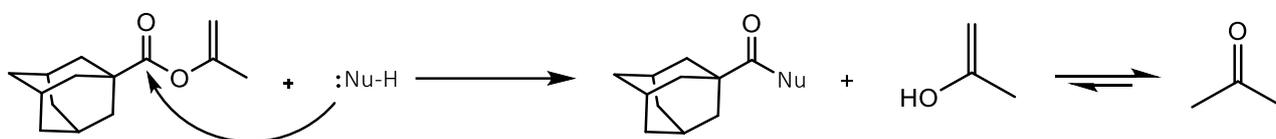


Figura 2.2.3: reattività di isopropenil adamantancarbossilato e suo meccanismo.

La reazione con il serinolo è stata condotta utilizzando un eccesso di isopropenil adamantancarbossilato (1:3 rispettivamente) a 80 °C in diossano²⁶. Il decorso sintetico è stato seguito tramite spettroscopia NMR e, dopo 24 ore, si osserva la scomparsa dei segnali relativi al serinolo libero. Particolarmente diagnostico risulta il multipletto relativo al protone in posizione due del serinolo che, nella formazione dell'ammide, si sposta a campi più alti rispetto alla molecola libera.

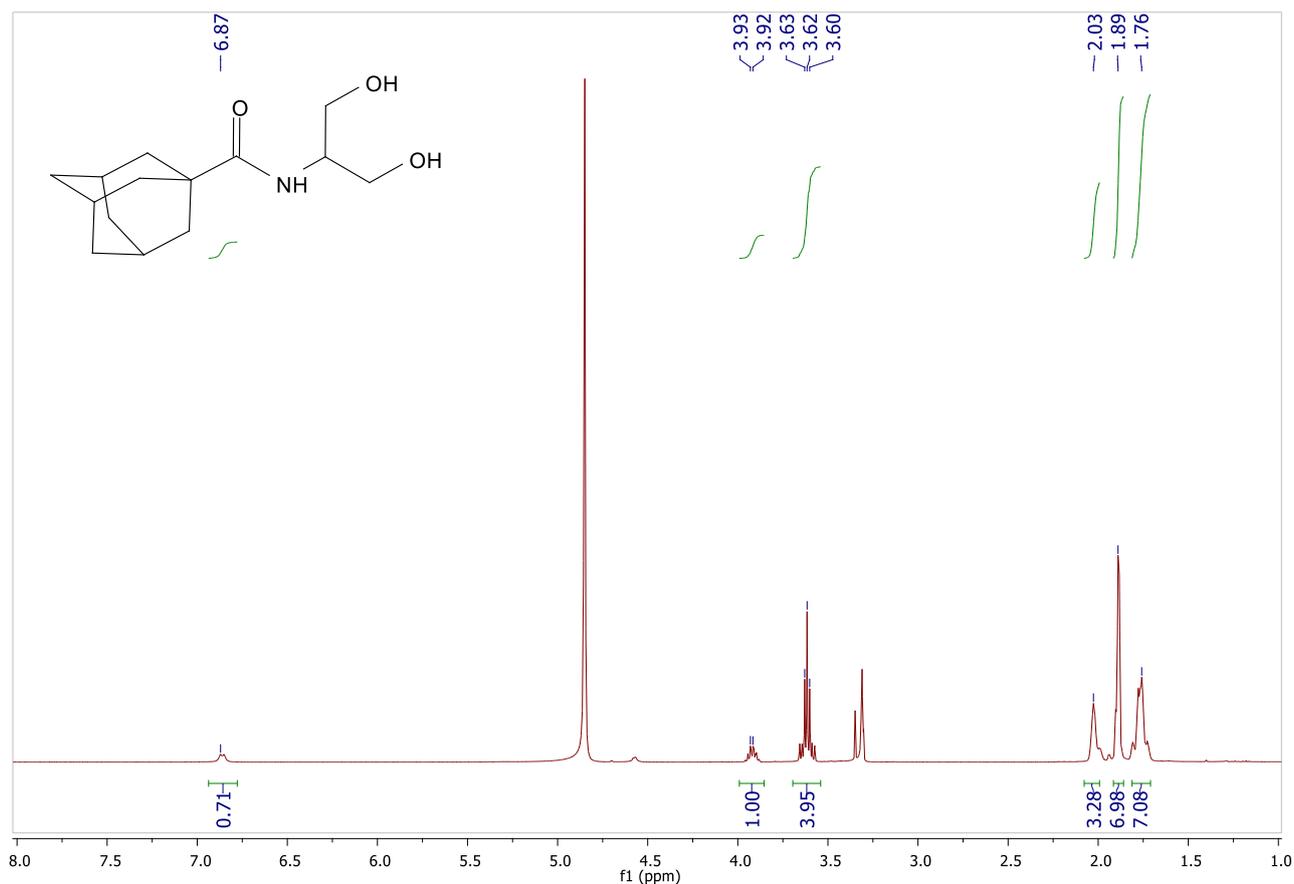


Figura 2.2.4: spettro ¹H NMR di N-(1, 3 – diidrossipropan-2-il)adamantan-1-carbossiammide (400 MHz, 25 °C, MeOD).

Ulteriore conferma della formazione dell'ammide si ha dall'analisi alla GC/MS in cui la frammentazione risulta diagnostica.

Il prodotto viene purificato mediante cromatografia flash su colonna di silice utilizzando etere dietilico/metanolo in rapporto 9:1 come miscela eluente, ottenendo l'ammide pura con una resa isolata del 48%.

Lo step successivo nella strategia di sintesi riguarda l'attacco delle code idrofile all'ammide ora sintetizzata. Come già descritto, l'ammide come precursore gode di maggior stabilità rispetto all'estere sintetizzato con il solketal e possiede due ossidrili primari stericamente poco ingombrati. Queste proprietà dovrebbero favorire il raggiungimento della molecola anfifilica finale.

La reazione viene allora provata con la stessa metodica utilizzata per quanto riguarda il precursore diolo --. L'ammide viene sciolta in THF ed è lasciata sotto agitazione per un'ora in presenza di *t*-BuOK come base che deprotona gli ossidrili con una reazione acido-base. A questo punto vengono aggiunte goccia a goccia le code di trietilenglicole monometil etero tosilate.

3. CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi sono stati studiati diversi percorsi sintetici che permettano di produrre nuove molecole anfifiliche a doppia coda in grado di autoassemblarsi in solventi organici non polari. Le strutture di assemblaggio dovrebbero dare vita a micelle e doppi strati che sarebbero in grado di dare la prima evidenza sperimentale del modello degli azotosomi, descritto finora solamente per via teorica. Queste nuove molecole dovrebbero funzionare quindi come i classici tensioattivi, ma in maniera inversa; la testa della molecola è infatti polare mentre le code rappresentano la parte polare. Le due parti sono connesse tra di loro mediante l'utilizzo di una molecola organica che agisce da *linker*. È di seguito riportata la tabella con i diversi composti utilizzati.

Lo studio è iniziato dalla prova di diversi substrati dell'adamantano per sintetizzare l'estere con il solketal: l'acido adamantancarbossilico e il relativo adamantancarbonil cloruro risultano substrati efficienti per tale sintesi. Tuttavia, la procedura che utilizza l'acido carbossilico porta, oltre che al prodotto di esterificazione, anche la formazione del prodotto estereo in cui l'acetale viene idrolizzato. La successiva apertura dell'acetale avviene utilizzando amberlyst-15 come catalizzatore acido che porta alla formazione del relativo diolo con rese elevate e senza la formazione di sottoprodotti. Tuttavia, il substrato così sintetizzato risulta instabile e, nella reazione che dovrebbe portare alla formazione della prima molecola anfifilica, si decompone dando il prodotto di transesterificazione.

Lo stesso percorso viene seguito per l'utilizzo di (-)-mentolo come testa apolare del tensioattivo. La sintesi viene studiata partendo dall'esterificazione dell'acido mentilossiacetico con la stessa metodica utilizzata per l'adamantano; l'esito della reazione risulta positivo e si osserva la formazione del prodotto estereo desiderato, ma con tempi di reazione più lunghi. La successiva idrolisi dell'acetale avviene in presenza di amberlyst-15, come per la via sintetica testata sull'adamantano; anche questa reazione da esito positivo restituendo il prodotto con alte rese, ma con tempi di reazione più lunghi. Tuttavia, il substrato così sintetizzato risulta instabile e inefficace per la sintesi del prodotto.

L'estere non risulta così il substrato adeguato per la sintesi della molecola anfifilica a doppia coda.

Lo studio del percorso sintetico prosegue così con la scelta di una seconda molecola *linker*: il serinolo. Viene testato solamente sulla testa adamantano partendo da tre diversi substrati: acido adamantancarbossilico, adamantancarbonil cloruro, isopropenil carbossiadamantato. La formazione dell'ammide si riscontra però soltanto utilizzando l'ultimo substrato elencato, dando il prodotto puro

con una resa del 48 %. È stata poi testata la reazione per la formazione della molecola anfifilica ma non ci sono ancora evidenze certe della formazione del prodotto desiderato. Risulta però significativo il picco cromatografico eseguito sull'analisi del grezzo che suggerisce un esito positivo della prova. La frammentazione relativa allo stesso picco infatti è riconducibile al prodotto atteso.

4. PARTE SPERIMENTALE

4.1 GENERALE

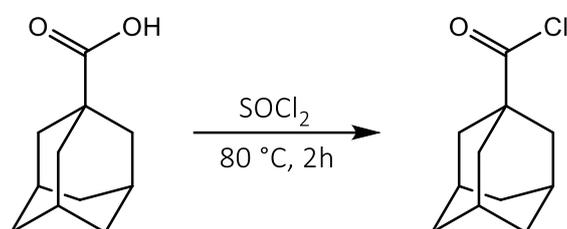
I reagenti utilizzati sono tutti prodotti Sigma-Aldrich di grado ACS e sono utilizzati tal quali senza ulteriori purificazioni. Cicloesano, etanolo, diclorometano, tetraidrofurano, metanolo, diossano, etere dietilico, etere di petrolio e i solventi deuterati (CDCl_3 , MeOD) sono tutti forniti da Sigma-Aldrich. L'analisi e la caratterizzazione dei grezzi di reazione è stata effettuata utilizzando gascromatografo Agilent Technologies 7820° GC System con colonna HP-5 accoppiato a spettrometro di massa Agilent Technologies 5977B MSD operante a 70 eV e un gas cromatografo Agilent Technologies 6890N Network GC System accoppiato a spettrometro di massa Agilent Technologies 5975 inert Mass selective detector operante a 70 eV. Tutti i campioni sono stati diluiti con Et_2O , CH_2Cl_2 , MeOH e cicloesano a seconda della solubilità. Gli spettri ^1H e ^{13}C NMR sono stati acquisiti a 25 °C in uno spettrometro NMR Bruker Ascend 400 operante alla frequenza di 400 MHz per il nucleo ^1H e 100 MHz per il nucleo ^{13}C , o in un Bruker UltraShield 300 operante alla frequenza di 300 MHz per il nucleo ^1H e 75 MHz per il nucleo ^{13}C .

