

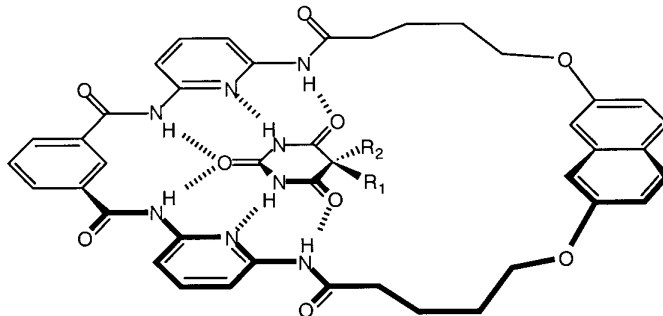
### Recettori per molecole neutre

Il riconoscimento (o binding) di molecole neutre, solitamente organiche, è un “compito” difficile che può avvenire tramite il loro “imprigionamento fisico” sia da parte di un reticolo cristallino (clatrati) o entro la cavità di una specie in soluzione (cavitandi). Le interazioni fra host e guest possono essere molto deboli (interazioni di van der Waals, stacking  $\pi$ - $\pi$ , effetto idrofobico, interazioni a trasferimento di carica) o più forti (legami a idrogeno), ma non comprendono interazioni elettrostatiche o coordinative (di solito), per cui il binding può essere più debole che per specie cariche. Inoltre, a causa delle dimensioni solitamente più grandi dei guest neutri rispetto ai cationi, ma anche rispetto ai più semplici anioni molecolari, è stata fatta una grande varietà di recettori diversi per molecole neutre.

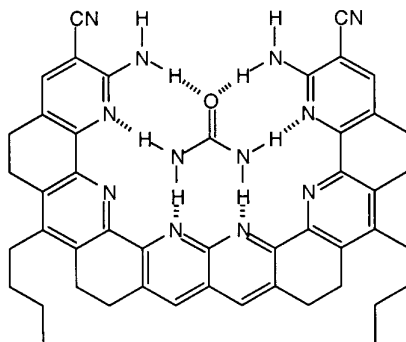
Affinchè un host possa complessare in soluzione una molecola guest neutra, esso deve possedere una cavità intrinseca permanente, oppure organizzare o auto-assemblare in soluzione una serie di componenti che ne generino una.

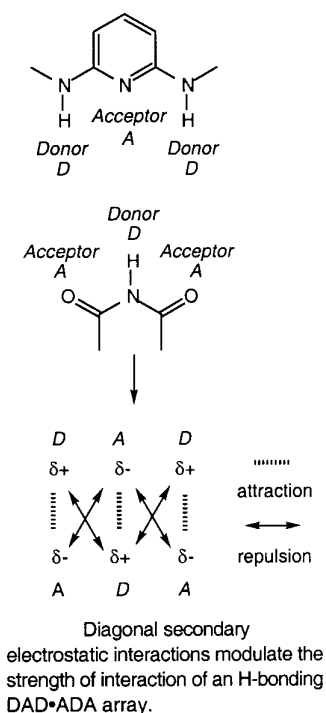
### Recettori che formano legami a idrogeno

Un recettore ben progettato di questo tipo deve possedere gruppi in grado di dare legami a idrogeno che siano complementari a quelli della molecola che si vuole ospitare. Questi gruppi devono essere preorganizzati e inclusi in una struttura abbastanza rigida, così che interagiscano con la molecola ospite anziché “collassare” l’uno sull’altro. Non solo i legami a idrogeno sono altamente direzionali, da cui la loro vantaggiosa inclusione in sistemi supramolecolari, ma molti potenziali guests biologicamente importanti hanno numerosi siti per dare legami a idrogeno. Ad esempio il recettore riportato in figura è in grado di formare sei legami a idrogeno con un barbiturato in solventi non competitivi tipo cloroformio. La costante di associazione dipende molto dalla esatta struttura del guest; ad esempio, mentre quello in figura ha una  $K$  di binding di  $250.000\text{ M}^{-1}$ , l’analogo guest senza i due carbonili adiacenti ai gruppi R (che può formare quindi solo 4 anziché 6 legami a idrogeno) ha una costante molto più piccola ( $400\text{ M}^{-1}$ ).

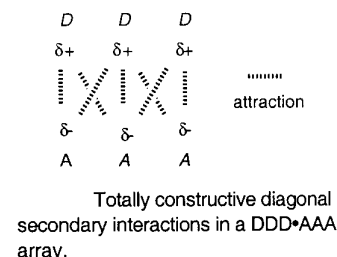


Il recettore nella figura successiva è in grado di fornire tutti i possibili legami a idrogeno con l’urea; è altamente preorganizzato e rigido, essendo basato su un sistema di anelli aromatici coniugati. Il complesso con l’urea è così forte da sopravvivere addirittura in un solvente competitore come il dmsa a caldo (il dmsa è un eccellente accettore di legami a idrogeno).

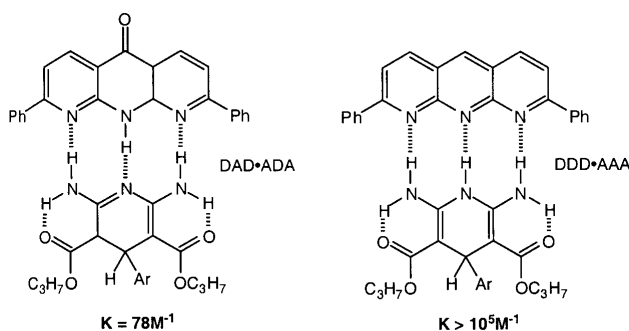




Nel design di sistemi basati su legami a idrogeno bisogna tenere anche presente che questi legami, essendo formati tra un atomo di idrogeno elettropositivo ed un eteroatomo elettronegativo, hanno un considerevole carattere elettrostatico. Questo significa che le interazioni diagonali in un insieme di legami a idrogeno (interazioni elettrostatiche secondarie) sono anche importanti nel determinare la forza complessiva dei legami. In sistemi di legami a idrogeno multipli, centri con la stessa carica si respingono diagonalmente, indebolendo il binding; questo succede ad esempio con le triadi complementari Donatore-Acettore-Donatore (DAD) e Accettore-Donatore-Acettore (ADA) (figura). Queste interazioni secondarie però possono anche essere di tipo costruttivo, con donatori e accettori organizzati in modo che tutte le interazioni siano attrattive, come per le triadi complementari DDD-AAA (figura). Secondo i calcoli le interazioni diagonali secondarie contribuiscono per circa un terzo della forza dei legami a idrogeno (multipli) primari.

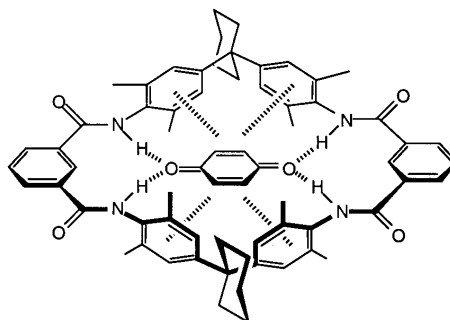


L'importanza di queste interazioni secondarie è ben illustrata nei due addotti riportati in figura i quali, sebbene posseggano entrambi tre legami a idrogeno, hanno costanti di formazione molto diverse. Il sistema DAD-ADA contiene solo interazioni secondarie distruttive, ed è quindi piuttosto debole, mentre il sistema DDD-AAA ha solo interazioni secondarie costruttive ed è quindi favorito.



Sono stati progettati e costruiti anche recettori chirali basati sui legami a idrogeno per il riconoscimento di molecole biologiche chirali.

Vi sono poi numerosi esempi di host che sfruttano anche altre **interazioni cooperative**; i legami a idrogeno forniscono organizzazione e selettività, e la loro forza è aumentata da altre interazioni, tipo effetto idrofobico e stacking  $\pi$ - $\pi$ . Un esempio di questo tipo è mostrato in figura; il benzochinone è coordinato dal recettore tramite legami a idrogeno rafforzati dalle interazioni  $\pi$ - $\pi$ ; da notare che queste ultime agiscono in modo cooperativo con i legami a idrogeno, in quanto contribuiscono a polarizzare il guest, alterando le sue proprietà elettroniche.



Receptor for benzochinone which alters the electronic properties of the guest.

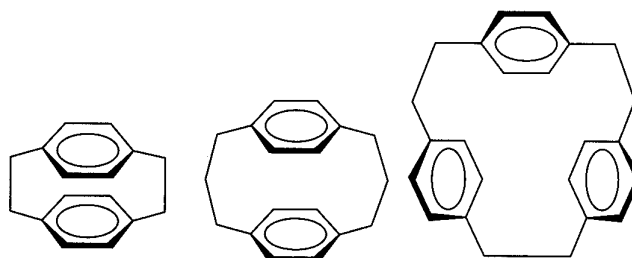
I recettori descritti finora operano in solventi non competitivi (tipo cloroformio), ma lo scopo finale è ovviamente quello di legare guest biologicamente importanti in solventi competitivi tipo l'acqua. In generale il binding di molecole organiche neutre e poco polari in solventi non polari da parte della maggior parte dei cavitandi che non usino legami a idrogeno è piuttosto debole, perché le deboli interazioni host/guest non danno un significativo guadagno entalpico nell'interazione, piuttosto c'è un imprigionamento sterico. Al contrario, si osservano spesso complessi di inclusione allo stato solido (clatrati) perché rendono l'impaccamento più efficiente. In solventi polari invece, e soprattutto in acqua, il binding di guest organici è enormemente favorito a causa dell'effetto idrofobico.

### Riconoscimento in acqua: effetto idrofobico

Forse il modo più ovvio per sfruttare l'effetto idrofobico è quello di costruire un macrociclo solubile in acqua e che abbia pareti idrofobiche, con una cavità abbastanza grande da poter incapsulare guest idrofobici.

Come già detto molecole host che posseggano una cavità intrinseca, sia in soluzione che allo stato solido, sono detti cavitandi e sono in pratica dei contenitori molecolari con una superficie concava. La cavità è generalmente aperta da una parte. Molecole che posseggano una curvatura intrinseca (e che siano accessibili tramite sintesi ragionevolmente semplici) sono piuttosto rare. Oltre a recettori intrinsecamente curvi, c'è una vasta classe di composti che usano anelli aromatici connessi in cicli a formare le pareti dell'host, i cosiddetti **ciclofani**.

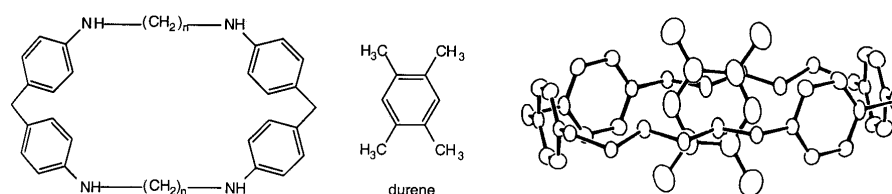
Un ciclofano è una molecola ciclica che possiede almeno un anello aromatico legato da ponti alifatici. Anche i calixareni rientrano in questa ampia classe di composti. Per poter chiudere il macrociclo i ciclofani devono in qualche modo curvarsi; la curvatura può essere introdotta o da componenti intrinsecamente curvi o, più semplicemente, da componenti flessibili. Per poter coordinare un guest nel ciclofano tramite interazioni idrofobiche saranno particolarmente interessanti ciclofani che abbiano pareti aromatiche parallele che creino una cavità ben definita.



[2.2]Paracyclophane [3.3]Paracyclophane [2.2.2]Paracyclophane

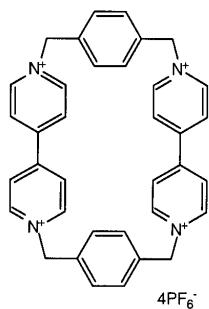
Per la nomenclatura dei ciclofani con connessioni alifatiche flessibili, si indica fra parentesi quadre il numero di C alifatici nel ponte e anche la posizione della sostituzione nell'anello aromatico (e.g. *para*).

Il primo esempio di inclusione nella cavità di un ciclofano risale al 1980 ed è riportato in figura; questo ciclofano è solubile in acqua a pH molto acido in quanto i quattro gruppi aminici sono protonati; in queste condizioni, come mostrato chiaramente tramite NMR, include nella cavità substrati aromatici tipo il durene, di cui è riportata anche la struttura ai raggi X dell'addotto (un analogo aciclico non mostra invece alcun tipo di riconoscimento molecolare).



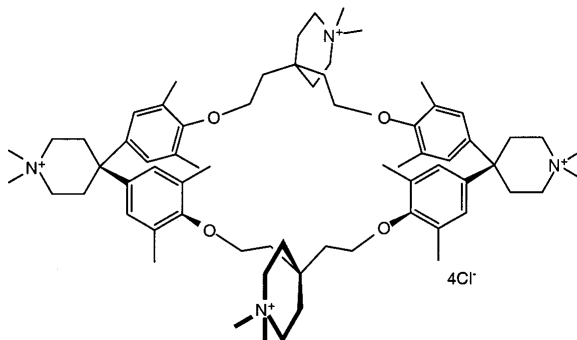
I guest aromatici vengono coordinati essenzialmente tramite interazioni di stacking  $\pi$  e per effetto idrofobico; le molecole organiche aromatiche sono naturalmente insolubili in acqua e tendono a "rifugiarsi" nella cavità idrofobica del ciclofano, se questa è stericamente accessibile.

Si osservano spesso anche fenomeni di aggregazione dei ciclofani in acqua, al crescere della concentrazione; dal momento che essi possiedono ampie superfici lipofile, al di sopra di una certa concentrazione limite si aggregano per fare delle specie di micelle.



Come vedremo in seguito, si è fatto largo uso di un particolare ciclofano carico, il **paraquat**, per formare addotti tramite interazioni di stacking a trasferimento di carica. La cavità di questo recettore è stretta e piatta, adatta all'incorporazione di guest aromatici piatti.

I due esempi di ciclofani mostrati sono resi solubili in acqua dalla presenza di gruppi carichi nelle pareti della cavità del ciclofano stesso. Questi gruppi idrofili tuttavia riducono il grado di stabilizzazione idrofobica che si ha quando si coordina il guest. Se le cariche necessarie alla solubilizzazione del ciclofano sono tenute all'esterno del macrociclo, esse non interferiscono né con la forza né con la selettività del binding. Un esempio di ciclofano con cariche esterne è mostrato in figura.

