



Università degli Studi di Firenze

Corso di Laurea Triennale in Chimica

Classe di Laurea L-27 della
Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali.

Sintesi di coloranti a partire da tetraidrochinolina e indolina
Synthesis of dyes from tetrahydroquinoline and indoline

Tesi Sperimentale di Laurea di

Altamore Lorenzo

Relatore

Prof. Roberto Bianchini

INDICE

1. Introduzione	4
1.1 Il colore	4
1.2 Coloranti e pigmenti	7
1.2.1 Cenni storici: coloranti naturali e sintetici	8
1.2.2 Classificazione	10
1.2.3 Coloranti azoici: caratteristiche e reattività	16
1.3 Metodi di tintura	20
1.3.1 La tintura dei materiali tessili	20
1.4 Progetto di tesi	21
2. Risultati e Discussione	24
2.1 Sintesi di coloranti contenenti tetraidrochinolina naturalizzati con lattosio attraverso “metodo classico”	24
2.2 Sintesi di coloranti a base chinolinica naturalizzati tramite doppia glicoconiugazione con lattosio secondo “metodo classico”	36
2.3 Sintesi di coloranti contenenti tetraidrochinolina e indolina naturalizzati con glucosio e lattosio secondo “metodo diretto”	43
2.3.1 Sintesi di coloranti contenenti indolina naturalizzati direttamente con glucosio	44
2.3.2 Sintesi di coloranti contenenti indolina o tetraidrochinolina naturalizzati direttamente con lattosio	45
2.4 Assorbimenti UV/Vis	47
3. Conclusioni	55
4. Parte Sperimentale	57
5. Bibliografia	76

Acronimi e Simboli.

A	Assorbanza	Me	Metile
AcOEt	Acetato di etile	MeOH	Metanolo
Alk	Alchile	MHz	MegaHertz
Ar	Arile	ml	Millilitri
b	Cammino ottico	mmol	Millimoli
c	Velocità della luce	mol	Moli
cm	Centimetri	m.p.	Melting Point (Punto di fusione)
D – d	Deuterio	nm	Nanometri
DCM	Diclorometano	NMR	Risonanza Magnetica Nucleare
DMTMM	4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino cloruro	p	Operatore [- log]
EDG	Gruppo Elettron Donatore (Electron Donating Group)	PE	Etere di Petrolio
DMSO	Dimetilsolfossido	Ph	Fenile
eq	Equivalenti	ppm	Parti per milione
E.S.I.	Electro Spray Ionization	R	Gruppo generico
Et	Etile	sat.	Saturo
EtOH	Etanolo	T	Trasmittanza
EWG	Gruppo Elettron Attrattore (Electron Withdrawing Group)	THF	Tetraidrofurano
FWHM	Larghezza a metà massima altezza (Full Width at Half Maximum)	Uv	Ultravioletto
g	Grammi	Vis	Visibile
h	Ore	Å	Angstrom
Hz	Hertz	δ	Chemical Shift
IR	Infrarosso	ε	Coeff. estinzione molare
l	Litri	λ	Lunghezza d'onda
M	Molarità	v	Numero d'onda
		°C	Gradi Celsius
		m/z	Rapporto massa su carica
		% w/w	Percentuale massa/massa
		M	Ione molecolare
		J	Costante di accoppiamento

1. Introduzione

1.1 Il Colore

Il termine “colore” è comunemente usato per descrivere una fra le caratteristiche macroscopiche più dirette di un oggetto, ovvero come i nostri occhi, e di conseguenza il nostro cervello, percepiscono l’interazione fra le molecole di quell’oggetto e la *radiazione luminosa*. Fra i primi documenti legati allo studio e alla comprensione del colore se ne ritrovano alcuni risalenti al 300 d.C. circa; Aristotele non distingueva, per esempio, il colore dalla luce, ma definiva “*qualsiasi cosa fosse visibile come colore, ed il colore come una caratteristica propria della natura visibile delle cose*”.¹ Dean B. Judd, uno dei pionieri della scienza del colore, definiva invece il colore come “*that aspect of the appearance of objects and lights which depends upon the spectral composition of the radiant energy reaching the retina of the eye and upon its temporal and spatial distribution thereon*”,² ovvero quella caratteristica dell’oggetto dovuta sia alla composizione spettrale dell’energia radiante che raggiunge la nostra retina, sia alla sua distribuzione spaziale e temporale.

L’inizio della vera e propria scienza del colore però è da attribuire ad Isaac Newton, vissuto in Inghilterra a cavallo fra il 1600 ed il 1700, che nel trattato *Philosophical transactions*³ (1672) descrive fondamentalmente come, attraverso un prisma piramidale in una camera completamente buia, sfruttando il raggio di luce proveniente da un unico foro nella finestra, sia riuscito a scomporre la luce solare, o *bianca*, nelle sue componenti cromatiche di base (Fig. 1). Newton scelse sette colori, definiti *fondamentali*, per definire la sequenza cromatica ottenuta, in analogia con le sette note musicali: rosso, arancio, giallo, verde, blu, indaco e violetto (Fig. 2). Dalle combinazioni dei sette colori fondamentali è possibile ottenere qualsiasi altro colore.

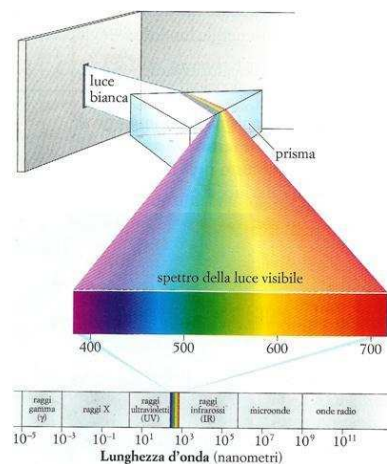


Fig. 1 – Esperimento di Newton

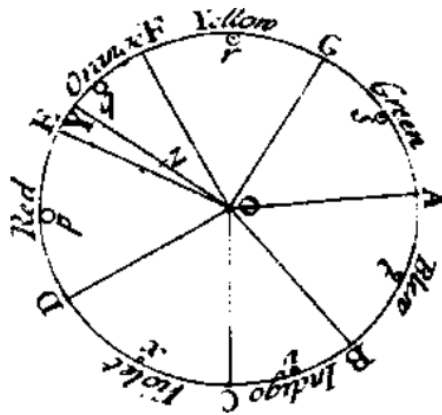


Fig. 2 – La ruota dei colori di Newton

La visione del colore è quindi basata su una grande varietà di processi fisici, chimici, fisiologici e psicologici. La parte dello spettro elettromagnetico visibile all'occhio umano ha lunghezze d'onda comprese fra 400 e 700 nm circa. In generale si può definire il colore come una proprietà della materia che dipende da due fattori principali: la struttura e composizione molecolare dell'oggetto considerato e la radiazione luminosa con la quale quest'ultimo viene a contatto (a parità di struttura molecolare, il colore di uno stesso oggetto viene quindi percepito diversamente in base alla radiazione luminosa utilizzata). L'interazione luce-materia determina fenomeni di assorbimento e riflessione parziali o totali delle diverse lunghezze d'onda che compongono la radiazione,⁴ originando così, attraverso reazioni fotochimiche nella retina dell'occhio e l'elaborazione dell'informazione da parte del cervello, la percezione del colore. Se la radiazione elettromagnetica, la cui distribuzione energetica nel campo del visibile corrisponde nel nostro caso a quella della luce solare sulla terra, interagisce con un oggetto che riflette tutte le lunghezze d'onda caratteristiche dello spettro visibile con riflettanza completa, quest'ultimo all'occhio umano apparirà *bianco*; se invece l'oggetto assorbe tutta la radiazione visibile apparirà *nero* (Fig. 3).



Fig. 3 – Nero e Bianco

Infine, se l'oggetto assorbe una frazione costante della luce nella gamma fra 400 e 700 nm, apparirà *grigio*. Bianco, nero e grigio sono definiti colori *acromatici*, ovvero caratterizzati da un assorbimento costante della luce fra 400 e 700 nm.

I cosiddetti colori *cromatici* invece mostrano una o più bande, con assorbimenti massimi e minimi nello spettro del visibile; se l'oggetto in questione assorbe tutte le lunghezze d'onda della radiazione visibile tranne una, verrà percepito dall'occhio umano del colore dell'unica lunghezza d'onda riflessa (*monocromatico*), mentre se ne assorbe una soltanto riflettendo tutte le altre, verrà percepito dall'occhio umano del colore *complementare* (somma di quelle riflesse) rispetto all'unica lunghezza d'onda assorbita (Fig. 4).



Fig. 4 – Percezione della luce riflessa monocromatica e del colore complementare

Le caratteristiche più importanti da considerare nel momento in cui si descrive un colore sono sostanzialmente *tonalità, luminosità e saturazione*;⁵ la tonalità dipende direttamente dalla lunghezza d'onda propria della radiazione considerata (nel caso di una radiazione monocromatica), o dalla somma delle lunghezze d'onda che la compongono nel caso di una radiazione policromatica. La luminosità è legata fondamentalmente all'intensità della luce alla quale sono sottoposte le regioni periferiche dell'occhio, fenomeno che viene comunemente indicato con il termine *contrasto*, ed all'intensità della luce alla quale è sottoposta la retina stessa, o *fenomeno di adattamento alla luce*. La saturazione indica invece quella che percepiamo come *intensità* del colore in questione, parametro largamente dipendente da fattori esterni rispetto all'oggetto (intorno dell'oggetto). Spesso colori molto saturi vengono percepiti come molto luminosi, nonostante di fatto le due caratteristiche non siano dipendenti l'una dall'altra.

1.2 Coloranti e pigmenti

Il termine generico “colorante” è comunemente utilizzato per fare riferimento a tutti quei composti, organici ed inorganici, utilizzati per colorare la materia. Una classificazione leggermente più dettagliata suddivide poi questi prodotti in naturali e sintetici, nonostante quest’ultima suddivisione non sia in genere completamente compresa a causa dell’odierna sintesi artificiale di coloranti di origine naturale.

La distinzione più importante però rimane quella fra *coloranti* e *pigmenti*.⁶ Questi due termini sono comunemente utilizzati per riferirsi indiscriminatamente a sostanze con la proprietà di colorare la materia, nello specifico considerando i pigmenti una sottoclasse dei coloranti. Le cause di questa inaccurata differenziazione sono legate al fatto che la parola “colorante” risulta nettamente più diffusa ed utilizzata rispetto al termine più tecnico “pigmento”, oltre che al fatto che, per esempio, alcuni coloranti diventano effettivamente pigmenti in seguito alla loro applicazione (*vat dyes*, coloranti al tino).

I **pigmenti** sono caratterizzati da quasi totale insolubilità nella maggior parte dei solventi e dei substrati utilizzati; le loro particelle devono essere attaccate ad essi attraverso l’utilizzo di additivi. Alcuni fra i più semplici esempi sono di origine inorganica, come il blu oltremare estratto dai lapislazzuli, e di origine organica, come la clorofilla o i carotenoidi. Sono mostrate di seguito le strutture del *Pigment Violet 19* (1) e del *Pigment Red 49* (2).



Fig. 5 - *Pigment Violet 19* e *Pigment Red 49*

I **coloranti** sono invece applicabili a numerosi tipi di substrati (materiali tessili, carta, capelli...) utilizzando come mezzo di diffusione un liquido (i cosiddetti *bagni di tintura*) nel quale il colorante sia solubile parzialmente o completamente. I coloranti, a differenza dei pigmenti, possiedono inoltre una affinità nettamente maggiore nei confronti della maggior parte delle fibre tessili comunemente utilizzate.

1.2.1 Cenni storici: coloranti naturali e sintetici

L'utilizzo delle sostanze coloranti è noto sin dall'antichità, nonostante ovviamente non se ne conoscessero le caratteristiche chimiche e strutturali, indagate solo nell'età moderna con l'invenzione dei primi strumenti di analisi.

In alcuni documenti risalenti all'antico Egitto⁷ sono riportate le descrizioni dei metodi più comuni di estrazione ed utilizzo di coloranti naturali da fonti minerali, vegetali ed animali. Alcuni fra gli esempi più comuni sono l'*indigotina*⁸ (3) o indaco, estratta dall'*Isatis tinctoria* e dall'*Indigofera tinctoria* e caratterizzata da un'intenso colore blu, generalmente utilizzata per la tintura del cotone, e la *curcumina*⁹ (4), estratta dalla *Curcuma longa*, caratterizzata da un colore giallo intenso ed utilizzata anche come additivo alimentare e spezia.

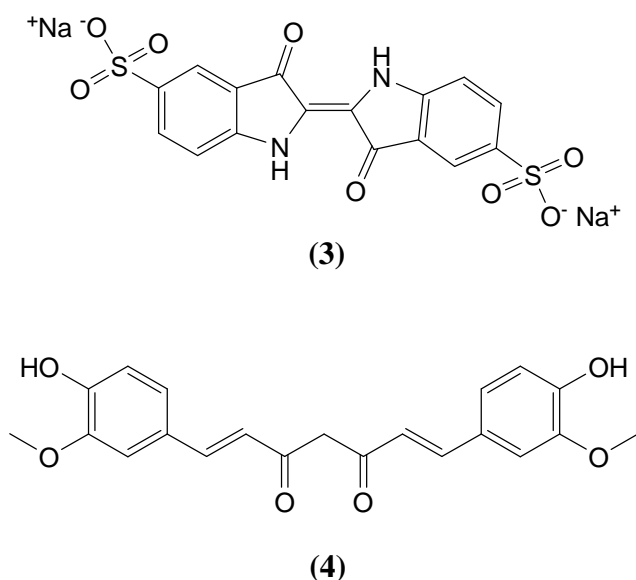


Fig. 6 – *Indigotina* e *Curcumina*

Erano comunemente utilizzati anche i coloranti con struttura carotenoide, fra i quali la *crocetina* (5), estratta dai fiori del *Crocus sativus* o zafferano, e la *bixina* (6), estratta dai semi della *Bixia orellana*.¹⁰

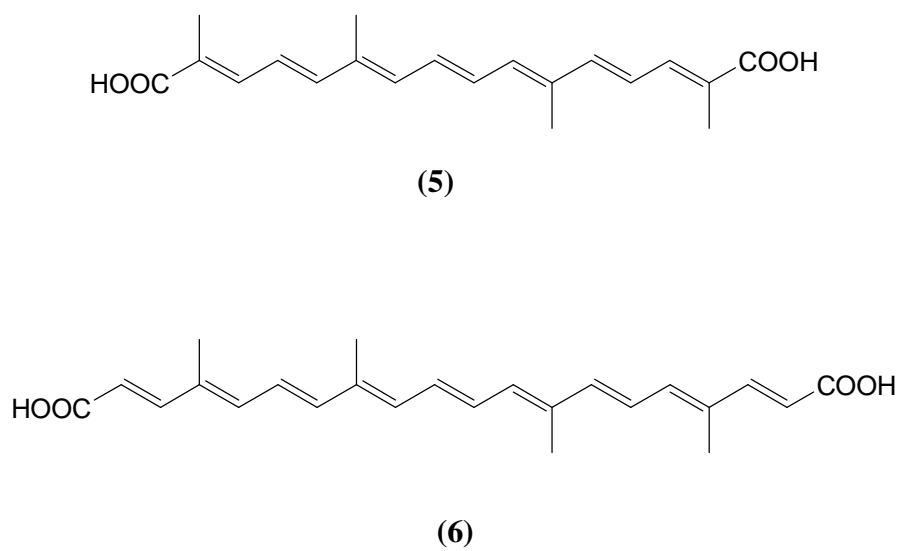


Fig. 7 – Crocetina e Bixina

Il primo colorante sintetico ad avere successo in termini commerciali fu la *malveina*¹¹ (o *mauveina*) (7), sintetizzata da William H. Perkin nel 1856.

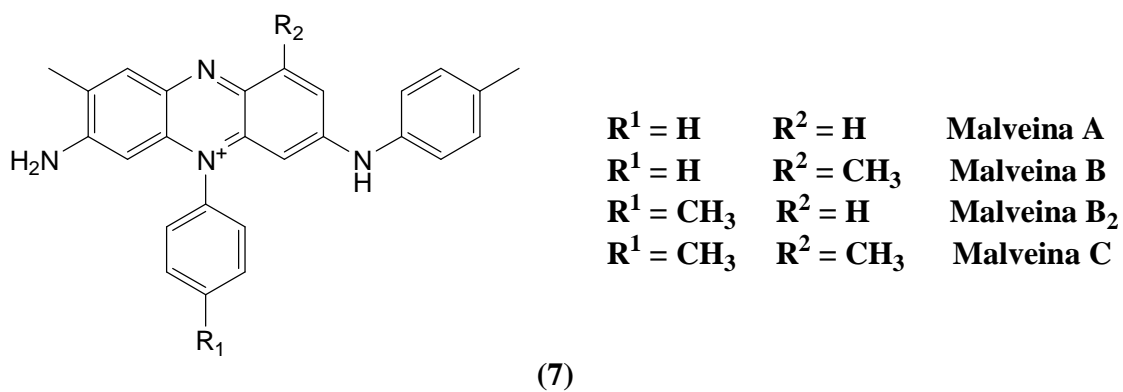


Fig. 8 - Malveina

Il brevetto di Perkin determinò un notevole sviluppo dell'industria dei coloranti in tutta Europa, che portò alla la produzione dei primi coloranti sintetici, come la *fucsina*¹² (8), sintetizzata in Francia nel 1859 dall'ossidazione dell'anilina con cloruro di stagno (IV).

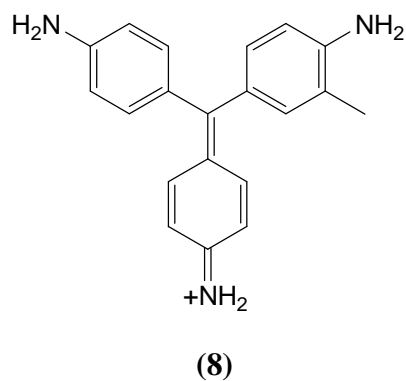


Fig. 9 - Fucsina

Nella seconda metà del 1800 lo sviluppo delle tecnologie di indagine strutturale e reattività chimica determinò una crescita esponenziale della produzione di coloranti sintetici e delle loro applicazioni, in particolare dei *coloranti azoici* (1858-1868), caratterizzati da ottima solidità.

Al giorno d'oggi l'industria dei coloranti vanta una produzione annua di circa 36 milioni di tonnellate e circa 13000 sostanze diverse, suddivise fra coloranti, pigmenti ed intermedi; circa il 25% di questo mercato è controllato da industrie cinesi, seguite da quelle indiane e giapponesi. I coloranti sintetici vantano una superiorità nei confronti di quelli naturali in termini di tonalità, solidità e costi di produzione, mentre l'impatto ambientale rimane praticamente lo stesso.¹³

1.2.2 Classificazione

Ci sono molti modi per specificare la natura di un colorante. Il *Colour Index*,¹⁴ pubblicato in Inghilterra da Society of Dyers and Colourists e American Association of Textile Chemists and Colorists nel 1925 è un multi volume (oggi disponibile solo su web www.colour-index.com) nella quale sono catalogate tutte le sostanze note utilizzate come coloranti, siano esse di origine naturale o sintetica, coloranti o pigmenti. Inizialmente l'elenco conteneva circa 8000 composti diversi riuniti in 31 categorie chimiche. Le sostanze sono suddivise per nome generico (*Colour Index Generic Names*) e per numero (*Colour Index Constitution Numbers*), normalmente preceduto dal prefisso "C.I.". L'indigotina viene per esempio indicata con *C.I.73015* o *C.I. Food Blue 1*.

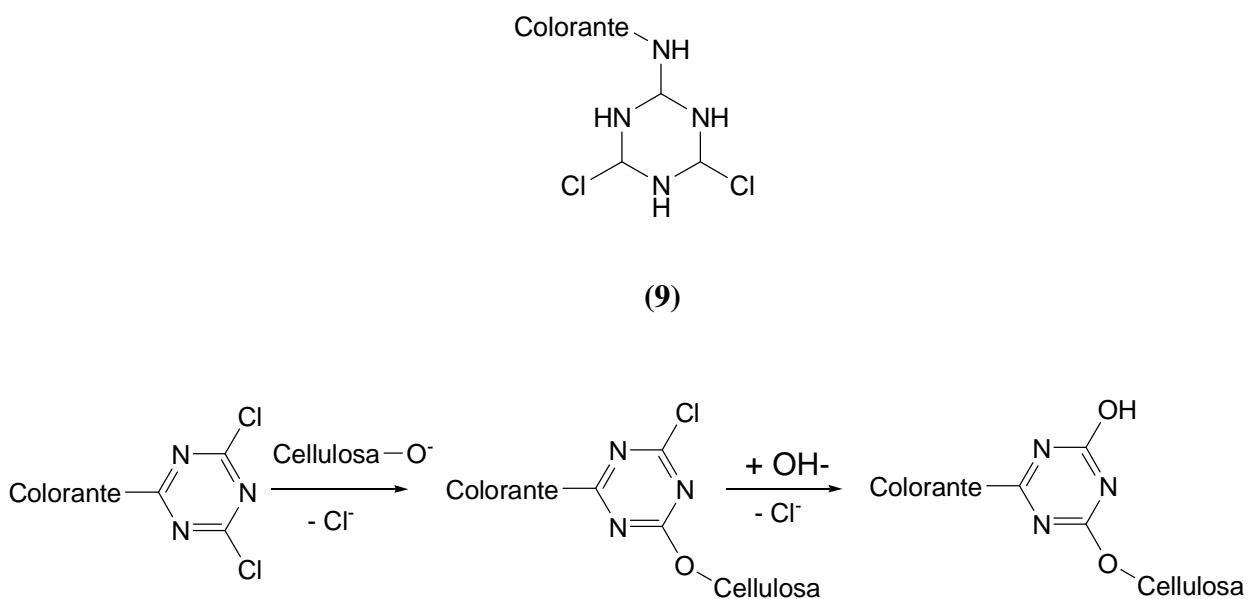
In alternativa,¹⁵ generalmente i coloranti si classificano in base alla loro struttura chimica oppure in base al loro utilizzo e metodo d'applicazione. Il primo approccio è però adottato quasi esclusivamente in ambito chimico, mentre il secondo è di comune utilizzo sia per quanto riguarda gli utenti che per quanto riguarda i tecnici che si occupano della produzione industriale

e dell'applicazione del prodotto, oltre che ad essere alla base della distinzione fra i coloranti riportata nel Colour Index.

Formalmente, però, la classificazione in termini strutturali risulta la più appropriata e comporta numerosi vantaggi: permette infatti di identificare i coloranti in quanto appartenenti ad uno specifico gruppo, avente caratteristiche peculiari (per esempio i coloranti azoici sono tutti caratterizzati da grande resistenza e buon rapporto costo-efficacia); esistono solo una dozzina di gruppi chimici nei quali i coloranti vengono suddivisi, il che rende più agevole la loro classificazione; infine permette una più diretta e rapida identificazione della molecola in questione.

La **classificazione in base all'utilizzo** dei coloranti indica i substrati principali, i metodi di applicazione e le caratteristiche chimiche rappresentative per ogni classe.

Coloranti reattivi: così detti perchè reagiscono con il substrato con conseguente formazione di un legame covalente. Sono influenzati dalla temperatura e dal pH ed hanno affinità per un gruppo funzionale presente sulla fibra, generalmente cotone ma anche seta e nylon. Questa classe di coloranti, introdotta sul mercato nel 1956, ha permesso di ottenere notevoli proprietà di resistenza al lavaggio con metodi di tintura relativamente semplici. Il capostipite dei coloranti reattivi, il *Procion M (I.C.I.)*¹⁶ (**9**), fu il primo di una serie che divenne in seguito una vera e propria classe, i PROCION[®], capaci di legarsi tramite legami covalenti al gruppo ossidrilico della struttura cellulosa del cotone attraverso un nucleo triazinico (**schema 1**).



Schema 1 – Legame della molecola di colorante con il substrato celluloso

Altri esempi di coloranti PROCION[®] sono riportati in figura 10.

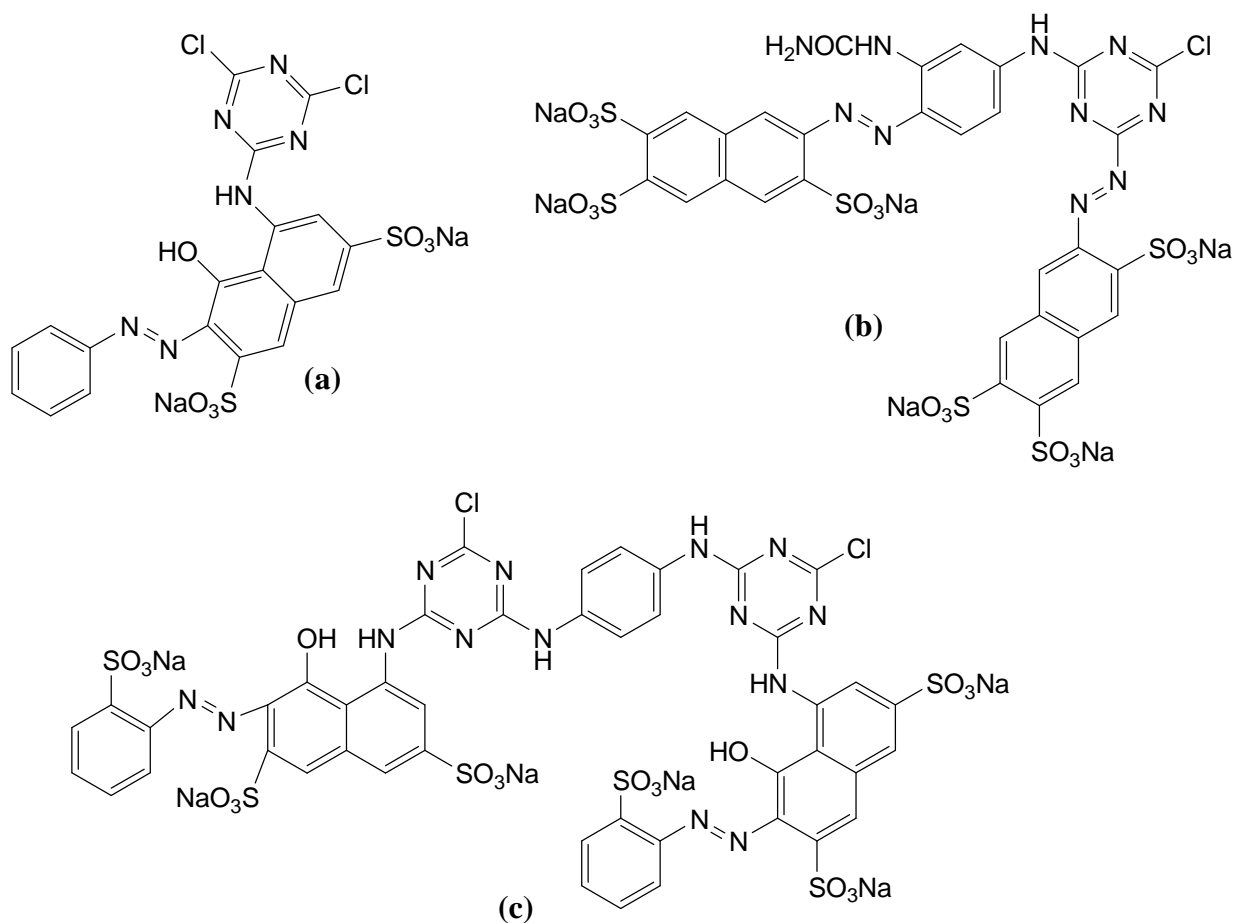


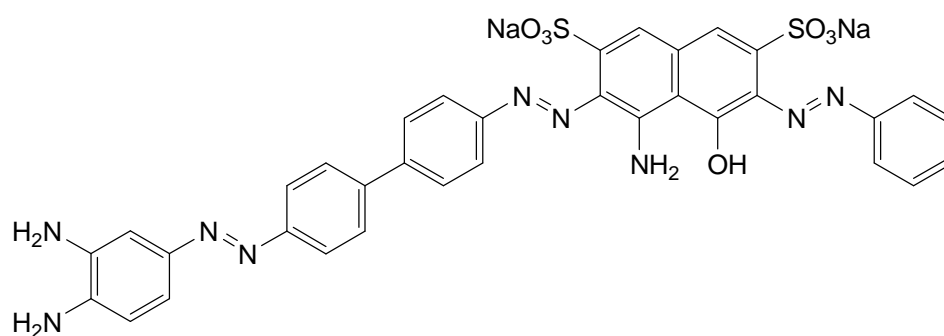
Figura 10 – (a) Procion Red MX5B, (b) Procion Yellow HE4R, (c) Procion Red HE3B

La struttura chimica dei coloranti reattivi risulta generalmente molto più semplice di quella dei coloranti diretti, i loro spettri di assorbimento mostrano bande più strette e le tinture risultano più brillanti. Fra i coloranti reattivi, le classi più importanti sono quella degli *azo* (inclusi gli azo metallizzati), delle *trifendioxazine*, delle *ftalocianine* e degli *antrachinoni*.