4.2 PROCEDURE DI SINTESI

Adamantan-1-carbonil cloruro

In un pallone di vetro a due colli da 25 mL munito di ancoretta magnetica, tappo a CaCl_2 , trappola NaOH (aq), sono posti 500 mg (2.77 mmol) di acido adamantancarbossilico in 1.2 mL di tionilcloruro. La miscela viene scaldata sotto agitazione a $80\text{ }^\circ\text{C}$ per due ore. Al termine l'eccesso di tionilcloruro viene rimosso a pressione ridotta. Si ottiene un solido bianco di adamantancarbonilcloruro e 1-cloroadamantano come sottoprodotto.

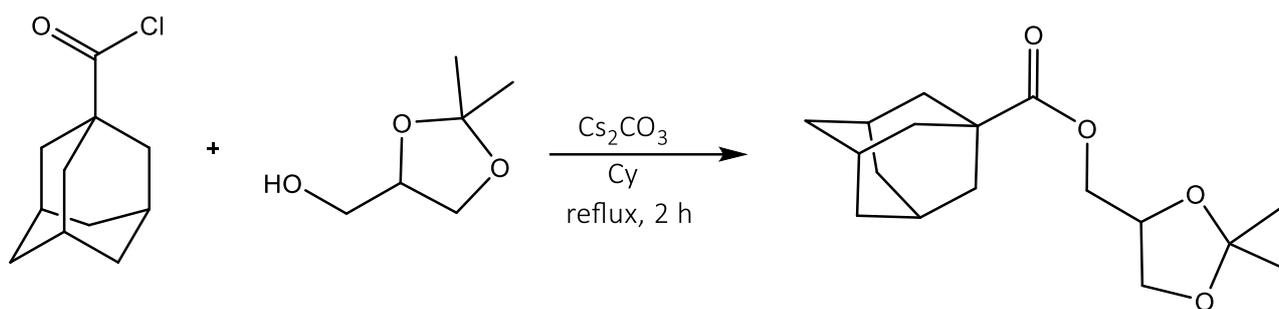
Il prodotto viene subito utilizzato nello stesso pallone di reazione per la prova successiva, per non comprometterne la stabilità.



Dati di caratterizzazione: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$) δ : 1.67 ppm (m, 6H), 1.99 ppm (d, 6H), 2.10 ppm (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$) δ : 180.0 ppm, 39.1 ppm, 36.2 ppm, 28.0 ppm.

Solketal adamantancarbossilato

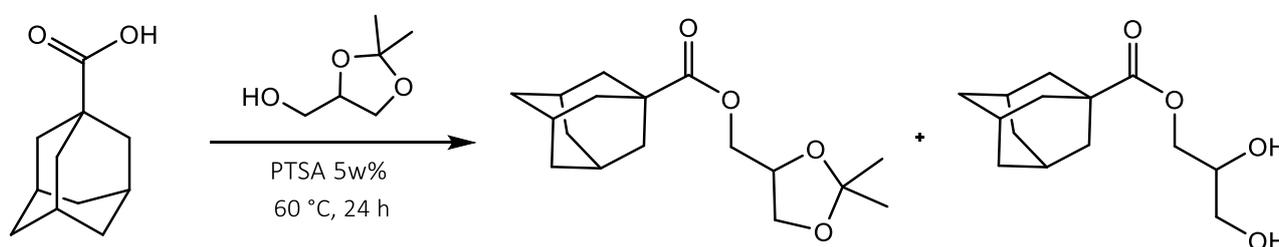
In un pallone di vetro da 100 mL munito di refrigerante a bolle, entrata/uscita azoto e ancoretta magnetica, sono posti 3.30 g (16.6 mmol) del cloruro dell'acido adamantancarbossilico. Mantenendo il sistema sotto atmosfera di azoto, vengono aggiunti 3.1 mL (24.9 mmol) di solketal, 8.113 g (24.9 mmol) di Cs_2CO_3 e 5 mL di cicloesano. La miscela viene lasciata sotto agitazione per tutta la notte. La mattina successiva il sistema viene riscaldato a riflusso per 2 ore, al termine delle quali il grezzo di reazione viene filtrato prima su celite, poi su carta e il solvente viene allontanato a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato mediante cromatografia flash su allumina utilizzando etere dietilico come eluente. Il prodotto non è ottenuto puro a causa della presenza di 1-cloroadamantano come sottoprodotto.



Dati di caratterizzazione: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 1.36 ppm (s, 3H), 1.43 ppm (s, 3H), 1.70 (m, 6H), 1.90 ppm (s, 6H), 2.01 ppm (s, 3H), 3.75 ppm (m, 1H), 4.05 ppm (m, 1H), 4.11 ppm (m, 2H), 4.29 ppm (q, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 25.6 ppm, 26.9 ppm, 28.0 ppm, 36.6 ppm, 38.9 ppm, 40.9 ppm, 64.0 ppm, 66.5 ppm, 73.8 ppm, 109.7 ppm, 177.5 ppm.

Solketal adamantatocarbossilato

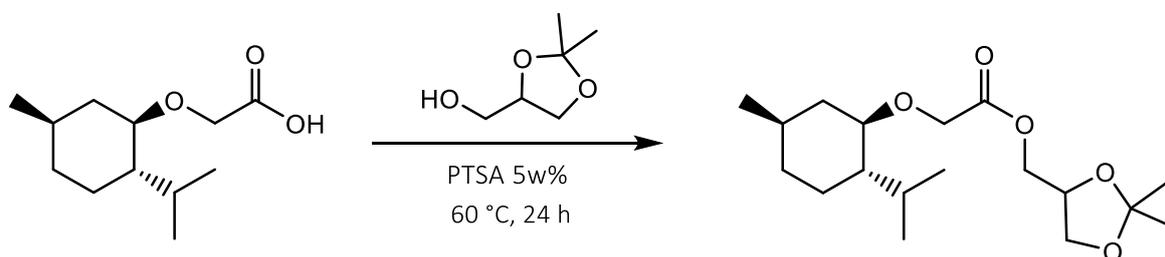
In un pallone di vetro da 25 mL equipaggiato con ancoretta magnetica e refrigerante a ricadere, sono posti 1 g (5.55 mmol) di acido adamantancarbossilico, 3 mL di Solketal, e 42 mg di acido p-toluensolfonico (5% in peso). Il sistema viene riscaldato a 60 °C sotto vigorosa agitazione. La reazione è monitorata mediante GC/MS e al termine delle prime 24 ore la conversione dell'acido carbossilico risulta completa. Oltre al prodotto atteso è presente, in quantità rilevanti, prodotto in cui l'acetale è idrolizzato. Il grezzo di reazione viene purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando etere dietilico come eluente, ottenendo i due prodotti. La resa non è calcolata verso le due specie ottenute, tuttavia risulta quantitativa rispetto all'acido adamantancarbossilico nella successiva reazione di idrolisi acida.



Dati di caratterizzazione: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 1.36 ppm (s, 3H), 1.43 ppm (s, 3H), 1.70 (m, 6H), 1.90 ppm (s, 6H), 2.01 ppm (s, 3H), 3.75 ppm (m, 1H), 4.05 ppm (m, 1H), 4.11 ppm (m, 2H), 4.29 ppm (q, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 25.6 ppm, 26.9 ppm, 28.0 ppm, 36.6 ppm, 38.9 ppm, 40.9 ppm, 64.0 ppm, 66.5 ppm, 73.8 ppm, 109.7 ppm, 177.5 ppm.

Solketal mentilossiacetato

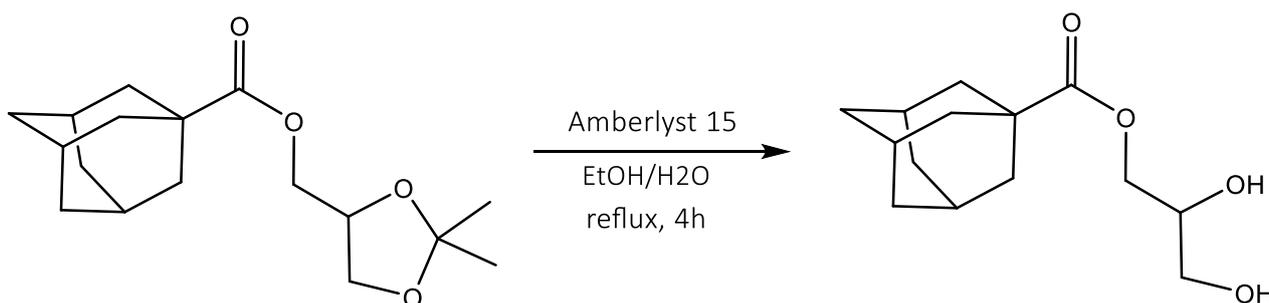
In un pallone da 25 mL equipaggiato di ancoretta magnetica e refrigerante a ricadere, sono posti 1 g (4.66 mmol) di acido mentilossiacetico, 3 mL di Solketal e 50 mg acido p-toluensolfonico (5% in peso). La miscela viene scaldata a 60 °C sotto vigorosa agitazione. La reazione viene monitorata mediante GC/MS e dopo 21 ore la conversione dell'acido carbossilico risulta completa. Il grezzo di reazione viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice, impiegando etere etilico come eluente. Il prodotto viene ottenuto puro con una resa del 32.2% (494 mg, 1.5 mmol).



Dati di caratterizzazione: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 0.89 ppm (d, 3H), 0.91 ppm (d, 3H), 1.30 ppm (m, 2H), 1.36 ppm (s, 3H), 1.43 ppm (s, 3H), 1.60 ppm (m, 4H), 2.05 ppm (m, 1H), 2.28 ppm (m, 1H), 3.16 ppm (m, 1H), 3.75 ppm (m, 1H), 4.14 ppm (m, 4H), 4.31 ppm (m, 2H).