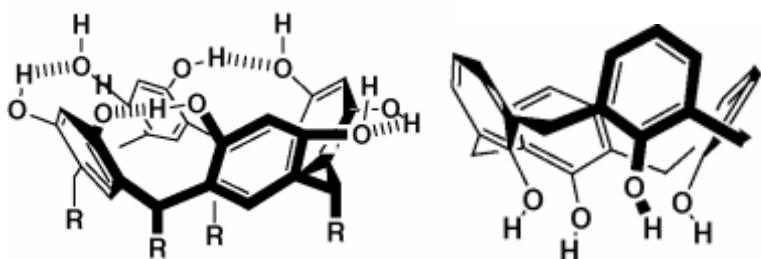


Receptor with charge solubilisation outside the macrocyclic cavity.

Questo recettore è in grado di solubilizzare o estrarre idrocarburi aromatici policiclici in soluzione acquosa con costanti di affinità elevate.

Se invece dell'acqua si usano solventi apolari, allora per avere un binding efficace non bastano più le interazioni  $\pi$ - $\pi$  perché viene a mancare l'effetto idrofobico. Bisogna allora introdurre ulteriori interazioni fra host e guest, e generalmente si sfruttano legami a idrogeno.

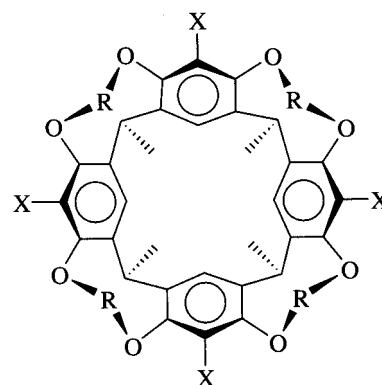
Abbiamo già introdotto i calixareni come host per cationi. Una classe di composti simili è quella dei **Resorcinareni** (o calix-resorcinareni) che vengono ottenuti per condensazione di resorcinolo (3-idrossifenolo) con aldeidi (solitamente non con formaldeide). Anche i resorcinareni, come i calixareni, nella conformazione più stabile hanno una forma a "scodella", stabilizzata da legami a idrogeno intramolecolari dei gruppi idrossile nell'upper rim (figura a sinistra).



Nei [4]resorcinareni questa cavità è più larga e meno profonda di quella dei corrispondenti [4]calixareni (figura a destra). In genere poi i resorcinareni sono anche conformazionalmente più mobili dei

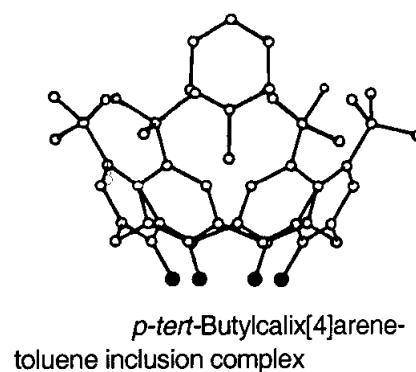
calixareni; tuttavia è relativamente facile bloccare la conformazione a cono tramite funzionalizzazione dei gruppi idrossile di anelli adiacenti che vengono uniti fra di loro (figura a destra).

Quindi **Calixareni** e **Resorcinareni** possiedono, nel loro conformero più stabile, una naturale conformazione a coppa, che è sostanzialmente una cavità idrofobica con pareti aromatiche. Abbiamo visto già che i calixareni possono essere dei recettori per cationi, ma vi sono molti esempi di inclusione nella cavità di molecole neutre per formare addotti 1:1, in genere stabilizzati da una serie di deboli interazioni del tipo  $\text{CH}\cdots\pi$ , assimilabili a dei



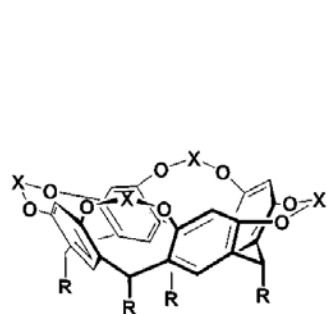
deboli legami a idrogeno. Ad esempio il *p*-terbutilcalix[4]arene può coordinare piccoli guest neutri, come il toluene, sia in soluzione che allo stato solido (figura). Tuttavia non c'è molta evidenza sperimentale di una complessazione significativa dei calixareni con la maggior parte delle molecole neutre in solventi non acquosi (ad esempio in cloroformio la costante di associazione del toluene nel *p*-terbutilcalix[4]arene è solo  $1.1 \text{ M}^{-1}$ ). Invece in soluzione acquosa i calixareni solubili possono legarsi molto più fortemente a guest organici per via dell'effetto idrofobico. In genere si opera la solfonazione del bordo superiore introducendo così gruppi  $\text{SO}_3^-\text{Na}^+$  che rendono i calixareni solubili in acqua.

Sebbene calixareni e resorcinareni originali non abbiano grandi affinità per il binding di molecole organiche in generale, la loro capacità di legame può venire aumentata "elaborando" la cavità.

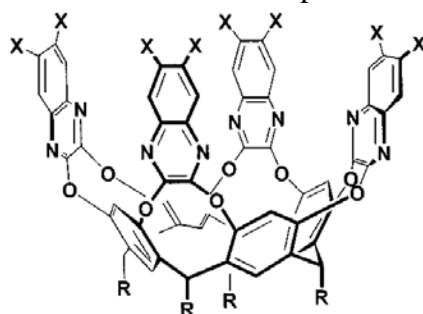


### Cavitandi e cavitandi funzionali derivati da resorcinareni

Come già detto, i resorcinareni sono dei tetrameri ciclici ottenuti in buone rese per condensazione di resorcinolo e varie aldeidi. Essi definiscono delle superfici concave che sono troppo poco profonde



2 R = Alkyl, Ar;  
X =  $(\text{CH}_2)_n$ , SiAlk<sub>2</sub>



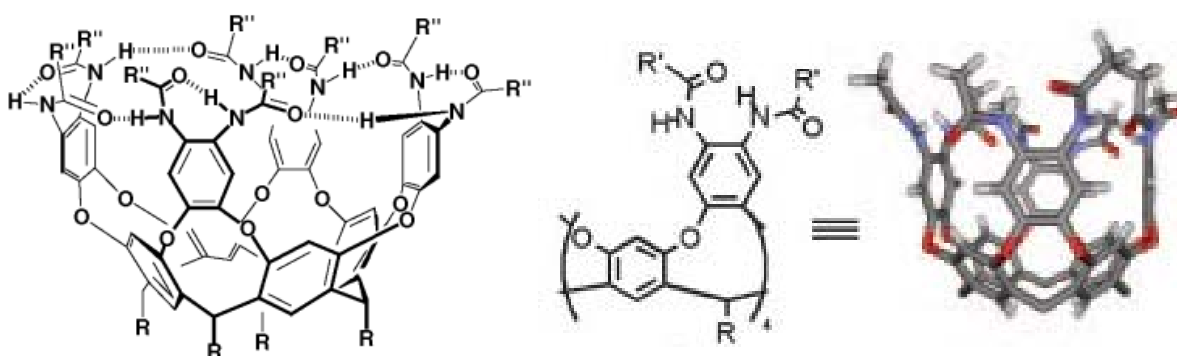
3 R = Alkyl;  
X = H, CH<sub>3</sub>, Hlg

per avvolgere altre molecole (figura). Tuttavia, modificando chimicamente gli ossigeni fenolici per rendere la cavità più profonda, è stato possibile utilizzare i resorcinareni quale punto di partenza per una serie di cavitandi con una chimica molto ricca. Un esempio di resorcinarene più profondo è riportato in figura. La sintesi di cavità più profonde

(aumentando l'altezza delle pareti come in figura) ha il duplice effetto di aumentare il grado di protezione del guest dal solvente e spesso aumenta anche la rigidità dell'host, aumentando il grado di preorganizzazione ed evitando che la cavità possa collassare su se stessa. Questi composti, che definiscono una cavità naturale, vengono genericamente definiti **Cavitandi**.

In esempi successivi, riportati in particolare dai gruppi di Atwood e di Rebek, il bordo superiore dei resorcinareni è stato allungato con gruppi in grado di dare un insieme di legami a idrogeno intramolecolari che rinforzino la forma a vaso del cavitando.

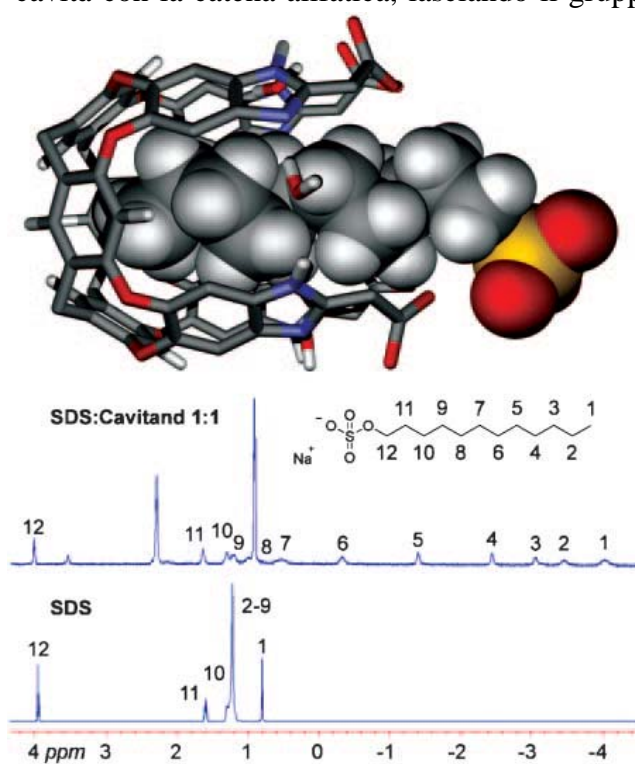
Un esempio è riportato nelle due figure dello stesso resorcinarene modificato.



L'interno di questo cavitando è composto da atomi ibridizzati  $sp^2$ , con legami  $\pi$  che ricoprono la superficie, e può essere pensato come una cavità avvolgente ricoperta da un sottile strato di carica negativa. La parte terminale della cavità, quella chiusa e formata dagli anelli aromatici di

resorcinarene, offre poco spazio per molecole di guest; al contrario, la regione più larga della cavità è formata da quattro molecole di benzene con geometria ben definita (il “solvente”) che definiscono le pareti di una scatola. Quindi nei cavitandi il *solvente* è *strutturato*, cioè è costituito dalle pareti stesse della cavità. Più in alto, sul bordo superiore della cavità a vaso, l’insieme di 8 gruppi amidici secondari fornisce sia gruppi donatori che accettori di legami a idrogeno.

Quindi complessivamente l’ambiente della cavità è polare, e non-simmetrico dal punto di vista elettrico e magnetico. L’inclusione di molecole guest può essere adeguatamente seguita tramite spettroscopia NMR, che dà informazioni dal punto di vista magnetico sull’ambiente interno. Atomi di idrogeno vicini alla parte chiusa della cavità risentono dell’effetto di schermo degli 8 gruppi aromatici che li circondano e le loro risonanze subiscono notevoli spostamenti verso campi alti, con valori di  $\Delta\delta$  fino a -5 ppm. Tipicamente, le risonanze di protoni alifatici vengono spostate a -2/-3 ppm, dove sono facilmente identificabili (e integrabili). Lo schermo anisotropico diminuisce gradualmente e poi scompare sopra il bordo superiore del cavitando. Un bell’esempio è dato dal prodotto di inclusione dell’SDS (sodio dodecil-solfato), mostrato in figura. L’SDS si infila nella cavità con la catena alifatica, lasciando il gruppo carico all’esterno. In base agli shift a campi alti



osservati nello spettro NMR (si osserva la risoluzione di tutti gli 11 metileni), almeno 8 atomi di carbonio del dodecile sono all’interno del cavitando, nella sua regione di schermo, e questo può avvenire solo se la catena alchilica assume una conformazione elicoidale, a molla. In questa conformazione, inaspettata, la catena alchilica è in grado di riempire al meglio lo spazio interno del cavitando e favorisce la formazione di contatti  $\text{CH}\cdots\pi$  con le pareti, sebbene ogni interazione intra-catena di tipo gauche costi (in soluzione) circa 0.5 kcal/mole.

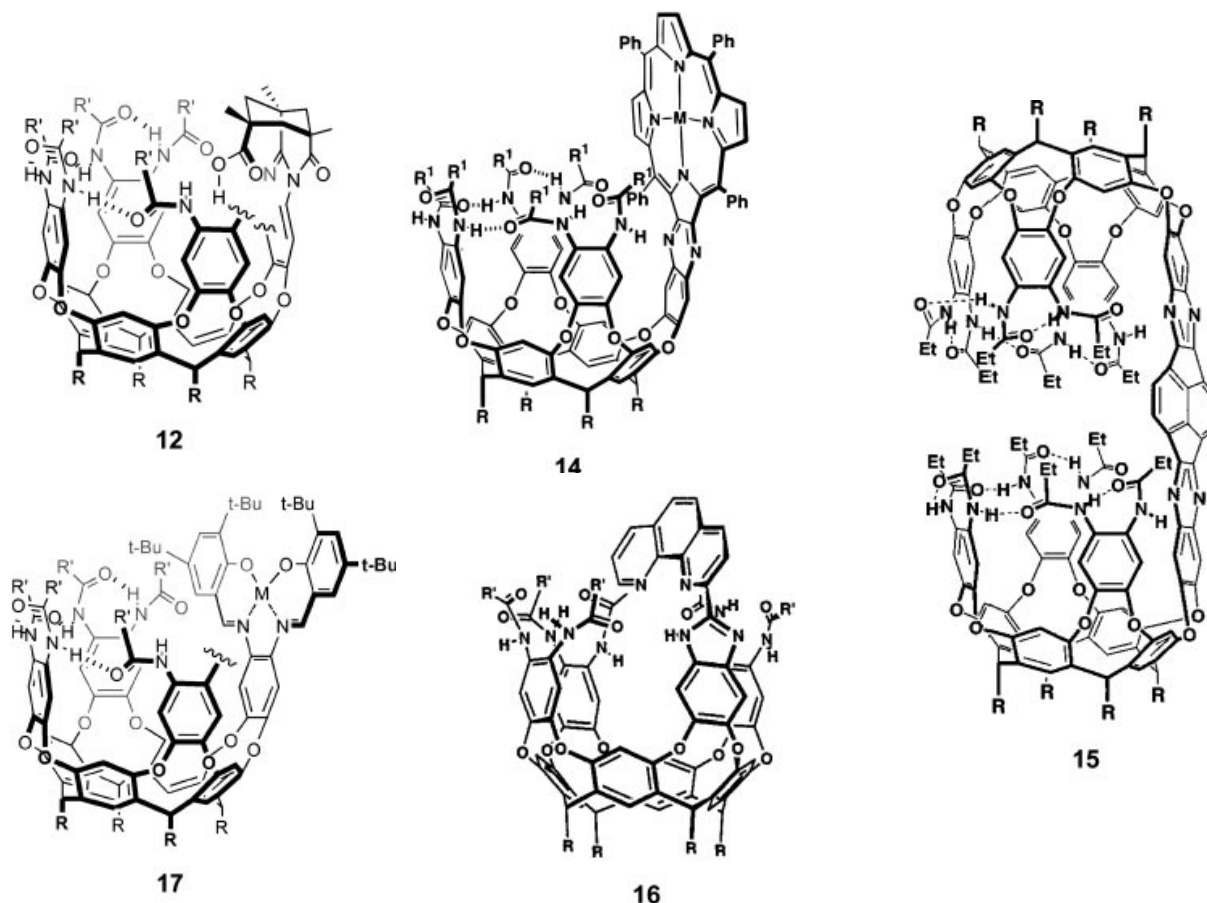
Altre molecole che hanno una ottima complementarità di forma con questi cavitandi sono gli adamantani sostituiti; in questo caso, seppure le costanti di binding siano piuttosto piccole (le interazioni sono sempre deboli, del tipo  $\text{CH}\cdots\pi$ ), si è osservato tramite spettroscopia NMR che la velocità di scambio della molecola guest è lenta (si osservano risonanze separate per il guest dentro e fuori della cavità), il che implica

che la barriera energetica per il processo di scambio sia superiore a 15 kcal/mole. In genere lo scambio del guest dentro/fuori, cioè il processo di complessazione e decomplessazione, è tanto più lento quanto più l’host è rigido, poco deformabile. In generale, il fatto che un protone implicato in un processo di scambio fra due intorni magnetici diversi generi due risonanze distinte dipende dalla velocità del processo di scambio a una certa temperatura, dalla differenza di chemical shift  $\Delta\delta$  in condizioni di scambio lento e dalla frequenza dello spettrometro. Tuttavia si può affermare che se la barriera energetica al processo di scambio è  $<10$  kcal/mole i due segnali coalescono, mentre per barriere  $>15$  kcal/mole si osservano segnali separati, cioè si è in condizioni di scambio lento sulla scala dei tempi NMR.