Coloranti reattivi ad alto gradi di purezza sono utilizzati nella stampa di tipo *ink-jet* su tessuti, specialmente cotone.

Coloranti dispersi: sono sostanzialmente coloranti non ionici insolubili in acqua. Vengono applicati a fibre idrofobiche tramite dispersioni acquose spesso ad alte temperature e pressioni; il colorante può essere eventualmente termo fissato sulla fibra. Sono utilizzati prevalentemente su poliesteri, poliammidi (nylon), cellulose e fibre acriliche. I processi di *thermal transfer printing* e *dye diffusion thermal transfer* sono fra i più utilizzati nel campo della fotografia elettronica.

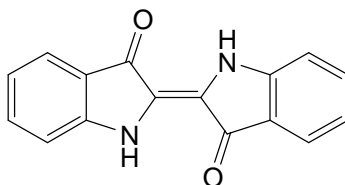
Coloranti diretti: questi coloranti anionici solubili in acqua, se usati per tingere tramite soluzioni acquose neutre o alcaline in presenza di elettroliti, presentano alta affinità per la cellulosa. Sono comunque utilizzati anche per la tintura di cotone, carta e nylon. Una parte consistente dei coloranti diretti è rappresentata da composti *poliazolo*, insieme a stilbeni, ftalocianine e oxazine. Il trattamento post-tintura nel caso dei coloranti diretti prevede spesso l'applicazione di sali metallici (rame o cromo) con effetto chelante per migliorare la resistenza al lavaggio del colore. Un esempio è il *Nero Diretto 38* (10)



(10)

Fig. 11 - *Nero Diretto 38*

Coloranti al tino: sono coloranti insolubili in acqua applicati principalmente a fibre di cellulosa in seguito a trattamento riducente in bagno alcalino con formazione della forma “leuco” (solubile), generalmente attraverso la reazione con bisolfito di sodio (NaHSO_3). In seguito all'applicazione sulla fibra, il colorante viene ri-ossidato alla forma “keto” insolubile. Il nome deriva dal fatto che la tintura veniva effettuata in tini di legno. La maggior parte dei coloranti al tino derivano dall'*indaco sintetico* (11), prodotto per la prima volta da BASF nel 1897.



(11)

Fig. 12 - *Indaco sintetico*

Le classi principali di coloranti al tino sono gli *antrachinoni* e gli *indigoidi*.

Coloranti cationici (basici): sono molecole basiche solubili in acqua ed utilizzate principalmente per la tintura di carta, poliacrilonitrile, nylon e poliesteri, alle quali si fissano attraverso legami di tipo ionico. In soluzioni acquose, rilasciano cationi colorati, generalmente aventi gruppi amminici sia neutri che salificati (*auxocromi*, ovvero gruppi elettron donatori potenzialmente cromofori, con la possibilità di determinare il colore in seguito a trasformazioni chimiche), e di conseguenza vengono comunemente indicati come coloranti cationici. Sono caratterizzati da ottima brillantezza e resistenza alla luce. La classe principale di composti appartenenti ai coloranti cationici sono le diazaemicianine, le cianine, le tiazine e le oxazine. Alcuni fra gli esempi più comuni sono la *malveina* (7) e la *fucsina* (8).

Coloranti acidi: sono molecole anioniche solubili in acqua, comunemente utilizzate per la tintura di nylon e seta, sulla quale si fissano attraverso la formazione di legami ionici, legami a ponte di idrogeno e forze di Van der Waals; per favorire legami di questo tipo, il processo di tintura viene comunemente effettuato in soluzioni acide. Sono caratterizzati da gruppi carbossilati, fenolati e solfonati (*auxocromi*), responsabili della solubilità in acqua.

Possono inoltre essere utilizzati sotto forma di complessi metallici, ottenendo una maggiore solidità grazie a legami ionici e di coordinazione fra il metallo e la fibra, oltre che il tipico effetto *metallizzato*. Un esempio è il *Verde Acido 1*¹⁷ metallizzato con Fe (III) (12).

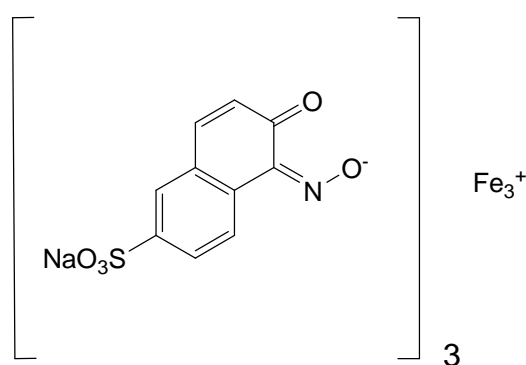
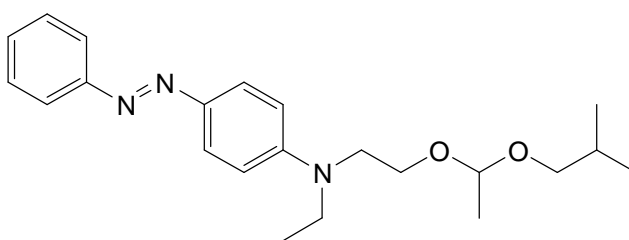


Fig. 13 - Verde Acido 1

Coloranti a solvente: sono coloranti insolubili in acqua ma solubili in solventi organici, privi di gruppi polari. Vengono generalmente applicati sulle fibre tramite dissoluzione nel solvente, così da ottenere tinte più intense e permettendo in seguito il recupero del solvente, con scarso impatto ambientale. Tuttavia però l'utilizzo di questi composti è limitato alla colorazione di materiali plastici, resine e oli, inchiostri e carburanti. Sono maggiormente rappresentati da composti azo ed antrachinonici; un esempio è il *Giallo Solvente 124*¹⁸ **(13)** utilizzato nell'UE per la colorazione del diesel.



(13)

Fig. 14 - *Giallo Solvente 124*

Coloranti a mordente: vengono fissati sulle fibre sotto forma di complessi metallici, utilizzando come sostanze ausiliarie sali di Cr, Cu o Al. Sono rappresentati sostanzialmente da composti azo e antrachinonici.

Classificare invece i coloranti **in base alla struttura chimica** significa fare riferimento in particolare ad una porzione della molecola che prende il nome di *cromoforo*, ovvero il principale responsabile della colorazione della molecola. Il termine cromoforo definisce infatti un atomo o un gruppo di atomi appartenenti alla molecola la cui presenza determina l'insorgere di una data banda spettrale a seguito di una transizione elettronica. I primi studi sui cromofori sono attribuiti a Graebe e Liebermann (1868), i quali compresero come la colorazione delle molecole fosse indubbiamente legata ad un sistema coniugato di doppi legami; Witt (1876), affermò in seguito che il colore fosse dovuto alla presenza di uno o più gruppi atomici particolari all'interno delle molecole colorate, che definì appunto cromofori, necessariamente collegati ad un sistema di doppi legami coniugati.

Al giorno d'oggi il termine *cromogeni*¹⁹ racchiude i tre sistemi principali responsabili della colorazione: **auxocromi** (elettron donatori, NH₂, OH), **antiauxocromi** (elettron accettori) e **cromofori** (sistemi lineari o ciclici legati a sistemi coniugati).

I principali gruppi cromofori²⁰ sono **azo** (14), **antrachinone** (15), **indigoide** (11), **polimethine** (16), **ftalocianina** (generalmente metallizzata, 17), **stilbene** (18).

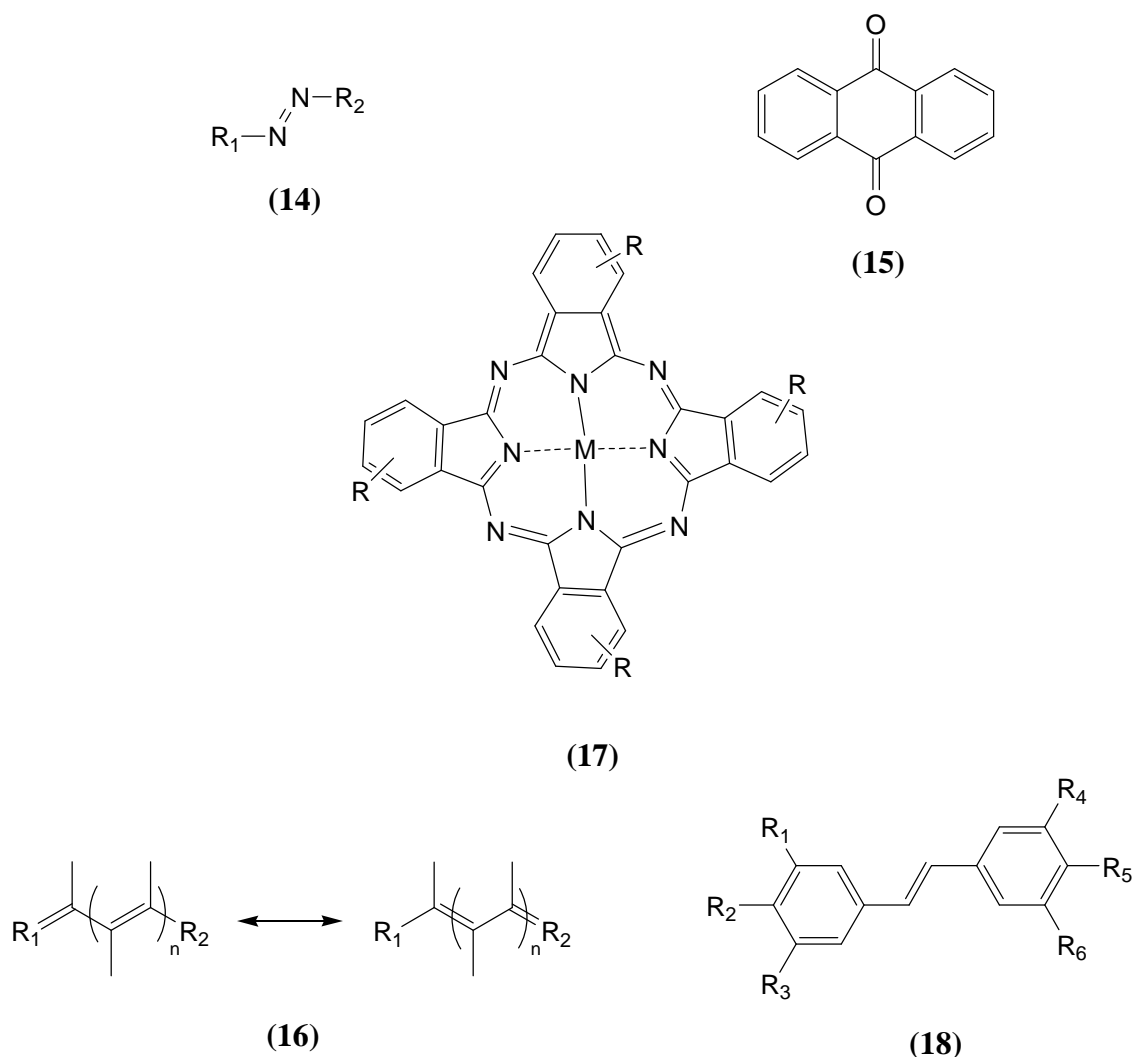


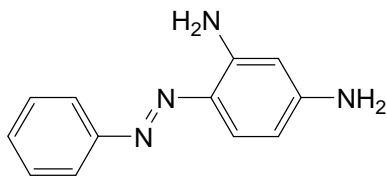
Fig. 15 - Principali gruppi cromofori

1.2.3 Coloranti azoici: caratteristiche e reattività

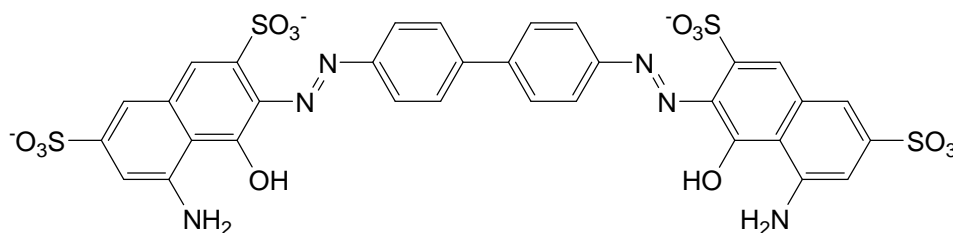
I coloranti azoici rappresentano probabilmente la classe di coloranti più comune ed importante, oltre che la più studiata ed è composta da più del 50% delle sostanze coloranti in commercio.²¹

La caratteristica peculiare dei coloranti azoici è il gruppo funzionale (-N=N-), il principale

responsabile dell'assorbimento nel visibile. Si definiscono di conseguenza coloranti *monoazoici* (19), *diazoici* (20), *triazoici* e *poliazoici* a seconda che contengano uno, due, tre o più di questi gruppi funzionali.



(19)



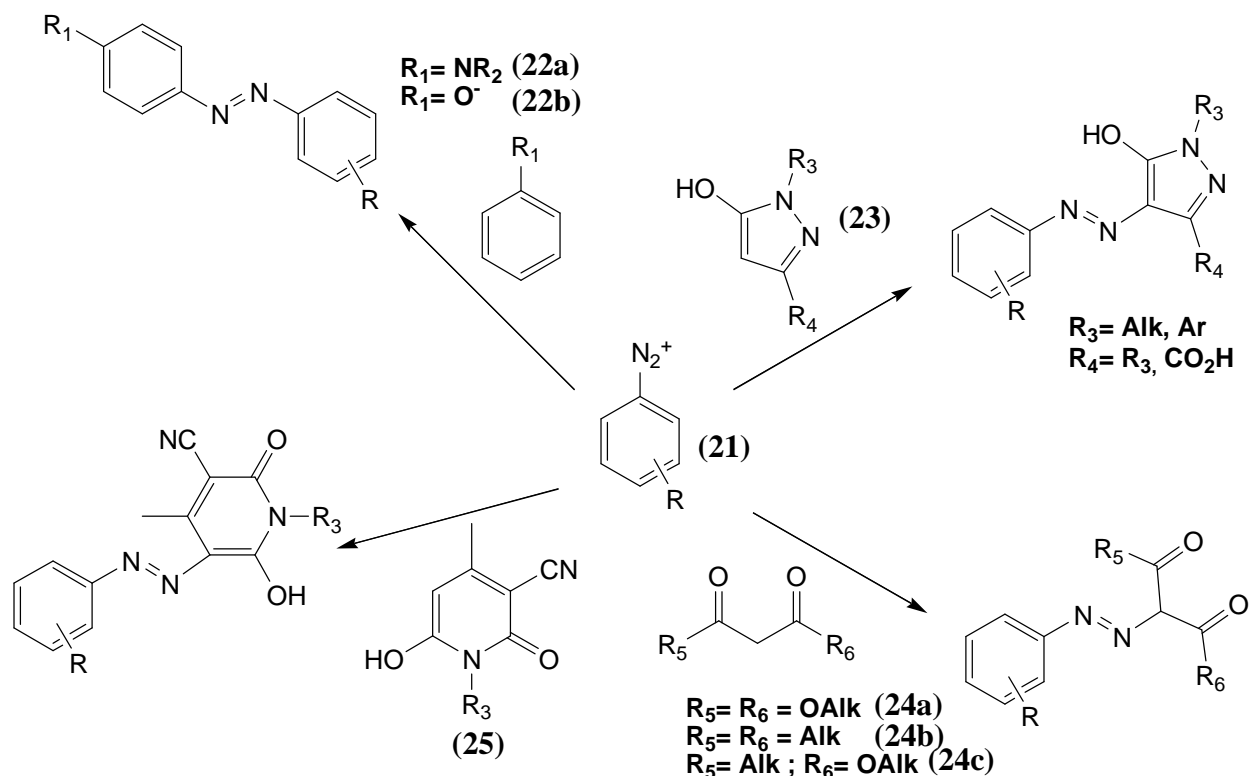
(20)

Fig. 16 - *Arancio Basico 2 e Blu Diretto 2B*

Il gruppo azo è legato a due sistemi composti da doppi legami coniugati, generalmente anelli aromatici variamente sostituiti con gruppi auxocromi (come -OH, -NH₂, -SO₃H, -CO₂H)²² che, oltre ad avere degli effetti diretti, batocromici e ipercromici (rispettivamente shift delle bande di assorbimento verso lunghezze d'onda più grandi e aumento del coefficiente di estinzione molare) nei confronti dell'intensità del colore, sono utilizzati anche per legare la molecola al substrato (fibra o polimero) ed influenzano molto la solubilità in acqua della molecola. Normalmente uno dei due sistemi legati al cromoforo contiene sostituenti elettron accettori mentre l'altro contiene gruppi elettron donatori (spesso gruppi ossidrilici ed amminici), per garantire una deriva elettronica che migliora le caratteristiche cromatiche del colorante..

Il cromoforo azo esiste quasi esclusivamente in forma *trans* (caratterizzato da un angolo di circa 120°); l'esposizione a radiazioni aventi lunghezza d'onda appartenente alla regione UV determina però una predominanza della forma *cis* (*fotocromismo*), fenomeno estremamente

importante nel campo della progettazione di coloranti resistenti alla luce.²³ La sintesi dei coloranti azoici²⁴ è basata sulla generazione di *sali di diazonio* (**21**) e successivo coupling con specie elettrone ricche, come aniline terziarie²⁵ (**22a**), fenolati²⁶ (**22b**), pirazolinoni²⁷ (**23**), specie metileniche attivate come gli esteri dell'acido malonico²⁸ (**24a**), sostanze di tipo 1,3-dicarbonilico²⁹ (**24b**) e (**24c**) o idrossipiridoni³⁰ (**25**) (schema 2).



Schema 2 – Formazione di composti azoici con vari sostituenti

Industrialmente si utilizzano 4 metodi fondamentali per effettuare le diazotazioni a seconda dell'alcalinità e della solubilità caratteristiche delle ammine scelte.³¹

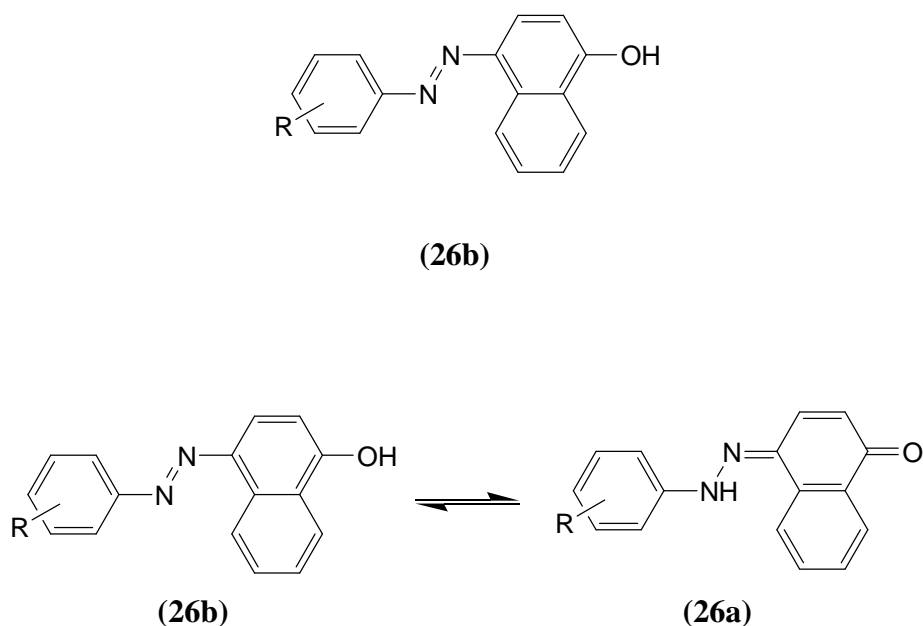
Diazotazione diretta: è di fatto la più comunemente utilizzata. L'ammina aromatica primaria viene dissolta o sospesa in soluzione acquosa di acido cloridrico o solforico, con successiva aggiunta di una soluzione acquosa concentrata di nitrito di sodio, a temperature di circa 0-5°C.

Diazotazione indiretta: ammine aromatiche sostituite con gruppi solfonici o carbossilici sono estremamente poco solubili in soluzioni acide diluite. Vengono quindi dissolte in acqua o soluzione leggermente alcaline, aggiungendo in seguito la quantità stechiometrica necessaria di nitrito di sodio ed una soluzione acida preraffreddata in ghiaccio.

Diazotazione in solventi organici: le ammine insolubili in solventi acquosi vengono dissolte per esempio in acido acetico glaciale e diluite con acqua. Viene quindi aggiunta la quantità necessaria di nitrito di sodio ed effettuata la diazotazione.

Parametri come la temperatura, il pH e la concentrazione della soluzione hanno spesso effetti considerevoli sull'andamento della reazione. È inoltre estremamente importante tenere in considerazione la ridotta stabilità dei sali di diazonio; i metodi di diazotazione appena elencati prevedono infatti la generazione della specie in questione direttamente *in situ*.³²

I composti azoici sono inoltre caratterizzati dalla possibilità di dare origine ad equilibri tautomerici:³³ fra la forma azo e quella *idrazone* (**26a**) (**schema 3**) nel caso di coloranti azofenolici (**26b**). Questo fenomeno non solo risulta interessante, ma anche estremamente importante dal punto di vista commerciale, visto che i due tautomeri hanno colore diverso, diverse proprietà fisiche (solidità, resistenza fotochimica...), profili tossicologici differenti e, soprattutto, caratteristiche e capacità tintoriche diverse. La stragrande maggioranza degli azofenoli (**26b**) esiste però esclusivamente in forma azo.³³



Schema 3 – Esempio di equilibrio tautomerico azo-idrazone

1.3 Metodi di tintura³⁴

La tintura può essere definita come quel processo durante il quale un materiale tessile o un polimero posto a contatto con una soluzione o con una dispersione di un colorante, lo assorbe. Ci deve però essere anche certa resistenza al rilascio della sospensione nel bagno. Tale resistenza è conseguenza dell'energia dell'interazione stabilitasi fra substrato e colorante. Si è potuto constatare che il colorante penetra effettivamente all'interno della fibra e che, maggiore è la penetrazione, tanto più intima è l'unione e, di conseguenza, meno favorevole risulta il successivo distacco. Un parametro estremamente importante è il cosiddetto *tempo di equilibrio*, ovvero il tempo necessario per raggiungere la condizione di equilibrio fra la quantità di colorante correttamente assorbito dal substrato e quello rilasciato; può accadere spesso infatti che la fibra appaia uniformemente tinta, quando di fatto lo è solo superficialmente. Questo succede soprattutto se si opera a basse temperature, alle quali il movimento del colorante all'interno della fibra è più lento fino a divenire praticamente nullo.

1.3.1 La tintura dei materiali tessili

In origine i materiali tessili venivano tinti, con alcune rare eccezioni, quasi esclusivamente con coloranti vegetali. Al giorno d'oggi, al contrario, si utilizzano esclusivamente coloranti sintetici. I principi di base da considerare nei processi di tintura riguardano sostanzialmente l'omogeneità ed uniformità del colore, le caratteristiche intrinseche della molecola colorata (solidità, tonalità...) e gli aspetti economici del processo. La maggior parte dei substrati utilizzati in campo tessile necessita di un pretrattamento prima della colorazione, che comprende lavaggi, bolliture e sbiancaggio, per la rimozione di cere e pectine.³⁵

Fondamentalmente esistono tre metodi principali per la tintura del tessile, nonostante solo l'ultimo riportato sia comunemente utilizzato in termini industriali: la **tintura di massa**, ovvero la tintura di un polimero sintetico dopo la formazione delle fibre; la **tintura con pigmenti**, per fissaggio di coloranti insolubili sulla superficie della fibra con un binder; la **tintura esaustiva**, attraverso bagni acquosi del colorante, avente affinità con la fibra.

In quest'ultimo caso, il colorante parzialmente solubile viene semidissolto in un bagno generalmente acquoso, generando quindi un equilibrio fra la porzione dissolta e la superficie della fibra. Viene quindi assorbito da quest'ultima, penetrando più o meno velocemente al suo interno. In base poi all'affinità ed all'interazione colorante-fibra, vengono eseguite operazioni di fissaggio chimico o fisico per evitarne il distacco. Il colorante può essere applicato sulla fibra in modo *discontinuo*, tramite un bagno diluito, o in modo *continuo*, per immersione del substrato in un bagno concentrato e successiva eliminazione del liquido in eccesso, seguite poi da step

separati di diffusione nella fibra del colorante e fissaggio. Il liquido più utilizzato al giorno d'oggi nei bagni di tintura è chiaramente l'acqua.

1.4 Progetto di tesi

Il gruppo di ricerca del professor R. Bianchini si occupa dello sviluppo di nuove classi di coloranti, basando il lavoro principalmente sul cosiddetto processo di *naturalizzazione*,³⁶ ovvero il legame tra una molecola di colorante ed una molecola di un carboidrato, monosaccaride (glucosio) (27) o, più comunemente, disaccaride (lattosio) (28) (schema 4).

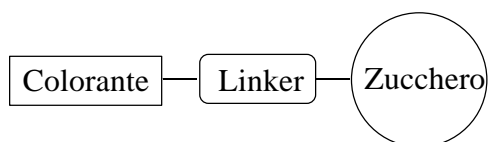
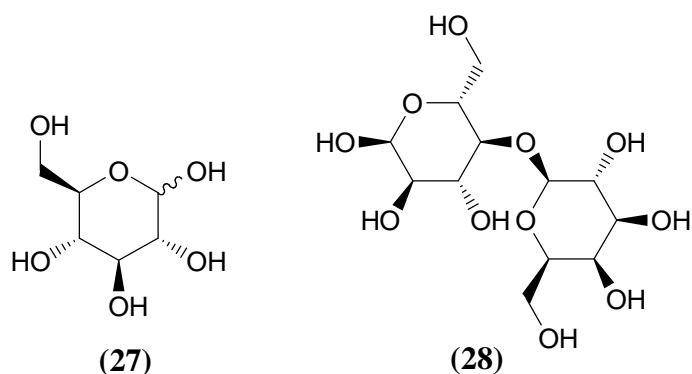


Fig. 17 – Esempio di colorante naturalizzato

La caratteristica innovativa di queste molecole coloranti è l'aumento della solubilità in acqua dovuto alla presenza dell'unità zuccherina. Questo permette la tintura di materiali tessili senza l'aggiunta di tensioattivi o additivi in genere. Al contrario dei coloranti tradizionali che sono applicati tramite soluzioni acquose solo con l'ausilio di additivi per migliorare il processo di migrazione e adesione sulla fibra, come ad esempio tensioattivi, utilizzati per aumentarne la solubilità, mordenti per migliorare la solidità del colorante sulla fibra, e sali per regolare il pH. Gli scarichi dell'industria tessile contengono quindi un ampio spettro di inquinanti e non solo i residui dei coloranti idrofobici. In questo senso i coloranti reattivi risultano i più dannosi per l'ambiente, a causa sia della loro notevole reattività, che permette addirittura reazioni con l'acqua stessa, sia della possibilità di degradarsi in ammine aromatiche, estremamente inquinanti.