2, 3 – diidrossipropil adamantancarbossilato

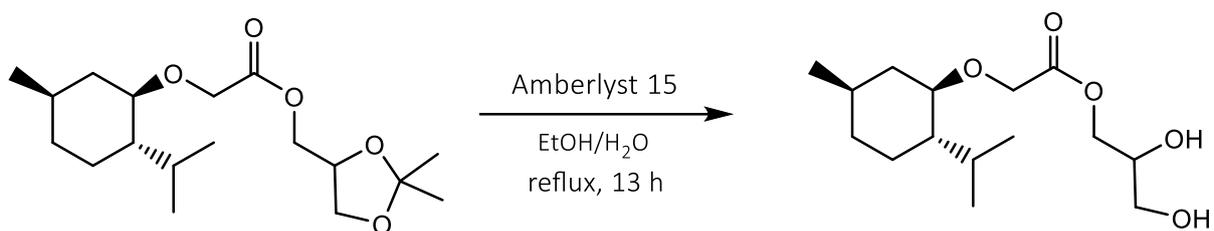
In un pallone ad un collo da 100 mL munito di refrigerante a bolle e ancoretta magnetica, vengono posti 1.406 g (6 mmol) di solketal adamantancarbossilato, 340 mg di Amberlyst-15, in 35 ml di miscela EtOH (95%)/ H_2O (5%). Il sistema viene riscaldato a refluxo e lasciato sotto agitazione per 4 ore. Al termine il grezzo di reazione viene filtrato su carta da filtro, anidrificato, quindi filtrato nuovamente su carta e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il prodotto viene ottenuto puro con resa quantitativa (1.413 g, 5.55 mmol).



Dati di caratterizzazione: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 1.72 ppm (m, 6H), 1.90 ppm (m, 6H), 2.03 ppm (m, 3H), 3.64 ppm (m, 2H), 3.92 ppm (m, 1H), 4.17 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 28.0 ppm, 36.6 ppm, 38.9 ppm, 40.9 ppm, 64.0 ppm, 66.5 ppm, 73.8 ppm, 109.7 ppm, 177.5 ppm.

2, 3 – diidrossipropil mentilossiacetato

In un pallone ad un collo da 50 mL munito di refrigerante a ricadere e ancoretta magnetica, vengono posti 494 mg (1.5 mmol) di solketal mentilossiacetato, 86 mg di Amberlyst-15, in 10 mL di miscela EtOH (95%)/ H_2O (5%). Il sistema è lasciato sotto agitazione per 13 ore in condizioni di riflusso. Al termine il grezzo di reazione viene filtrato su carta da filtro, anidrificato, quindi filtrato nuovamente su carta e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il prodotto viene ottenuto puro con una resa del 83% (361 mg, 1.25 mmol).

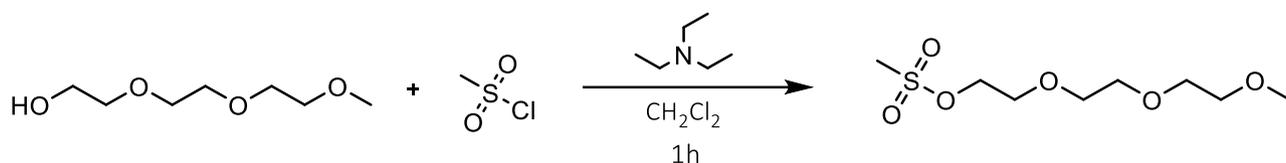


Dati di caratterizzazione: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 0.89 ppm (d, 3H), 0.91 ppm (d, 3H), 1.30 ppm (m, 2H), 1.60 ppm (m, 4H), 2.05 ppm (m, 1H), 2.28 ppm (m, 1H), 3.16 ppm (m, 1H), 3.75 ppm (m, 1H), 4.14 ppm (m, 4H), 4.31 ppm (m, 2H).

Metansolfonil-trietilenglicole monometil etero

In un pallone a due colli da 100 mL munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore e ancoretta magnetica, sono posti 2.72 mL (17 mmol, 1.026 g/mL) di trietilenglicole monometil etero e 2.60 mL (18.7 mmol, 0.726 g/mL) di trietilammina, in 8 mL di diclorometano. Al suo interno sono state gocciolate 1.45 mL (18.7 mmol, 1.48 g/mL) di metansolfonil cloruro sciolte in 2 mL di diclorometano e il sistema viene lasciato sotto agitazione per un'ora. Al termine del tempo indicato il pallone è posto in bagno a ghiaccio e al suo interno vengono versati 100 ml d'acqua. Viene separata la fase organica

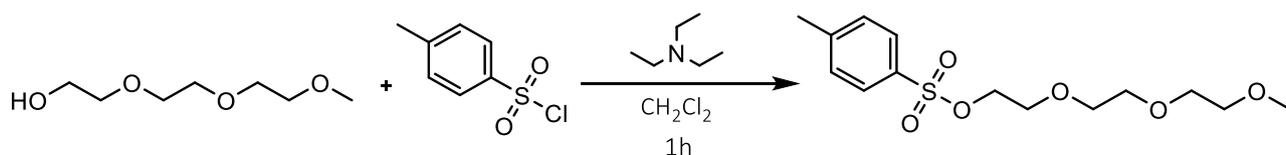
e lavata prima con 50 mL di una soluzione HCl 1 M, poi con 50 mL di una soluzione satura di NaHCO₃. La fase acquosa inizialmente separata viene lavata a sua volta con 5 aliquote da 5 mL ciascuna di diclorometano. La fase organica riunita viene anidrificata con MgSO₄, quindi filtrata e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il prodotto viene ottenuto puro con resa quantitativa (4.12 g, 17 mmol).



Dati di caratterizzazione: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ : 3.08 ppm (s, 3H), 3.39 ppm (s, 3H), 3.56 ppm (m, 2H), 3.67 ppm (m, 6H), 3.79 ppm (m, 2H), 4.39 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 37.6 ppm, 58.9 ppm, 68.5 ppm, 69.2 ppm, 70.4 ppm, 70.42 ppm, 70.6 ppm, 71.8 ppm, .

Toluensolfonil-trietilenglicole monometilere

In un pallone a due colli da 100 mL munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore e ancoretta magnetica, sono posti 2.7 mL (17 mmol, 1.026 g/mL) di trietilenglicole monometilere e 2.60 mL (18.7 mmol, 0.726 g/mL) di trietilammina, in 8 mL di diclorometano. Al suo interno sono stati gocciolati 3.56 g (18.7 mmol) di p-toluensolfonil cloruro sciolte in 2 mL di diclorometano e il sistema viene lasciato sotto agitazione per un'ora. Al termine del tempo indicato il pallone è posto in un bagno a ghiaccio e al suo interno vengono versati 100 mL d'acqua. Viene separata la fase organica e lavata prima con 50 mL di una soluzione di HCl 1 M, poi con 50 mL di una soluzione satura di NaHCO₃. La fase acquosa inizialmente separata viene lavata a sua volta con 5 aliquote da 5 mL ciascuna di diclorometano. La fase organica riunita viene anidrificata con MgSO₄, quindi filtrata e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il prodotto viene ottenuto puro con una resa del 88.2% (4.777 g, 15 mmol).

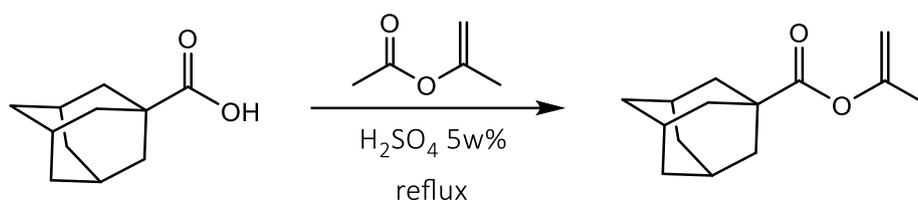


Dati di caratterizzazione: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 2.38 ppm (s, 3H), 3.30 ppm (s, 3H), 3.46 ppm (m, 2H), 3.52 ppm (m, 6H), 3.62 ppm (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.71 ppm (d, 2H); ¹³C NMR

(75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 21.5 ppm, 58.9 ppm, 68.5 ppm, 69.2 ppm, 70.4 ppm, 70.42 ppm, 70.6 ppm, 71.8 ppm, 127.8 ppm, 129.8 ppm, 132.9 ppm, 144.8 ppm.

Isopropenil adamantancarbossilato

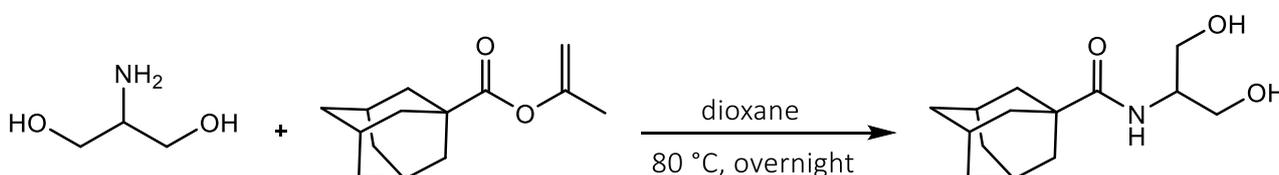
In un pallone di vetro da 250 mL munito di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle, vengono posti 2 g di acido adamantancarbossilico e acido solforico 5% w/w, in 12 mL di isopropenilacetato. La miscela viene riscaldata a riflusso e lasciata sotto agitazione per 2 ore. Al termine della reazione il grezzo viene lavato con una soluzione di Na₂CO₃ (aq.) 1M, quindi anidrificato filtrato e il solvente è allontanato a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice con miscela eluente etere di petrolio/etere dietilico (9:1) e ottenuto puro con una resa del 68.3% (1.668 g, 7.58 mmol).



Dati di caratterizzazione: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 1.73 ppm (m, 6H), 1.90 ppm (s, 3H), 1.95 ppm (s, 6H), 2.05 ppm (s, 3H), 4.63 ppm (s, 1H), 4.69 ppm (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ: 19.6 ppm, 27.8 ppm, 36.5 ppm, 38.4 ppm, 42.3 ppm, 101.7 ppm, 153.4 ppm, 173.5 ppm.