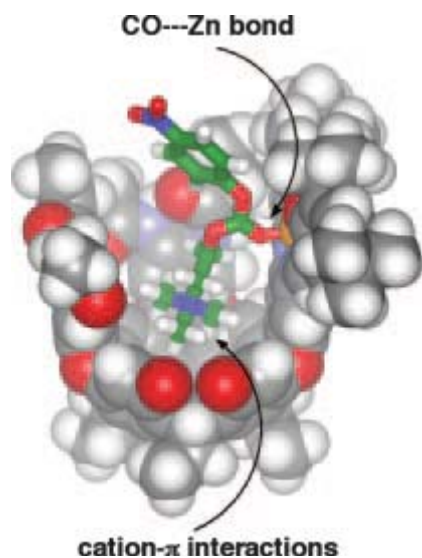
Le interazioni  $\text{CH}\cdots\pi$  sono molto deboli, ma possono essere amplificate aumentando la carica positiva sui protoni del guest. In particolare, guest come ioni alchil-ammonio sono in grado di dare interazioni catione $\cdots\pi$ , decisamente più forti. Il gruppo trimetilammonio ha dimostrato di possedere forma e dimensioni ottimali per inserirsi nel cavitando con il frammento positivo, con costanti di associazione dell’ordine di  $10^3$ - $10^4$  (cioè 4-5 kcal/mole) in solventi organici.



Sono poi stati preparati numerosi **cavitàndi funzionali**, cioè composti macrociclici che definiscono un cavità chiusa ad un estremità (cavitàndi) e funzionalizzata all'altra estremità. Una serie di tali composti, ottenuti per funzionalizzazione selettiva di resorcinareni al bordo superiore, è illustrata in figura. Come si vede vi sono cavitàndi con gruppi carbossilici rivolti verso l'interno (**12**), cavitàndi funzionalizzati con una porfirina (**14**), con una fenantrolina (**16**), con un gruppo salen (**17**) e anche bis-cavitàndi (**15**).



La mono-funzionalizzazione del bordo superiore del cavitàndi può servire ad introdurre ulteriori siti di legame per le molecole di guest. Ad esempio il metallo nella porfirina può coordinare assialmente un gruppo appartenente al guest; così il cavitàndi **14** si è dimostrato un ottimo host per adamantani sostituiti con gruppi piridinici: la porzione di cavitàndi ha una buona affinità per il gruppo adamantano e la metalloporfirina offre un ottimo sito di coordinazione (assiale) per un gruppo piridinico legato all'adamantano. Questo è quindi un esempio di recettore a cascata. Similmente possono funzionare i cavitàndi mono-funzionalizzati con il chelante salen o con la fenantrolina, i quali coordinano uno ione Zn(II) che diventa un sito di ulteriore coordinazione per opportuni guest funzionalizzati (e.g. con gruppi carbossilici). La differenza fra questi tre cavitàndi funzionalizzati sta nella distanza fra la cavità ed il secondo sito di legame, cioè il metallo nel chelante sul bordo esterno.

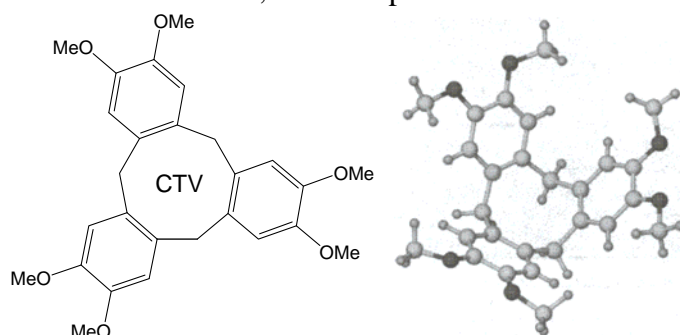


Quando vi siano dei gruppi funzionali diretti verso l'interno della cavità, questi possono interagire chimicamente con le molecole ospitate. Ci si deve aspettare che la reattività di una molecola all'interno di un cavitàndi sia diversa da quella nel bulk del solvente; nel cavitàndi le pareti stesse della cavità sono il solvente. Sono anche stati fatti tentativi di sfruttare i cavitàndi

per **reazioni catalitiche**. Ad esempio il cavitando **17** mono-funzionalizzato con il salen zincato è stato utilizzato per accelerare l'idrolisi della *p*-nitrofenil colina carbonato (PNPCC; colina =  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{X}^-$ ): la cavità  $\pi$ -elettron ricca interagisce col gruppo ammonio quaternario e blocca la molecola di PNPCC, mentre la coordinazione del gruppo carbonato allo zinco fornisce ulteriore energia di binding ed attiva il gruppo verso un attacco nucleofilo da parte dell'acqua. Il modello in figura mostra quale dovrebbe essere la disposizione della PNPCC all'interno del cavitando funzionalizzato. In presenza di una quantità stechiometrica di cavitando, si è osservata una modesta accelerazione di circa 50 volte della velocità di idrolisi.

### Ciclotriveratrilene e cavitandi da esso derivati

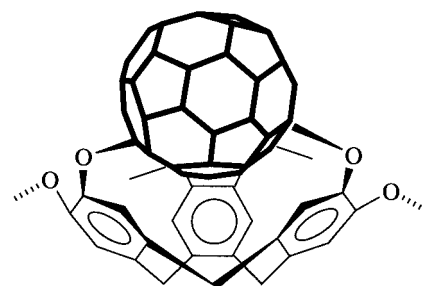
Il ciclotriveratrilene (CTV) è una molecola che possiede spontaneamente una forma concava, come una scodella poco profonda, ed è quindi interessante sia come potenziale host (è un cavitando naturale) che per la costruzione di sistemi più elaborati. La causa della forma del CTV risiede nella preferenza conformazionale dell'anello centrale a 9 atomi (derivato dal ciclo-nonatriene) per una conformazione che costringe i tre anelli aromatici a puntare nella stessa direzione. La figura riporta la formula del CTV, ottenuto per condensazione del veratrolo (1,2-dimetossibenzene) e formaldeide



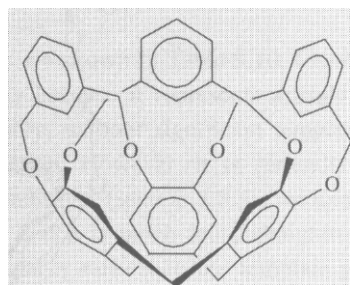
in ambiente acquoso acido, e la sua struttura ai raggi X che ne evidenzia la forma concava.

Il CTV forma alcuni composti di inclusione allo stato solido (clatrati) con piccole molecole neutre (molto spesso, tuttavia, allo stato solido il CTV tende a cristallizzare impilandosi in colonne, come delle pile di bicchieri uno dentro l'altro). In particolare la

cavità naturale del CTV ha una buona complementarità, sia sterica che elettronica, con il fullerene,  $\text{C}_{60}$ : il raggio di curvatura della cavità del CTV è simile a quello del fullerene e gli anelli aromatici del CTV sono elettrone-ricchi per via dei gruppi metosso, mentre il  $\text{C}_{60}$  è elettrone-deficiente per cui si forma un addotto di tipo charge-transfer. L'inclusione del  $\text{C}_{60}$  nella cavità del CTV avviene, oltre che allo stato solido (figura) anche in alcuni solventi non acquosi. Tuttavia, a parte il caso del fullerene, in generale il ciclotriveratrilene non si dimostra un buon recettore per molecole neutre in soluzione, principalmente a causa del fatto



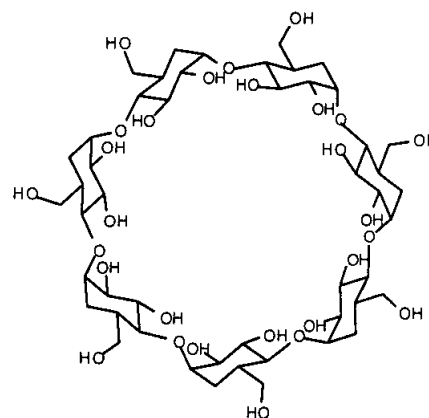
che la cavità è poco profonda e larga. Quindi non riesce a fornire un consistente "rifugio" per molecole organiche in solventi polari (effetto idrofobico). Inoltre, gli anelli aromatici sono in grado di dare soltanto deboli interazioni di stacking  $\pi$  o  $\text{CH}-\pi$  con gli eventuali guest. Per migliorare la capacità complessante del CTV in soluzione, cioè per dare migliori interazioni host-guest, sono state fatte delle elaborazioni



della cavità CTV (in particolare dal gruppo di Cram) ottenendo numerosi **cavitandi**. Un esempio è quello riportato in figura, che possiede una cavità permanente più profonda del CTV.

### Ciclodestrine

Le ciclodestrine sono degli oligosaccaridi ciclici, composte solitamente da 6 a 8 unità D-glucopiranosidiche legate

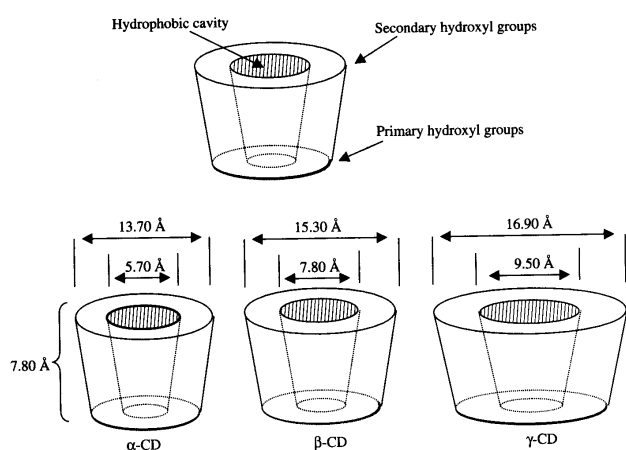


$\beta$ -Cyclodextrin.



tramite legami 1,4-glicosidici. Si ottengono per opportuna degradazione enzimatica dell'amido, che porta ad oligomeri sia lineari che ciclici. I tre membri più importanti della famiglia sono quelli composti da 6, 7 e 8 unità, detti rispettivamente  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -ciclodestrina.

La forma delle ciclodestrine è a tronco-di-cono (figura); la parte terminale più stretta, detta faccia primaria, contiene i gruppi idrossilici primari, mentre la più larga faccia secondaria contiene i gruppi  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . I cicli D-glucopiranosidici sono collegati fianco-a-fianco, con le facce tutte rivolte all'interno, verso una cavità idrofobica (in realtà è non-polare) le cui dimensioni dipendono dal tipo di ciclodestrina. Questa cavità, unita alla solubilità in acqua data dai gruppi OH, impartisce alle ciclodestrine le proprietà complessanti in soluzione acquosa. La solubilità in acqua varia in modo



anomalo ed è significativamente più bassa per la  $\beta$  (18.5 g/L) che per la  $\alpha$  (145 g/L) e  $\gamma$ -CD (232 g/L).

Solitamente l'interazione di una ciclodestrina in acqua con una molecola apolare porta alla formazione di addotti di inclusione molecolare tipo 1:1 in cui il guest è incluso nella cavità della CD. L'inclusione è indotta da parecchi contributi, e in particolare: 1) compatibilità sterica (*size fit*); 2) rilascio di  $\text{H}_2\text{O}$  ad "alta energia" contenuta nella cavità idrofobica; 3) interazioni di van der Waals; 4) interazioni dipolo-dipolo, di trasferimento di carica,

elettrostatiche e legami a idrogeno (a seconda del guest).

Il *size fit* non è un criterio molto rigido, in quanto le CD hanno una certa flessibilità; comunque le dimensioni del guest che può essere incluso aumentano al crescere delle dimensioni della CD. Il rilascio di acqua contenuta nella cavità, e quindi ad alta energia perché in situazione di interazioni sfavorevoli (*effetto idrofobico*), è vantaggiosa sia dal punto di vista entalpico (le molecole rilasciate danno migliori interazioni con l'acqua di bulk che con le pareti della cavità) che entropico.

Oltre che dagli effetti di fit sterico e solvatazione/desolvatazione i complessi con le CD sono spesso stabilizzati da ulteriori interazioni entalpicamente favorite fra guest e pareti della CD, come ad esempio legami a idrogeno con i gruppi OH.