Purtroppo un trattamento selettivo degli scarichi non è ancora possibile, vista l'estesa varietà di additivi utilizzati, e i soli processi di depurazione tutt'ora effettuati consistono semplicemente in trattamenti ossidativi con ozono e distruzione dei cromofori. Questo tipo di procedimento è funzionale solo in termini di eliminazione del colore, ma i prodotti finali di ossidazione sono per lo più sconosciuti oppure più tossici degli inquinanti originali. L'utilizzo di coloranti naturalizzati permette quindi di evitare tutto questo. Lavorando in assenza di additivi e con processi che lavorano generalmente a temperature e pressioni non troppo alte, non solo aumenta l'affinità dei coloranti per le fibre ma si riduce anche la quantità di rifiuti prodotti.

Alcuni esempi dei substrati più comuni finora utilizzati sono di tipo piridonico (29), pirazolinonico (30)³⁷ e, naturalmente, azo.

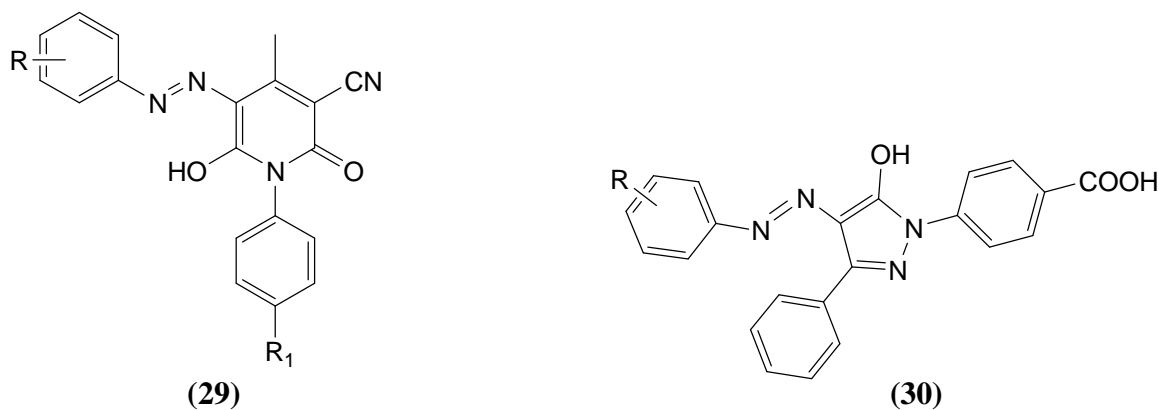
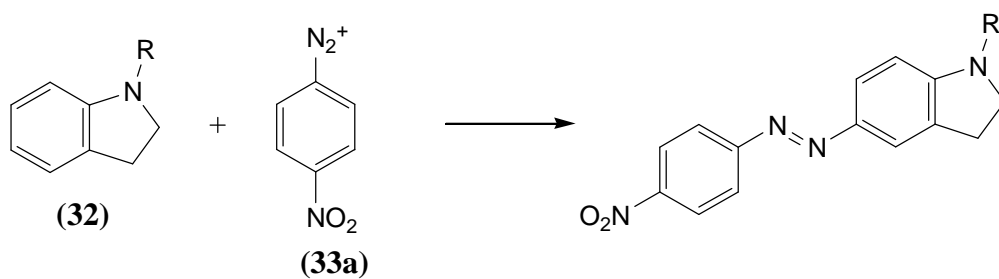
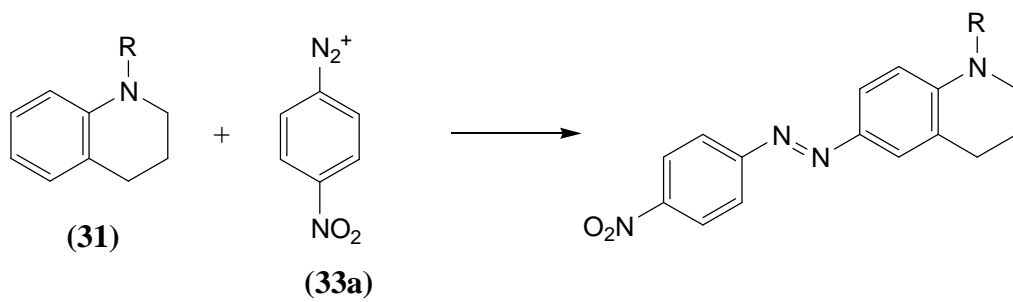
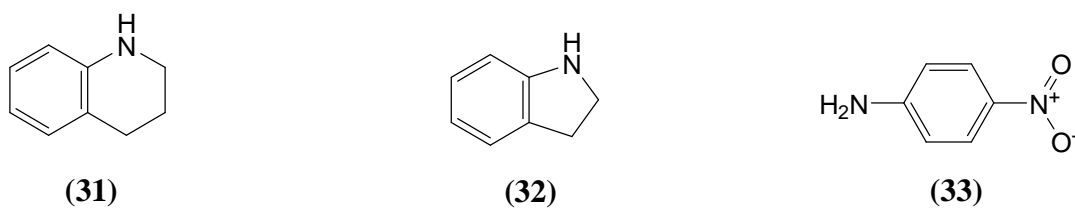


Fig. 18 – *Substrati piridonico e pirazolinonico*

Oggetto del lavoro di questa tesi è stato quindi l'introduzione e l'utilizzo di substrati mai riportati prima in letteratura nel campo della sintesi dei coloranti, nel tentativo di ottenere prodotti con caratteristiche chimico-fisiche diverse ed innovative, sia in termini di proprietà intrinseche del colore che di interazione con le fibre. I substrati scelti sono stati nello specifico la **tetraidrochinolina (31)** e l'**indolina (32)**, caratterizzate da maggiore rigidità rispetto alle molecole finora utilizzate. È stato investigato un percorso di sintesi fino all'ottenimento del colorante naturalizzato, che prevede la diazotazione con *4-nitroanilina (33)*, una delle aniline più comuni, al solo fine di osservare la reattività di questo tipo di composti nei confronti della naturalizzazione (**schema 4**) sia con glucosio che con lattosio. È stato inoltre provato un metodo "diretto" che prevede l'utilizzo dello zucchero tal quale senza protezioni sugli ossidrili.³⁸



Schema 4 – Reazioni di diazotazione con 4-nitroanilina su substrati chinolinici ed indolinici

2. Risultati e Discussione

2.1 Sintesi di coloranti contenenti tetraidrochinolina (31) naturalizzati con lattosio attraverso “metodo classico”

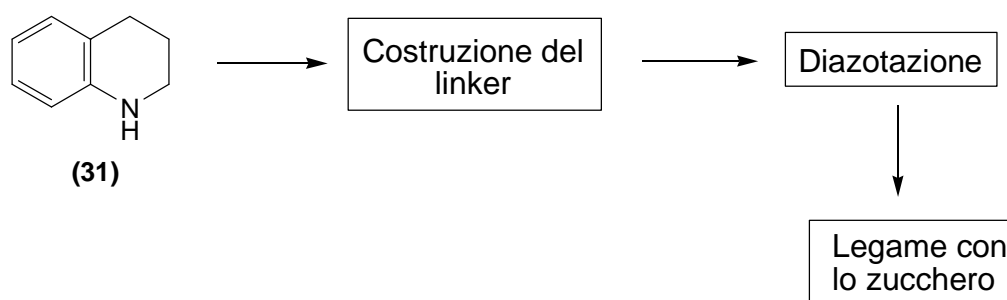
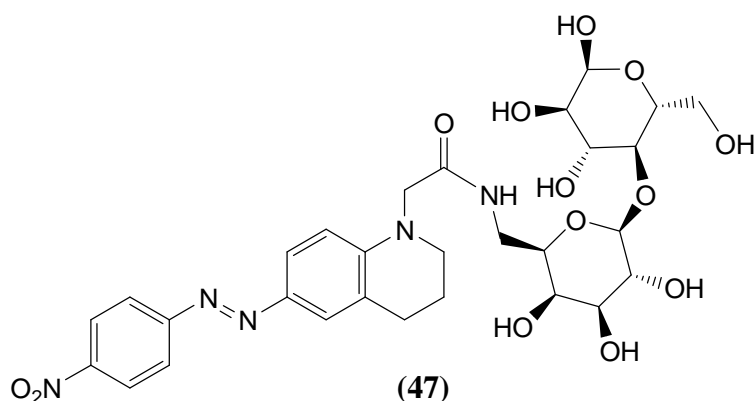
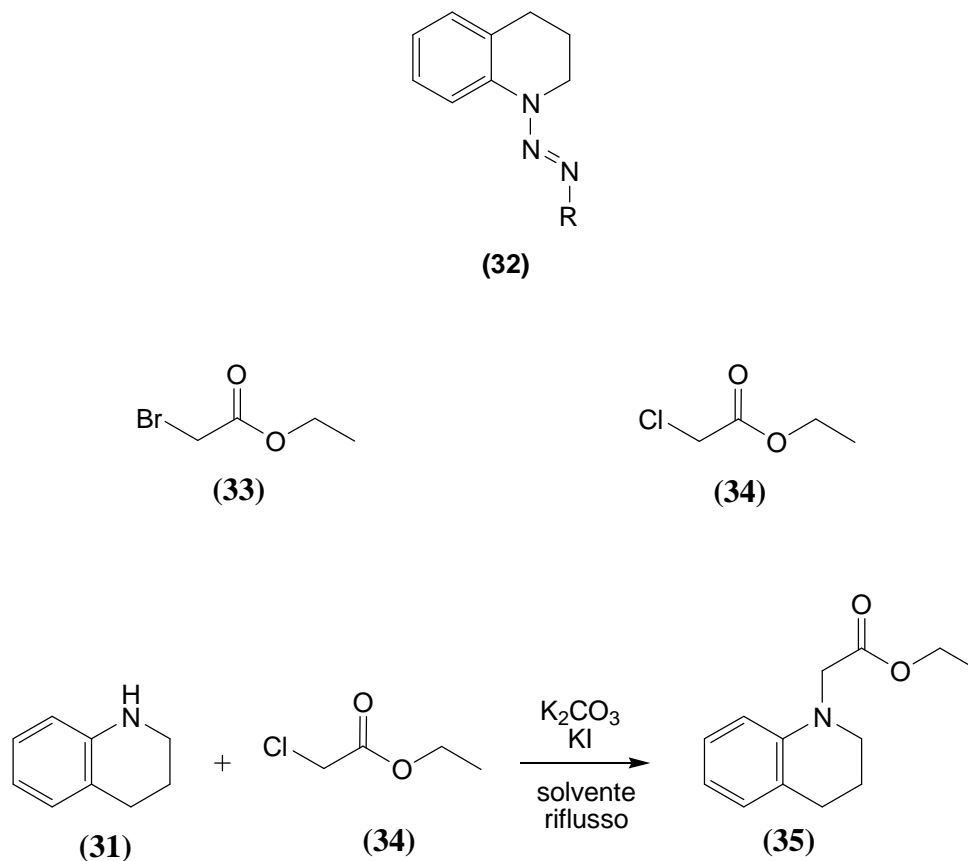


Fig. 19 – Panoramica dei passaggi di sintesi

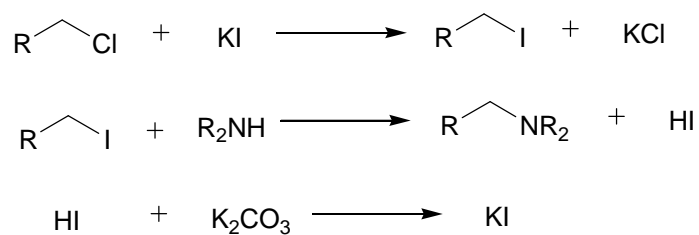
Sintesi di questo tipo si basano fondamentalmente su due step chiave, ovvero la diazotazione della tetraidrochinolina (31) ed il legame del cromoforo risultante con il lattosio attraverso un linker appropriato. Nello specifico, la costruzione del linker viene effettuata, in questo caso, come passaggio iniziale, in modo da bloccare la reattività dell’azoto presente sulla tetraidrochinolina (31) ed evitando così reazioni collaterali, durante il processo di diazotazione, che porterebbero alla formazione di triazeni (32). In questo specifico caso la creazione del linker, evidenziata nello **schema 5**, viene effettuata utilizzando *etilbromoacetato* (33)³⁹ con successiva idrolisi dell’estere. Questo reagente è bandito dalle nuove normative *REACH* (**R**egistration, **E**valuation, **A**uthorisation and **R**estriction of **C**hemical substances),⁴⁴ secondo le quali risulta vietata non solo la produzione di molecole tossiche ma anche l’utilizzo di reagenti tossici durante

tutto il processo di sintesi della molecola finale (**schema 5**). Per questo motivo si è optato per l'utilizzo di *etilcloroacetato* (**34**).



Schema 5 – *Creazione del linker*

Questo è caratterizzato però da una minore reattività rispetto all'etilbromoacetato (**33**) ed è necessario effettuare la reazione in presenza di KI, che funziona da catalizzatore attivando l'etilcloroacetato (**34**) nella reazione di sostituzione nucleofila (**schema 6**).



Schema 6 – *Reazione di generico attacco del linker utilizzando etilcloroacetato e KI come catalizzatore*

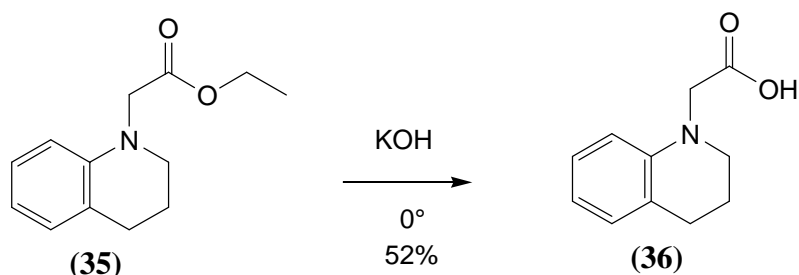
Inizialmente è stato deciso di utilizzare acetone come solvente, perchè più semplice da eliminare per evaporazione; l'avanzamento della reazione è però risultato faticoso ed incompleto, affermazione supportata dalla presenza di caratteristici doppi segnali nelle regioni alifatiche dello spettro $^1\text{H-NMR}$, indici della presenza simultanea del reagente di partenza (**34**) e del prodotto finale (**35**).

Un successivo tentativo effettuato aumentando le quantità di K_2CO_3 e KI ha portato esattamente allo stesso risultato; è stato deciso di utilizzare toluene come solvente alternativo così come riportato in letteratura,³⁹ mantenendo invariate le quantità di reagenti utilizzate. L'analisi $^1\text{H-NMR}$ del prodotto grezzo ha rivelato in questo caso una maggiore intensità dei picchi relativi ai reagenti di partenza, portandoci di conseguenza ed escludere il toluene come solvente di elezione.

È stata quindi effettuata la reazione in acetonitrile, ottenendo questa volta uno spettro notevolmente più pulito con assenza completa dei segnali tipici dei reagenti di partenza. In particolare i segnali a 4 ppm e 3,4 ppm, che risultano unici, al contrario delle reazioni precedentemente descritte, caratterizzate da segnali doppi nelle regioni indicate, rappresentativi della presenza simultanea del prodotto ottenuto e del reagente di partenza.

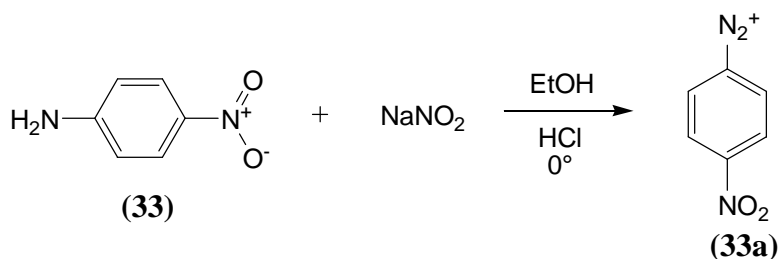
La reazione è stata per completezza investigata anche in solventi alcolici, quali etanolo ed isopropanolo, al fine di capire se effettivamente la polarità del solvente avesse o meno effetto sull'andamento della stessa; in entrambi i casi si sono formate soltanto quantità trascurabili di prodotto, a conferma del fatto che oltre alla temperatura di ebollizione, anche la polarità del solvente non ha influenza sull'andamento della reazione.

È stata quindi effettuata l'idrolisi dell'estere (**35**), così da originare un linker di tipo acido sul quale poter effettuare la reazione di attacco dell'unità zuccherina (**schema 7**).

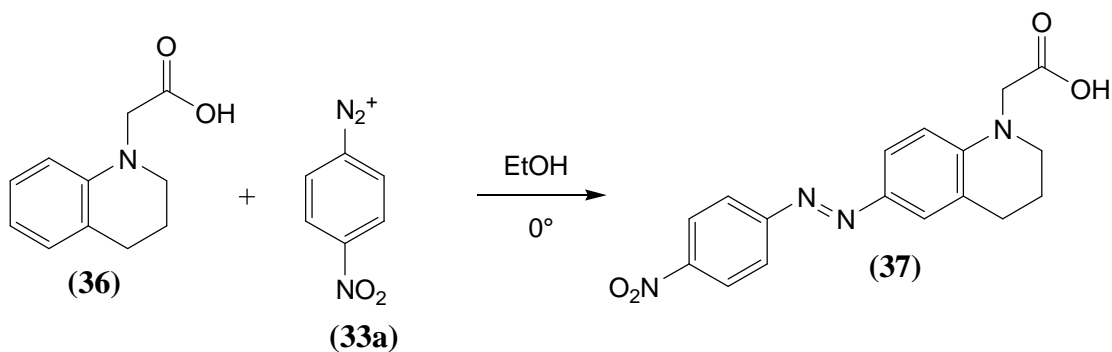


Schema 7 – Idrolisi dell'estere

Sul prodotto **36** è stata poi effettuata la reazione di diazotazione utilizzando 4-nitroanilina (**33**) (**schema 8**). Come già discusso in precedenza, i sali di diazonio sono specie chimiche estremamente reattive, quindi vengono generalmente preparati *in situ* (**schema 8a**), con successiva aggiunta del reagente (**schema 8b**).



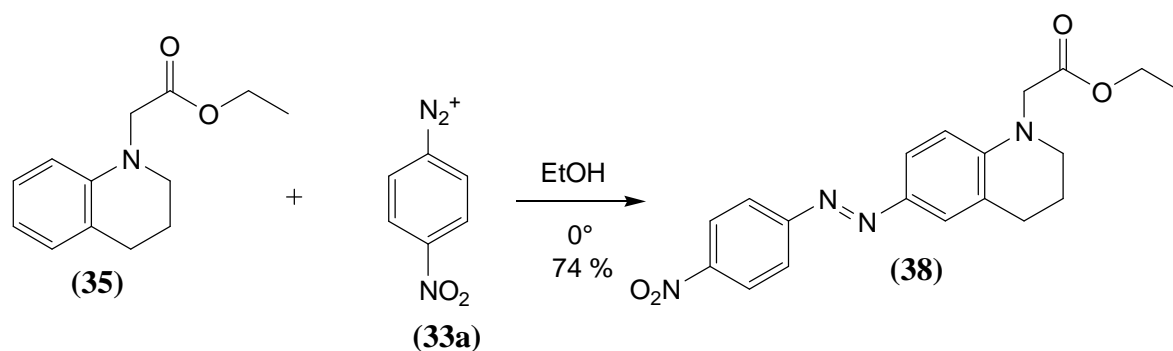
Schema 8a – Preparazione del sale di diazonio *in situ*



Schema 8b – Reazione di diazotazione su **36** e sintesi di **37**

Il solido ottenuto (**37**) risulta però di consistenza gommosa e difficilmente trattabile. Nonostante le numerose prove effettuate al fine di rendere il solido polverulento (fra le quali agitazione in acqua e trattamento all'emettitore di ultrasuoni per stimolare la rottura degli aggregati) la consistenza del prodotto non cambia. Lo spettro $^1\text{H-NMR}$ risulta infatti praticamente incomprensibile, con molteplici segnali, sia nella regione aromatica che alifatica, di difficile interpretazione, confermando l'alto grado di impurezze presenti nel prodotto **37**.

I deludenti risultati ottenuti effettuando prima l'idrolisi di **35** e successivamente la diazotazione di **37**, hanno imposto necessariamente una modifica nella metodologia di lavoro; è stato quindi deciso di effettuare prima la reazione di diazotazione sul composto **35** con creazione del cromoforo (**schema 9**) e solo in seguito l'idrolisi dell'estere con formazione del gruppo acido.

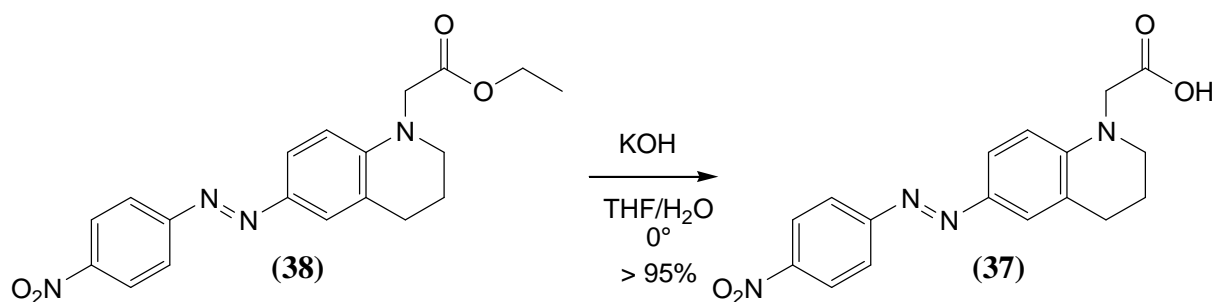


Schema 9 – Diazotazione di **35**

L'analisi $^1\text{H-NMR}$ del prodotto **38** conferma un risultato decisamente buono, con segnali definiti e facilmente riconoscibili, in particolare quelli relativi all'accoppiamento dei protoni presenti sull'anello aromatico anilino (due doppietti a 8.3 ppm e 7.9 ppm) e quelli relativi ai protoni presenti sull'anello benzenico chinolinico palesemente shiftati rispetto ai segnali caratteristici della semplice tetraidrochinolina (**31**) (risonanti in origine nella regione compresa fra 6.0 e 7.0 ppm ed individuabili invece, in questo caso, a 6.5, 7.7 e 7.8 ppm), indici del fatto che la reazione fra i due sistemi è avvenuta.

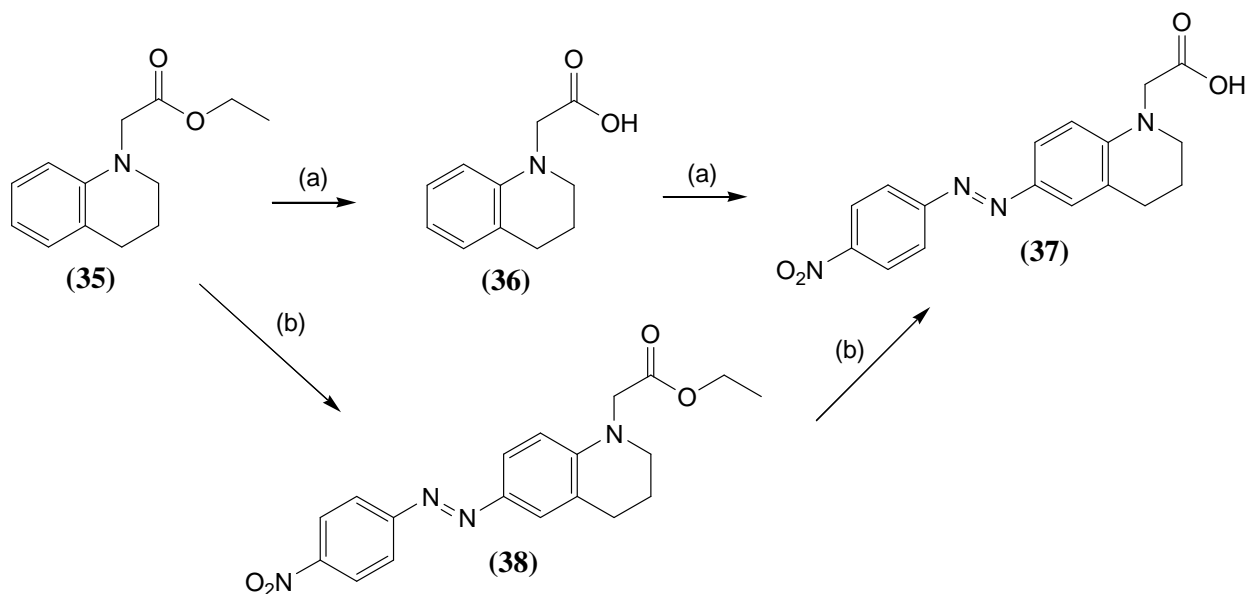
Sul prodotto diazotato (**38**), è stata effettuata quindi la reazione di idrolisi dell'estere (**schema 10**), in condizioni e tempi assolutamente identici a quelli utilizzati precedentemente. L'analisi $^1\text{H-NMR}$ del prodotto isolato fornisce stavolta uno spettro molto buono, con scomparsa dei

segnali caratteristici della funzione esterea del linker e praticamente privo di impurezze. Appare inoltre di consistenza polverosa e facilmente maneggiabile.



Schema 10 – Idrolisi di 38

In sintesi, nello **schema 11** sono rappresentate per intero le due strade possibili per ottenere il prodotto **37**; la via (a) risulta più difficoltosa e sporca, la via (b) al contrario permette di ottenere un prodotto facilmente trattabile ed abbastanza pulito per essere utilizzato nei passaggi successivi.



Schema 11 – Metodi (a) e (b) per ottenere 37

L'attacco dell'unità zuccherina sul colorante sintetizzato (**37**) è stata effettuata in questo caso attraverso una reazione di condensazione con lattosioammina in forma protetta (**39**).