N-(1, 3 – diidrossipropan-2-il)adamantan-1-carbossiammide

In un pallone da 100 mL munito di ancoretta magnetica e refrigerante a bolle, vengono posti 138 mg (1.514 mmol) di Serinolo, 1 g (4.54 mmol) di isopropenil adamantancarbossilato in 15 mL di diossano. La miscela di reazione viene riscaldata a 80 °C sotto agitazione per tutta la notte. Il solvente viene poi allontanato a pressione ridotta e il prodotto è purificato mediante cromatografia flash su gel di silice con miscela eluente etere etilico/ etanolo (9:1). Il prodotto viene ottenuto puro con una resa isolata del 48% (184 mg, 0.727 mmol).



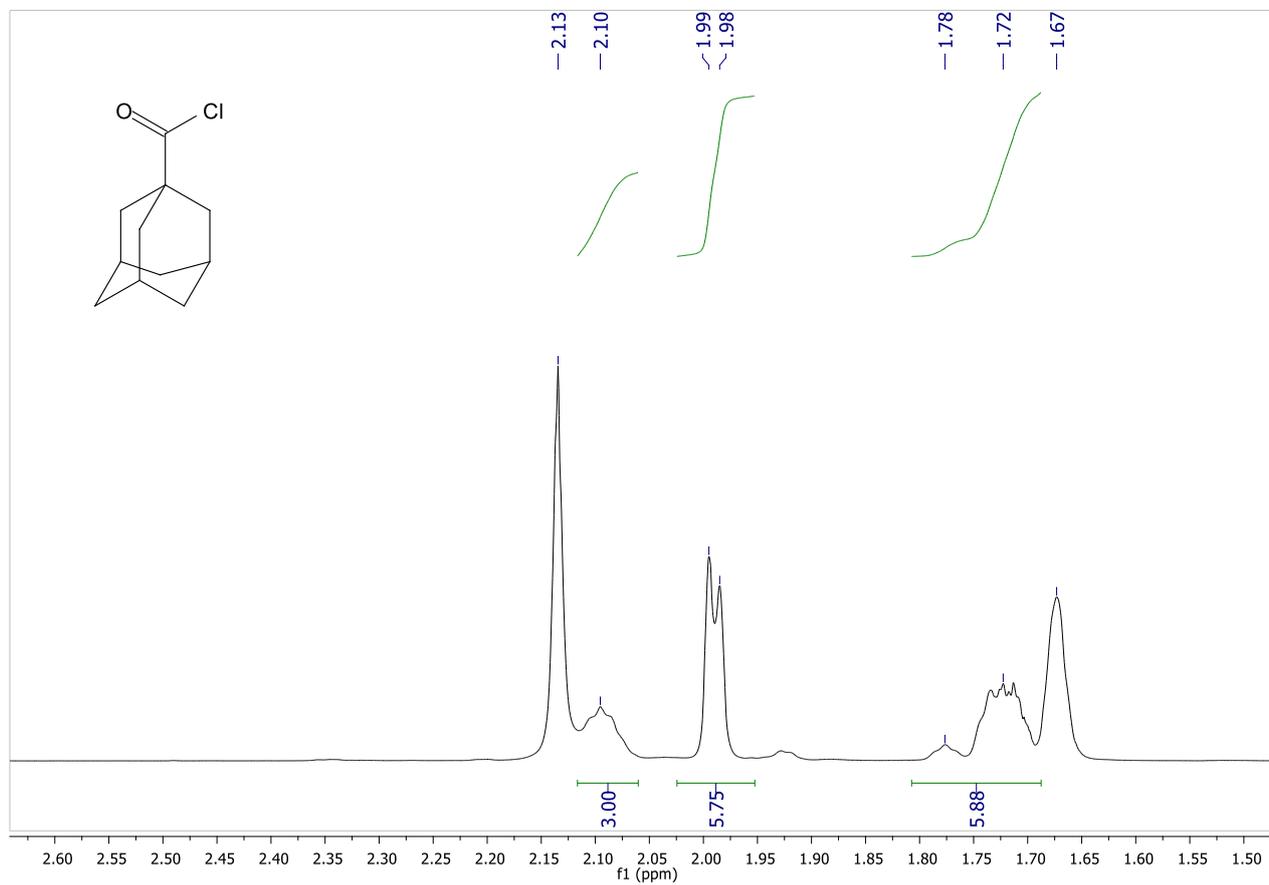
Dati di caratterizzazione: ^1H NMR (400 MHz, MeOD, 25 °C) δ : 1.76 ppm (m, 6H), 1.89 ppm (m, 6H), 2.03 ppm (m, 3H), 3.62 ppm (m, 4H), 3.92 ppm (m, 1H), 6.86 ppm (1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD, 25 °C) δ : 28.3 ppm, 36.2 ppm, 38.7 ppm, 52.5 ppm, 60.4 ppm, 179.5 ppm.

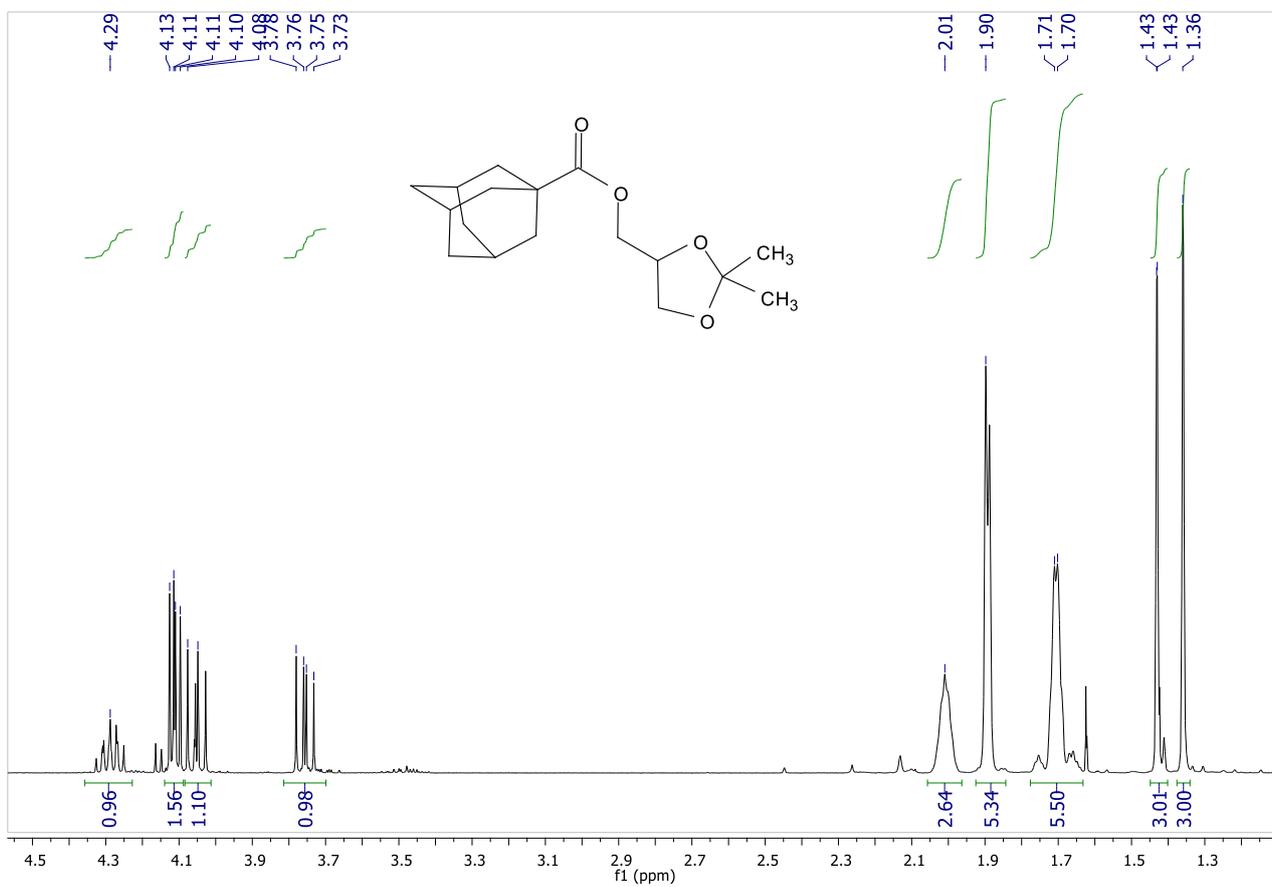
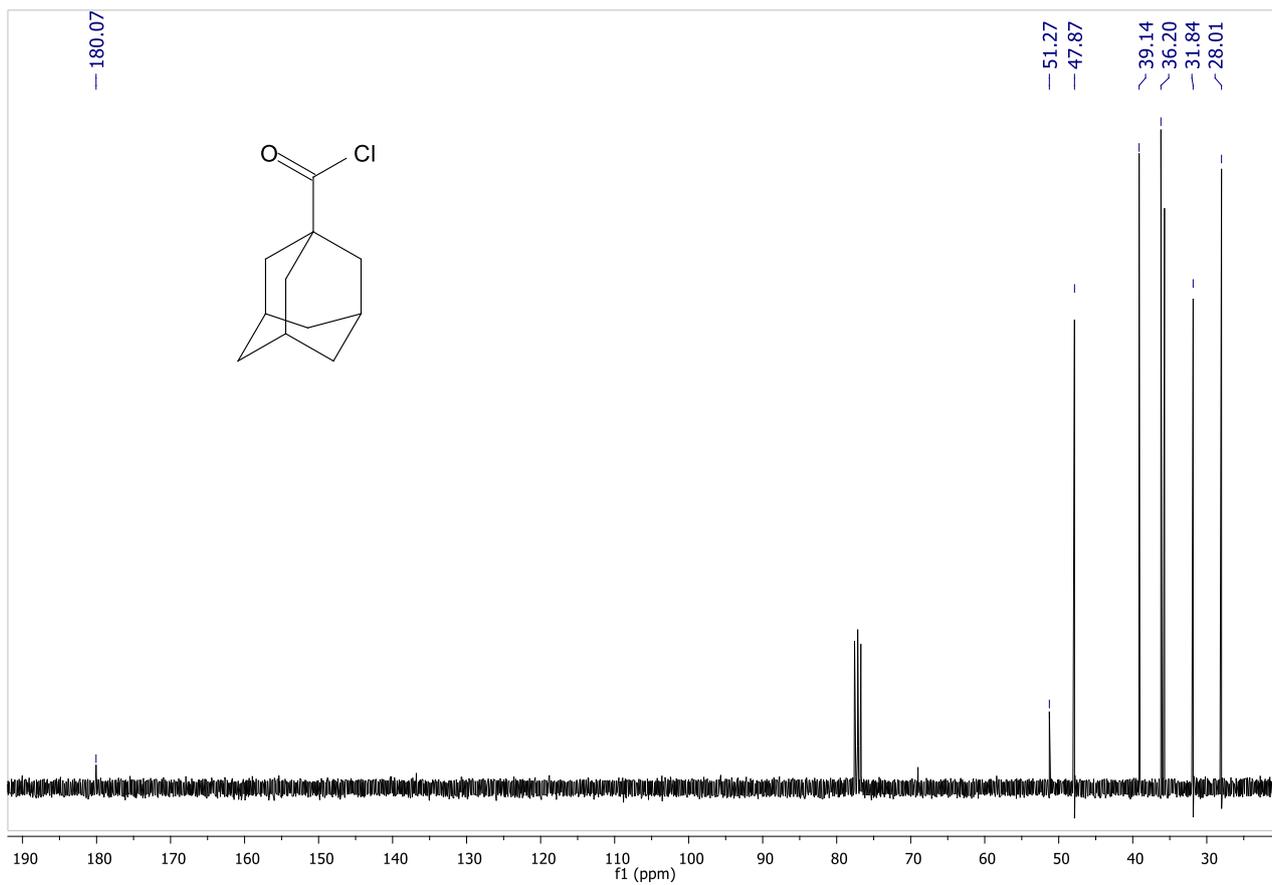
Tensioattivo a doppia coda