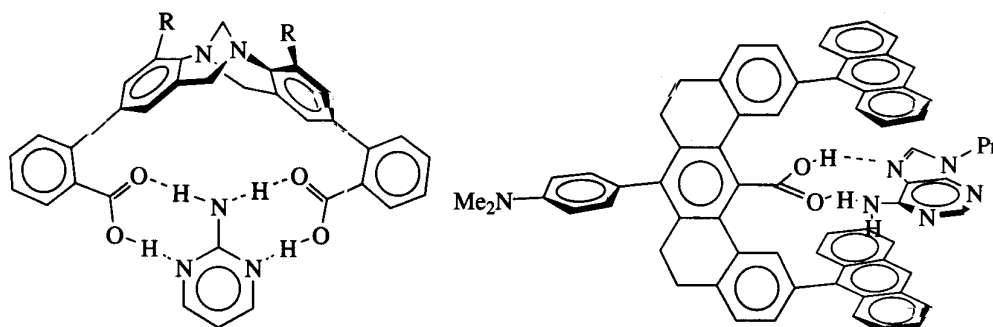
Allo stato solido, dove gli effetti di repulsione idrofobica fra solvente ( $\text{H}_2\text{O}$ ) e guest vengono a mancare, se non ci sono sufficienti forze attrattive tra guest e CD è possibile che la driving force per la complessazione diventi troppo debole e che non si osservino i complessi di inclusione che invece si osservano in soluzione acquosa tramite NMR o dicroismo circolare. D'altra parte, anche in assenza di forze attrattive, è possibile che allo stato solido si formino dei prodotti di inclusione per migliorare il packing e ridurre i moti nel reticolo cristallino.

Infine, i gruppi idrossilici si prestano bene per la derivatizzazione e funzionalizzazione della cavità delle CD e vi sono in letteratura molti esempi in questo senso.

Le ciclodestrine hanno applicazioni industriali soprattutto nel settore degli alimenti, ma anche nella cosmetica e farmaceutica, di solito per il rilascio controllato o come "contenitori e trasportatori" di composti. Hanno il vantaggio di essere non tossiche in un'ampia gamma di dosaggi ed hanno una elevata resistenza termica durante la preparazione dei cibi. La complessazione da parte di ciclodestrine di oli essenziali ed aromi molto costosi, quali mela, agrumi, cannella, aglio, menta e timo riduce drasticamente la quantità che bisogna aggiungere ai cibi per raggiungere la gradazione di aroma necessaria. La complessazione nelle ciclodestrine rende questi aromi molto più resistenti nei confronti di ossidazione, degradazione fotochimica, decomposizione termica o perdita per sublimazione. Inoltre le CD conferiscono anche una maggiore facilità nel maneggiare e pesare questi additivi (polvere secca rispetto a olii volatili)

## Pinze molecolari

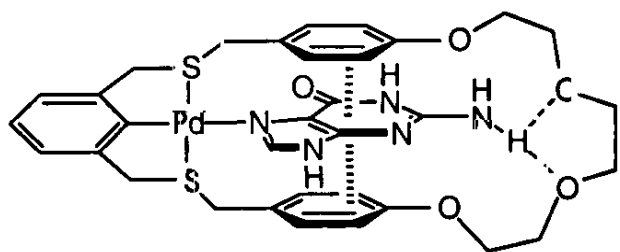
Le cosiddette pinze molecolari (molecular tweezer) sono un tipo semplice di recettore in cui due



funzionalità in grado di legare il guest sono posizionate, in modo più o meno pre-organizzato, da entrambi i lati del proposto sito di legame, in modo da

“pinzare” la molecola guest. In genere si usano anelli aromatici come spaziatori per tenere le due parti della pinza in posizione. Due esempi, uno dei quali impiega contemporaneamente più tipi di interazioni per la complessazione, sono riportati in figura.

Un altro esempio di pinza molecolare è riportato nella figura sotto. Questo recettore sfrutta anche la



formazione di legami di coordinazione con la molecola guest. Esso è in grado di estrarre nucleobasi dallo stato solido in soluzione di acetone, e fornisce un elegante esempio dell'uso della chimica di coordinazione nel binding di un substrato neutro. La guanina è legata tramite la formazione di tre interazioni intermolecolari: a) coordinazione dell'atomo di azoto al Pd, b) legami a idrogeno tra i

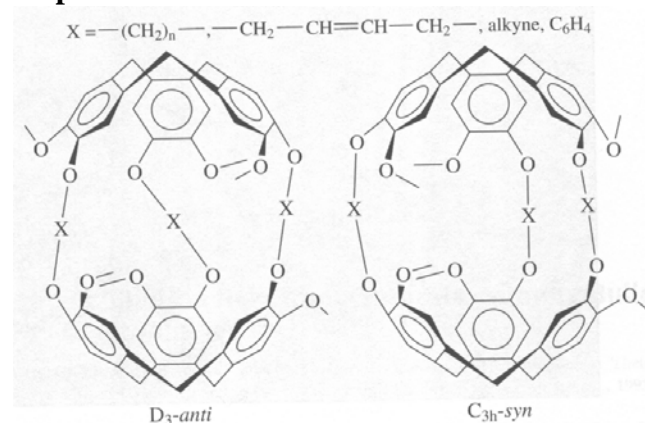
protoni amminici e gli atomi di ossigeno eterici, c) stacking  $\pi$ - $\pi$ . Il legame coordinativo orienta il substrato perfettamente per la formazione delle altre interazioni complementari.

## Capsule molecolari

Aumentare la profondità della cavità dei cavitandi, tipo resorcinareni e CTV, ne aumenta le capacità complessanti verso molecole neutre, ma affinità host-guest ancora migliori si hanno con host ottenuti dall'unione di due cavitandi e quindi in grado di fornire maggiore tridimensionalità e di incapsulare completamente le molecole guest. La tridimensionalità conferisce maggiore preorganizzazione all'host, protegge il guest dal solvente e ne rallenta le cinetiche di scambio. L'interesse verso queste capsule molecolari proviene dalla possibilità di stabilizzare specie reattive all'interno della cavità, di condurre reazioni catalitiche intra-cavità e per il drug delivery.

Vi sono diversi modi per unire tra loro i bordi di due cavitandi, tramite legami covalenti o di altra natura. Incominciamo da classi di capsule molecolari ottenute tramite connessione covalente di cavitandi.

## Criptofani



Il primo esempio di host tridimensionale è quello dei **criptofani** (chiamati così per analogia con i criptandi) ottenuti unendo due unità di CTV, l'una opposta all'altra, tramite tre legami covalenti. Alcuni esempi di criptofani sono riportati in figura; essi possono esistere in geometria *sin* o *anti*, a seconda di quali gruppi sui due emisferi vengono uniti tra loro (figura). In genere, in accordo con la loro forma capsulare, i criptofani hanno buona affinità per

molecole neutre tetraedriche, tipo metano o suoi derivati alogenati. Nello spettro NMR le risonanze delle molecole incluse mostrano tipici shift a campi alti dovuti alla schermatura da parte delle pareti aromatiche. La spettroscopia NMR mostra anche che, a T ambiente, lo scambio dentro-fuori è lento. I criptofani mostrano anche una buona selettività in funzione delle dimensioni della molecola tetraedrica inclusa rispetto a quelle della cavità. Una delle più interessanti proprietà dei criptofani è quella di complessare molto efficacemente cationi di alchil-ammonio (e.g.  $\text{NMe}_4^+$ ) in solventi non polari.

Le capacità di binding di piccole molecole organiche neutre diventano ancora maggiori per i criptofani resi solubili in acqua con opportuni sostituenti, in quanto si può sfruttare anche l'effetto idrofobico.

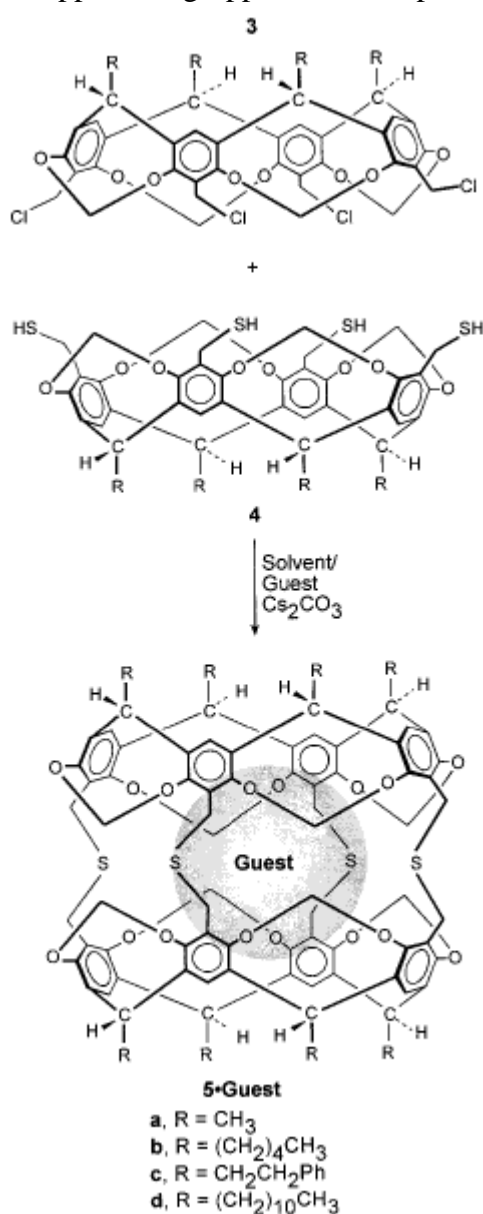
### Carcerandi ed Emicarcerandi

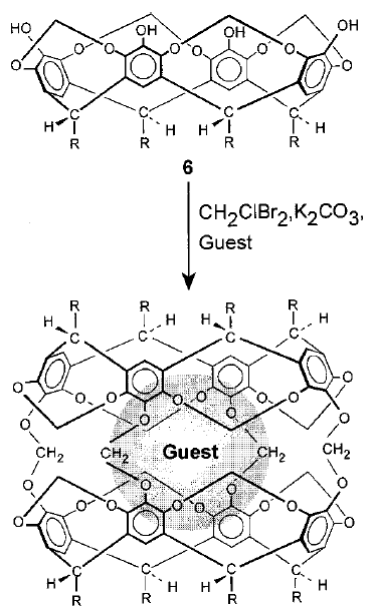
Queste capsule molecolari, ottenute dall'unione covalente di due unità di resorcinarene, sono state sviluppate dal gruppo di Cram a partire dagli anni 80. I criptofani descritti in precedenza sono buoni

host per singole molecole, tuttavia il volume della loro cavità interna ( $80\text{-}90 \text{ \AA}^3$ ) è troppo piccolo per ospitare contemporaneamente due piccole molecole e permettere quindi reattività o catalisi al loro interno. Si definisce **carcerando** un contenitore molecolare chiuso, una capsula molecolare che definisce una cavità di forma pressochè sferica, senza aperture di dimensioni significative attraverso le quali possa entrare o uscire il guest. I guest sono quindi intrappolati, "incarcerati" dentro la cavità interna dei carcerandi, di solito all'atto della sintesi (fungono anche da templanti) finchè non si abbia la rottura di legami covalenti nell'host. Si definisce invece **emicarcerando** un contenitore molecolare sostanzialmente chiuso, dal quale però i guest possano entrare e uscire con una velocità misurabile.

Il primo esempio di carcerando (figura) venne sintetizzato da Cram utilizzando condizioni di elevata diluizione: sono stati collegati faccia-a-faccia due cavitandi, cioè due [4]resorcinareni funzionalizzati al bordo superiore (rispettivamente con gruppi benzil-cloruro e benzil-tiolo) per dare una capsula molecolare che delimita una cavità quasi sferica. Il composto, altamente insolubile quando R = metile, si forma inglobando al suo interno qualsiasi molecola di dimensioni compatibili che si trovi in soluzione all'atto della chiusura: ioni, solvente e persino atomi di Ar. La solubilità dei carcerandi è stata in seguito migliorata sostituendo i gruppi metile con catene alifatiche più lunghe.

Collegando invece fra loro i due calix[4]resorcinareni con ponti acetale  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$  (per condensazione di gruppi fenolici con bromo-clorometano, figura sotto a sinistra) si ottengono dei carcerandi più allungati (al crescere di n, figura sotto a destra), ma comunque sempre restii a far passare molecole di guest, se non in condizioni estreme.





Come per i criptofani, la complessazione di molecole da parte di carcerandi (ed emicarcerandi) viene facilmente seguita tramite spettroscopia NMR, dato che l'anisotropia degli anelli aromatici che formano le pareti della cavità induce forti shift a campi alti dei segnali del guest inglobato rispetto a quello libero. In genere l'inclusione comporta shift a campi alti delle risonanze dei protoni del guest di 2-4.5 ppm, tanto più grandi quanto maggiore è la penetrazione nell'emisfero del resorcinarene. Quindi l'ampiezza dello shift a campi alti non solo

fornisce una prova inequivocabile dell'avvenuto incapsulamento del guest, ma fornisce anche informazioni sull'orientazione del guest nella cavità.

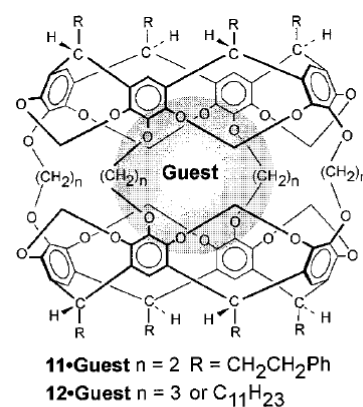
Sono stati preparati anche dei carcerandi non simmetrici, ad esempio come quello riportato in figura (sinistra) in cui i due emisferi hanno diversi sostituenti. A causa della bassa simmetria è stato possibile stabilire l'orientazione della pirazina inclusa nella cavità: nello spettro NMR si sono infatti osservate due risonanze, due doppietti, per i protoni della pirazina incarcerata. Questo pattern è compatibile solo con una disposizione orizzontale (equatoriale) della molecola infatti, a causa della bassa simmetria del carcerando, è possibile distinguere le risonanze dei protoni "sopra" e "sotto" della pirazina inclusa orizzontalmente nella cavità (questa disposizione della pirazina è stata anche osservata nella struttura ai raggi X di un simile carcerando). L'altra

possibile orientazione della pirazina, quella "verticale" darebbe comunque due doppietti, ma si prevede una  $J$  notevolmente più grande ( $J_{1,3}$  vs  $J_{1,4}$ ). È stato anche possibile determinare, sempre tramite spettroscopia NMR, la velocità di rotazione della molecola intorno all'asse di simmetria  $C_2$ .

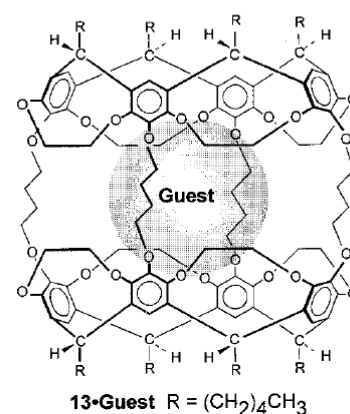
Un altro esempio di carcerando non simmetrico è quello ottenuto per unione faccia-a-faccia di un resorcinarene e di un calixarene (figura a destra).