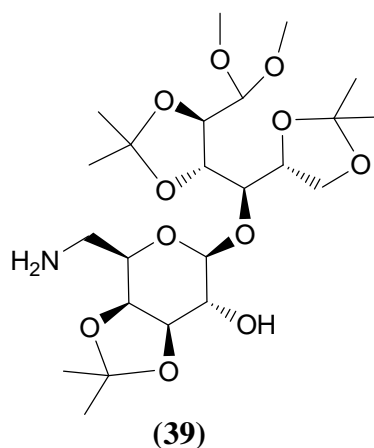
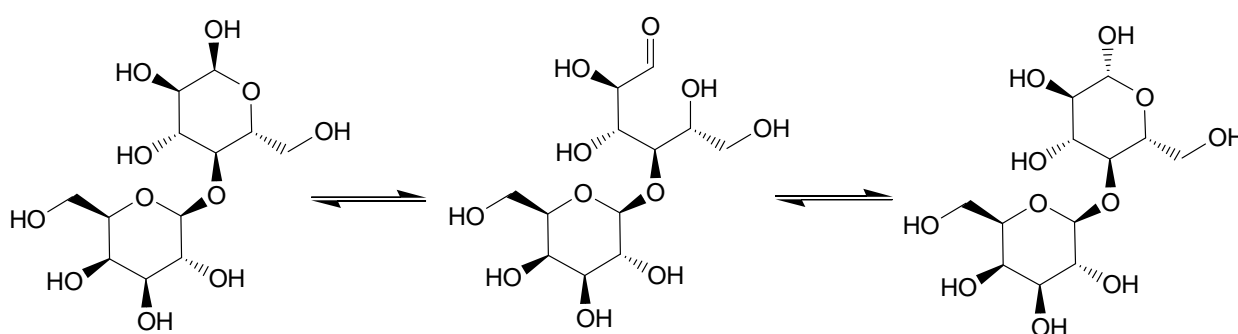


Fig. 20 – *Lattosioammina in forma protetta*

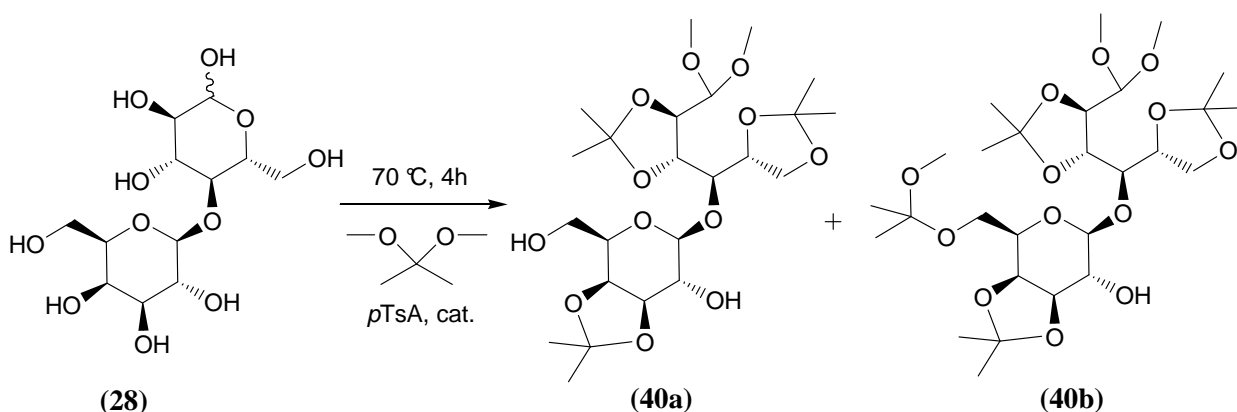
Quest'ultima viene sintetizzata seguendo il noto procedimento di protezione del lattosio (**28**) in forma triacetone, ⁴¹ seguito da opportune modifiche chimiche, finalizzate ad ottenere un prodotto contenente una funzione amminica in posizione 6'.

Il lattosio (**28**) è un disaccaride costituito da un'unità di galattosio e una di glucosio connesse mediante il legame di tipo β 1-4 glicosidico; la natura di questo legame impedisce all'unità galattosidica l'instaurazione dell'equilibrio tra la struttura piranosidica e quella aciclica. Tale equilibrio è presente invece per l'unità di glucosio, che assume la forma piranosidica per formazione di un legame semiacetalico, più labile del precedente, tra l'ossidrilico in posizione 5 ed il carbonio anomero 1 (**schema 12**).



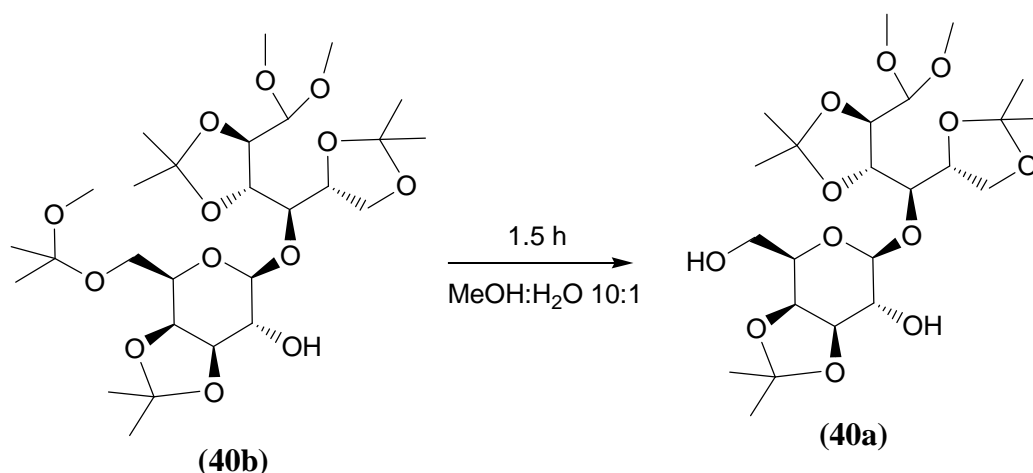
Schema 12 – *Equilibrio fra la struttura piranosidica e quella aciclica nell'unità glucosidica del lattosio*

La sintesi della specie lattosio-triacetonide (**40a**) appartiene al metodo di protezione dei gruppi ossidrilici con il gruppo protettore acetonide, comunemente utilizzato per 1,2- e 1,3- dioli.⁴⁰ Questo metodo di protezione per il lattosio è stato riportato per la prima volta da Yoshino *et al.*⁴¹ Secondo quanto riportato, il processo si sviluppa in 2,2-dimetossipropano, impiegato come solvente, ed in presenza di una quantità catalitica di acido *p*-toluensolfonico a 70 °C per 4 h (schema 13).



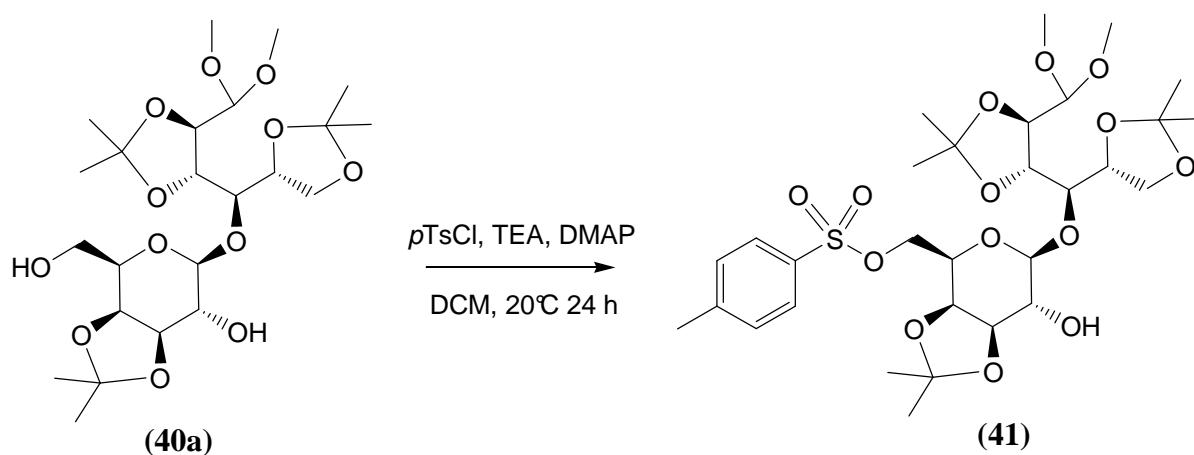
Schema 13 – Sintesi del lattosio-triacetonide (**40a**)

Il metodo comporta la formazione di una miscela di composti dove le molecole **40a** e **40b** costituiscono il 95 % in moli della miscela grezza di reazione. È da notare che nei prodotti in questione l'unità galattosidica conserva la forma piranosidica, al contrario dell'unità glucosidica che dà un derivato di protezione aciclico, evidenziando la parte reattiva in questo tipo di reazioni. Il derivato **40b** può essere convertito nella molecola **40a** rimuovendo il gruppo metossipropile (MIP) in condizioni di blanda acidità (schema 14).



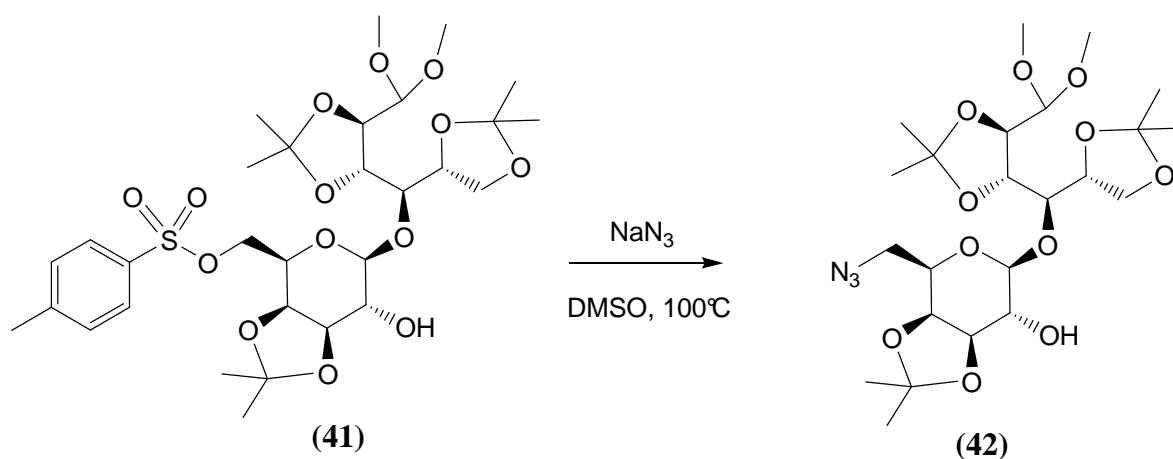
Schema 14 – Conversione di **40b** in **40a**

Il prodotto **40a** viene quindi utilizzato per la sintesi della specie 6'-*O*-tosil-lattosio-triacetonide (**41**) attraverso una reazione di tosilazione (**schema 15**). Il metodo è selettivo per la tosilazione di alcoli primari in presenza di alcoli secondari, dovuto al maggior ingombro sterico in questi ultimi. Nel caso della tosilazione del lattosio triacetone (**40a**) è risultato comunque efficiente utilizzare un solvente di media polarità come DCM, e trietilammina come base.



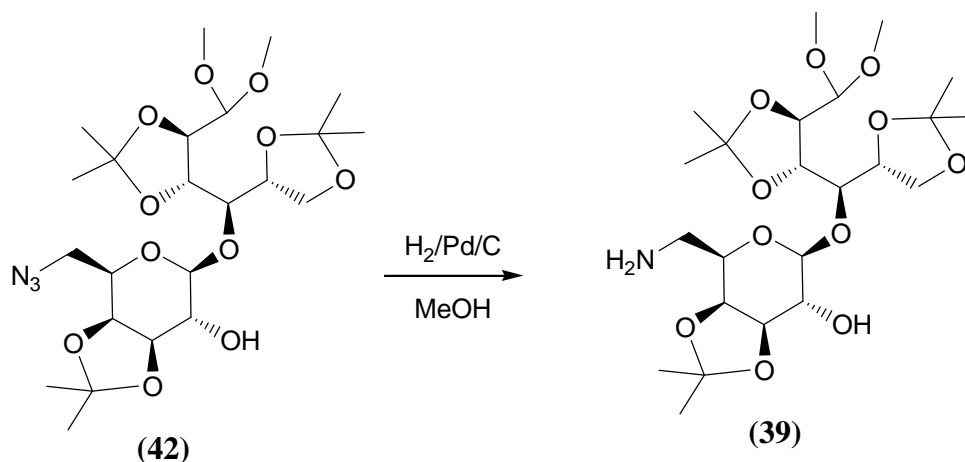
Schema 15 – *Tosilazione di 40a*

Il prodotto così ottenuto viene trattato con un eccesso di NaN_3 in DMSO, ottenendo il lattosio 6'-azide-protetto (**42**) (**schema 16**).



Schema 16 – *Sintesi di 42*

Quest'ultimo viene infine convertito in **39** tramite idrogenazione catalitica su Pd/C 10 % in MeOH (schema 17).

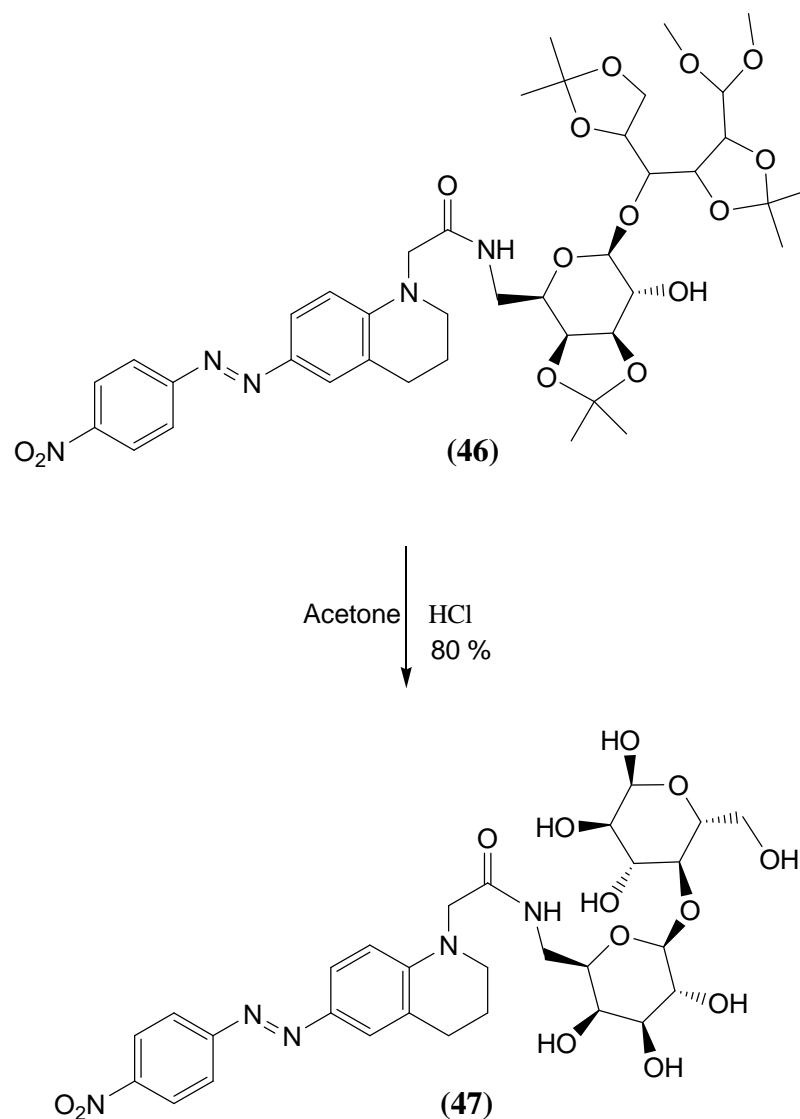


Schema 17 – *Idrogenazione catalitica e sintesi di (39)*

La reazione di glicoconiugazione prevede nel nostro caso la formazione di un legame ammidico fra la funzione acida del colorante (**37**) e la funzione amminica della lattosioammina protetta (**39**) (schema 19).

Perchè questo avvenga è necessaria però l'attivazione preventiva della funzione carbossilica presente su **37**, ottenibile sia per formazione del cloruro acido utilizzando cloruro di tionile (SOCl_2),⁴² sia per reazione con un agente di coupling comunemente utilizzato, ovvero la specie 4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino cloruro (DMTMM) (**45**),⁴³ che agisce da attivante formando un'intermedio reattivo fra il gruppo carbossilico e la 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina (**43**); fra i maggiori vantaggi nell'utilizzo della DMTMM (**45**) rientrano le condizioni di reazione nettamente più semplici rispetto al cloruro di tionile e il processo di work up, rappresentato da semplici lavaggi acquosi.

La DMTMM (**45**) è ottenuta dalla reazione fra 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina (**43**) ed *N*-metilmorfolina (**44**) (schema 18).



Schema 20 – *Deprotezione dell'unità zuccherina*

Delle prove di solubilità in acqua effettuate sul prodotto **47** hanno però rivelato una scarsissima idrofilicità, indice del fatto che la presenza di una molecola di lattosio, in questo caso, non risulta sufficiente a garantire un'adeguata solubilità in acqua. Evidentemente la struttura rigida della tetraidrochinolina (**31**) diazotata fa prevalere l'idrofobicità.

2.2 Sintesi di coloranti a base chinolinica naturalizzati tramite doppia glicoconiugazione con lattosio secondo “metodo classico”

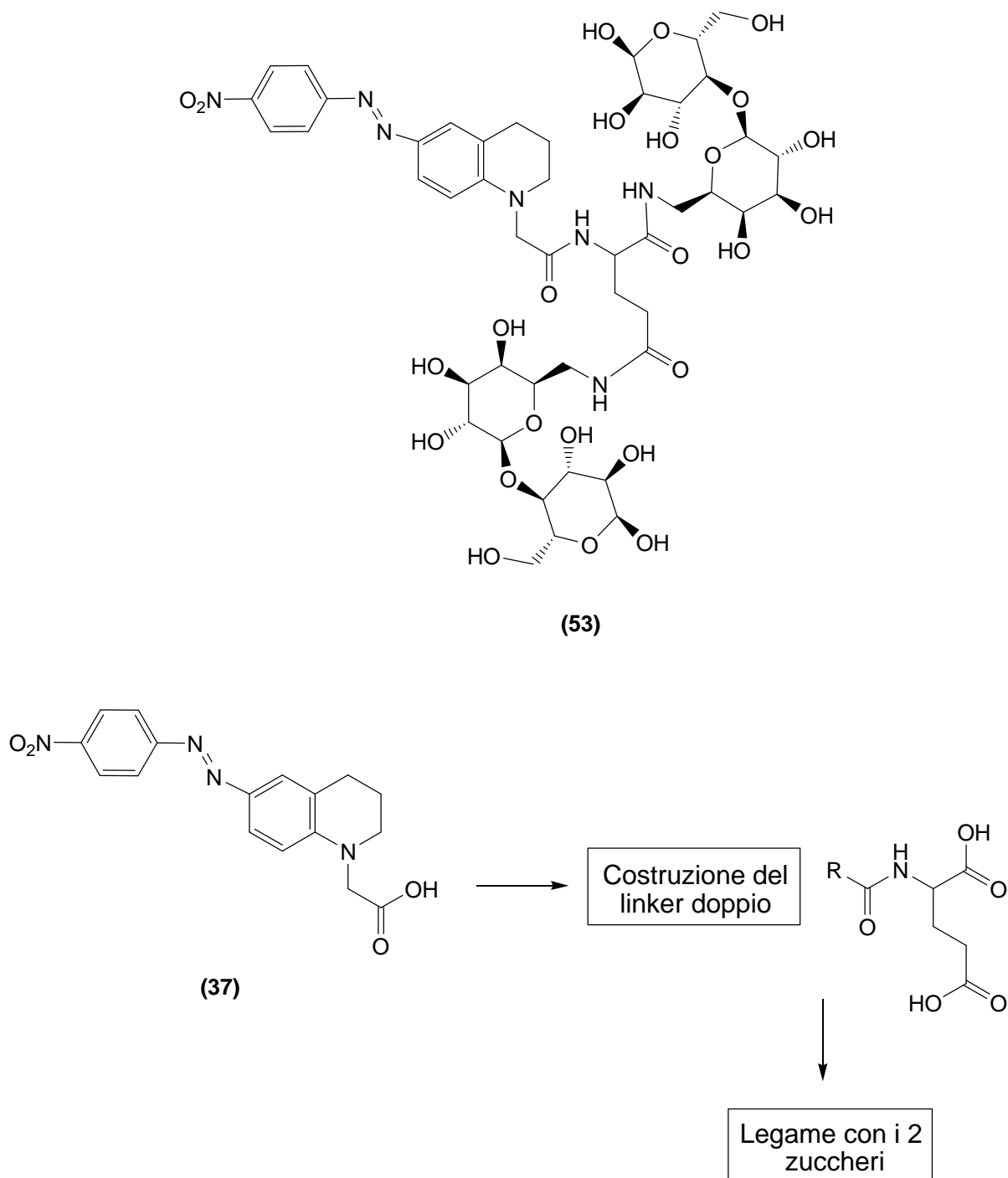
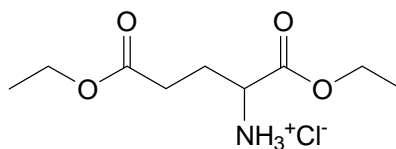


Fig. 21 – Panoramica dei passaggi di sintesi

A causa dell'insolubilità del prodotto ottenuto attraverso il procedimento di sintesi riportato nel paragrafo 2.1, è stato deciso di adottare una metodologia di naturalizzazione leggermente diversa e già descritta in un lavoro del professor R. Bianchini.³⁶ Questo tipo di procedimento si basa in

sostanza su una doppia glicoconiugazione, utilizzando come linker fra la funzione acida del colorante e le due unità zuccherine l'acido glutammico. Il linker questa volta si compone di due segmenti diversi. Per costruirlo si utilizza il dietilestere dell'acido glutammico (**48**).



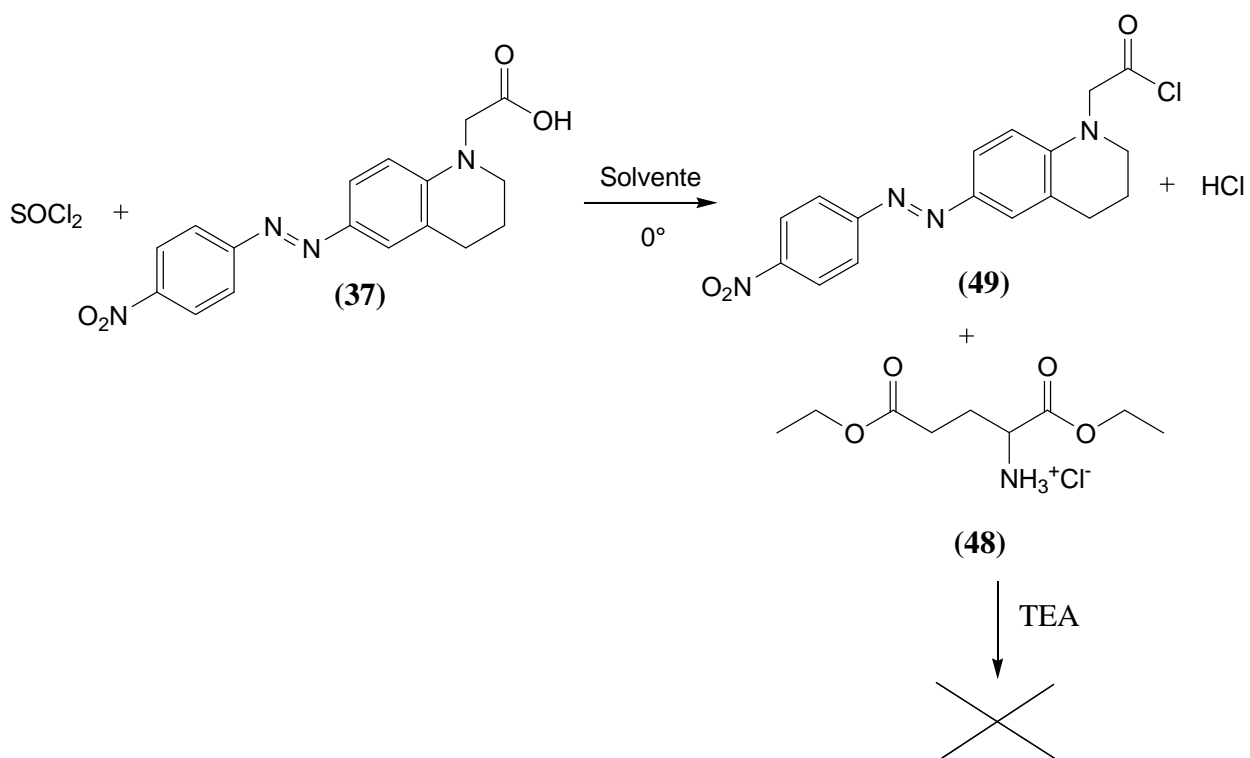
(48)

Fig. 22 - Dietilestere dell'acido glutammico

Dalla condensazione della funzione amminica di **48** con l'acido **37** (**schema 22**) e successiva idrolisi delle funzionalità esteree si ottiene un doppio acido utilizzabile come punto di attacco per due unità di lattosioammina in forma protetta (**39**).

In questo caso è stato effettuato un tentativo di attivazione della funzione acida attraverso cloruro di tionile (SOCl_2) (**schema 21**); particolare attenzione deve essere posta nei confronti della soluzione di quest'ultimo, in quanto il cloruro acido risulta estremamente reattivo e tende a tornare semplice acido anche solo a contatto con l'umidità dell'aria; viene quindi effettuata la reazione sotto N_2 . Per verificare la formazione del cloruro acido è stato effettuato un controllo tramite TLC solo in seguito ad un quench con dietilammina effettuato su una piccola frazione della miscela, formando così l'ammide corrispondente stabile e riconoscibile in cromatografia su strato sottile.

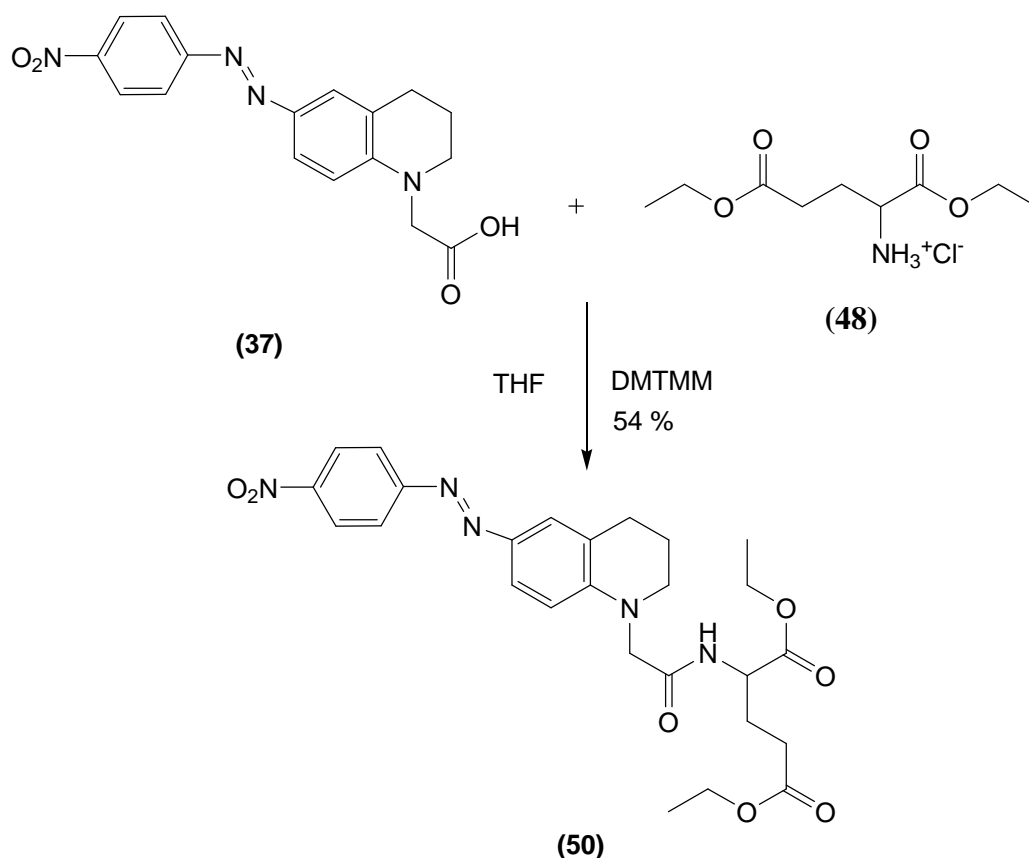
Il cloruro acido formato è stato quindi aggiunto goccia a goccia ad una soluzione contenente il dietilestere dell'acido glutammico liberato dal cloridrato.