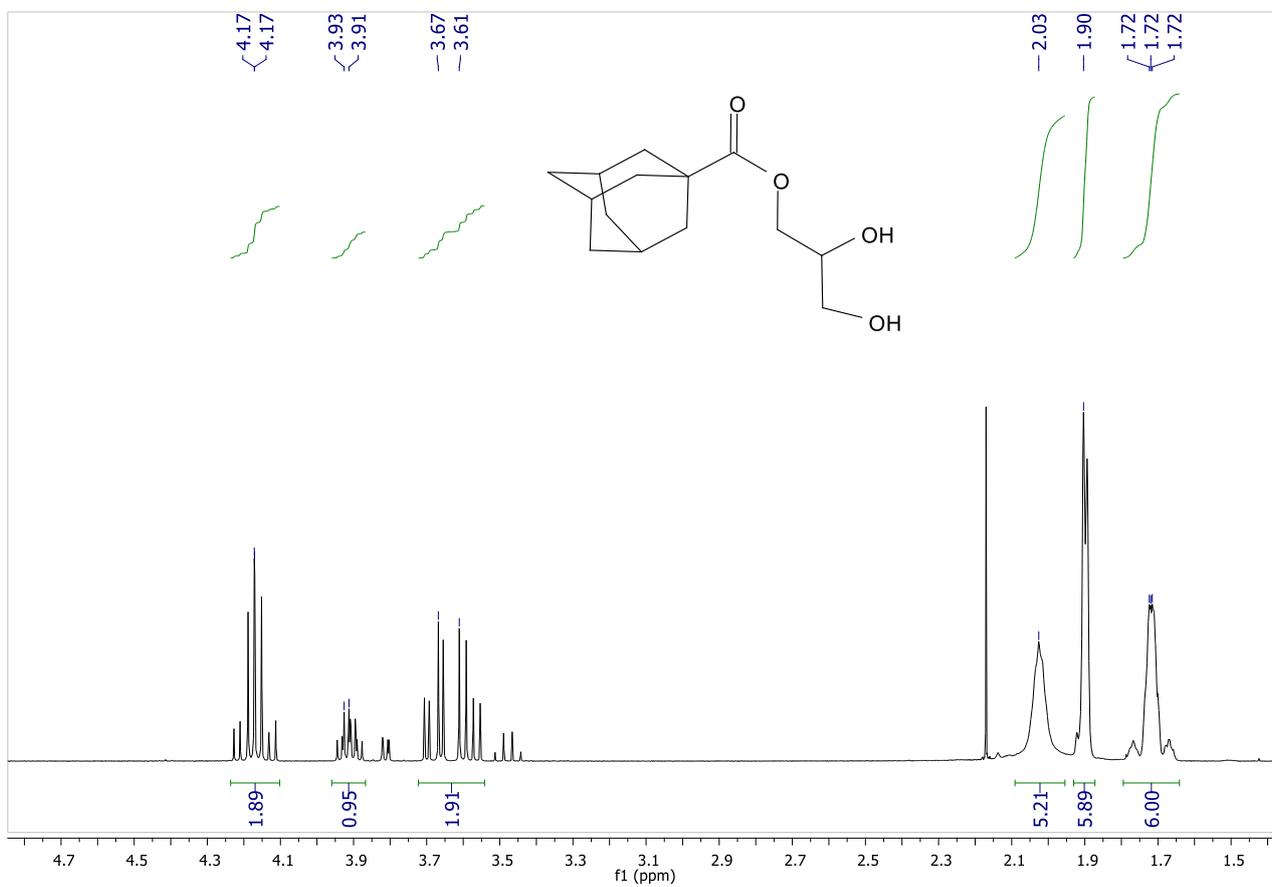
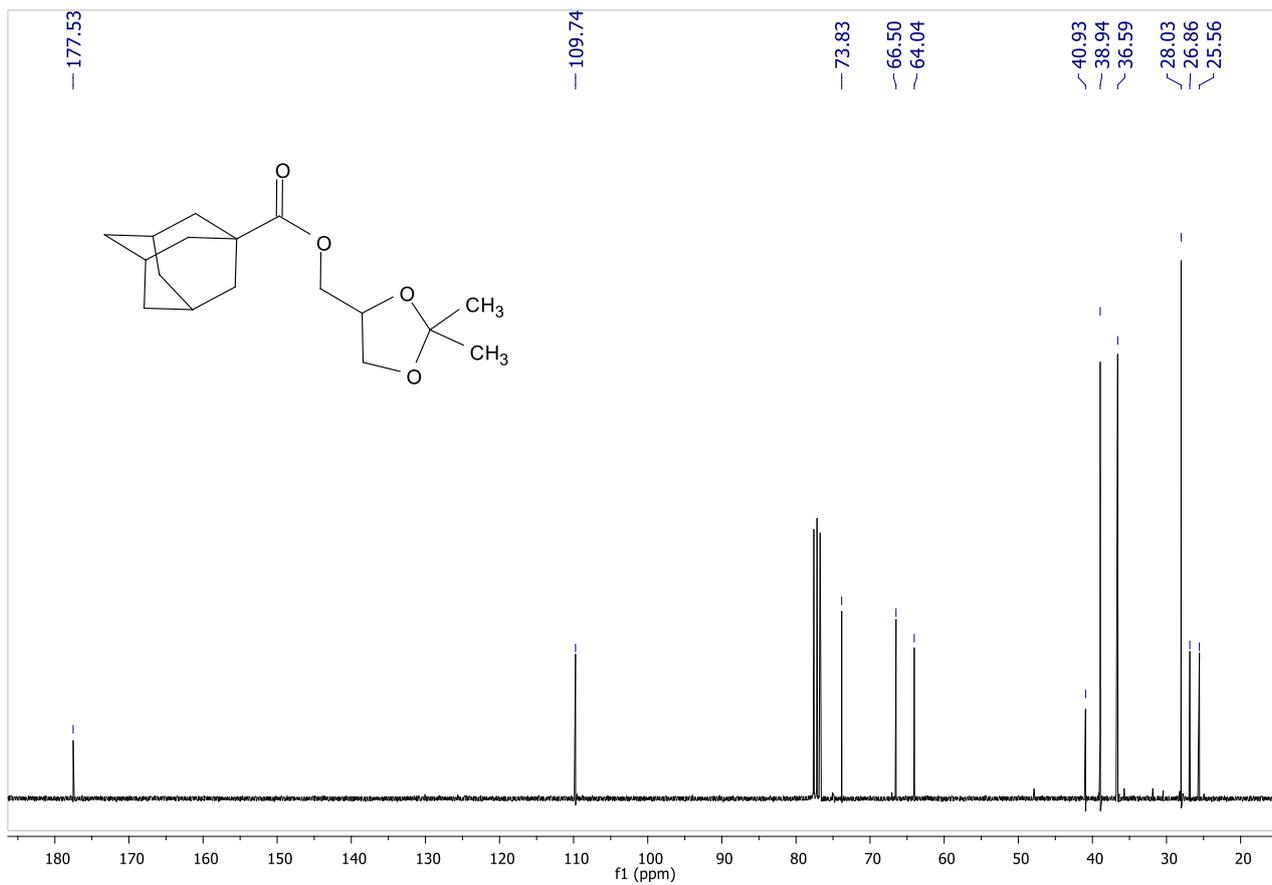
In un pallone a due colli da 100 mL munito di refrigerante a bolle, imbuto gocciolatore e ancorotta magnetica, vengono posti 184 mg (0.727 mmol) di N-(1, 3 – diidrossipropan-2-il)adamantan-1-carbossiammide e 490 mg (4.362 mmol) di t-BuOK in 50 mL di THF e la miscela viene lasciata sotto agitazione per un'ora. Vengono poi gocciolati 1.39 g (4.362 mmol) di toluensolfonil-trietilenglicole monometil etero sciolti in 3 mL di THF e il sistema viene lasciato reagire per tutta la notte. La miscela di reazione viene ora filtrata su Gooch con celite e il solvente allontanato a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato mediante cromatografia flash su gel di silice utilizzando *** come miscela eluente. Il prodotto viene ottenuto puro con resa isolata del ***% (***, ***).