### Emicarcerandi

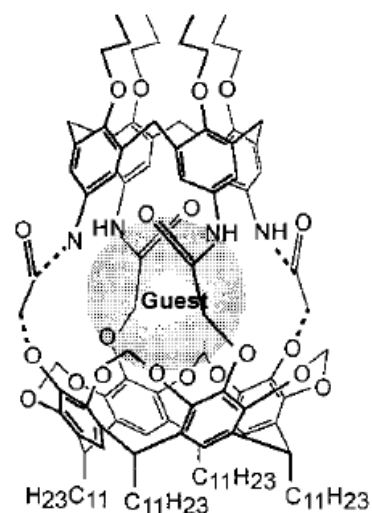
Come già detto, i carcerandi si formano con rese anche straordinariamente buone (e decisamente non statistiche), fino all'87%, solo in presenza di opportuni agenti templanti, spesso molecole neutre o lo stesso solvente (e.g. metanolo, etanolo, acetonitrile, DMF,...); una volta ingabbiate nei carcerandi, queste molecole non possono più uscire. La velocità di scambio dentro-fuori delle molecole incluse nei carcerandi è virtualmente nulla.



**11-Guest**  $n = 2$   $R = CH_2CH_2Ph$   
**12-Guest**  $n = 3$  or  $C_{11}H_{23}$

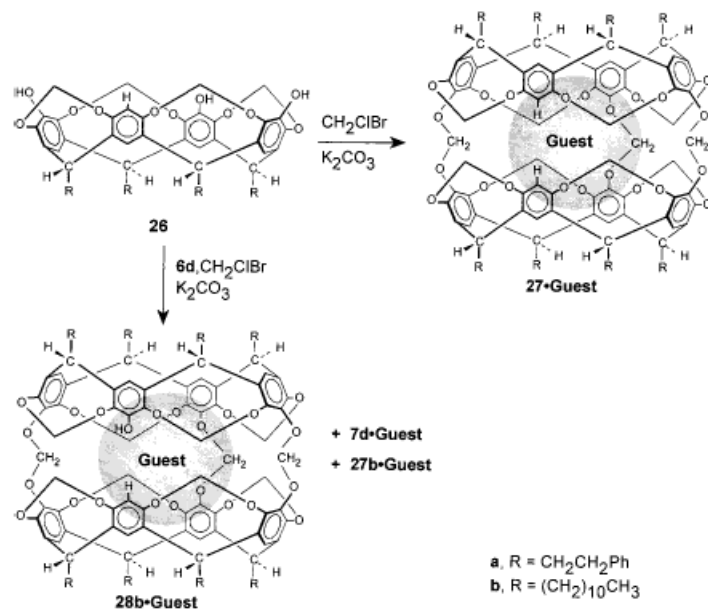


**13-Guest**  $R = (CH_2)_4CH_3$

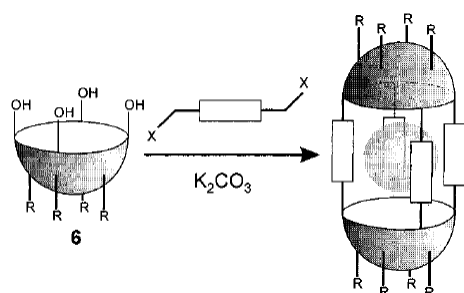


$H_{23}C_{11}$   $C_{11}H_{23}$   $C_{11}H_{23}$

Per ovviare a questo problema, e in definitiva favorire una reattività dei guest intra-cavità, si sono costruiti degli emicarcerandi, cioè capsule molecolari che hanno dei portali in grado di permettere uno scambio attivo delle molecole di guest tra dentro e fuori senza la rottura di legami covalenti. Un primo approccio sintetico agli emicarcerandi è stato quello di costruire un portale in un lato del carcerando, condensando due resorcinareni tri-sostituiti e rimuovendo in pratica una delle 4 connessioni fra i due cavitandi (figura).



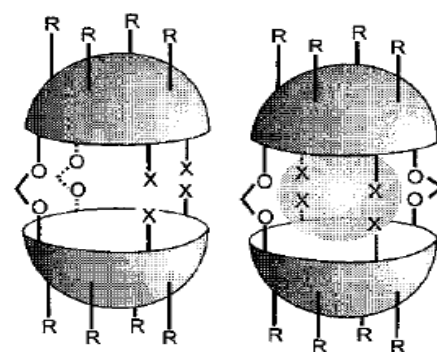
Un approccio sintetico alternativo, e più comune, agli emicarcerandi consiste nell'aumentare la distanza fra i due cavitandi di un carcerando, aumentando la lunghezza dei linkers. Sostanzialmente si ottiene un carcerando con



quattro portali equispaziati lungo l'asse longitudinale (figura). Forma e dimensioni della cavità dipenderanno dalla natura dei linker. Una caratteristica critica degli emicarcerandi è quella di consentire lo scambio della molecola di guest senza variare significativamente la propria integrità strutturale. E' stata determinata la velocità di scambio del guest per un elevato numero di emicarcerandi. Come ci si può aspettare, tale velocità diminuisce al crescere delle dimensioni e della rigidità del guest; inoltre la velocità del processo dipende anche dalla posizione del guest rispetto a quella dei portali, dalle loro dimensioni e dalla flessibilità dei linker che uniscono i due cavitandi. In pratica si deve considerare la cross-section del guest rispetto a quella dei portali. Tipicamente lo scambio dei guest negli emicarcerandi richiede riscaldamento e la velocità di scambio è comunque molto lenta (ore-giorni), ma non nulla come nei carcerandi. In generale, guest tridimensionali formano gli addotti cineticamente più stabili. Variazioni conformazionali dell'emicarcerando ad elevata temperatura possono alterare le dimensioni dei portali e permettere lo scambio del guest

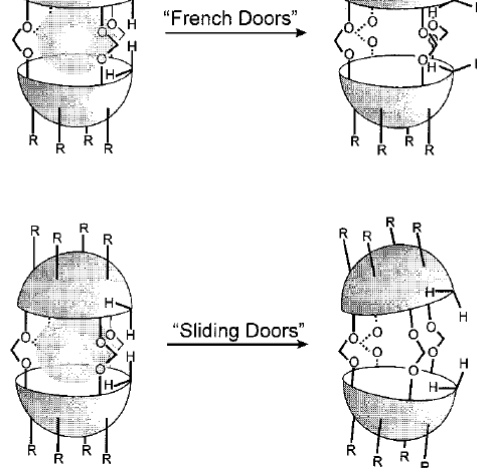
Da notare che in alcuni casi gli emicarcerandi si ottengono con rese elevate (superiori a quelle prevedibili in base alla statistica) e che ciò è possibile solo se i due emisferi sono correttamente allineati (probabilmente a causa di interazioni di legame a idrogeno fra i sostituenti sui bordi dei due cavitandi).

Sono stati fatti anche emicarcerandi con due portali, o adiacenti o opposti, illustrati schematicamente in figura.



quattro portali equispaziati lungo l'asse longitudinale (figura). Forma e dimensioni della cavità dipenderanno dalla natura dei linker.

Una caratteristica critica degli emicarcerandi è quella di consentire lo scambio della molecola di guest senza variare significativamente la propria integrità strutturale. E' stata determinata la



(che non avviene a T ambiente) tramite meccanismi definiti come “french doors” e “sliding doors” (figura).

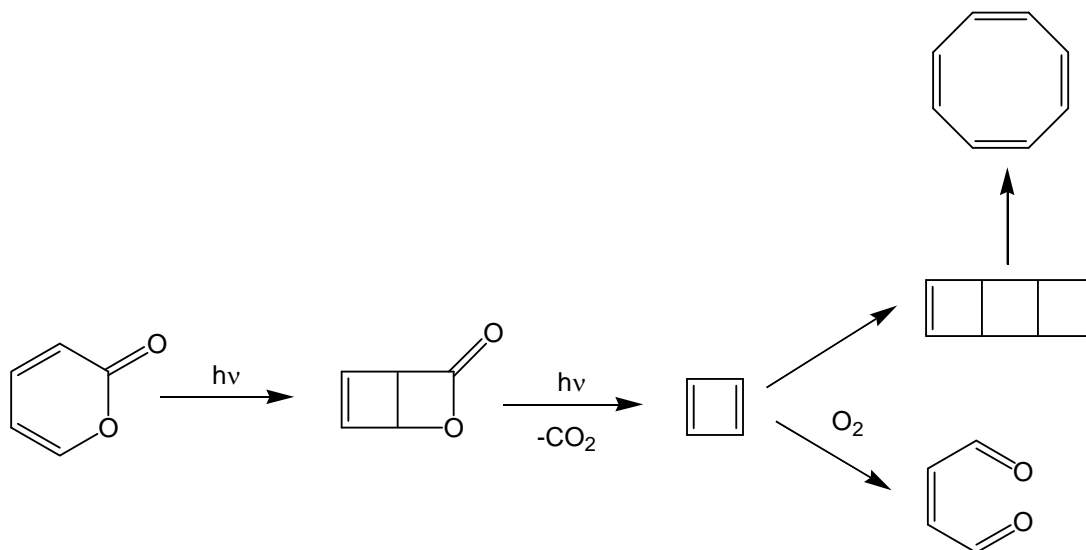
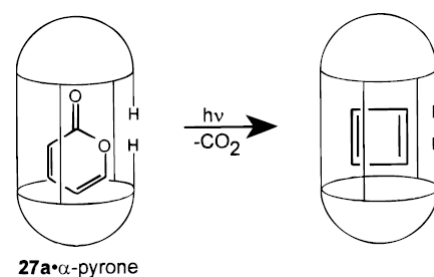
### Reattività nei carcerandi ed emicarcerandi

La robusta e ben protetta cavità degli emicarcerandi di Cram è potenzialmente molto interessante per essere usata come un micro-reattore e per proteggere specie altamente reattive da reazioni bimolecolari di decomposizione, isolandole dall’ambiente esterno. Inoltre l’ambiente intra-cavità, in cui le molecole di guest sono formalmente in uno stato altamente condensato a pressione estremamente elevata, potrebbe dare luogo a reattività inattese. Sono stati realizzati numerosi esempi in questo senso. A causa dell’elevato effetto

protettivo delle pareti della cavità, la chimica all’interno di emicarcerandi riguarda principalmente reazioni di tipo fotochimico e reazioni con reagenti piccoli che possono attraversare facilmente e rapidamente i portali. L’esempio più noto ed elegante è quello riportato da Cram nel 1991 della preparazione di una molecola altamente instabile, il **ciclobutadiene**, nella cavità di un emicarcerando (schema).

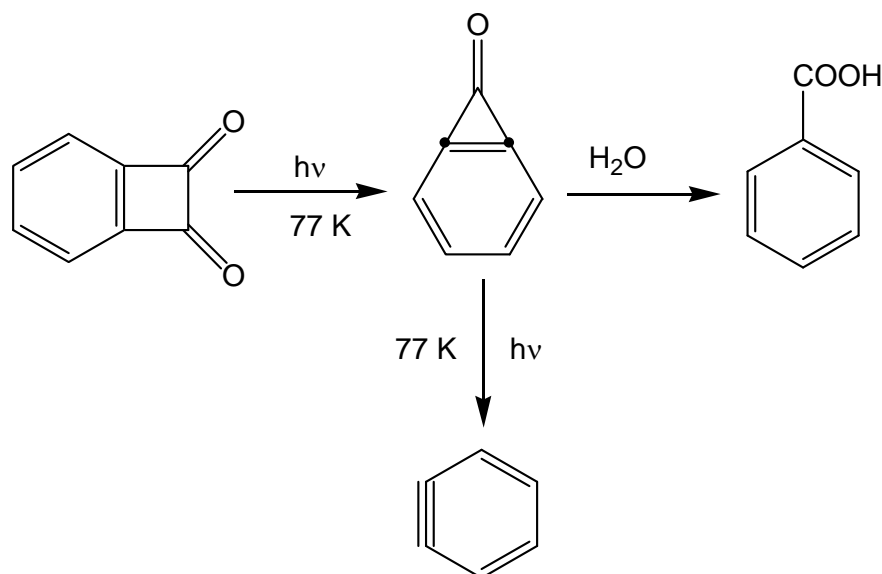
In precedenza il ciclobutadiene era stato osservato solo ad 8K

in matrice di gas inerte congelato, ottenuto per fotolisi dell’ $\alpha$ -pirone; per riscaldamento il ciclobutadiene dimerizza rapidamente, generando il cicloottatetraene. Cram è riuscito ad ottenere, in seguito a riscaldamento, l’inclusione dell’ $\alpha$ -pirone nella cavità di un emicarcerando. Controllando attentamente le condizioni, è stato possibile fotolizzare l’ $\alpha$ -pirone al lattame (normalmente molto reattivo), il quale poi per ulteriore irraggiamento genera a temperatura ambiente il ciclobutadiene incarcerato (la  $\text{CO}_2$  che si forma nella reazione riesce invece ad uscire dalla cavità). Il ciclobutadiene è risultato altamente stabile nella cavità ed è stato caratterizzato tramite spettroscopia NMR. Per riscaldamento del ciclobutadiene incarcerato a  $220\text{ }^\circ\text{C}$  per 5 min si ha la formazione del cicloottatetraene libero, dovuta all’uscita del ciclobutadiene dalla cavità e sua successiva dimerizzazione tramite l’intermedio tricyclico (schema). La reazione con  $\text{O}_2$ , che è in grado di penetrare nella cavità, genera invece la aldeide maleica incarcerata (schema).

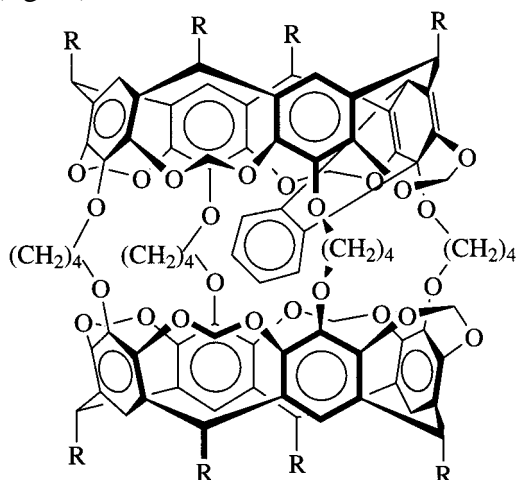




Più recentemente (1997) è stata descritta da Warmuth la stabilizzazione in un carcerando di un intermedio ancora più instabile del ciclobutadiene, l'*o*-benzino. Prima è stato incorporato il benzociclobutendione nel carcerando (che non possiede portali), riscaldando l'host in benzociclobutendione fuso usato come solvente. La successiva fotolisi dell'addotto in  $\text{CDCl}_3$  a 77 K ha generato il benzo-ciclopropenone incarcerato (schema). Questo addotto è indefinitamente stabile ed è stato anche caratterizzato tramite raggi X; in presenza di acqua reagisce lentamente per dare acido benzoico incarcerato. Ulteriore fotolisi ( $\lambda = 280 \text{ nm}$ ) a 77 K genera l'*o*-benzino (schema), che è abbastanza stabile nella cavità da poterne misurare gli spettri  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  NMR a bassa temperatura (ca.  $-100^\circ\text{C}$ ).