Schema 21 – Attivazione della funzione acida del colorante tramite SOCl_2

L'analisi $^1\text{H-NMR}$ del grezzo ottenuto mette in risalto però la presenza predominante dei reagenti di partenza. Dopo diversi passaggi di purificazione, il solido ottenuto presenta un colore molto scuro ed una consistenza gommosa, che persiste anche dopo un lavaggio con etere di petrolio. Questa particolare caratteristica del composto impedisce una corretta e completa eliminazione del solvente, che sommata alla presenza di impurezze rende estremamente difficile il processo di cristallizzazione.

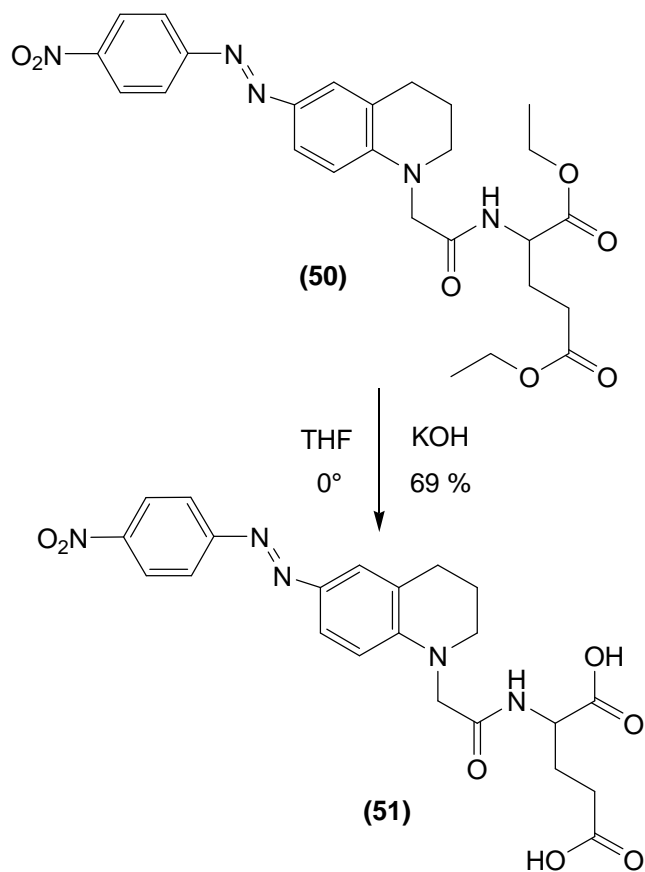
È stato quindi deciso di tentare nuovamente la reazione attraverso un processo di attivazione della funzione acida utilizzando l'agente di coupling DMTMM (45) (schema 22).



Schema 22 – Sintesi di **50** utilizzando DMTMM come attivante

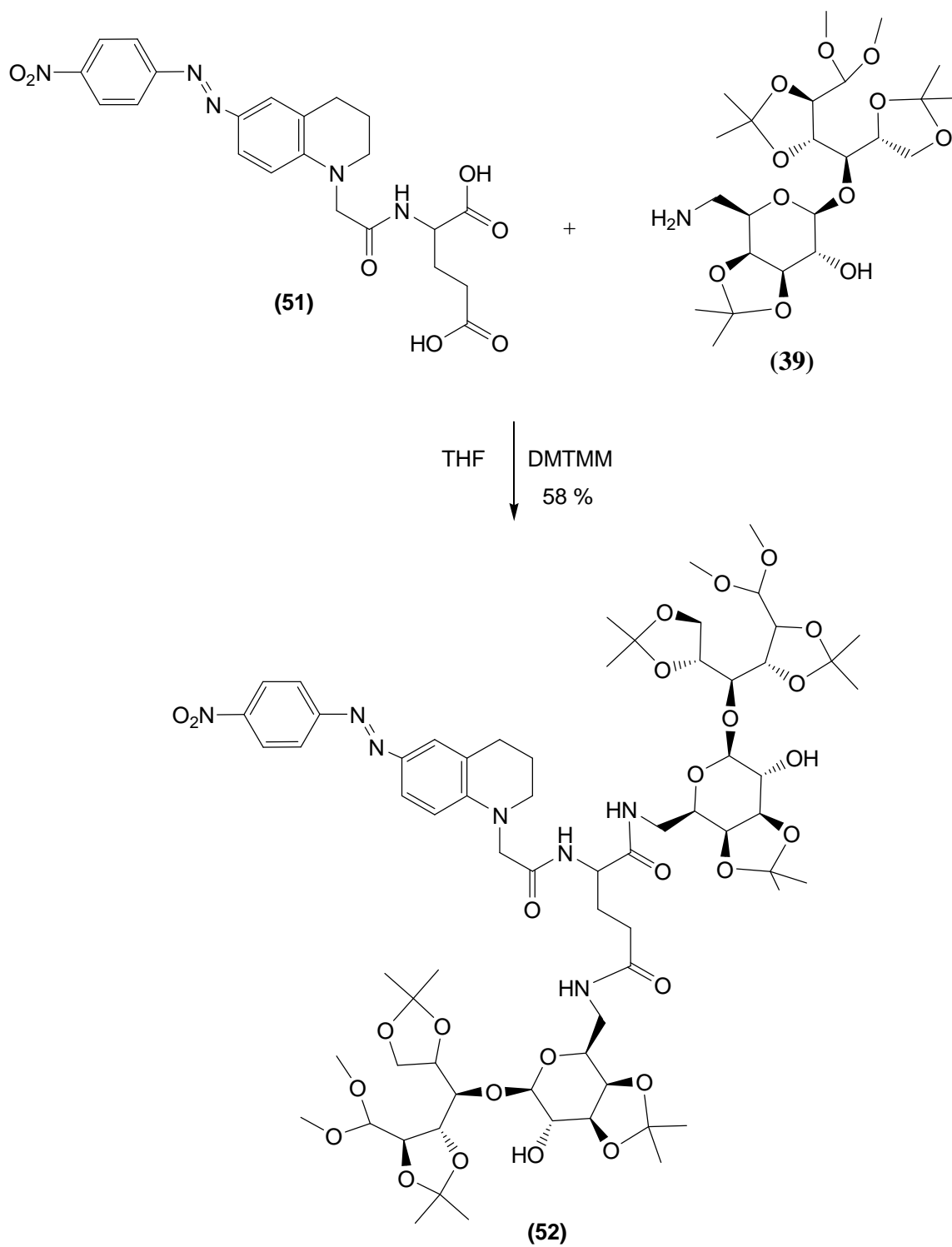
Si è rivelato necessario un eccesso di DMTMM in quanto l'analisi su TLC ha indicato, dopo circa 4 ore, la presenza di prodotto di partenza (**37**). Il prodotto **50** così isolato è risultato dall'analisi $^1\text{H-NMR}$ mediamente buono, con solo tracce di prodotto di partenza e di impurezze, facilmente eliminate tramite purificazione su gel di silice.

Sul prodotto **50** è stata in seguito effettuata l'idrolisi seguendo esattamente le metodologie precedentemente descritte, utilizzando però il doppio degli equivalenti di base, per poter idrolizzare entrambe le funzioni esteree (**schema 23**). L'analisi $^1\text{H-NMR}$ indica la totale idrolisi del substrato, con scomparsa nelle regioni intorno a 1.0 e 4.0 ppm dei segnali caratteristici degli esteri etilici.



Schema 23 – Idrolisi di 50

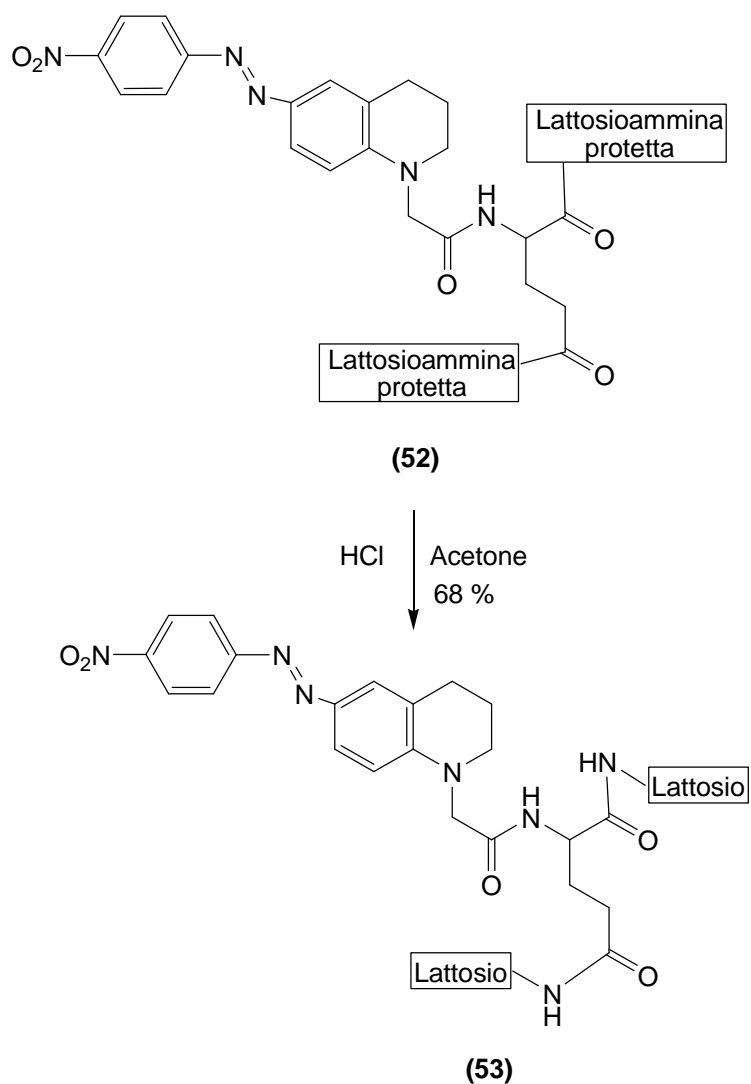
Il successivo processo di attacco delle unità zuccherine in forma protetta è stato effettuato seguendo la metodica già descritta più volte, ma utilizzando, anche in questo caso, il doppio degli equivalenti di lattosioammina in forma protetta (**39**) e di agente di coupling DMTMM (**45**), e lavorando in eccesso di *N*-metilmorfolina, che favorisce questo tipo di reazione (**schema 24**).



Schema 24 – Attacco delle due unità di lattosioammina protetta

L'analisi $^1\text{H-NMR}$ del prodotto indica che la reazione è avvenuta correttamente.

La reazione di deprotezione è stata effettuata seguendo nuovamente la procedura precedentemente descritta, ma utilizzando il doppio degli equivalenti di HCl dovendo deproteggere due unità zuccherine (**schema 25**).



Schema 25 – *Deprotezione di 52*

Anche in questo caso il processo è avvenuto con successo. Alcune prove di solubilità hanno rivelato un'ottima solubilità in acqua del prodotto **53**, requisito fondamentale dei coloranti naturalizzati.

2.3 Sintesi di coloranti contenenti tetraidrochinolina e indolina naturalizzati con glucosio e lattosio secondo “metodo diretto”

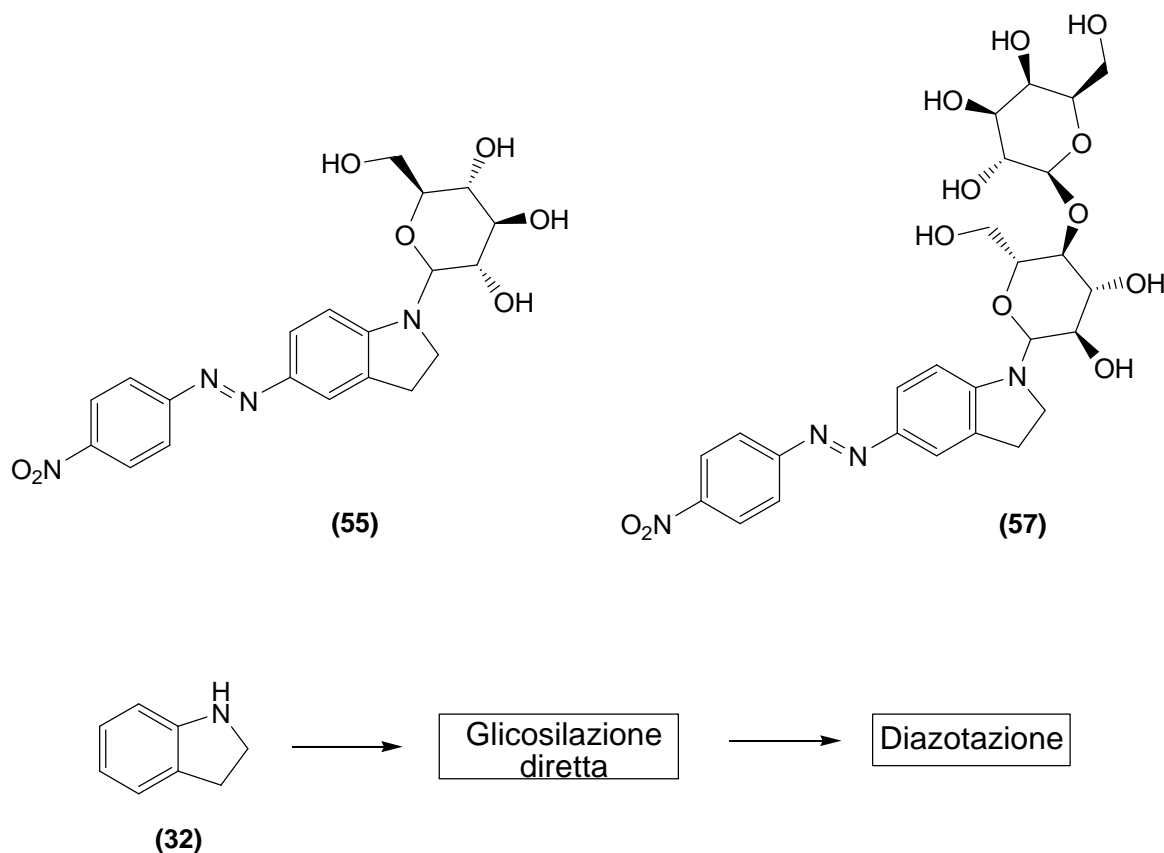
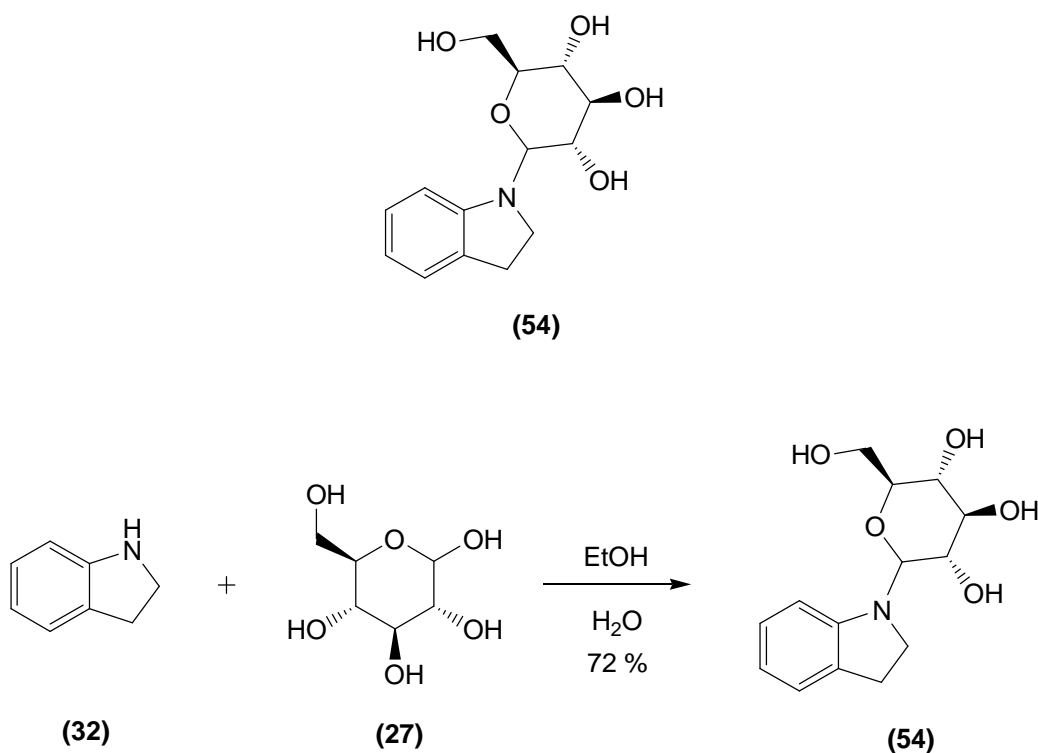


Fig. 23 – *Panoramica dei passaggi di sintesi*

Seguendo i pochi articoli presenti in letteratura riguardanti l'argomento,³⁸ sono stati in questo caso effettuati due processi di glicosidazioni, uno utilizzando glucosio (27) ed investigato esclusivamente sull'indolina (32), l'altro utilizzando lattosio (28) ed investigata sia sull'indolina (32) che sulla tetraidrochinolina (31). La naturalizzazione è stata effettuata in questo caso non attraverso “metodo classico”, ma direttamente sul substrato in questione, con il legame covalente che viene a formarsi fra l'azoto dell'eterociclo in esame ed il carbonio anomero del carboidrato, con eliminazione di acqua. Le reazioni di diazotazione sono state effettuate con la stessa 4-nitroanilina (33) precedentemente utilizzata, così da poter confrontare i dati spettroscopici dei prodotti ottenuti.

2.3.1 Sintesi di coloranti contenenti indolina naturalizzati direttamente con glucosio (27)

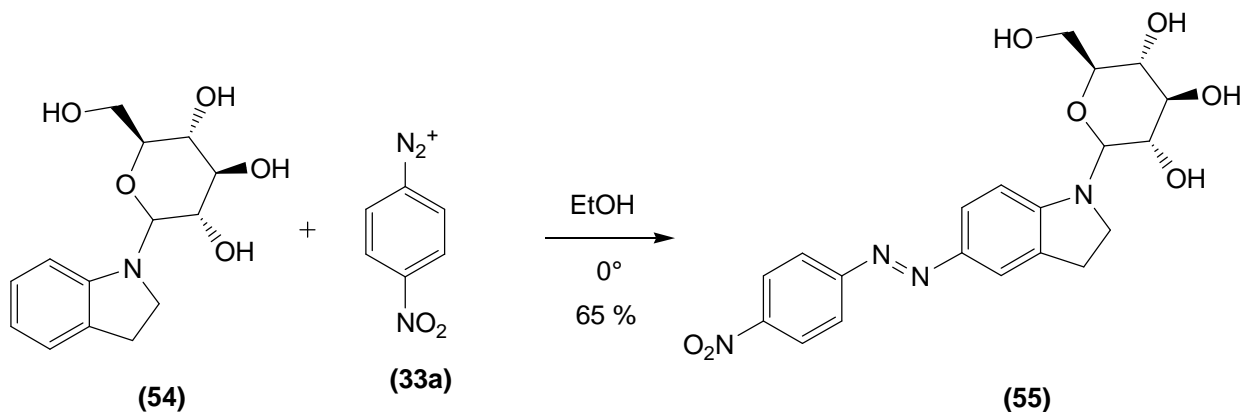
La glicosilazione diretta sull'indolina è stata investigata seguendo esattamente quantità e tempi descritti in letteratura³⁸ (**schema 26**), effettuando però le aggiunte di acqua dopo circa 18-24 ore; l'aggiunta di quantità relativamente piccole di acqua sembra avere, sull'unità zuccherina, un'effetto stabilizzante nei confronti della forma aperta, soggetta all'attacco nucleofilo da parte dell'azoto indolinico, a discapito della forma piranosidica, non reattiva in questi termini. Dopo circa 18 ore dalla seconda ed ultima aggiunta, l'analisi in TLC ha rivelato ancora la presenza di glucosio non reagito. L'aspetto del solido isolato (**54**) è cristallino e vetroso, a causa della presenza dello zucchero. L'analisi ¹H-NMR caratterizzata da segnali confusi e difficilmente interpretabili (nonostante la scomparsa del segnale caratteristico del gruppo amminico sia indicativa in questo caso del probabile avvenimento della reazione) rivela un prodotto **54** non molto pulito, ma che risulta di fatto purificabile tramite purificazione su colonna cromatografica.



Schema 26 – Glicosilazione diretta dell'indolina (**32**)

Sul prodotto **54** così ottenuto è stata effettuata una reazione di diazotazione (**schema 27**) utilizzando 4-nitroanilina (**33**). La filtrazione effettuata in seguito alla neutralizzazione con NaOH, durante la quale il solido viene comunemente lavato con acqua, rivela però una scarsa idrosolubilità del composto **55**, indice che in questo caso la naturalizzazione non ha avuto

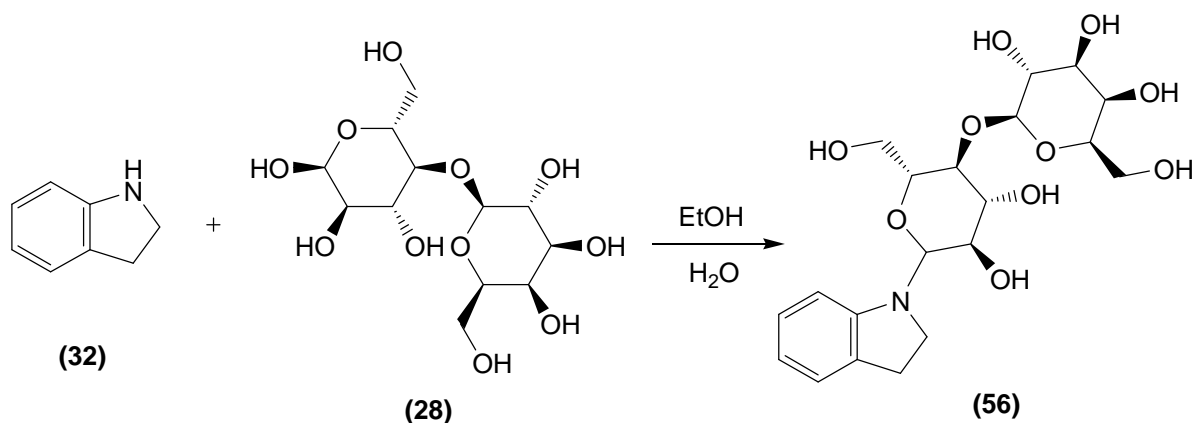
l'effetto desiderato. Il composto **54** risultava invece solubile in acqua; in questo caso, quindi, la formazione dell'azo composto porta ad un colorante non solubile in acqua, probabilmente a causa della rigidità e della planarità della molecola, che ne permette l'impacchettamento e la formazione di aggregati insolubili.



Schema 27 – Reazione di diazotazione su **54**

2.3.2 Sintesi di coloranti contenenti indolina o tetraidrochinolina naturalizzati direttamente con lattosio (**28**)

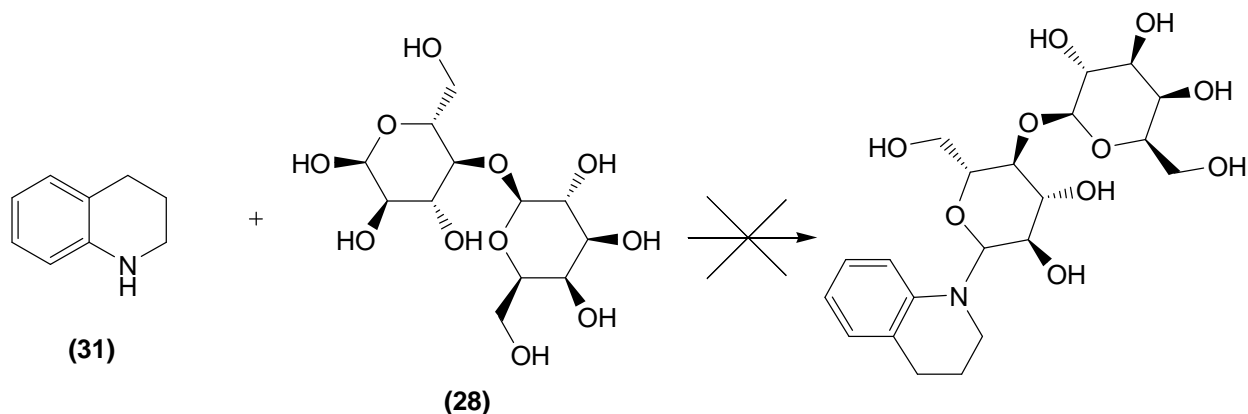
Il procedimento di sintesi è stato effettuato seguendo esattamente la procedura descritta nel paragrafo 2.3.1, ma utilizzando come unità zuccherina per la glicoconiugazione il lattosio (**28**) (**schema 28**). L'analisi $^1\text{H-NMR}$ risulta confusa, a causa probabilmente della presenza di prodotti di partenza non reagiti; è stato quindi deciso di effettuare due passaggi di purificazione, rispettivamente un lavaggio in metanolo per determinare la precipitazione del lattosio non reagito ed un lavaggio in DCM per eliminare l'indolina non reagita, dopo i quali l'analisi $^1\text{H-NMR}$ sul prodotto secco rivela ancora la presenza di una certa percentuale di lattosio non reagito.



Schema 28 – Glicosilazione diretta dell'indolina (**32**)

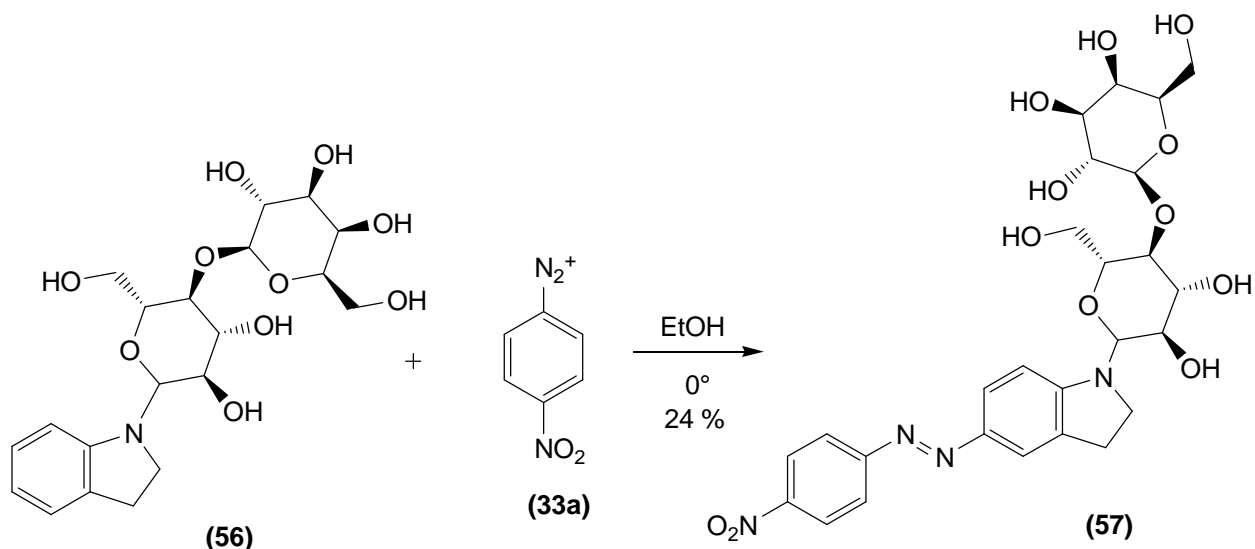
Al fine di capire se il mancato completamento della reazione fosse causa non tanto della reattività dei composti utilizzati, quanto piuttosto un fenomeno legato al solvente, lo stesso procedimento è stato in seguito effettuato in DMF. L'analisi $^1\text{H-NMR}$ rivela però ancora una volta un prodotto **56** decisamente impuro, a conferma del fatto che la glicosilazione diretta con lattosio (**28**) risulta nettamente meno favorita rispetto a quella effettuata con glucosio (**27**).