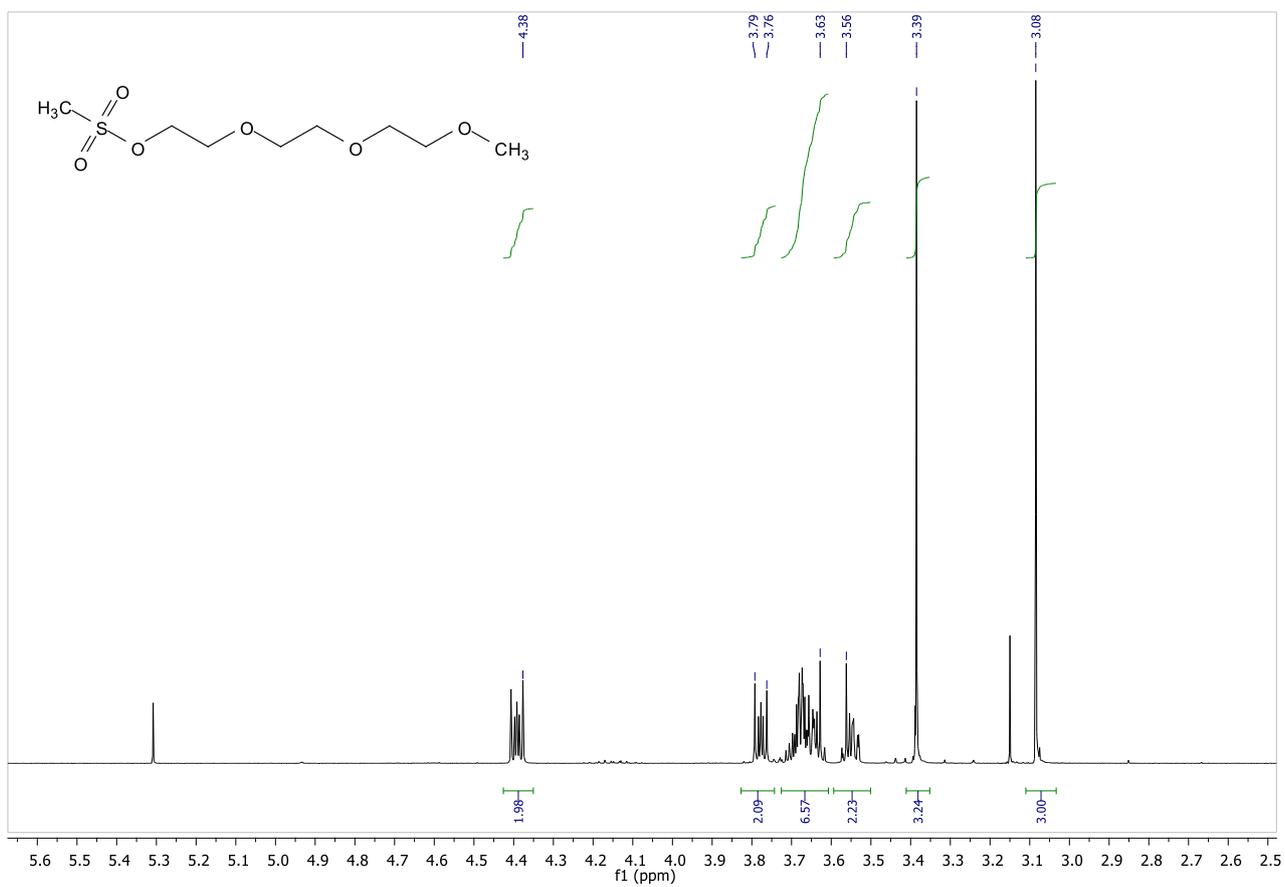
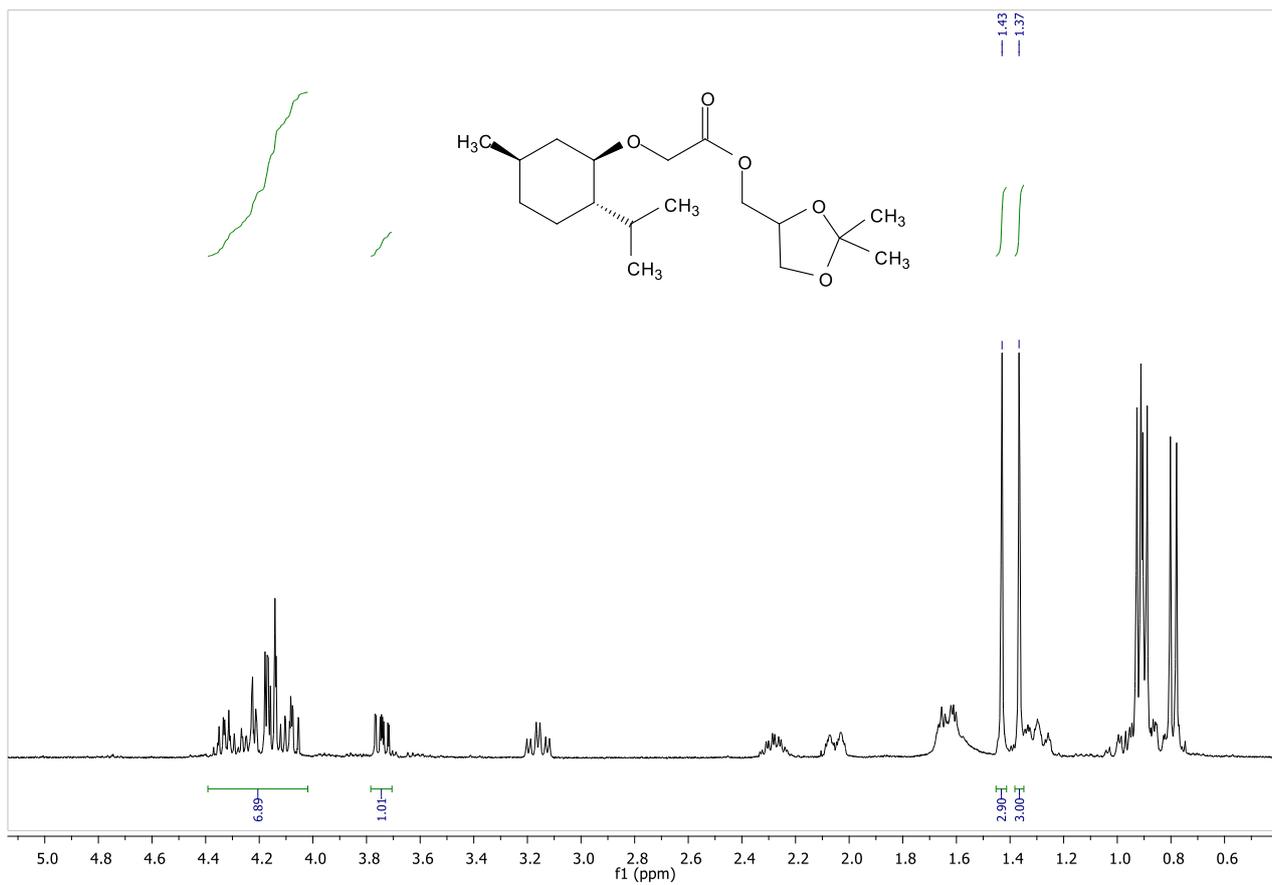
5. APPENDICE

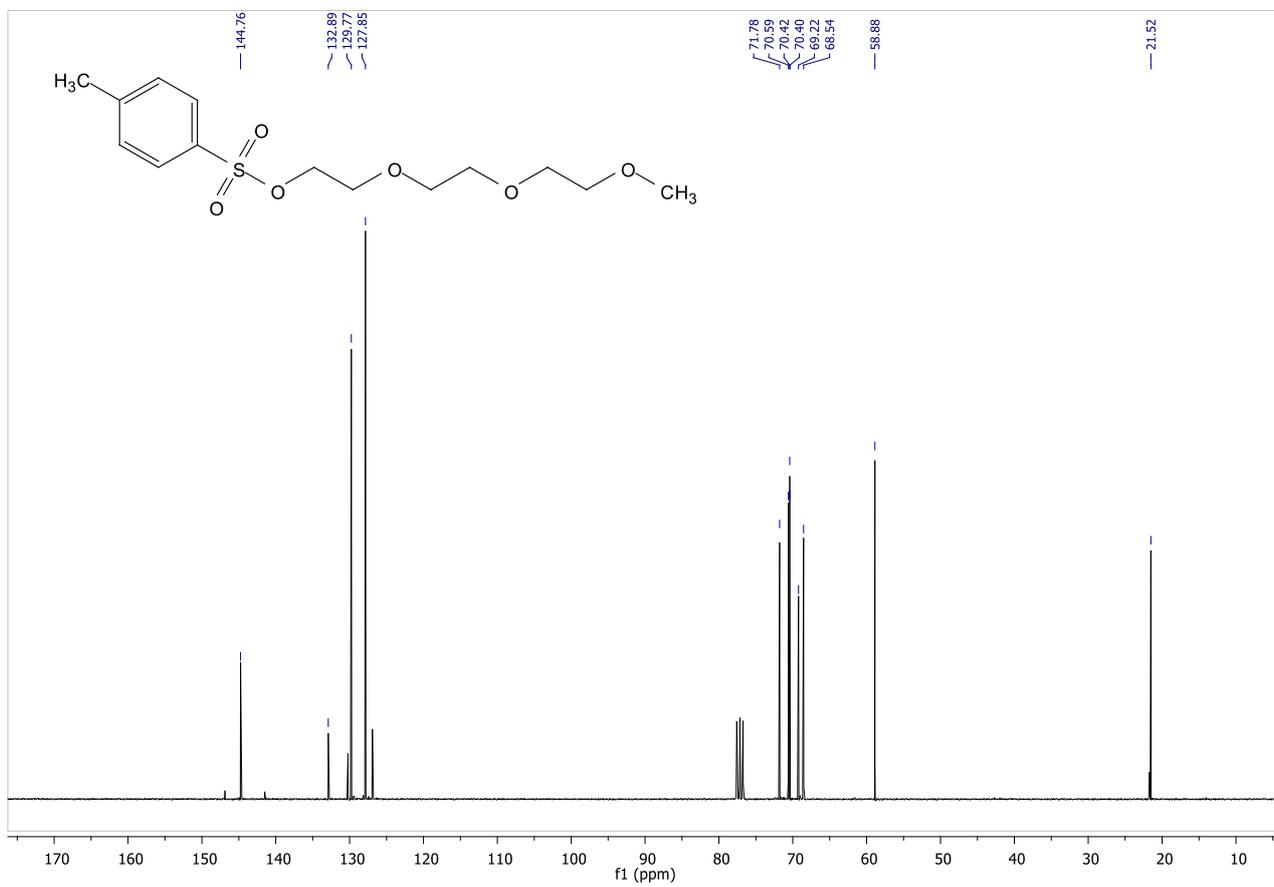
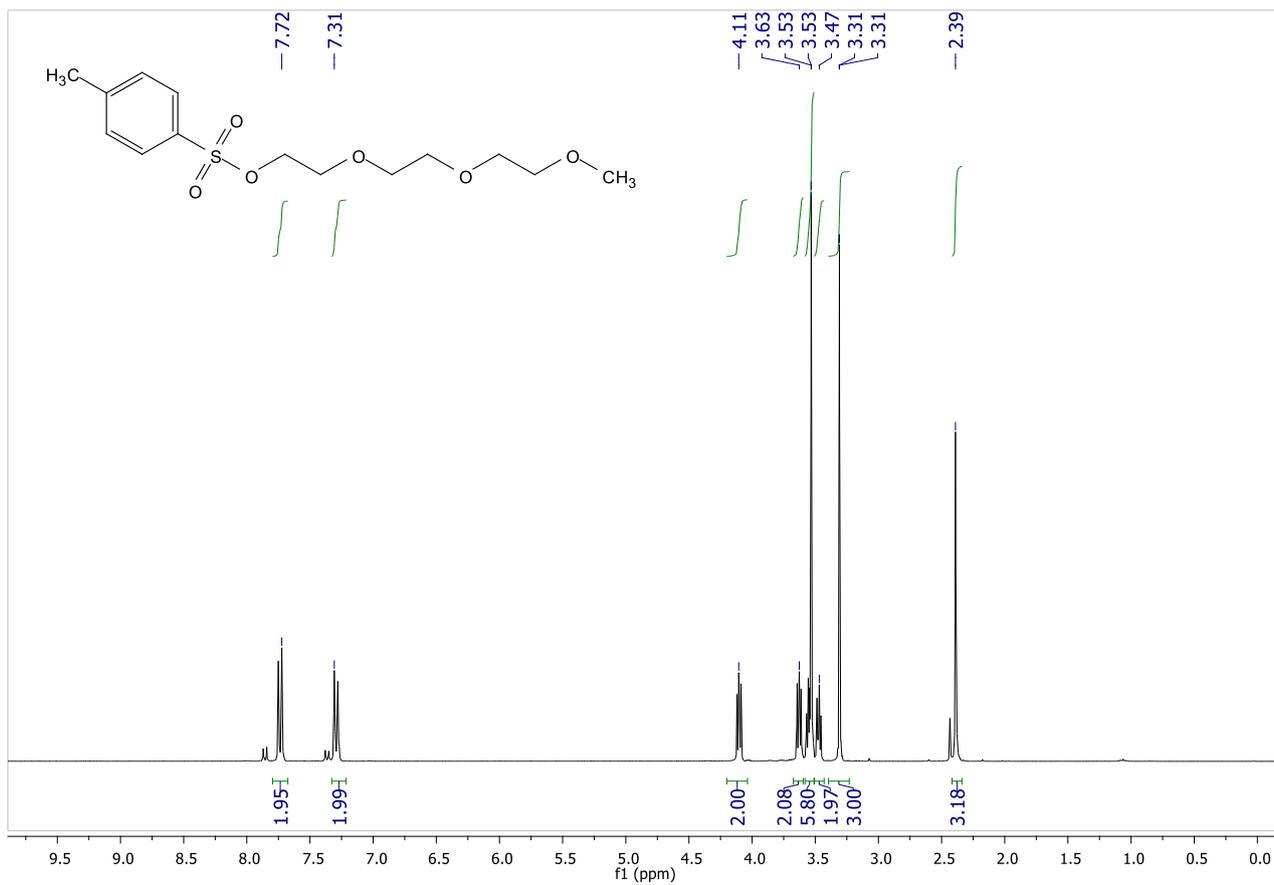
5.1 NMR