Riscaldando a temperatura ambiente il guest *o*-benzino è sempre incapace di uscire dalla cavità, ma reagisce con le pareti del carcerando. In pratica dà una reazione di Diels-Alder con uno degli anelli benzenici che formano le pareti della cavità e genera l'addotto riportato nella struttura ai raggi X (figura).

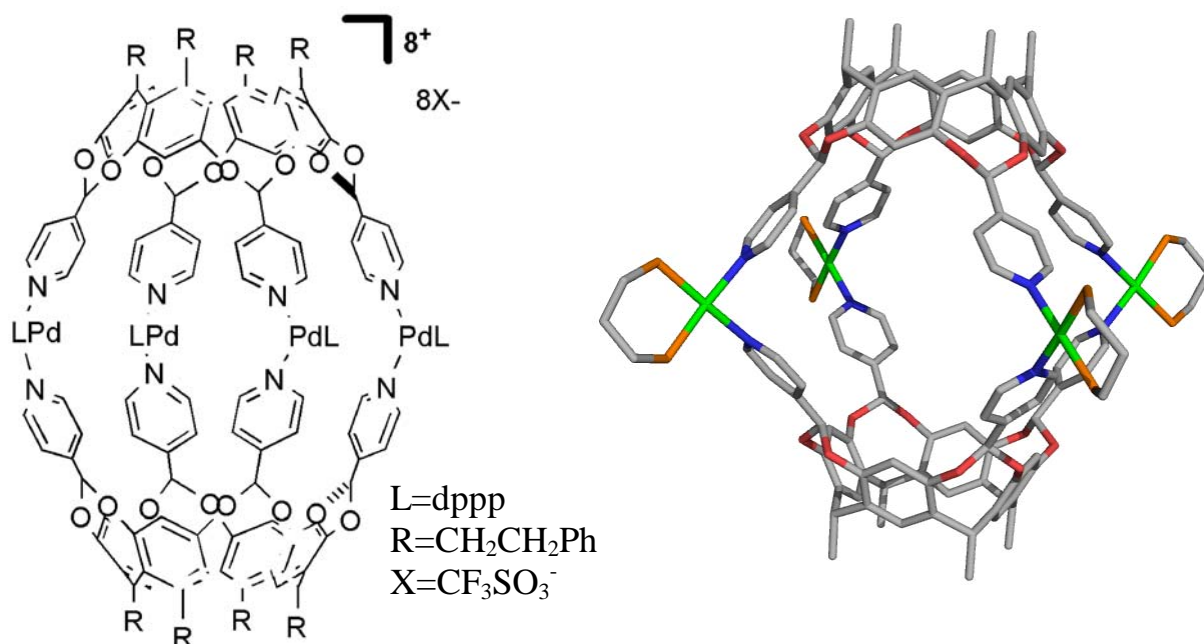


### Capsule molecolari ottenute tramite legami di coordinazione

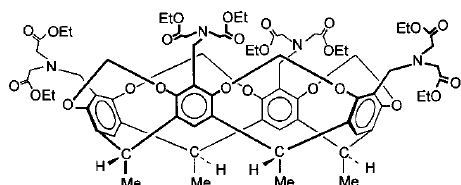
Sebbene ci sia dibattito se i legami di coordinazione si possano considerare come interazioni non covalenti tipiche della chimica supramolecolare, ci sono esempi di recettori che li sfruttano.

Esempi di carcerandi ottenuti congiungendo due cavità (dei resorcinareni opportunamente funzionalizzati al bordo superiore) tramite legami di coordinazione e non tramite sintesi covalente sono stati riportati dal gruppo italiano di Dalcanale. Lo schema di costruzione di questo tipo di capsule (o gabbie molecolari) è riportato in figura (a sinistra): in pratica si sfrutta la coordinazione di anelli piridinici presenti sul bordo superiore del resorcinarene a composti di  $\text{Pd(II)}$  cis-protetti (cioè con due soli siti di coordinazione disponibili in geometria cis, dppp è il chelante

difenilfosfinopropano) mentre a destra c'è una struttura ai raggi X (realizzata nel nostro Dipartimento) di uno di essi (i fenili sul dppp sono omessi per chiarezza).

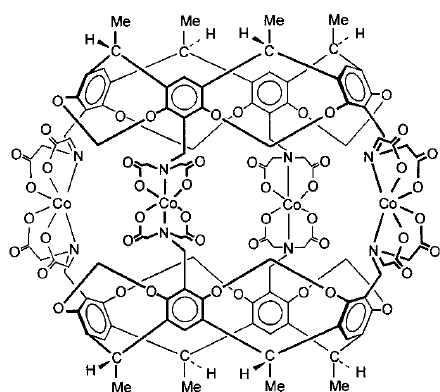


E' intuitivo che in questo caso lo sforzo sintetico è molto minore rispetto ai carcerandi covalenti di Cram, in quanto è sostanzialmente limitato al cavitando funzionalizzato il quale poi, in presenza dell'opportuno precursore di Pd(II), o di altro metallo, si auto-assembla a dare il carcerando.



24

1.  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  
THF- $\text{H}_2\text{O}$   
2.  $\text{CoCl}_2$ ,  
 $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$



Un altro esempio recente di carcerando (solubile in acqua) assemblato tramite la formazione di legami di coordinazione è riportato in figura. La formazione del carcerando avviene tramite l'idrolisi dei gruppi esterei presenti sul bordo superiore del resorcinarene seguita dall'aggiunta di  $\text{CoCl}_2$  a pH 6 in presenza di potassio carbonato.

### Capsule molecolari assemblate tramite legami a idrogeno.

Come abbiamo già ampiamente visto, nell'ambito dei recettori, soprattutto per molecole neutre, lo stadio successivo dopo i cavitandi sono dei contenitori molecolari che circondano, avvolgono completamente le molecole ospitate. Tali recettori vengono definiti capsule molecolari, e danno interazioni deboli e reversibili con le molecole guest. Le pareti delle capsule costituiscono delle barriere meccaniche che isolano temporaneamente le molecole di guest dall'ambiente esterno.

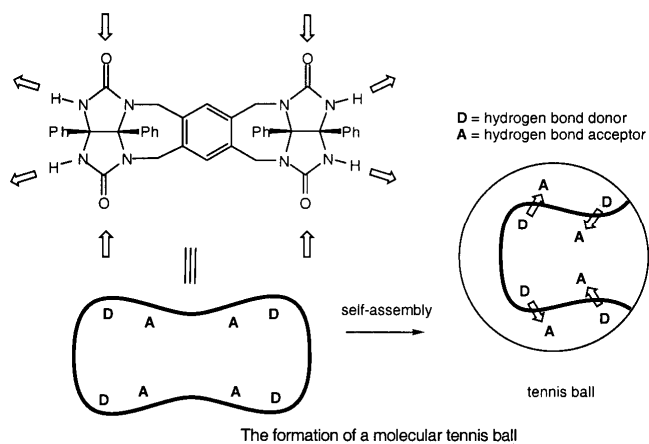
Abbiamo visto esempi di capsule molecolari costruite tramite legami covalenti (criptofani, carcerandi ed emi-carcerandi) o tramite la formazione di legami di coordinazione che colleghino due cavitandi affacciati. In

quest'ultimo caso la formazione e dissociazione della capsula possono essere processi reversibili (a seconda della natura dei metalli).

Vi è ancora un altro approccio alla costruzione di capsule molecolari, ancora più semplice, che consiste nell'auto-assemblaggio di frammenti molecolari più piccoli e semplici tenuti assieme da un insieme di legami ad idrogeno, cioè legami relativamente deboli ma altamente direzionali. In questo

caso la formazione della capsula molecolare è decisamente un processo di equilibrio e reversibile, ma non occorre che i frammenti che si auto-assemblano siano già dei cavitandi.

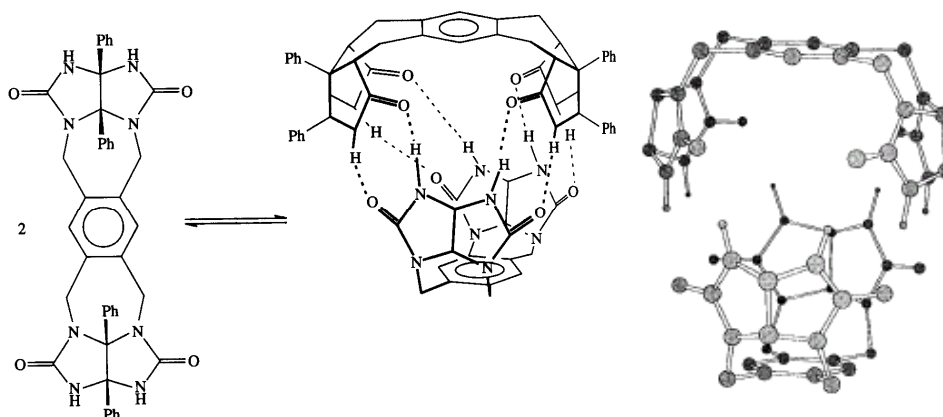
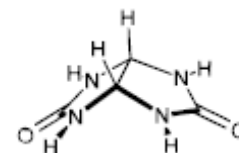
Il gruppo di Rebek ha prodotto numerosi esempi di capsule molecolari ottenute con questo



approccio. Il primo esempio è quello della cosiddetta "tennis ball", una struttura dimerica di geometria quasi sferica che si auto-assembla (spontaneamente e reversibilmente) in soluzione (e.g. benzene o cloroformio) tramite la formazione di 8 legami a idrogeno fra due unità di una molecola auto-complementare, che presenta sia gruppi donatori che accettori di legami a idrogeno (figura).

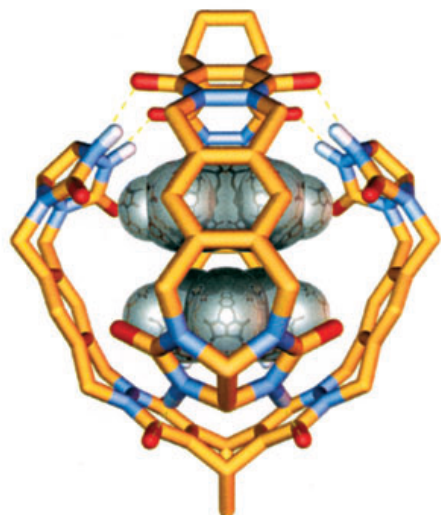
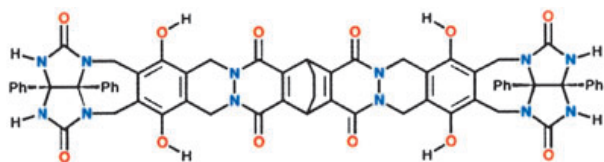
L'unità di base (building block), ottenuta per condensazione di due molecole di difenil-glicolurile con il durene-tetrabromuro, è in

grado di riconoscere un'altra copia di se stessa tramite 8 legami a idrogeno. Il glicolurile (figura) è un frammento ideale per questo approccio, in quanto è spontaneamente curvo e può fare legami a idrogeno multipli. A causa dell'elevato ingombro sterico tra gli anelli fenilici che spuntano da una delle facce del difenil-glicolurile, la molecola tende inoltre a curvarsi anche lungo il suo asse maggiore. Chiaramente è importante, per la stabilità della capsula, che vi sia un insieme piuttosto numeroso di legami a idrogeno fra i frammenti che si assemblano. La capsula molecolare che si ottiene è cava e può incapsulare piccole molecole o atomi, come metano, etano o xenon, tramite le solite interazioni deboli. Qui sotto è riportata un'altra immagine schematica della "tennis ball" e anche la sua struttura ai raggi X (sono omessi i gruppi fenilici), dalla quale si è visto che gli 8 legami a idrogeno sono quasi lineari e con distanze N...O fra 2.78 e 2.89 Å.



Tramite spettroscopia NMR è stato possibile distinguere le risonanze della molecola di etano all'interno (spostate a campi alti,  $\delta = -1$  ppm) ed all'esterno della capsula molecolare e, dall'integrazione, determinare la costante di associazione. Il processo di scambio è lento sulla scala dei tempi NMR, con un tempo di vita dell'addotto di circa 1 s.

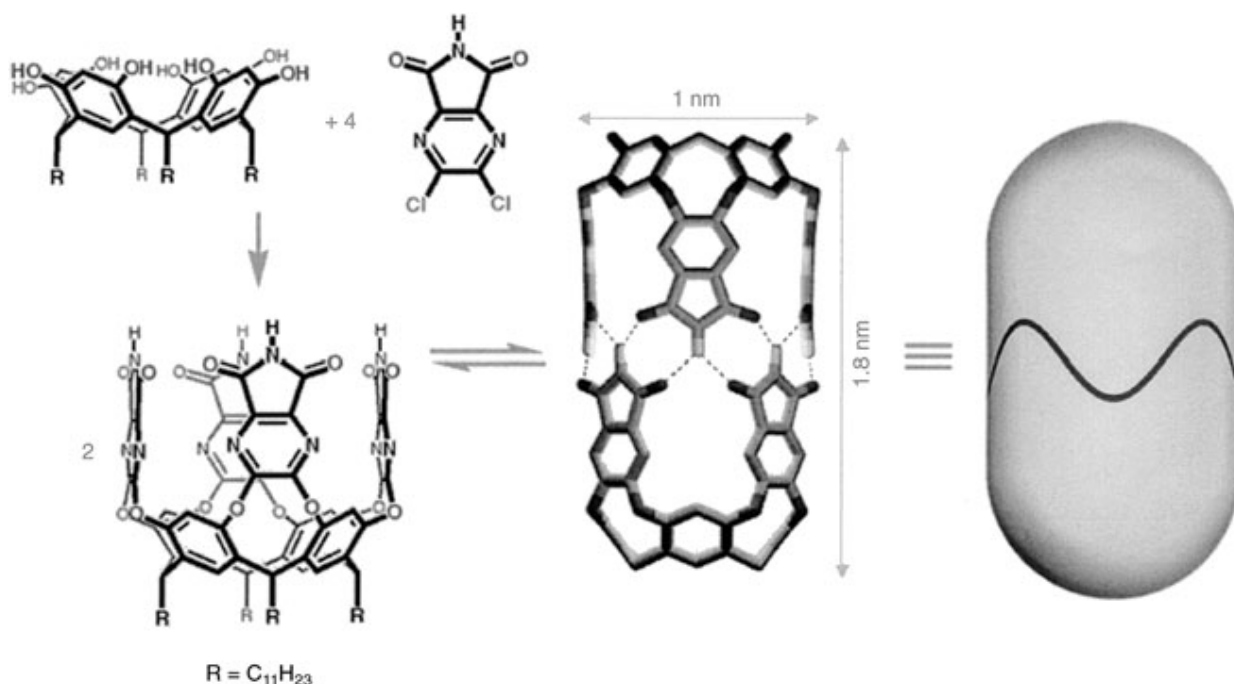
Successivamente è stata preparata, secondo lo stesso principio, una capsula più grande (chiamata "soft-ball", con volume interno di circa  $400 \text{ \AA}^3$ ). Per aumentare il volume interno della cavità si è utilizzato un building block simile al precedente, sempre contenente frammenti glicolurile, ma decisamente più lungo. La forma della capsula è sempre quasi sferica e l'auto-assemblaggio, che avviene spontaneamente in benzene, porta all'inclusione di due molecole di solvente (e.g. benzene, vedi figura pagina successiva).