Lo stesso processo è stato applicato anche alla tetraidrochinolina (**31**) (**schema 29**), seguendo esattamente la procedura descritta in questo paragrafo, ma ottenendo un risultato alquanto deludente; dall'analisi $^1\text{H-NMR}$ delle due componenti liquida e solida ottenute dal work up risulta che esse sono rispettivamente lattosio (**28**) e tetraidrochinolina (**31**), segno che la reazione non è di fatto avvenuta.



Schema 29 – Tentativo di glicoconiugazione diretta della tetraidrochinolina (**31**) con lattosio (**28**)

È quindi stata effettuata la reazione di diazotazione, utilizzando 4-nitroanilina (**33**), sul prodotto **56**, secondo la metodologia già descritta nel paragrafo 2.3.1 (**schema 30**) durante il lavaggio con acqua effettuato in seguito alla filtrazione del solido ottenuto, però, una parte di quest'ultimo viene sciolta dal solvente che si colora di un colore rosso. Sono state effettuate sia sulla soluzione che sul solido le analisi $^1\text{H-NMR}$, rivelando nel primo caso una irrisoria quantità di prodotto **57** disciolta in acqua, nel secondo un prodotto **57** caratterizzato da numerosi segnali sdoppiati, indici del solo parziale completamento della reazione e della presenza di impurezze, dovute in parte anche alle condizioni del reagente di partenza (**56**).



Schema 30 – *Reazione di diazotazione su 56*

In ogni caso, anche se solo parzialmente, il composto **57** risulta solubile in acqua.

2.4 Assorbimenti UV/Vis

Lo scopo primario delle sintesi riportate in questo lavoro di tesi era quello di ottenere coloranti naturalizzati dalla struttura rigida, probabilmente caratterizzati da bande di assorbimento UV/Vis più strette. Questa peculiarità dovrebbe tradursi in una maggiore brillantezza del colore una volta che il colorante è applicato sulla fibra.

È stato scelto come riferimento il colorante commerciale Disperso Rosso 1 (**DR1**) (**58**), ed il corrispondente prodotto naturalizzato (**59**) sintetizzato in precedenza dal gruppo di ricerca del professor R. Bianchini tramite doppia glicosilazione con lattosioammina.⁴⁵ Il DR1 è un colorante dalla struttura estremamente simile a quella dei coloranti sintetizzati in questo lavoro di tesi; la differenza risiede in una struttura non ciclica che risulta perciò meno rigida. Queste caratteristiche lo rendono adatto per un confronto degli spettri UV-Vis con i coloranti oggetto di questo lavoro.

Confronto fra DR1 e prodotto 37

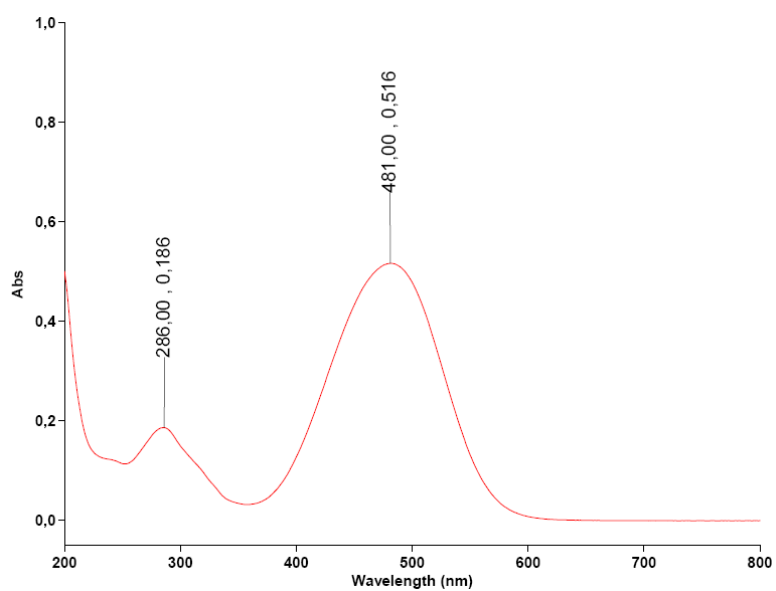
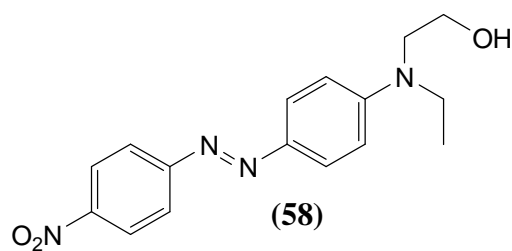


Fig. 24 – DR1

Il DR1 è caratterizzato da un picco di massimo assorbimento a 481 nm ($\epsilon=32440$). La larghezza della banda misurata a metà altezza è di 110 nm.

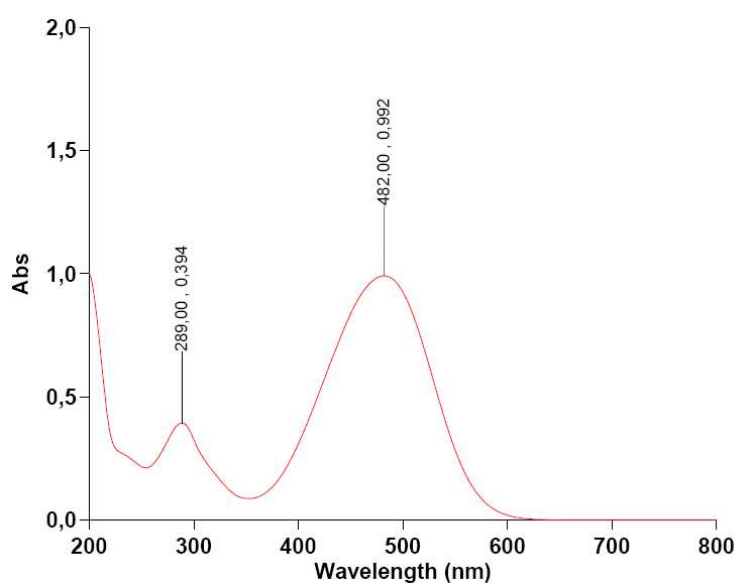
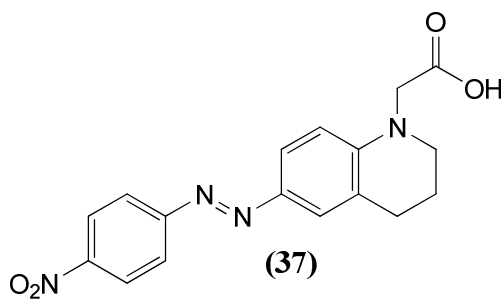


Fig. 25 – Prodotto (37)

Lo spettro UV del prodotto **37** è caratterizzato invece da un picco di massimo assorbimento a 482 nm ($\epsilon=30673$). La larghezza della banda misurata a metà altezza è di 115, indice che la maggiore rigidità della molecola non ha influenzato di fatto la brillantezza del colorante.

Inoltre la struttura rigida non influenza neanche la tonalità del colore ed il coefficiente di estinzione molare, che restano sostanzialmente identici.

Confronto fra **59** e prodotto **53** (entrambi derivati dalla naturalizzazione tramite doppia glicosilazione)

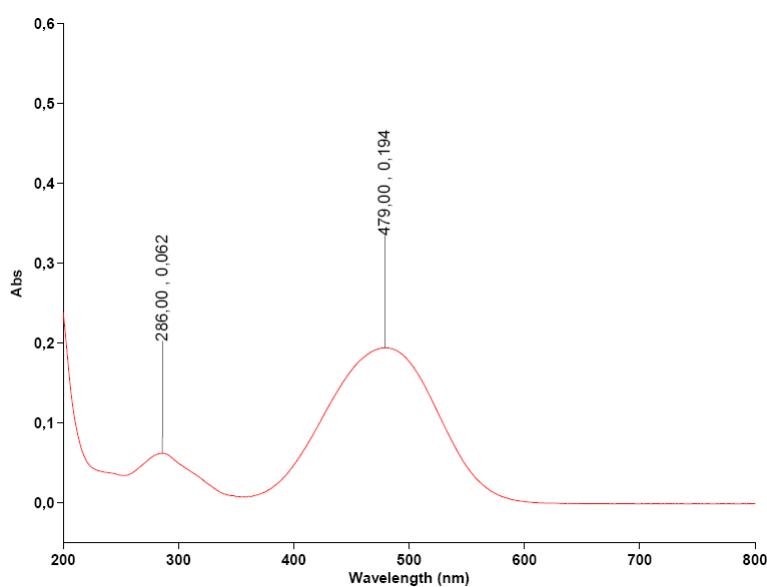
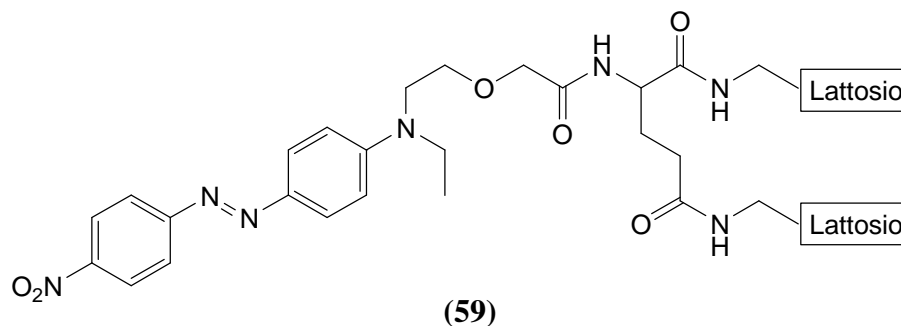


Fig. 26 – Prodotto (59)

Il prodotto **59** è caratterizzato da un picco di massimo assorbimento a 479 nm ($\epsilon=33650$). La larghezza della banda misurata a metà altezza è di 109 nm.

Nel caso invece del prodotto **53**, il picco di massimo assorbimento si trova a 492 nm ($\epsilon=35713$). La larghezza della banda misurata a metà altezza è di 109 nm, indice che la brillantezza del colore anche in questo caso è sostanzialmente identica.

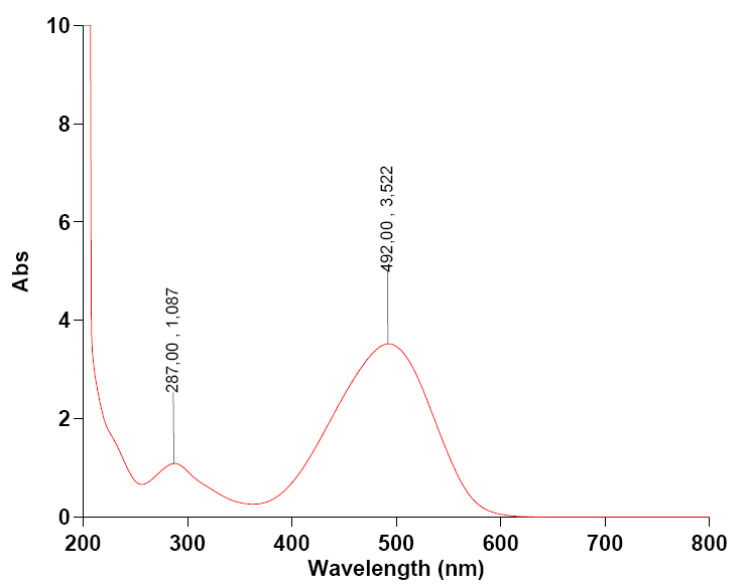
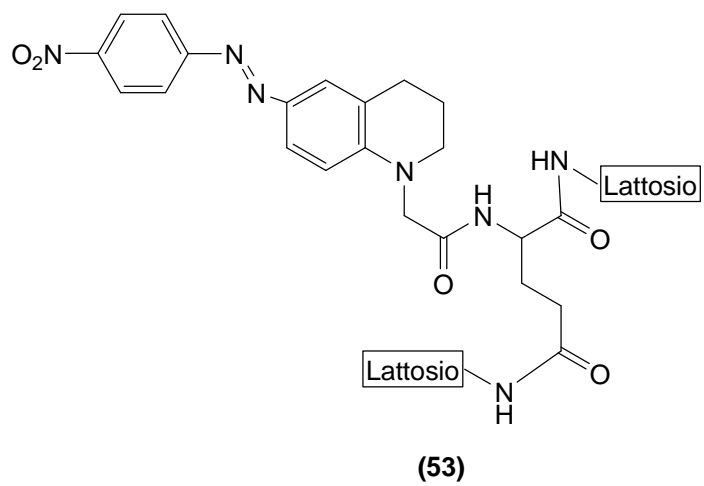


Fig. 27 – Prodotto (53)

Confronto fra i prodotti 47, 55, 57

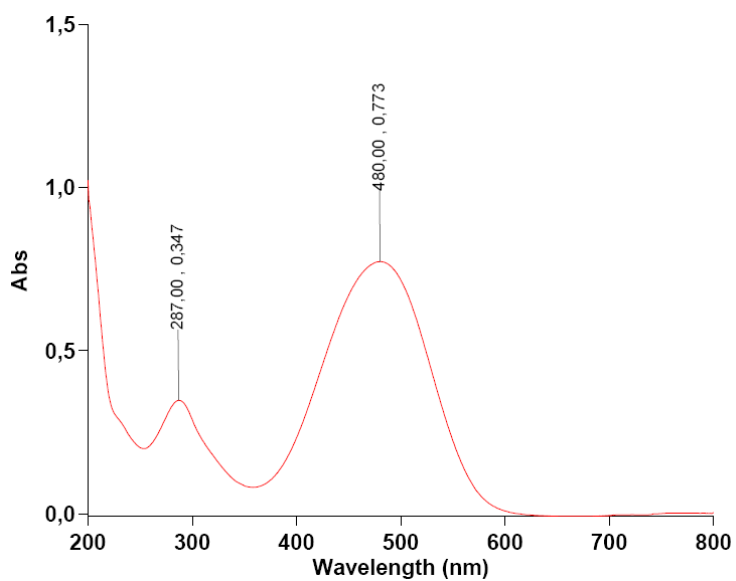
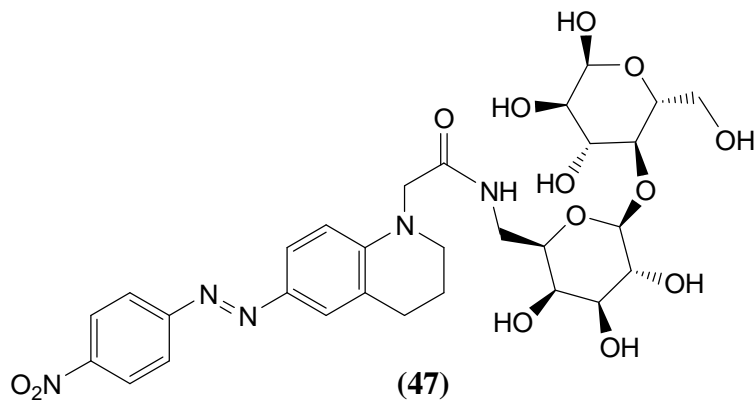


Fig. 28 – Prodotto (47)

Il prodotto 47 è caratterizzato da un picco di massimo assorbimento a 480 nm ($\epsilon=46608$). La larghezza della banda misurata a metà altezza è di 118 nm.

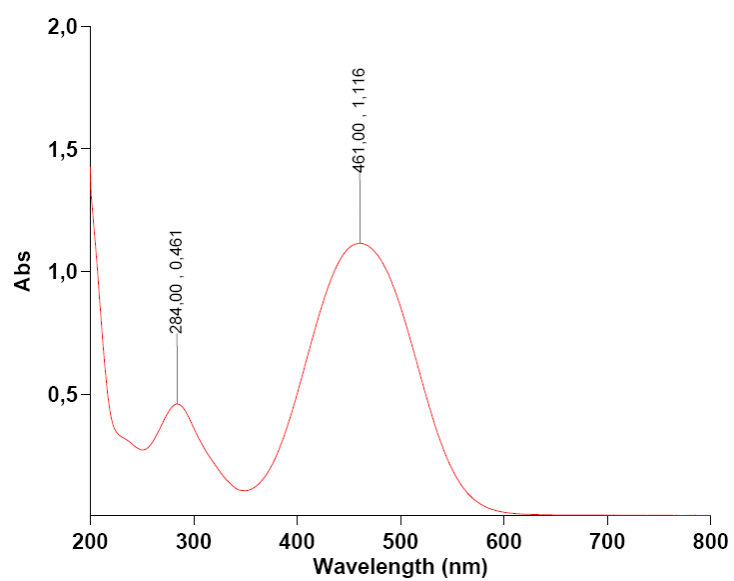
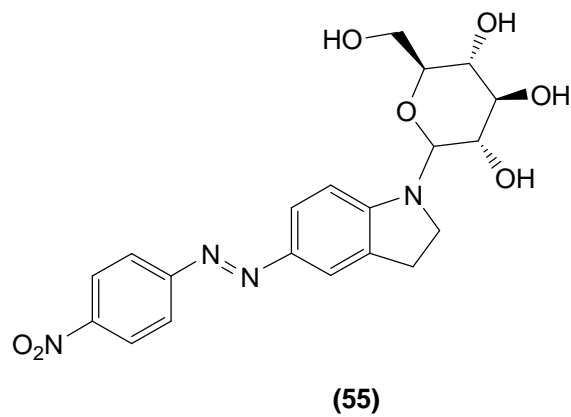


Fig. 29 – Prodotto (55)

Il prodotto **55** è caratterizzato da un picco di massimo assorbimento a 461 nm ($\epsilon=43641$). La larghezza della banda misurata a metà altezza è di 117 nm.

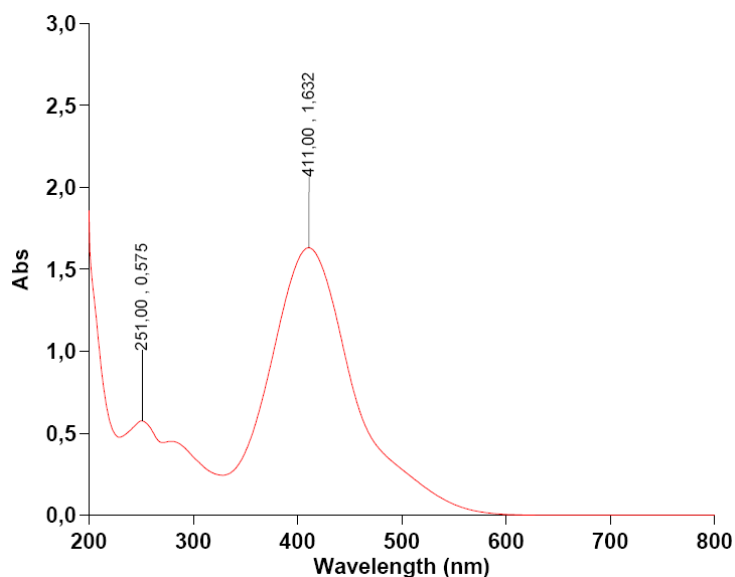
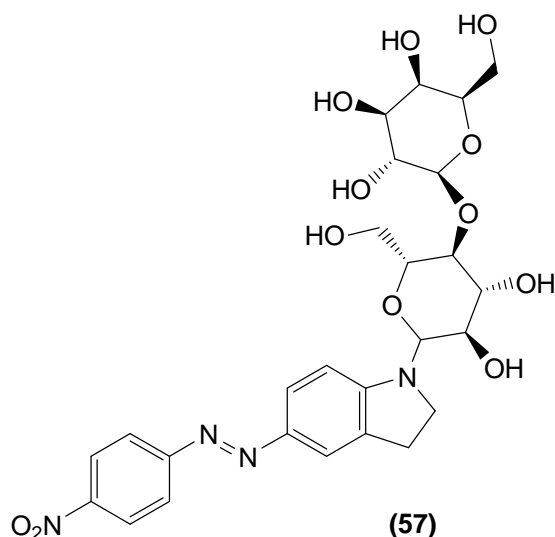


Fig. 30 – Prodotto (57)

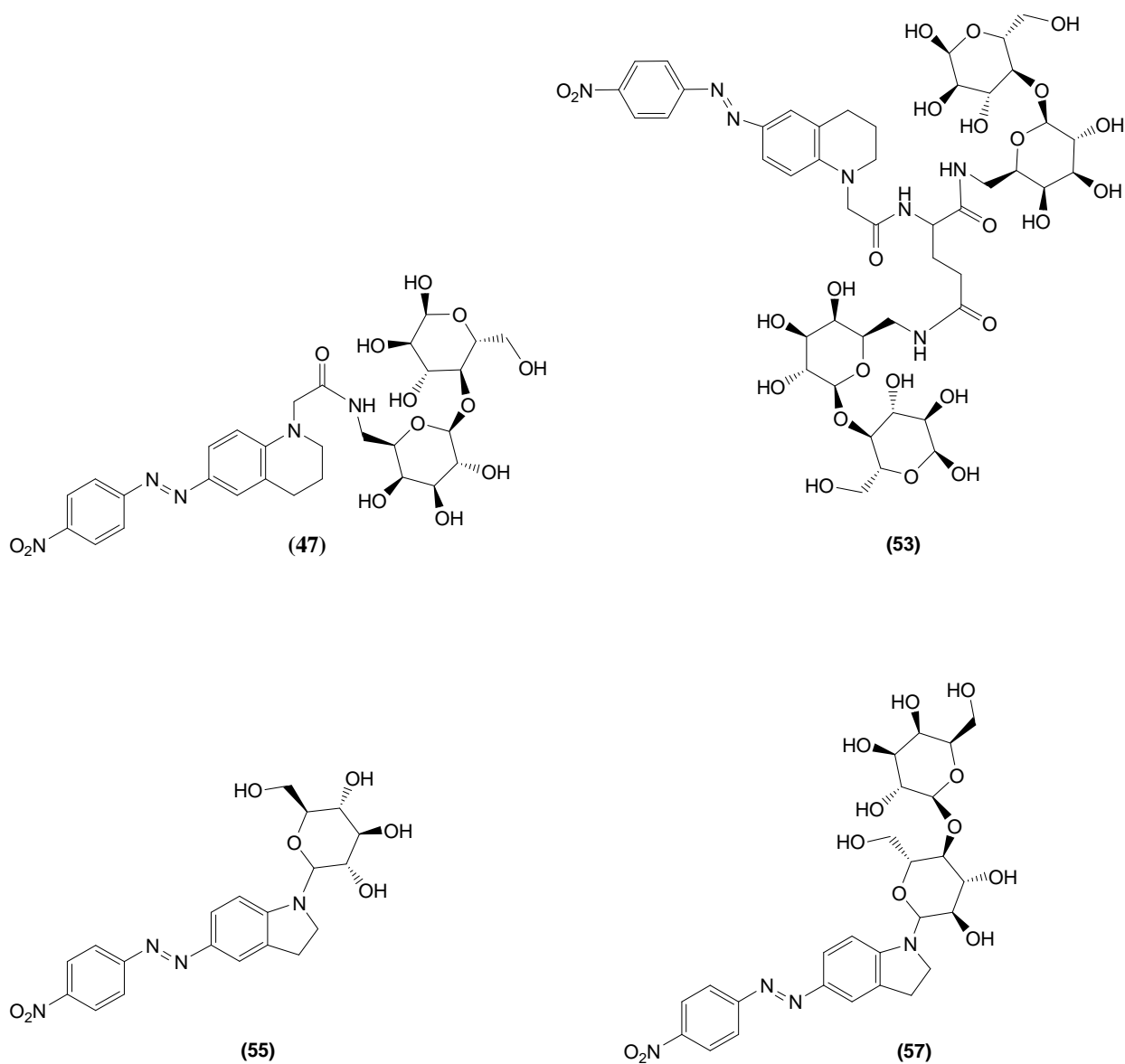
Il prodotto **57** è caratterizzato da un picco di massimo assorbimento a 411 nm ($\epsilon=87860$). La larghezza della banda misurata a metà altezza è di 81 nm.

Dai dati ottenuti si può vedere come i coloranti DR1 (**58**) e **37** non presentino di fatto differenze sostanziali, situazione che resta immutata anche una volta effettuato il processo di naturalizzazione. Anche i prodotti **47** e **55** non presentano particolari differenze in termini di brillantezza, nè fra di loro nè confrontandoli con i precedenti. Il prodotto **57** risulta l'unico caratterizzato da un effettiva diminuzione della larghezza della banda a metà altezza, con conseguente aumento della brillantezza, indice che la combinazione indolina-lattosio influenza in

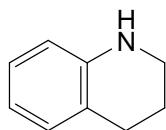
modo non trascurabile questa proprietà del colorante, cosa che invece non è avvenuta glicosilando lo stesso substrato con glucosio.

3. Conclusioni

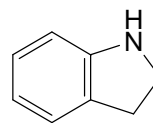
In questo progetto di tesi sono stati sintetizzati 4 nuovi coloranti naturalizzati



caratterizzati da una struttura sostanzialmente rigida dovuta al substrato di partenza ((**31**) e (**32**))

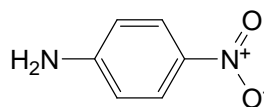


(**31**)



(**32**)

e da una colorazione rossa legata al cromoforo, ottenuto per diazotazione con (**33**).



(**33**)

I vantaggi della naturalizzazione sono in questo caso stati osservati esclusivamente nella sintesi del prodotto (**53**), grazie ad una doppia glicosilazione con lattosioammina. La rigidità del substrato probabilmente determina un impacchettamento con formazione di aggregati da parte delle molecole di colorante in acqua che, nel caso di derivati con un solo zucchero (**47**, **55**, **57**), impedisce la solubilizzazione. La presenza invece di due unità zuccherine sembra vincere questo effetto, anche grazie al maggior ingombro sterico, rendendo il colorante **53** solubile. È stato inoltre investigato e verificato il processo di glicosilazione diretta, il cui utilizzo rende più rapida la sintesi di coloranti naturalizzati. È stato però anche indicato come spesso prodotti ottenuti mediante questa metodologia risultino di fatto contaminati da zucchero non reagito e difficilmente purificabili, oltre che ad essere caratterizzati, almeno nel caso di **55** e **57**, da una solubilità in acqua praticamente nulla, rendendoli inutilizzabili come coloranti idrosolubili.

4. Parte Sperimentale

I reagenti utilizzati di cui non è stata riportata la sintesi sono commercialmente disponibili tramite *Sigma-Aldrich* e *Fluka* e sono stati impiegati senza essere stati sottoposti a ulteriori purificazioni.

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ sono stati acquisiti usando la strumentazione *Varian Gemini 200 MHz*, *Gemini 300 MHz* e *Mercury 400 MHz*. I valori di chemical shift sono stati espressi in δ (ppm) e riferiti al valore di chemical shift del solvente residuo non deuterato. Le notazioni s, d, t e m sono riferite alle molteplicità del segnale osservato e descrivono rispettivamente singoletto, doppietto, tripletto e multipletto. Le costanti di accoppiamento sono indicate con *J* in Hertz (Hz). Per le analisi NMR i campioni sono stati preparati usando come solvente DMSO-d_6 e CDCl_3 .

L'analisi di spettroscopia infrarossa è stata eseguita con l'apparecchio *PERKIN ELMER - Spectrum BX, FT-IR System* in matrice di KBr.