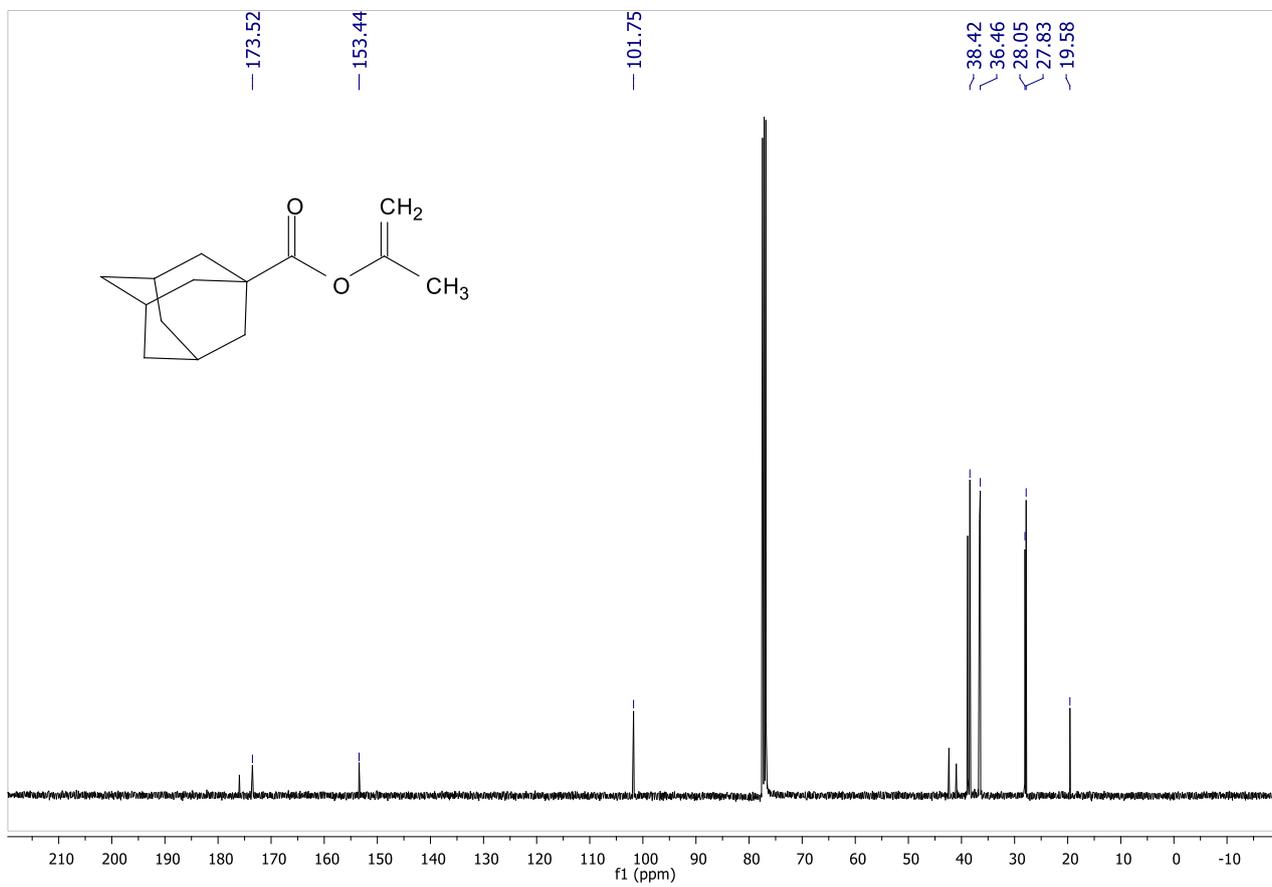
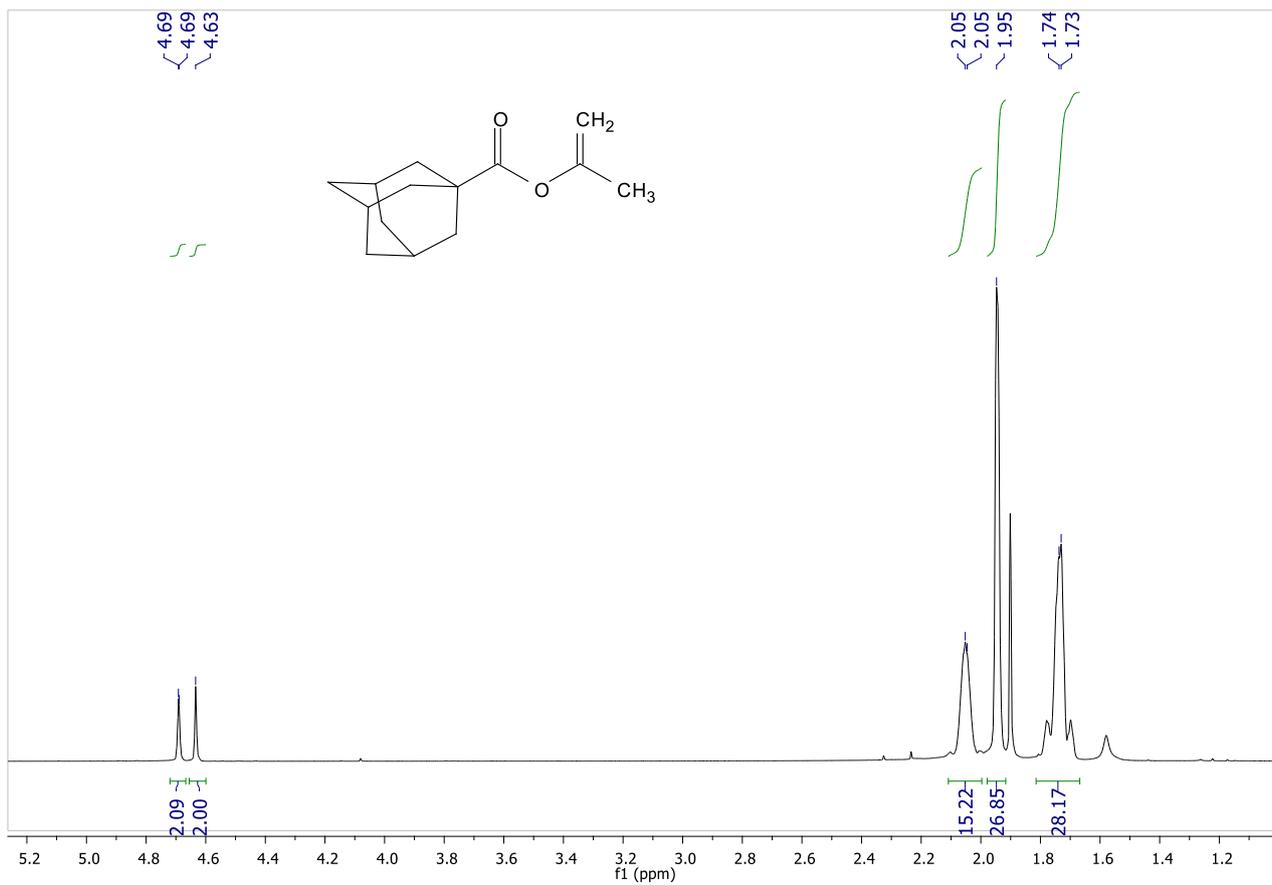