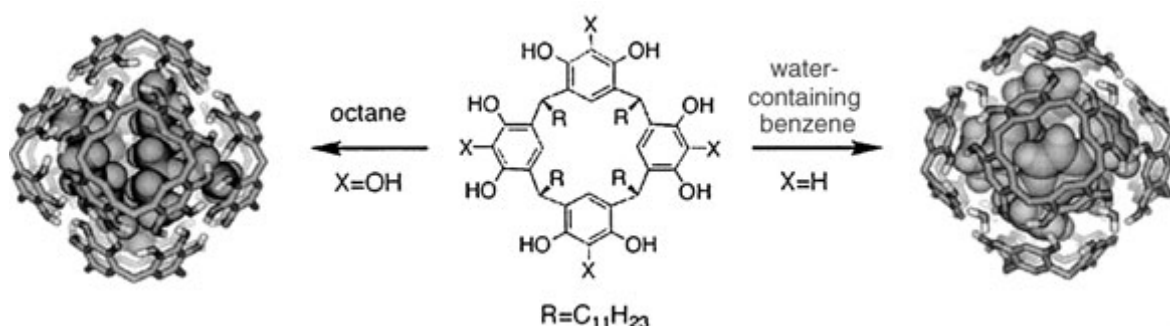
In seguito, il gruppo di Rebek ha utilizzato un approccio leggermente diverso per produrre capsule molecolari più grandi. E' stato preparato un cavitando opportunamente funzionalizzato, un resorcinarene "allungato", che è sempre auto-complementare e, in solventi organici, è in grado di assemblarsi spontaneamente con un'altra unità di se stesso tramite 8 legami a idrogeno biforcati, generando così una capsula molecolare di forma cilindrica, quindi con due dimensioni decisamente diverse (figura sotto). Tale cilindro molecolare, dal volume interno di circa  $420 \text{ \AA}^3$ , ha permesso di incapsulare due e anche tre molecole diverse.

Il gruppo di Rebek ha ancora dimostrato che capsule molecolari ancora più grandi, sempre tenute assieme da legami a idrogeno multipli, si formano per auto-assemblaggio di resorcinareni o dei simili **pirogallolareni** (schema pagina successiva, X = H resorcinareni, X = OH pirogallolareni). In solventi organici queste

molecole tendono a formare degli esameri e, come si vede dallo schema, i resorcinareni necessitano della presenza di molecole di acqua per completare il network di legami a idrogeno, mentre i pirogallolareni no.

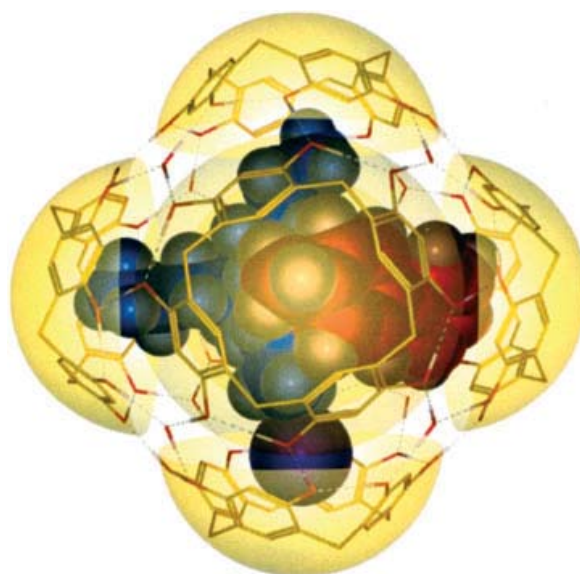


Questi esameri assomigliano a dei cubi, con una sub-unità su ogni faccia. Nel caso dei resorcinareni vi sono anche 8 molecole di  $H_2O$ , una ad ogni vertice del cubo, per completare il network di legami a idrogeno.



Il volume della cavità interna di queste capsule è molto elevato, più di  $1300 \text{ \AA}^3$ , e permette l'inclusione contemporanea di più molecole, ad esempio 4 molecole di ottano (schema, a sinistra), 8 molecole di benzene (schema, a destra), ed anche molecole diverse. Ad esempio la figura mostra, per il caso della capsula esamerica ottenuta da resorcinarene ed acqua, l'inclusione simultanea di tetrabutylammonio ioduro (coppia ionica) e di para-feniltoluene.

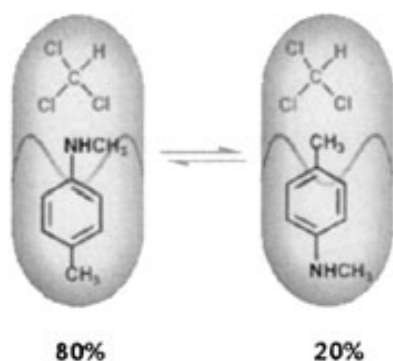
Vedremo ora alcuni esempi in cui è stata utilizzata la capsula cilindrica che offre un gradiente di polarità e forma lungo l'asse maggiore. L'ingresso e l'uscita di molecole di guest avviene tramite movimenti al centro della capsula, dove ci sono i gruppi imidici che formano l'insieme di legami idrogeno che la tengono insieme. Il tipico tempo di permanenza di una molecola all'interno di questa capsula è di 1 o 2 secondi. Se all'interno ci sono più molecole contemporaneamente, durante questo tempo esse



possono interagire fra di loro. Rispetto alle collisioni rapide e casuali che avvengono fra reagenti in soluzione, all'interno della capsula le interazioni sono più estese e intense. Nella capsula, la concentrazione dei reagenti è molto elevata e la loro orientazione relativa definita.

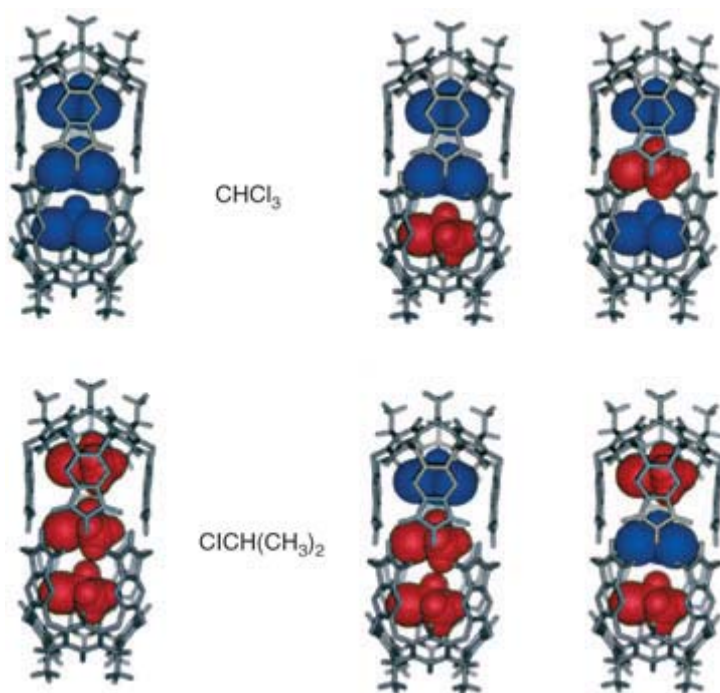
Innanzitutto le pareti della capsula forniscono delle ovvie restrizioni meccaniche ai movimenti traslazionali delle molecole rinchiusi. Ma esse pongono restrizioni anche ai movimenti di rotazione (tumbling e spinning). Queste restrizioni di movimento hanno portato a definire un nuovo tipo di

isomeria, definito "isomeria sociale", che si può osservare (tramite spettroscopia NMR) quanto siano incapsulate due molecole diverse. In figura è mostrato il caso di una molecola di cloroformio ed una di N-metil-*para*-toluidina incapsulate contemporaneamente nel cilindro. I due isomeri sociali (l'interazione del cloroformio col gruppo N-metile è favorita rispetto a quella col metile) non interconvertono all'interno del cilindro perché, per le restrizioni spaziali, le due molecole non possono scambiarsi di posizione passando l'una accanto all'altra e l'aromatico *para*-sostituito è troppo lungo per ruotare liberamente (tumbling) nella capsula. Da notare come le restrizioni di movimento delle due molecole limitino anche il contatto fra di esse a due aree specifiche.



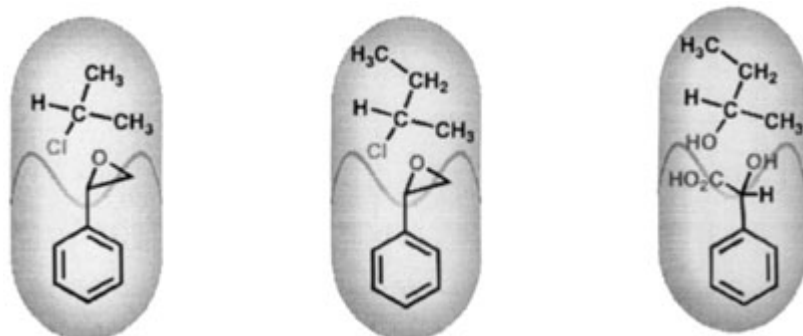
Da notare come le restrizioni di movimento delle due molecole limitino anche il contatto fra di esse a due aree specifiche.





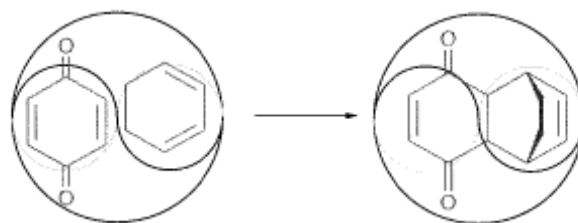
Un altro nuovo tipo di isomeria, definita *isomeria di costellazione*, è stato osservato quando all'interno del cilindro si dispongono 3 molecole. Ad esempio tre di ciascuna di queste molecole,  $\text{CHCl}_3$  o isopropil-cloruro, danno un ottimo riempimento (52-54%) dello spazio interno del cilindro. Una volta nella capsula, le 3 molecole non possono scambiare le proprie posizioni. Se esse sono uguali, lo spettro NMR mostra due set di segnali, in rapporto di intensità 1:2, attribuiti rispettivamente alla molecola al centro e a quelle terminali. Quando sono incapsulate due molecole diverse, lo spettro NMR mostra la presenza di altre 4 specie, appunto gli isomeri di costellazione illustrati in figura, dovuti a diverse disposizioni delle molecole all'interno della capsula.

Se vengono incapsulate 3 molecole uguali ma chirali, essendo il numero di molecole dispari, ogni capsula risulterà essere chirale (al massimo ci può essere un racemo, ma avanza sempre un enantiomero) e gli isomeri di costellazione saranno fra loro dei diastereoisomeri.



Da notare che una molecola chirale incapsulata in una capsula achirale genera uno spazio chirale intorno a se stessa. La figura (a sinistra) mostra l'esempio dello stirene-ossido chirale incapsulato con il cloruro di isopropile: i due metili di quest'ultimo (enantiotopici)

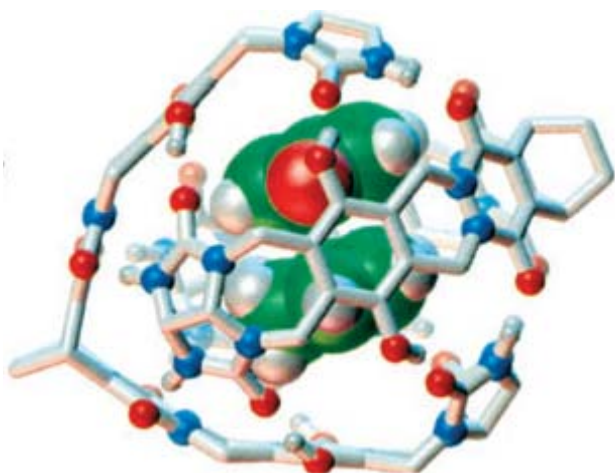
presentano risonanze diverse nello spettro NMR, cioè diventano diastereotopici a causa della asimmetria sterica dell'altra molecola. Quando le due molecole incapsulate sono entrambe chirali si formano dei diastereoisomeri incapsulati, come è il caso in figura sopra (al centro e a destra). Nel caso dell'incapsulamento di acido mandelico e 2-butanolo racemo (sopra a destra) si è osservata, a partire da una miscela racemica di uno dei due, una diastereoselettività del 65%, cioè l'accoppiamento di due chiralità è leggermente preferito all'altro (e.g. *RS* meglio di *RR*).