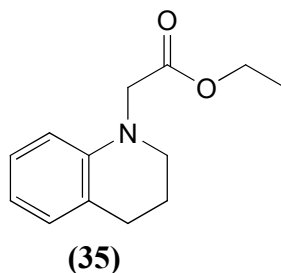
L'analisi di spettrometria di massa è stata effettuata con la strumentazione *Thermo Scientific LCQ Feet*. È stato riportato il rapporto massa su carica (m/z) dello ione molecolare e delle sue associazioni; gli apici + e - indicano rispettivamente se l'acquisizione è stata effettuata in corrente positiva o in corrente negativa. I campioni sono stati preparati sciogliendo il solido in metanolo.

L'analisi spettroscopica UV/Vis è stata eseguita con lo strumento *VARIAN Cary 4000 Uv-vis Spectrophotometer*, utilizzando cuvette di quarzo da 1 cm e preparando i campioni in MeOH.

Per la misurazione delle temperature di fusione è stato utilizzato lo strumento *Melting Point Apparatus SMP3 - STUART SCIENTIFIC*.

Le misure di analisi elementare sono state eseguite con lo strumento *Perkin Elmer Analyser 240C*.

Sintesi dell'etil-2-(3,4-diidrochinolin-1(2H)-il)acetato

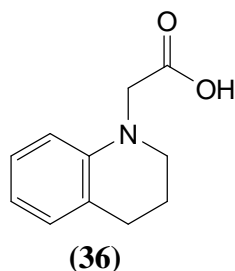


Ad una soluzione di tetraidrochinolina (**31**) (0.65 g, 0.6 ml, 5 mmol) in acetonitrile (15 ml), sotto agitazione, si aggiungono etilcloroacetato (**34**) (0.923 g, 0.8 ml, 7.5 mmol), K₂CO₃ anidro (1.518 g, 11 mmol) e KI (0.083 g, 0.5 mmol). Si mantiene la miscela a riflusso per 24 ore. Si raffredda a temperatura ambiente, si diluisce la miscela con AcOEt e si trasferisce in imbuto separatore; si lava la soluzione con una soluzione diluita di NH₄Cl (60 ml) e poi con una soluzione satura di NaCl (30 ml). La fase organica viene seccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e quindi concentrata all'evaporatore rotante.

Si ottengono 6.12 g (1.34 mmol) di prodotto come un olio bruno (resa >95%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.05-6.94 (2H, m); 6.62 (1H, t, $J=7.34$ Hz); 6.41 (1H, d, $J=8.20$ Hz); 4.18 (2H, q, $J=7.13$ Hz); 3.99 (2H, s); 3.40 (2H, t, $J=5.65$ Hz); 2.79 (2H, t, $J=6.32$ Hz); 2.02-1.96 (2H, m); 1.26 (3H, t, $J=7.13$ Hz).

Sintesi dell' acido 2-(3,4-diidrochinolin-1(2H)-il) acetico

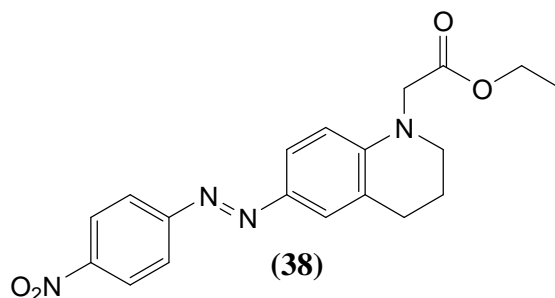


Si prepara una soluzione in THF (28 ml) di **(35)** (5.48 g, 25 mmol) e si raffredda in bagno di ghiaccio; a questa si aggiunge goccia a goccia una soluzione acquosa di KOH (28 ml, 50 mmol) preraffreddata. Si lascia poi il tutto sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Si acidifica la soluzione con HCl 3M fino a raggiungere un pH circa 5-6; la soluzione viene concentrata al rotavapor per eliminare il THF e successivamente estratta due volte con DCM in imbuto separatore. La fase organica viene seccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e concentrata all'evaporatore rotante.

Si ottengono 2.5g (13.1 mmol) del prodotto voluto come un olio denso di colore molto scuro (resa = 52%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65-7.43 (1H, m); 7.05-6.94 (2H, m); 6.62 (1H, t, $J = 7.44$ Hz); 6.41 (1H, d, $J = 8.13$ Hz); 3.92 (2H, s); 3.40 (2H, t, $J = 5.60$ Hz); 2.77 (2H, t, $J = 6.37$ Hz); 1.99-1.90 (2H, m).

Sintesi dell' (E)-etil 2-(6-((4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2H)-il)acetato



a) Preparazione del sale di diazonio

Ad una sospensione di 4-nitroanilina (**33**) (3.3 mmol, 0.45 g) in HCl 3M (9.57 mmol, 0.34 g, 3.46 ml), raffreddata in bagno di ghiaccio sotto agitazione si aggiunge goccia a goccia una soluzione a sua volta preraffreddata di NaNO₂ (3.3 mmol, 0.23 g, 1.2 ml). Si lascia sotto agitazione in bagno di ghiaccio per 2 ore, aggiungendo poi goccia a goccia etanolo preraffreddato (13 ml) fino ad ottenere una soluzione omogenea.

b) Diazotazione del composto 35

Si prepara una soluzione del reagente **35** (3.3 mmol, 0.72 g) in HCl 3M (6.93 mmol, 0.25 g, 2.47 ml) ed etanolo (3.5 ml) preraffreddato. Si aggiunge la miscela alla soluzione contenente il sale di diazonio e si lascia per 3 ore sotto agitazione in bagno di ghiaccio. Si neutralizza quindi (pH 6-7) utilizzando quantità stechiometriche di NaOH 10% (16.5 mmol, 0.66 g, 6.6 ml), con conseguente precipitazione del prodotto **38**. Il solido è infine filtrato e seccato in stufa. Si ottengono 0.9 g (2.4 mmol) del prodotto voluto come un solido rosso polverulento (resa= 74%)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (2H, d, J =9.02 Hz); 7.91 (2H, d, J =9.00 Hz); 7.74 (1H, dd, J =8.79; 2.33 Hz); 7.68 (1H, s); 6.50 (1H, d, J =8.87 Hz); 4.22 (2H, q, J =7.12 Hz); 4.11 (2H, s); 3.51 (2H, t, J =5.72 Hz); 2.89 (2H, t, J =6.20 Hz); 2.08-1.98 (2H, m); 1.29 (3H, t, J =7.10 Hz)

UV: λ_{max} (nm) (ϵ) (MeOH) 476 (20251)

¹³C-NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7 (1C); 156.8 (1C); 149.1 (1C); 147.4 (1C); 144.3 (1C); 126.2 (1C); 124.6 (2C); 123.5 (1C); 123.1 (1C); 122.6 (2C); 110.0 (1C); 61.3 (1C); 53.2 (1C); 51.0 (1C); 27.9 (1C); 21.8 (1C); 14.2 (1C)

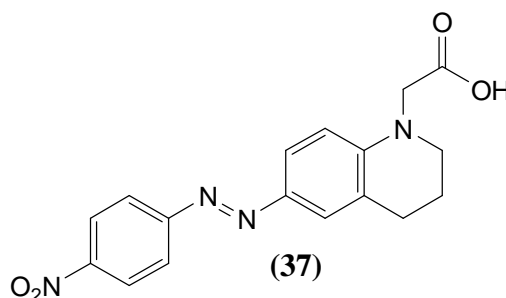
IR: ν_{\max} (KBr) 3451; 3270; 3069; 2986; 2919; 2871; 2850; 2656; 1733; 1602; 1587; 1513; 1422; 1388; 1338; 1323; 1290; 1237; 1218; 1197; 1182; 1144; 1117; 1106; 1026; 983; 912; 859; 801; 754; 733; 691; 584; 506 cm^{-1}

MS: m/z (E.S.I.) 758.99 (100%, $[2M+Na]^+$); 369.33 (53%, $[M+1]^+$)

m.p.: 170.5-173.2 °C

Anal. El.: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ Calcolato, N 15.21, C 61.95, H 5.44; trovato, N 15.21, C 61.64, H 5.44.

Sintesi dell' acido (E)-2-(6-((4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2H)-il) acetico



Metodo A

a) Preparazione del sale di diazonio

Ad una sospensione di 4-nitroanilina (**33**) (5 mmol, 0.69 g) in HCl 3M (14.5 mmol, 0.52 g, 5.25 ml), raffreddata in bagno di ghiaccio sotto agitazione si aggiunge goccia a goccia una soluzione a sua volta preraffreddata di NaNO_2 (5 mmol, 0.35 g, 1.8 ml). Si lascia sotto agitazione in bagno di ghiaccio per 2 ore, aggiungendo poi goccia a goccia etanolo preraffreddato (20 ml) fino ad ottenere una soluzione omogenea.

b) Diazotazione del composto **36**

Si prepara una soluzione del reagente **36** (5 mmol, 0.96 g) in HCl 3M (10.5 mmol, 0.38 g, 3.75 ml) ed etanolo (5 ml) preraffreddato. Si aggiunge la miscela viene alla soluzione contenente il sale di diazonio e si lascia per 3 ore sotto agitazione in bagno di ghiaccio. Si neutralizza quindi (pH 6-7) tramite quantità stechiometriche di NaOH 10% (25 mmol, 1 g, 10 ml), con conseguente precipitazione del prodotto **37** (0.78 g), che viene filtrato. Si

ottengono 0.78 g di un prodotto sporco, di consistenza gommosa e difficilmente trattabile o purificabile.

Metodo B

Idrolisi del composto 38

Si prepara una soluzione in THF (15 ml) di **38** (0.74 g, 2 mmol) raffreddata in bagno di ghiaccio; a questa si aggiunge goccia a goccia una soluzione di KOH (0.224 g, 4 mmol) preraffreddata, lasciando poi sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Si acidifica quindi con HCl 3M fino a pH 5-6 ottenendo la precipitazione del prodotto **37**, che viene filtrato sotto vuoto e seccato in stufa. Si ottengono 0.66 g del prodotto voluto come un solido polverulento di colore marrone scuro (resa=97 %).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.33 (2H, d, $J=9.06$ Hz); 7.89 (2H, d, $J=9.05$ Hz); 7.75 (1H, dd, $J=8.87$; 2.35 Hz); 7.68 (1H, s); 6.61 (1H, d, $J=8.96$ Hz); 4.20 (2H, s); 3.43 (2H, t, $J=5.45$ Hz); 2.79 (2H, t, $J=5.90$ Hz); 1.96-1.84 (2H, m)

UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 482 (30673)

¹³C-NMR: (50 MHz, DMSO) δ (ppm): 170.8 (1C); 156.2 (1C); 149.7 (1C); 146.7 (1C); 143.0 (1C); 126.1 (1C); 124.8 (2C); 122.8 (1C); 122.6 (1C); 122.3 (2C); 110.2 (1C); 52.2 (1C); 50.0 (1C); 27.2 (1C); 20.9 (1C).

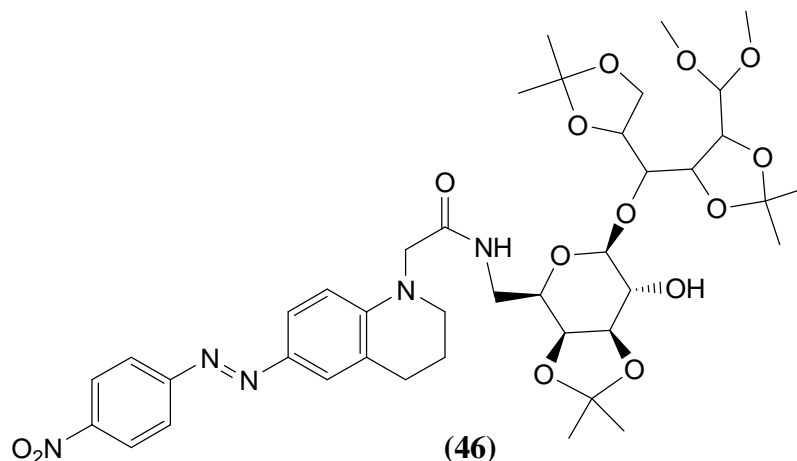
IR: ν_{\max} (KBr) 3427; 2941; 2922; 2855; 1713; 1598; 1586; 1516; 1507; 1458; 1418; 1383; 1294; 1246; 1235; 1174; 1143; 1103; 1098; 985; 963; 906; 881; 859; 813; 755; 734; 687; 508; 442 cm^{-1}

MS: m/z (E.S.I.) 679.14 (100%, $[\text{M}+(\text{M}-1)]^+$); 296.01 (72%, $[\text{M}-(\text{CO}_2)]^+$); 339.72 (58%, $[\text{M}-1]^+$); 1018.48 (24%, $[2\text{M}+(\text{M}-1)]^+$)

m.p.: 135.3-139.8 °C

Anal. El.: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ Calcolato, N 16.46, C 59.99, H 4.74; trovato, N 16.78, C 59.98, H 4.85.

Sintesi dell'1-(((3a*S*,4*R*,6*S*,7*R*,7a*R*)-6-((5-(dimetossimetil)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)(2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)metossi)-7-idrossi-2,2-dimetil-tetraidro-3a*H*-[1,3]diossolo[4,5-*c*]piran-4-il)metilamino)-3-(6-((*E*)-(4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2*H*)-il)propan-2-one



a) Preparazione dell'agente di coupling DMTMM

Ad una soluzione in THF (10 ml) di 2-cloro-4,6-dimetossi-1,3,5-triazina (**43**) (1.57 mmol, 0.27 g) si aggiunge *N*-metilmorfolina (**44**) (1.65 mmol, 0.17 g, 0.18 ml). Dopo 3 ore sotto agitazione, si preleva la DMTMM (**45**) per evaporazione del solvente al rotavapor ed essiccamento.

b) Sintesi del composto 46

A una soluzione in THF (14 ml) del composto **37** (1.5 mmol, 0.51 g) si aggiunge lattosioammina protetta (**39**) (1.65 mmol, 0.84 g) e si lascia sotto agitazione per 4 ore. Si aggiunge quindi l'agente di coupling DMTMM (1.57 mmol, 0.435 g) e si lascia sotto agitazione per 24 ore.

Si estrae in imbuto separatore con EtOAc (50 ml), lavando poi con una soluzione satura di NaHCO₃ e due volte con brine. La fase organica si secca su Na₂SO₄, si filtra e si concentra al rotavapor. Si ottengono 1.48 g (1.78 mmol) del prodotto voluto come un solido cristallino di colore scuro. Si effettua quindi una purificazione su gel di silice (DCM-MeOH 98:2), con una resa dell'80%.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (2H, d, J =8.99 Hz); 7.91 (2H, d, J =9.00 Hz); 7.75 (1H, dd, J =8.74; 2.27 Hz); 7.66 (1H, s); 6.85 (1H, s); 6.57 (1H, d, J =8.86 Hz); 4.50 (1H, t, J =6.90 Hz); 4.40 (1H, d, J =8.23 Hz); 4.33 (1H, d, J =6.11 Hz); 4.22-4.17 (1H, m); 4.05-3.99 (9H, m); 3.90-3.80 (2H, m); 3.49 (9H, d, J =6.86 Hz); 3.25 (1H, s); 2.89 (2H, t, J =6.10 Hz); 2.07 (2H, t, J =5.90 Hz); 1.49 (3H, s); 1.39 (6H, d, J =3.22 Hz); 1.32 (6H, d, J =4.99 Hz); 1.16 (3H, s)
UV: λ_{max} (nm) (ϵ) (MeOH) 472 (32707)

¹³C-NMR: (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.2 (1C); 156.6 (1C); 149.1 (1C); 147.6 (1C); 144.6 (1C); 126.0 (1C); 124.6 (2C); 123.6 (1C); 123.2 (1C); 122.7 (2C); 110.8 (1C); 110.3 (1C); 110.2 (1C); 108.3 (1C); 106.9 (1C); 103.6 (1C); 79.0 (1C); 77.8 (1C); 76.8 (1C); 74.5 (1C); 73.9 (1C); 70.8 (1C); 64.5 (1C); 57.1 (1C); 55.8 (1C); 55.4 (1C); 51.3 (1C); 40.4 (1C); 27.8 (1C); 27.1 (1C); 26.5 (1C); 26.1 (1C); 25.6 (1C); 24.1 (1C); 22.0 (1C)

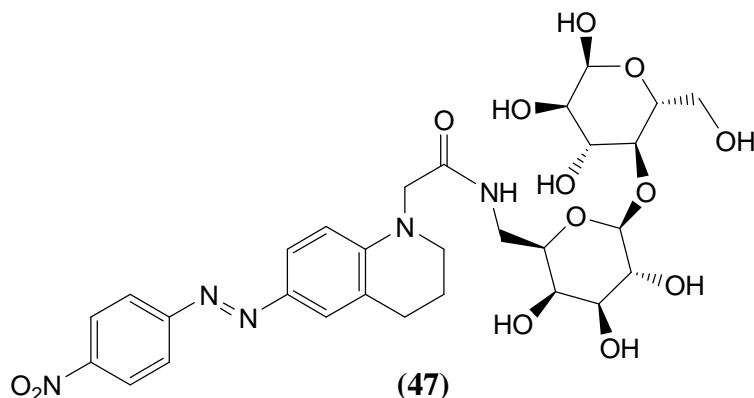
IR: ν_{max} (KBr) 3427; 2941; 2922; 2855; 1713; 1598; 1586; 1516; 1507; 1458; 1418; 1383; 1294; 1246; 1235; 1174; 1143; 1103; 1098; 985; 963; 906; 881; 859; 813; 755; 734; 687; 508; 442 cm⁻¹

MS: m/z (E.S.I.) 830.35 (100%, [M+1]⁺); 852.65 (13%, [M+Na]⁺)

m.p.: 108.1-114 °C

Anal. El.: C₄₀H₅₅N₅O₁₄ Calcolato, N 8.44, C 57.89, H 6.68; trovato, N 8.50, C 57.61, H 6.85.

Sintesi dell'1-(6-((*E*)-(4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2*H*)-il)-3-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-triidrossi-6-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4,5,6-triidrossi-2-(idrossimetil)-tetraidro-2*H*-piran-3-ilossi)-tetraidro-2*H*-piran-2-il)metilamino)propan-2-one



Ad una soluzione di **46** (0.94 g, 1.13 mmol) in acetone (10 ml) si aggiunge HCl 12M (1.695 mmol, 0.141 ml) in bagno di ghiaccio; si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Si filtra quindi la miscela sotto vuoto ed il solido viene seccato al rotavapor. Si ottengono 0.63 g (0.95 mmol) del prodotto voluto come un solido molto fine (resa= 84%, 79.6% nel più probabile caso che il composto sia in forma di sale cloridrato).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.34 (2H, d, $J=8.94$ Hz); 8.19-8.08 (1H, s); 7.91 (2H, d, $J=9.02$ Hz); 7.70 (1H, dd, $J=8.72$; 1.70 Hz); 7.64 (1H, s); 6.72 (1H, d, $J=8.99$ Hz); 4.21-4.10 (5H, m); 3.79-3.37 (10H, m); 3.24-2.94 (5H, m); 2.83-2.74 (3H, m); 2.49 (3H, s); 1.99-1.85 (3H, m)

UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 480 (46608)

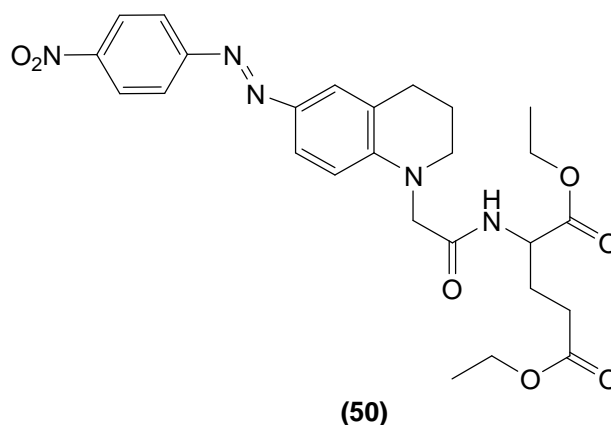
¹³C-NMR: (50 MHz,) δ (ppm): 168.7 (1C); 155.4 (1C); 151.8 (1C); 146.8 (1C); 142.8 (1C); 128.5 (1C); 125.5 (2C); 124.1 (2C); 122.1 (2C); 112.1 (1C); 104.4 (1C); 97.1 (1C); 92.5 (1C); 81.7 (1C); 81.4 (1C); 75.1 (1C); 73.6 (1C); 73.0 (1C); 71.7 (1C); 70.9 (1C); 68.9 (1C); 60.9 (1C); 54.7 (1C); 51.4 (1C); 27.6 (1C); 21.3 (1C)

IR: ν_{\max} (KBr) 3335; 2902; 1750; 1664; 1613; 1592; 1553; 1510; 1432; 1387; 1332; 1254; 1193; 1167; 1107; 1072; 1049; 945; 926; 911; 854; 845; 780; 769; 749; 688; 623; 599; 541 cm^{-1}

MS: m/z (E.S.I.) 686.49 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 700.50 (35%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (OMe)); 1349.07 (30%, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$); 664.51 (10%, $[\text{M}+1]^+$)

m.p.: superiore a 250 °C

*Sintesi dell'(*E*)-dietil 2-(2-(7-((4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido)pentanedioato*



Si prepara una soluzione del colorante **37** (1 g, 2.9 mmol) in THF (15 ml), alla quale si aggiunge il composto **48** (0.41 g, 3.48 mmol), raffreddando in bagno di ghiaccio. Si aggiunge poi *N*-metilmorfolina (**44**) (0.29 g, 17 ml, 2.9 mmol) lasciando la miscela sotto agitazione per 1 ora. Si aggiunge quindi la DMTMM (**45**) (1.04 g, 3.77 mmol). Dopo 4 ore si è rivelata necessaria un'ulteriore aggiunta di DMTMM (0.32 g, 1.16 mmol), lasciando poi sotto agitazione per 24 ore. Si diluisce quindi la miscela di reazione con EtOAc, riducendo poi più possibile il volume al rotavapor.

Si effettuano 3 lavaggi rispettivamente con NH₄Cl, NaHCO₃ e brine. La fase organica viene seccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e concentrata all'evaporatore rotante. Si ottengono 1.26 g (2.4 mmol) del prodotto voluto come un solido scuro leggermente appiccicoso. Si effettua infine una purificazione su gel di silice (DCM-EtOAc 90:10) (resa= 54 %).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.31 (2H, d, J =8.95 Hz); 7.90 (2H, d, J =8.94 Hz); 7.74 (1H, dd, J =8.78; 2.26 Hz); 7.69 (1H, s); 7.14 (1H, d, J =7.70 Hz); 6.55 (1H, d, J =8.82 Hz); 4.64-4.58 (1H, m); 4.17 (2H, q, J =7.13 Hz); 4.03-3.92 (4H, m); 3.50 (2H, q, J =5.02 Hz); 2.93 (2H, t, J =6.16 Hz); 2.42-2.25 (2H, m); 2.24-2.11 (3H, m); 2.05-1.92 (1H, m); 1.26 (3H, t, J =7.13 Hz); 1.17 (3H, t, J =7.14 Hz)

UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 477 (51790)

¹³C-NMR: (50 MHz,) δ (ppm): 172.9 (1C); 171.3 (1C); 169.1 (1C); 156.5 (1C); 148.7 (1C); 147.6 (1C); 144.7 (1C); 125.9 (1C); 124.7 (2C); 123.6 (1C); 123.5 (1C); 122.6 (2C); 111.0 (1C); 61.7 (1C); 60.8 (1C); 56.4 (1C); 51.8 (1C); 51.4 (1C); 30.1 (1C); 27.8 (1C); 26.7 (1C); 21.9 (1C); 14.1 (2C)

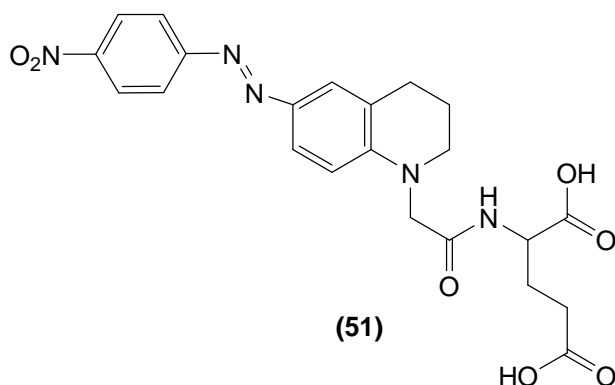
IR: ν_{\max} (KBr) 3437; 3306; 2926; 2852; 2360; 2344; 1736; 1664; 1600; 1536; 1512; 1459; 1444; 1388; 1334; 1309; 1258; 1234; 1177; 1141; 1100; 1020; 907; 860; 845; 795; 724; 690; 581; 570; 415 cm⁻¹

MS: m/z (E.S.I.) 1073.27 (100%, [2M+Na]⁺); 1598.29 (10%, [3M+Na]⁺)

m.p.: 146-147.6 °C

Anal. El.: C₁₇H₁₆N₄O₄ Calcolato, N 13.32, C 59.42, H 5.94; trovato, N 13.70, C 59.42, H 5.95.

Sintesi dell'acido (E)-2-(2-(7-((4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2H)-il)acetamido)pentanedioico



Si prepara una soluzione in THF (10 ml) di **50** (0.44 g, 0.8 mmol) e si raffredda in bagno di ghiaccio; a questa si aggiunge goccia a goccia una soluzione di KOH (0.18 g, 3.3 mmol, in 6 ml di H₂O) preraffreddata, lasciando poi il tutto sotto agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Si elimina il THF al rotavapor, si diluisce con acqua e si acidifica con HCl 5% fino ad un pH di 2.5. Si osserva la precipitazione di un solido; si raffredda in bagno di ghiaccio, si filtra sotto vuoto lavando con acqua e si secca in stufa. Si ottengono 0.26 g (0.55 mmol) del prodotto voluto come un solido scuro (resa= 69 %).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.33 (2H, d, $J=9.09$ Hz); 7.90 (2H, d, $J=9.08$ Hz); 7.63 (1H, dd, $J=8.83$; 2.33 Hz); 7.59 (1H, s); 6.60 (1H, d, $J=8.93$ Hz); 4.30-4.520 (1H, m); 4.11 (1H, d, $J=5.71$ Hz); 3.60-3.57 (2H, m); 3.47 (2H, t, $J=5.24$ Hz); 2.80 (2H, t, $J=6.10$ Hz); 2.30 (2H, t, $J=7.67$); 1.95-1.88 (1H, m); 1.76-1.73 (2H, m); 1.34 (3H, s)

UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 480 (41030)

¹³C-NMR: (50 MHz,) δ (ppm): 174.2 (1C); 173.5 (1C); 169.2 (1C); 156.7 (1C); 150.5 (1C); 147.2 (1C); 143.5 (1C); 126.6 (1C); 125.4 (2C); 123.2 (1C); 122.8 (2C); 110.9 (1C); 54.2 (1C); 51.6 (1C); 51.1 (1C); 30.8 (1C); 30.5 (1C); 27.7 (1C); 26.7 (1C); 21.4 (1C)

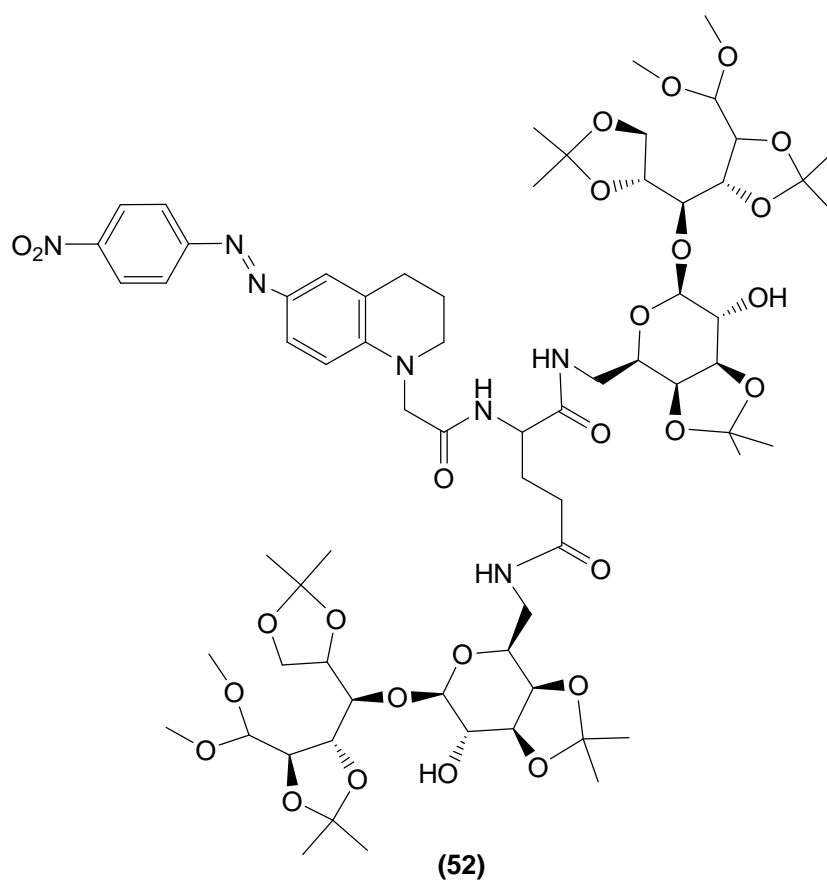
IR: ν_{\max} (KBr) 3368; 2919; 2360; 2344; 1732; 1709; 1664; 1602; 1586; 1514; 1421; 1389; 1337; 1292; 1234; 1178; 1145; 1103; 979; 946; 911; 859; 805; 754; 730; 691; 568; 499 cm⁻¹

MS: m/z (E.S.I.) 937.45 (100%, [M+(M+1)]⁺); 468.46 (53%, [M-1]⁻)

m.p.: 144.2-146.1 °C

Anal. El.: C₁₇H₁₆N₄O₄ Calcolato, N 14.92, C 56.29, H 4.94; trovato, N 14.49, C 56.24, H 4.80.