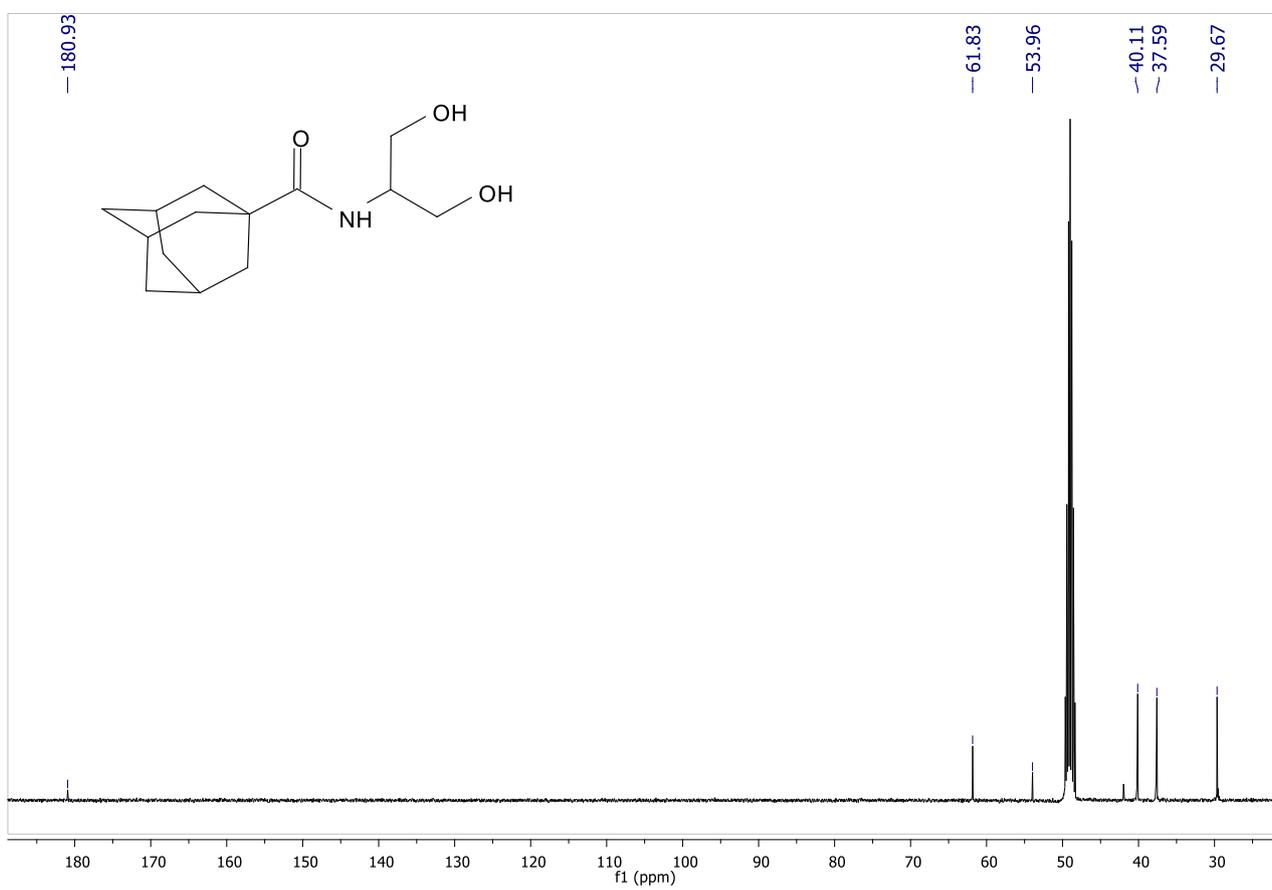
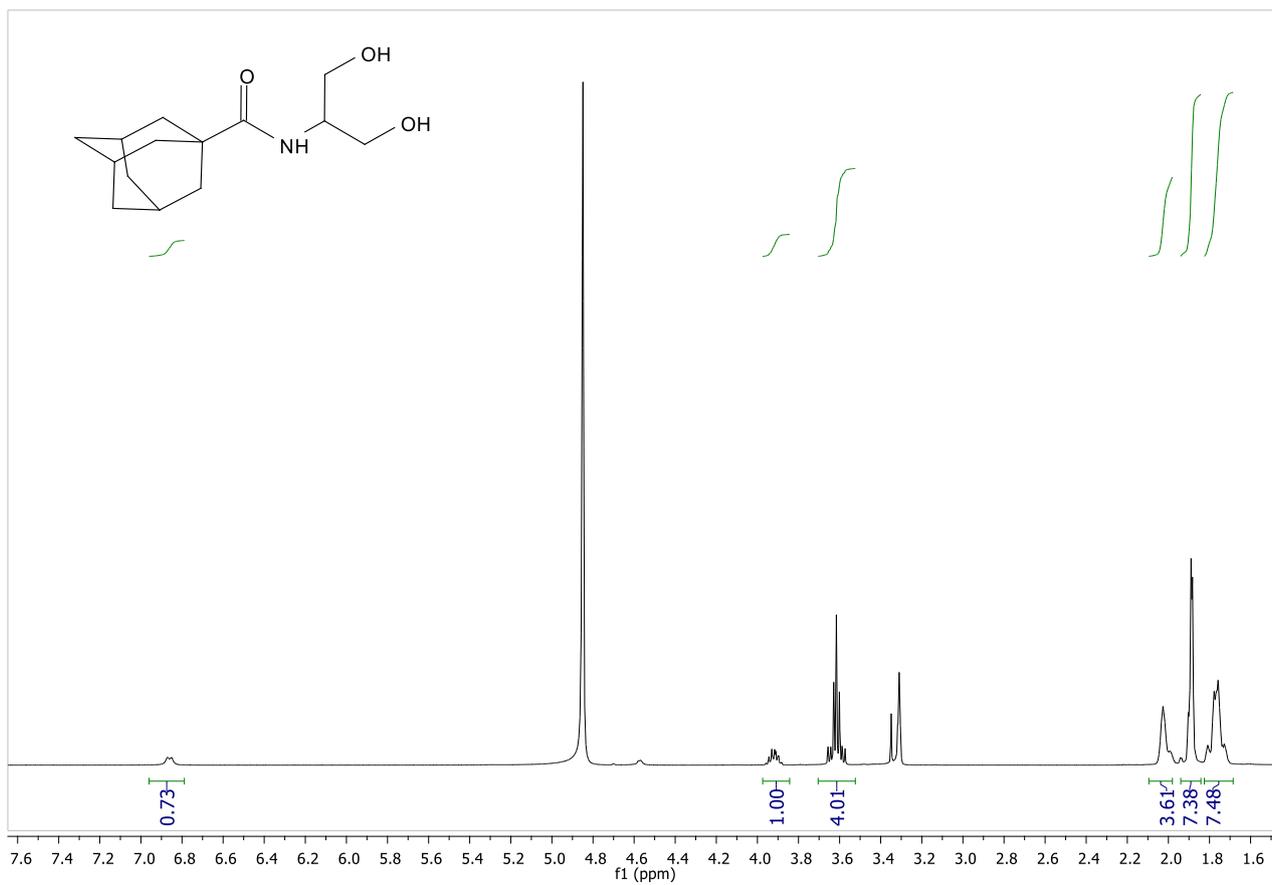












6. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ J. R. Milton, T. K. Joy, in *Surfactants and Interfacial Phenomena*, John Wiley & Sons, Inc., 2012, 1-38.
- ² C. Tanford, *Science*, **1978**, 200, 4345, 1012 - 1018
- ³ D. E. Kille, C. Chlou, *Environ. Sci Technol.*, **1989**, 23, 832-838
- ⁴ Butt, Graf, Kappel, *Physics and Chemistry of Interfaces*, Wiley-VCH (ed.), **2006**, 269–277.
- ⁵ S. Tung, H. Lee, S. R. Raghavan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 27
- ⁶ P. Cullis, M. J. Hope, C. P. S. Tilcock, *Chem. Phys. Lipids*, **1986**, 40, 127–144.
- ⁷ S. K. Mehta, G. Kaur, *Thermodynamics*, prof. Mizutani Tadashi (ed.), **2011**, 381 - 401
- ⁸ A. Hadhazy, *Scientific American*, **2008**, <http://www.scientificamerican.com/article/liquid-lake-on-titan/> (09/2015)
- ⁹ J. Cook and C. Weselby, *NASA News release*, **2010**,
<http://www.nasa.gov/topics/solarsystem/features/titan20100603.html> (9/2015)
- ¹⁰ Choi, Q. Charles, **2010** <http://www.space.com/8547-strange-discovery-titan-leads-speculation-alien-life.html> (9/2015).
- ¹¹ D. F. Strobel, *Icarus* **2010**, **208**: 878–886.
- ¹² C. P. McKay, H.D. Smith, *Icarus*, **2005**, **178** (1): 274–276
- ¹³ "Titan's haze may hold ingredients for life". *Astronomy*, **2010** <http://www.astronomy.com/news-observing/news/2010/10/titans%20haze%20may%20hold%20ingredients%20for%20life> (09/2015)
- ¹⁴ *Phys.Org.*, **2013** <http://phys.org/news/2013-04-nasa-team-complex-chemistry-titan.html> (09/2015)
- ¹⁵ J. Stevenson, J. Lunine, P. Clancy, *Sci. Adv.*, **2015**, **1** (1).
- ¹⁶ A. Perosa, A. Moraschini, M. Selva, M. Noè, *Molecules*, **2016**, 21, 170.
- ¹⁷ S. Vazquez et al., *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 98-118.
- ¹⁸ C. Li et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 1349, 4258-4263.
- ¹⁹ M. Facchin, PhD Thesis, Università Ca' Foscari di Venezia, Venezia, Italy, 2016.
- ²⁰ P. Krausz et al., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7385-7392.
- ²¹ G. W. Gokel et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 586-593.
- ²² A. Bartsch et al., *J. Heterocyclic Chem.*, **2004**, 41, 557.
- ²³ A. Dass et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 20258–20266
- ²⁴ The university court of the university of Edimburgh, inventor, **2009**, WO2009/50483.
- ²⁵ D. Swern et. al., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 9, 3123-3127.
- ²⁶ S. Vecchio et al., *Green Chem.*, **2012**, 14, 2251