Sintesi della N5-(((3aR,4S,6R,7S,7aS)-6-((5-(dimetossimetil)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)(2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)metossi)-7-idrossi-2,2-dimetil-tetraidro-3aH-[1,3]diossolo[4,5-c]piran-4-il)metil)-N1-(((3aS,4R,6S,7R,7aR)-6-((5-(dimetossimetil)-2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)(2,2-dimetil-1,3-diossolan-4-il)metossi)-7-idrossi-2,2-dimetil-tetraidro-3aH-[1,3]diossolo[4,5-c]piran-4-il)metil)-2-(2-(7-((E)-(4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2H)-il)acetamido)pentanediammide



Si preparano a temperatura ambiente in parallelo una soluzione in THF (10 ml) del colorante **51** (0.71 g, 1.35 mmol) con lattosioammina protetta (**39**) (1.50 g, 2.97 mmol) più un eccesso di *N*-metilmorfolina (**44**) (0.3 g, 0.33 ml, 2.97 mmol) e l'agente di coupling (DMTMM) (**45**) (0.90 g, 3.24 mmol). Si lascia sotto agitazione per 24 ore.

Si diluisce quindi la miscela di reazione con EtOAc e si effettuano infine 5 lavaggi, rispettivamente con NaHCO₃, HCl 5%, ancora NaHCO₃ e due volte con brine. Si ottengono tramite purificazione su gel di silice (DCM-MeOH 5%) 1.15 g (0.79 mmol) del prodotto voluto come un solido cristallino rosso scuro (resa= 58%).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (2H, d, J =9.00 Hz); 7.92 (2H, d, J =9.01 Hz); 7.74 (1H, dd, J =8.75; 2.23 Hz); 7.68 (1H, s); 6.52 (1H, d, J =8.80 Hz); 4.58-4.48 (2H, m); 4.42-4.32 (3H, m); 4.32-4.22 (4H, m); 4.22-4.08 (4H, m); 4.07-3.95 (10H, m); 3.95-3.83 (5H, m); 3.55-3.39 (20H, m); 3.27-3.12 (1H, m); 3.08-3.00 (1H, m); 2.99-2.87 (2H, m); 2.27-2.00 (6H, m); 1.52-1.22 (36H, m)

UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 477 (19083)

¹³C-NMR: (50 MHz,) δ (ppm): 172.8 (1C); 171.3 (1C); 169.2 (1C); 156.5 (1C); 149.0 (1C); 147.6 (1C); 144.5 (1C); 126.2 (1C); 124.7 (4C); 123.5 (1C); 122.7 (4C); 110.4 (2C); 110.3 (1C); 110.2 (2C); 108.3 (1C); 106.7 (1C); 103.5 (1C); 79.0 (2C); 77.8 (1C); 74.1 (1C); 73.9 (1C); 73.6 (1C); 72.2 (1C); 71.4 (1C); 66.9 (1C); 64.5 (1C); 57.8 (1C); 56.9 (1C); 56.3 (1C); 55.5 (1C); 52.9 (1C); 51.5 (1C); 40.5 (1C); 31.4 (1C); 28.1 (3C); 27.8 (1C); 27.1 (4C); 26.4 (3C); 26.3 (4C); 25.6 (5C); 24.1 (2C); 24.0 (2C); 21.8 (1C)

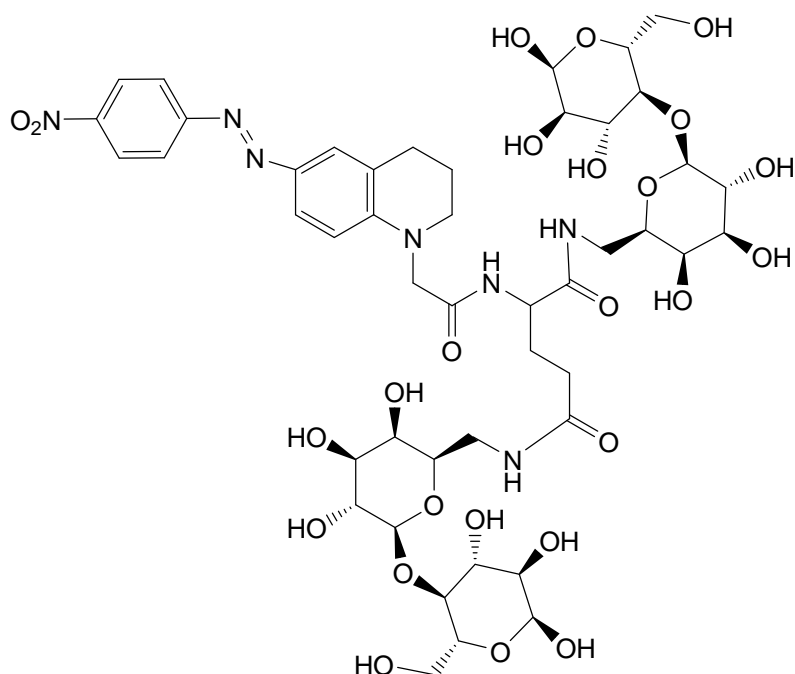
IR: ν_{\max} (KBr) 3420; 2986; 2936; 1669; 1603; 1521; 1457; 1382; 1339; 1313; 1218; 1146; 1104; 1169; 983; 862; 805; 693; 566; 513 cm⁻¹

MS: m/z (E.S.I.) 1471.18 (100%, [M+Na]⁺); 1448.54 (14%, [M+1]⁺)

m.p.: 125.3-128 °C

Anal. El.: C₁₇H₁₆N₄O₄ Calcolato, N 7.30, C 56.38, H 7.29; trovato, N 6.98, C 56.28, H 6.98.

Sintesi della 2-(2-(7-((E)-(4-nitrofenil)diazenil)-3,4-diidrochinolin-1(2H)-il)acetamido)-N1,N5-bis(((2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-triidrossi-6-((2R,3S,4R,5R,6S)-4,5,6-triidrossi-2-(idrossimetil)-tetraidro-2H-piran-3-ilossi)-tetraidro-2H-piran-2-il)metil)pentanediammide



(53)

Ad una soluzione in acetone (4 ml) del prodotto **52** (0.35 g, 0.25 mmol) si aggiunge HCl 12 M (0.08 ml, 1 mmol, in 0.5 ml di acetone), lasciando 48 ore sotto agitazione. Il solido precipitato è quindi filtrato e seccato in stufa. Si ottengono 0.25 g (0.17 mmol) del prodotto voluto come un solido polverulento di colore rosso vivo (resa= 68 %).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.35 (2H, d, J =8.94 Hz); 7.90 (2H, d, J =8.91 Hz); 7.66 (1H, dd, J =8.42; 1.80 Hz); 7.60 (1H, s); 6.66 (1H, d, J =9.02 Hz); 4.90 (1H, t, J =3.66 Hz); 4.57-4.11 (12H, m); 3.81 (1H, d, J =6.81 Hz); 3.76-3.41 (15H, m); 3.38-3.13 (20H, m); 2.86-2.73 (2H,m); 2.21-2.12 (1H, m); 1.94-1.78 (6H, m)

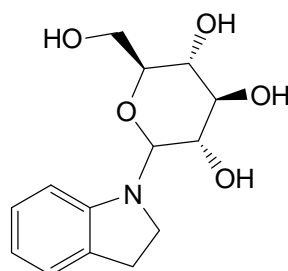
UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 492 (35713)

IR: ν_{\max} (KBr) 3400; 3314; 3056; 2924; 2781; 2369; 2345; 1751; 1724; 1611; 1545; 1512; 1465; 1416; 1399; 1336; 1251; 1196; 1170; 1145; 1104; 1053; 947; 912; 856 cm^{-1}

MS: m/z (E.S.I.) 1138.65 (83%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 1152.72 (37%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (OMe))

m.p.: superiore a 250 °C

Sintesi del (2S,3R,4R,5S)-2-(idrossimetil)-6-(indolin-1-il)-tetraidro-2H-piran-3,4,5-triolo

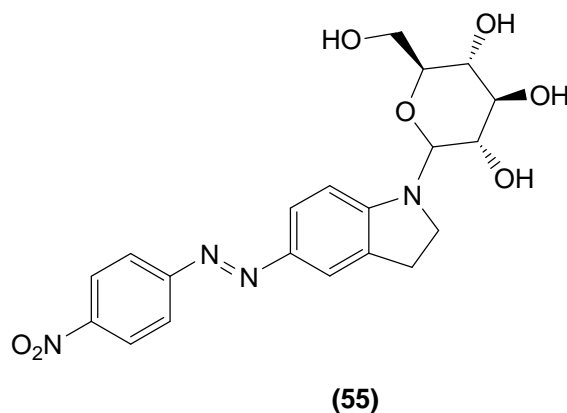


(54)

Si aggiunge D-glucosio (**27**) (0.549 g, 3.05 mmol) ad una soluzione di indolina (**32**) (0.726 g, 0.68 ml, 6.1 mmol) in acqua (3.05 ml) ed etanolo (46.7 ml). Si porta quindi la miscela a riflusso, lasciando sotto agitazione per 48 ore ed aggiungendo acqua (0.6 ml) dopo 18 e 24 ore. Si evapora poi il solvente al rotavapor. Si ottengono, dopo una purificazione su gel di silice (EtOAc-MeOH 90:10 + una goccia di NH₃, aumentando poi al 20% la concentrazione di MeOH), 0.62 g (2.2 mmol) del prodotto voluto come un solido giallo chiaro di consistenza polverulenta (resa= 72 %).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.06-6.90 (2H, m); 6.56 (2H, t, J =7.50 Hz); 4.92 (1H, d, J =5.02 Hz); 4.63 (1H, d, J =8.32 Hz); 4.35 (1H, t, J =5.74 Hz); 3.68-3.34 (6H, m); 3.30-3.23 (2H, m); 3.22-3.03 (2H, m); 2.92-2.85 (2H, m)

Sintesi del (2S,3R,4R,5S,E)-2-(idrossimetil)-6-(5-((4-nitrofenil) diazenil)indolin-1-il)-tetraidro-2H-piran-3,4,5-triolo



a) Preparazione del sale di diazonio

Ad una sospensione di 4-nitroanilina (**33**) (1 mmol, 0.14 g) in HCl 3M (2.9 mmol, 0.12 g, 1.2 ml) raffreddata in bagno di ghiaccio sotto agitazione si aggiunge goccia a goccia una soluzione a sua volta preraffreddata di NaNO₂ (1 mmol, 0.07 g, 0.36 ml). Si lascia sotto agitazione in bagno di ghiaccio per 2 ore, aggiungendo poi goccia a goccia etanolo preraffreddato (5 ml) fino ad ottenere una soluzione omogenea.

b) Diazotazione del composto 54

Si prepara una soluzione del reagente **54** (1 mmol, 0.28 g) in HCl 3M (2.1 mmol, 0.08 g, 0.8 ml) ed etanolo (1 ml) preraffreddato. Si aggiunge la miscela alla soluzione contenente il sale di diazonio e si lascia per 3 ore sotto agitazione in bagno di ghiaccio. Si neutralizza quindi (pH c.ca 6-7) utilizzando quantità stechiometriche di NaOH 10% (5 mmol, 0.2 g, 2 ml), con conseguente precipitazione del prodotto **55**. Quest'ultimo si recupera per filtrazione sotto vuoto lavando con acqua. Si ottengono, tramite purificazione su gel di silice (DCM/MeOH 90:10), 0.28 g (0.65 mmol) del prodotto voluto, come un solido rosso-marrone polverulento (resa= 65 %).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.34 (2H, d, J =9.01 Hz); 7.91 (2H, d, J =9.00 Hz); 7.76 (1H, dd, J =8.48; 1.35 Hz); 7.67 (1H, s); 6.78 (1H, d, J =8.65 Hz); 5.25 (1H, d, J =4.81 Hz); 5.10 (1H, d, J =4.25 Hz); 5.00 (1H, d, J =5.15 Hz); 4.82 (1H, d, J =8.34 Hz); 4.47 (1H, t, J =5.74 Hz); 3.90-3.78 (1H, m); 3.76-3.61 (2H, m); 3.46-3.32 (3H, m); 3.15-3.04 (4H, m)

UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 461 (43641)

¹³C-NMR: (50 MHz,) δ (ppm):

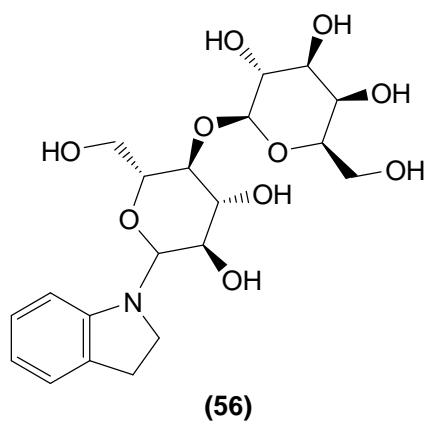
IR: ν_{\max} (KBr) 3412; 2917; 2362; 2344; 1607; 1588; 1513; 1501; 1420; 1391; 1339; 1278; 1171; 1146; 1084; 1022; 893; 857; 807; 754; 724; 691; 614; 578 cm^{-1}

MS: m/z (E.S.I.) 882.92 (100%, $[2M+Na]^+$); 431.45 (59%, $[M+1]^+$); 1312.88 (17%, $[3M+Na]^+$)

m.p.: 164-165,9 °C

Anal. El.: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ Calcolato, N 13.02, C 55.81, H 5.15; trovato, N 12.91, C 55.80, H 5.03

Sintesi del (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2R,3S,4R,5R)-4,5-diidrossi-2-(idrossimetil)-6-(indolin-1-il)-tetraidro-2H-piran-3-ilossi)-6-(idrossimetil)-tetraidro-2H-piran-3,4,5-triolo



Si aggiunge lattosio (**28**) (1.1 g, 3.05 mmol) ad una soluzione di indolina (**32**) (0.726 g, 0.68 ml, 6.1 mmol) in acqua (3.05 ml) ed etanolo (50 ml). Si porta quindi la miscela a riflusso, lasciandola sotto agitazione per 48 ore ed aggiungendo acqua (0.6 ml) dopo 18 e 24 ore. Si evapora poi il solvente al rotavapor. Il solido ottenuto è poi purificato dal lattosio (**28**) non reagito attraverso agitazione in MeOH. Si elimina il lattosio precipitato per filtrazione e si

recupera il prodotto recuperato evaporando il solvente. si effettua quindi una seconda purificazione sul solido per agitazione in DCM, eliminando l'eventuale indolina (**32**) non reagita. L'analisi $^1\text{H-NMR}$ rivela nonostante tutto la presenza di numerose impurezze.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.22-7.11(2H, m); 6.86-6.75 (2H, m); 5.05-4.88 (1H, m); 4.46-4.41 (2H, m); 3.95-3.45 (20H, m); 3.05-2.90 (2H, m)

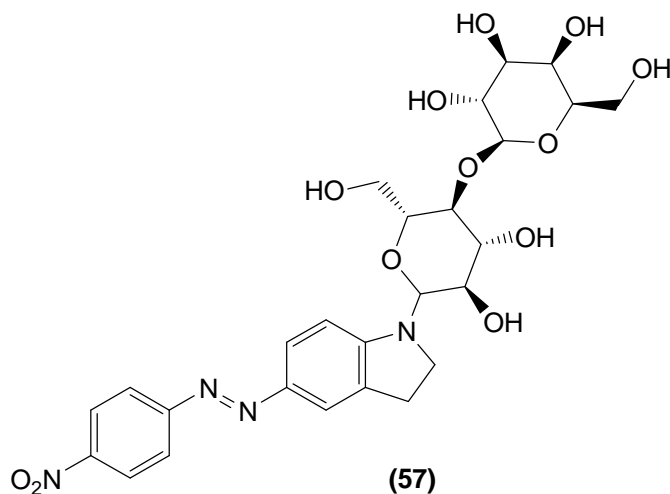
$^{13}\text{C-NMR}$: (50 MHz,) δ (ppm): 151.0 (1C); 129.9 (1C); 127.3 (1C); 124.7 (1C); 118.1 (1C); 107.9 (1C); 104.2 (1C); 92.5 (1C); 85.2 (1C); 81.7 (1C); 80.8 (1C); 76.5 (1C); 76.2 (1C); 75.9 (1C); 73.7 (1C); 71.0 (1C); 68.6 (1C); 60.8 (1C); 45.4 (1C); 28.0 (1C)

IR: ν_{max} (KBr) 3390; 2924; 2360; 1605; 1489; 1461; 1414; 1371; 1327; 1269; 1116; 1082; 1028; 893; 779; 751; 738; 707; 628; 592; 543 cm^{-1}

MS: m/z (E.S.I.) 466.32 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$); 909.16 (70%, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$) 365.28 (13%, $[\text{M}+1]^+$ lattosio)

m.p.: 144-149.5 $^\circ\text{C}$

Sintesi del (2S,3R,4S,5R,6R)-2-((2R,3S,4R,5R)-4,5-diidrossi-2-(idrossimetil)-6-(5-((E)-(4-nitrofenil)diazenil)indolin-1-il)-tetraidro-2H-piran-3-ilossi)-6-(idrossimetil)-tetraidro-2H-piran-3,4,5-triolo



a) Preparazione del sale di diazonio

Ad una sospensione di 4-nitroanilina (**33**) (0.7 mmol, 0.1 g) in HCl 3M (2.3 mmol, 0.08 g, 0.83 ml) raffreddata in bagno di ghiaccio sotto agitazione si aggiunge goccia a goccia una soluzione a sua volta preraffreddata di NaNO₂ (0.7 mmol, 0.05 g, 0.26 ml). Si lascia quindi sotto agitazione in bagno di ghiaccio per 2 ore, aggiungendo poi goccia a goccia etanolo preraffreddato (4 ml) ed aspettando fino ad ottenere una soluzione omogenea.

b) Diazotazione del composto 56

Si prepara una soluzione del reagente **56** (0.7 mmol, 0.31 g) in HCl 3M (1.5 mmol, 0.05 g, 0.5 ml) ed etanolo (0.5 ml) preraffreddato. Si aggiunge la miscela alla soluzione contenente il sale di diazonio, lasciando per 3 ore sotto agitazione in bagno di ghiaccio. Si neutralizza quindi (pH 6-7) utilizzando quantità stechiometriche di NaOH 10% (3.8 mmol, 0.15 g, 1.5 ml), con conseguente precipitazione del prodotto **57**. Si filtra infine sotto vuoto lavando con acqua. Si ottengono tramite purificazione su gel di silice (DCM/MeOH 90:10) 0.1 g (0.17 mmol) del prodotto voluto come un solido polverulento di colore rosso-marrone (resa= 24 %).

¹H-NMR: (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 8.23 (2H, d, J =8.86 Hz); 7.69 (2H, d, J =8.87 Hz); 7.36 (1H, dd, J =8.87; 2.35 Hz); 7.68 (1H, s); 6.61 (1H, d, J =8.96 Hz); 4.21-4.10 (5H, m); 3.79-3.37 (10H, m); 3.24-2.94 (5H, m); 2.83-2.74 (3H, m); 2.49 (2H, s)

¹³C-NMR: (50 MHz,) δ (ppm): 155.8 (1C); 145.7 (1C); 143.0 (1C); 132.5 (1C); 132.0 (1C); 128.4 (2C); 126.5 (2C); 125.4 (4C); 122.9 (1C); 121.6 (3C); 111.0 (1C); 84.3 (1C); 80.7 (1C); 76.9 (1C); 76.0 (1C); 73.7 (1C); 71.0 (1C); 48.6 (1C); 26.6 (1C)

UV: λ_{\max} (nm) (ϵ) (MeOH) 411 (87860)

IR: ν_{\max} (KBr) 3380; 2924; 2849; 2360; 1600; 1584; 1509; 1482; 1425; 1396; 1379; 1332; 1307; 1215; 1163; 1108; 894; 853; 755; 692; 593; 581; 510; 500; 440 cm⁻¹

MS: m/z (E.S.I.) 615.44 (100%, [M+Na]⁺); 1206.91 (80%, [2M+Na]⁺)

m.p.: 171-181.3 °C

5. Bibliografia

1. K. Nassau, *The Physics and Chemistry of Color*, Wiley-Interscience Publication, **1983**, 4
2. K. Nassau, *The Physics and Chemistry of Color*, Wiley-Interscience Publication, **1983**, 3
3. K. Nassau, *The Physics and Chemistry of Color*, Wiley-Interscience Publication, **1983**, 5
4. B. E. Jones, *Cassell's Cyclopaedia of Photography*, The Literature of Photography, **1973**, 126
5. M. Grossmann, *Colori e lessico*, Gunter Narr Verlag, **1988**
6. H. Zollinger, *Color Chemistry*, Wiley-VCH, **1987**, 1
7. H. Zollinger, *Color Chemistry*, Wiley-VCH, **1987**, 4
8. T. Maugard, E. Enaud, P. Choisy, M. D. Legoy, *Phytochemistry*, **2001**, 58, 897-904
9. J. Y. Feng, Z. Q. Liu, *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57, 11041-11046
10. Z.C. Koren, *Dyes in history and archaeology*, 11, 25, **1992**
11. A. S. Travis, *Perkin's Mauve: Ancestor of the Organic Chemical Industry. Technol. Cult.*, **1990**, 31, 51-82
12. G. S. Fraps, *Principles of dyeing*, The Macmillan company, **1926**, 20-28
13. (a) R. Singh, *Synthetic Dyes*, Mittal Publications, **2002**; (b) EIRI Boards, *Technology of Synthetic Dyes, Pigments and Intermediates*, Engineers India Research In, **2005**; (c) A. K. Hunger, *Industrial dyes: chemistry, properties, applications*, Wiley, **2003**
14. *Colour Index*, Society of Dyers & Colourist, **1992**
15. K. Hunger, *Industrial Dyes*, Wiley-VCH, **2003**, 2
16. M. Christie, *Color Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, **2001**, 135-136
17. A. K. Hunger, *Industrial dyes: chemistry, properties, applications*, Wiley, **2003**
18. T. Le Goff, S. Mazlum, S. Wood, *Fuel*, **2009**, 88, 2025-2031
19. H. Zollinger, *Color Chemistry*, Wiley-VCH, **1987**, 13
20. K. Hunger, *Industrial Dyes*, Wiley-VCH, **2003**
21. K. Hunger, *Industrial Dyes*, Wiley-VCH, **2003**
22. H. Zollinger, *Color Chemistry*, Wiley-VCH, **1987**, 14
23. E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley & Sons, **1994**
24. H. Zollinger, *Diazo Chemistry I*, Wiley-VCH, **1994**, 20-21
25. B. Damodaran, J. Litka, L. Malathy, *Synthetic Commun.*, **2003**, 33, 863-870
26. S. Chinnusamy; K. Palaninathan, *J. Polym. Sci., Pol. Chem.*, **2010**, 48, 1565 – 1578
27. A. T. Mubarak, *Spectrochim. Acta A-M*, **2005**, 61, 1163-1170
28. P. Sharma, A. Kumar, M. Sharma, S. Upadhyay, *Indian J. Chem. B*, **2004**, 43, 2653-2660
29. J. Hefner, P. Langer, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2262-2264
30. (a) A. Cee, B. Horakova, A. Lycka, *Dyes and Pigments*, **1988**, 9, 375; (b) G. Ušćumlić, D. Mijin, N. Valentic, V. Vajs, B. Susic, *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 397, 148-153; (c) C. Lubai, C. Xing, G. Kunyu, H. Jiezhen, J. Griffiths, *Dyes and Pigments*, **1986**, 7, 373
31. Hunger, *Industrial Dyes*, Wiley-VCH, **2003**, 19
32. H. Zollinger, *Diazo Chemistry I*, VCH, **1994**, pag. 20-21
33. Hunger, *Industrial Dyes*, Wiley-VCH, **2003**, 29
34. Hunger, *Industrial Dyes*, Wiley-VCH, **2003**, 29
35. J. Cegarra, P. Puente, J. Valdeperas, *Tintura Delle Materie Tessili*, Paravia-Textilia, **1981**
36. (a) J. Isaad, M. Rolla, R. Bianchini, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2748-2764; (b) R. Bianchini, G. Catelani, R. Cecconi, F. D'Andrea, E. Frino, J. Isaad, M. Rolla, *Carbohyd.*

- Res.*, **2008**, 343, 2067-2074 (b) G. Bartalucci, R. Bianchini, G. Catelani, F. D'andrea, L. Guazzelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, n. 4, 588-595
37. (a) S. Biasin, *Tesi Sperimentale di Laurea*, Università degli Studi di Firenze, Cdl in Chimica, **2011**; (b) S. Lamberti, *Tesi Sperimentale di Laurea*, Università degli Studi di Firenze, Cdl in Chimica, **2011**
38. M. Sassatelli, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, n 41, 88-100
39. J. Zhang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, n 19, 4366-4376
40. P.G.M. Wuts, T.W. Greene, **2007**, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 306-318
41. T. Yoshino *et al*, **1986**, *glycoconjugate J.*, 7-14
42. M. F. Ansell, *The Chemistry of Acyl Halides*, Saul Patai, 1972, 35-68
43. (a) M. Kunishima, C. Kawachi, F. Iwasaki, K. Terao, S. Tani, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5327-5330; (b) A. Falchi, G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Taddei, *Synlett*, **2000**, 275-277
44. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro
45. R. Bianchini, *Carbohydr. Res.*, **2012**, 356, 104-109