Naturalmente il simultaneo incapsulamento di due molecole crea anche il presupposto affinché esse possano reagire fra loro. Il gruppo di Rebek ha studiato la reazione di cicloaddizione bimolecolare di Diels-Alder fra *para*-benzoquinone e cicloesadiene incapsulati nella *softball* (mostrata schematicamente in figura). La reazione in soluzione è estremamente lenta, con tempo di semivita di oltre 1 anno per concentrazioni millimolari dei reagenti. Tuttavia l'aggiunta (in *para*-xilene) della molecola che si auto-assembla a dare la *softball* induce la lenta comparsa (circa 1 giorno) dei segnali NMR del prodotto di condensazione all'interno della capsula (la figura mostra il modello). La presenza della capsula molecolare induce un'accelerazione della reazione di circa 200 volte (si



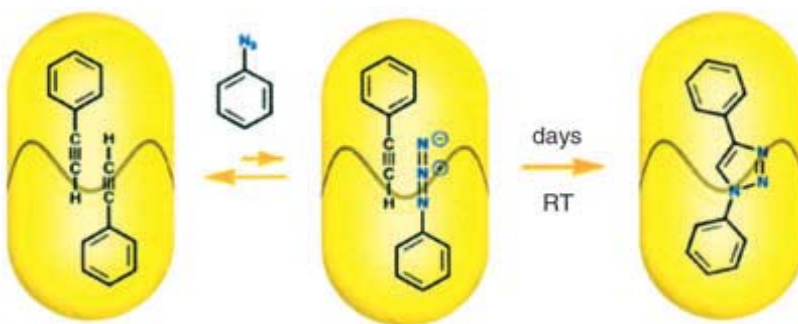
calcola che all'interno della capsula la concentrazione dei due reagenti sia circa 4 molare), tuttavia



la generazione di un ciclo catalitico è impedita dall'inibizione da parte del prodotto (che rimane bloccato all'interno della capsula). Un altro esempio è quello della cicloaddizione di fenilacetilene e fenilazide; per concentrazioni NMR dei due reagenti (mM) la reazione è molto lenta e genera quantità circa equimolari dei due triazoli regioisomeri. Dopo l'aggiunta della capsula cilindrica si osserva la (lenta) formazione del prodotto incapsulato e inoltre si forma uno solo dei due regioisomeri (figura). In base agli spettri NMR, quando in soluzione sono presenti entrambi i reattivi, essi vengono di preferenza incapsulati insieme e si devono

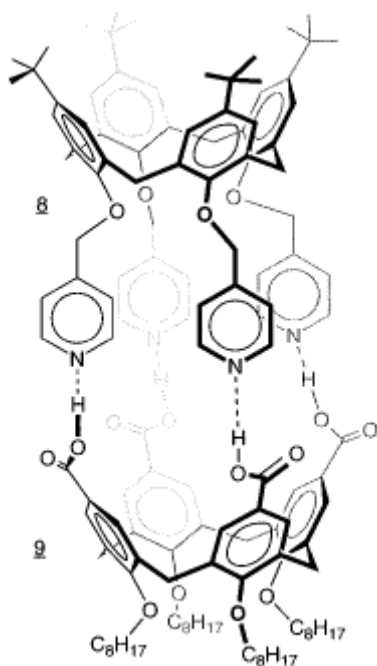
posizionare con i gruppi funzionali l'uno vicino all'altro al centro della capsula. La ciclo-addizione

genera esclusivamente il regioisomero mostrato in figura. Rispetto alla velocità di reazione in soluzione (reagenti 25 mM), la reazione all'interno della capsula subisce un aumento di velocità di 30.000 volte. Si può pensare che l'effetto della capsula è in realtà solo quello di concentrare i reagenti, che



infatti all'interno di essa hanno ognuno una concentrazione circa 4 M, il che porta appunto all'incremento di velocità osservato. Bisogna poi anche considerare il fattore temporale: mentre il tempo medio di residenza dei due reagenti nella capsula per formare il complesso attivato (complesso di Michaelis) è di circa 1

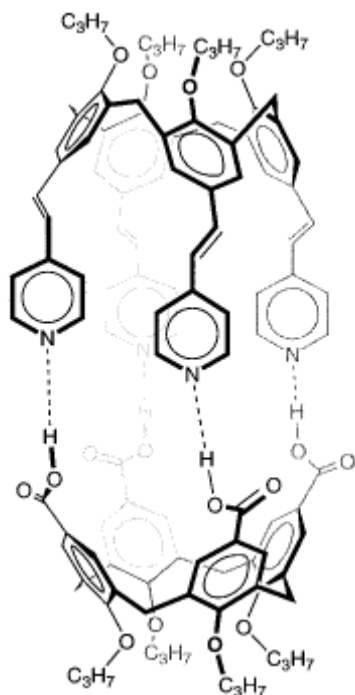
secondo, nel bulk della soluzione il complesso di diffusione fra i due reagenti ha tempo di vita inferiore al nanosecondo. Infine, quando si confrontano le reazioni all'interno di una capsula molecolare con quelle nel bulk del solvente, bisogna tenere conto anche della solvatazione. Come già detto, le pareti della capsula corrispondono alle molecole di solvente ed i cambiamenti strutturali che subiscono dei reagenti incapsulati simultaneamente (dal ground state allo stato attivato e infine ai prodotti) non sono accompagnate da cambiamenti nella solvatazione. Non può avvenire alcuna organizzazione, o ri-organizzazione, delle pareti della capsula, la cui disposizione è determinata all'atto della sintesi.



L'insieme di questi tre fattori, e cioè volume ben definito (e quindi elevata concentrazione molare dei reagenti), aumentato tempo di contatto e solvatazione fissa, sono tipici delle capsule molecolari e differenti rispetto ad altri recettori macrociclici convenzionali (e.g. ciclofani, eteri-corona, ciclodestrine,...) i quali hanno delle strutture più aperte che sono esposte al solvente (almeno in parte) e permettono l'entrata/uscita rapida

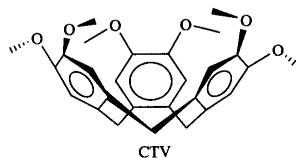
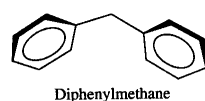
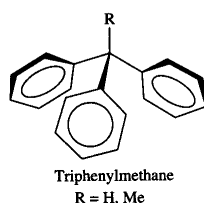
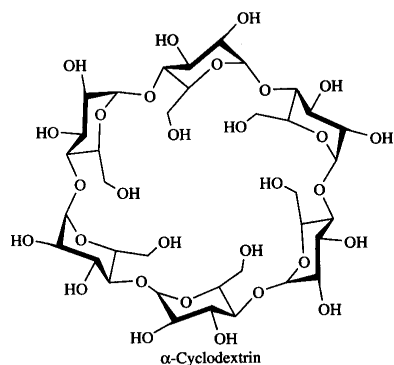
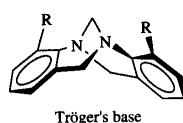
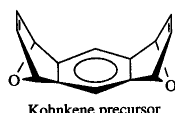
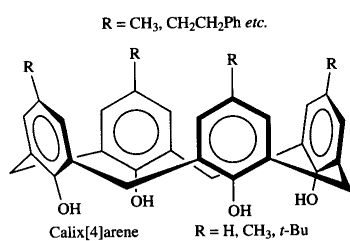
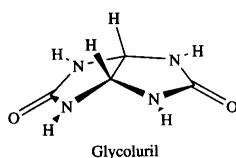
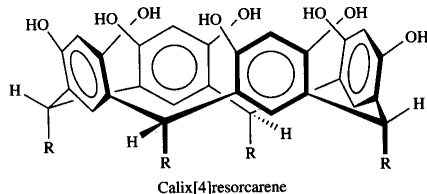
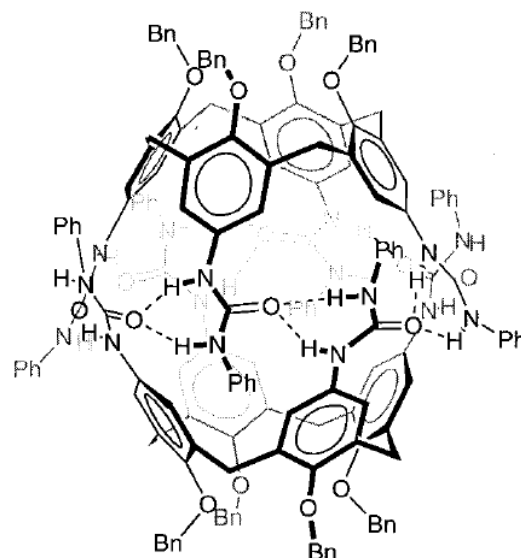
delle molecole di guests.

Infine, sono riportati in letteratura anche altri esempi di capsule molecolari ottenute dall'auto-assemblaggio in solventi non-polari di altri cavitandi, in particolare calixareni, tramite la



formazione di legami a idrogeno. Ad esempio in figura (pagina prima) è riportato un esempio di un sistema etero-dimerico ottenuto sfruttando la complementarietà di legami a idrogeno fra piridina ed acido benzoico. La capsula molecolare deriva infatti dall'assemblaggio di due calixareni funzionalizzati uno al bordo inferiore con anelli piridinici e l'altro al bordo superiore con gruppi carbossilici. Un altro sistema simile (figura a sinistra) è formato dall'unione di due calixareni entrambi funzionalizzati al bordo superiore. Un ultimo esempio dell'unione tramite legami a idrogeno di calixareni funzionalizzati proviene ancora dal gruppo di Rebek: in questo caso un unico calixarene

funzionalizzato al bordo superiore con gruppi urea dimerizza spontaneamente in solventi non-polari per



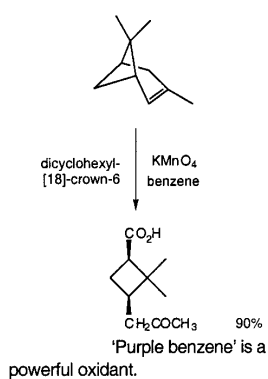
dare una piccola capsula molecolare (figura). Gli 8 gruppi urea sono orientati nella stessa direzione e formano fino a 16 legami a idrogeno, che fissano come una zip i due calixareni lungo l'equatore.

Infine, la figura successiva raccoglie i sistemi descritti in questa ultima parte, cioè recettori per molecole neutre, ed anche i pochi esempi di molecole organiche che presentino una curvatura naturale e che sono stati utilizzati come partenza nella costruzione di cavità. Altri esempi saranno descritti nella parte successiva riguardante l'auto-assemblaggio.

## Applicazioni presenti e future di sistemi supramolecolari

Finora abbiamo visto sostanzialmente lo sviluppo di recettori. Nella maggior parte dei casi esaminati, solo l'ultimo evento, cioè l'interazione host-guest, o recettore-substrato, è di tipo supramolecolare, ma i recettori sono sostanzialmente delle complesse molecole organiche, spesso macrocicli se non poli-macrocicli, e la loro sintesi è spesso molto impegnativa. Prima di passare alla parte relativa alla costruzione di sistemi complessi tramite sintesi supramolecolare (auto-assemblaggio) vediamo qualcosa sull'applicazione, cioè sul potenziale utilizzo (in certi casi reale) dei recettori visti finora.

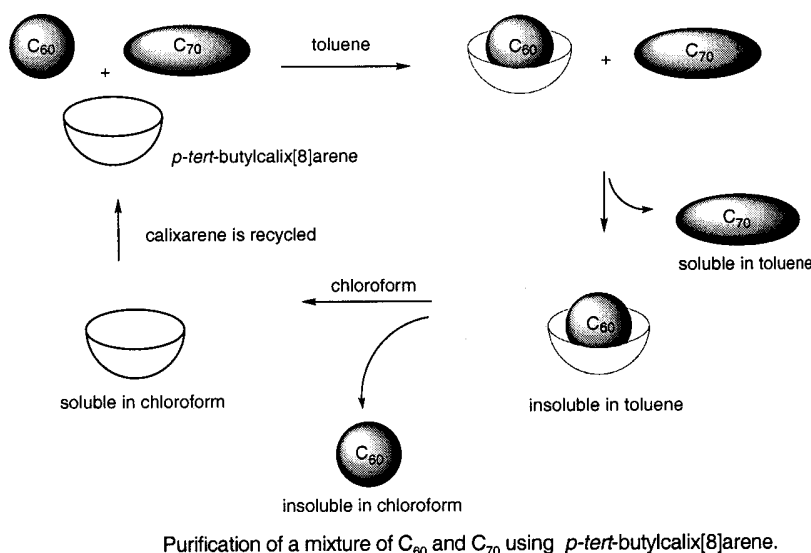
### Agenti per trasferimento di fase



Come già accennato, gli eteri corona sono in grado di solubilizzare dei sali in solventi non polari. Per questo motivo sono usati come agenti di trasferimento di fase in un certo numero di reazioni organiche. Per esempio KF può essere solubilizzato in acetonitrile con l'aggiunta di [18]crown-6; in questo caso, una volta in soluzione, l'anione fluoruro è fortemente nucleofilo in quanto è scarsamente solvatato. Similmente, il potassio permanganato è solubilizzato in benzene dall'aggiunta di dicioesil-[18]crown-6; la soluzione risultante, il cosiddetto benzene viola, è un agente ossidante molto forte a causa dell'incapacità del benzene di solvatare e stabilizzare l'anione (figura).

### Separazione di miscele

Attaccando un recettore ad un supporto solido si crea un materiale modificato che può venire utilizzato per la rimozione di un certo substrato da una miscela, ad esempio per aggiunta del supporto solido modificato a una soluzione contenente il substrato target e successiva filtrazione del supporto con il substrato coordinato. Oppure il supporto solido modificato può venire utilizzato come una fase stazionaria in cromatografia; in questo modo la separazione può essere ottenuta in base alle differenti affinità dei vari substrati per il recettore legato alla fase solida. Ad esempio, i criptandi vengono utilizzati nella cromatografia ionica: il criptando viene attaccato (tramite opportuna funzionalizzazione) oppure adsorbito sulla fase stazionaria, quindi si eluisce con una base forte (e.g. KOH o NaOH) e la colonna viene poi utilizzata per la separazione di anioni. Infatti



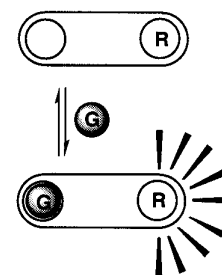
gli ioni  $\text{K}^+$  o  $\text{Na}^+$  entrati nei criptandi interagiscono in modo differente con i vari anioni e possono quindi indurre la loro separazione. Un altro esempio eclatante è la purificazione del fullerene,  $\text{C}_{60}$ . Due ricercatori, Atwood e Shinkai, scoprirono in modo indipendente che il  $p$ -terbutilcalix[8]arene può venire efficacemente utilizzato per separare il  $\text{C}_{60}$ , sferico, dalle impurezze di  $\text{C}_{70}$ , che ha la forma allungata di un pallone da rugby (figura). La molecola sferica di  $\text{C}_{60}$  si infila nella cavità del calix[8]arene ed il

complesso precipita dalla soluzione di toluene (praticamente l'unico solvente dove il  $\text{C}_{60}$  è solubile). Il  $\text{C}_{70}$  e altre impurezze non formano complessi con il calixarene e così rimangono in soluzione. Il complesso del  $\text{C}_{60}$  viene isolato per filtrazione; quando viene poi sospeso in cloroformio, il complesso si dissocia: il calixarene si scioglie, mentre il  $\text{C}_{60}$  non è solubile e può venire isolato per filtrazione.

## Sensori molecolari

Un recettore può venire utilizzato come **sensore** se è in grado di evidenziare la presenza del guest tramite qualche cambiamento fisico. Idealmente un sensore dovrebbe essere selettivo per un guest particolare e non solo indicare la presenza della molecola guest, ma anche permettere di determinare la sua concentrazione e di seguirne le eventuali variazioni, cioè “monitorarla”. Questo è ovviamente importante dal punto di vista medico (ad esempio per monitorare indicatori di funzioni fisiologiche) e dal punto di vista ambientale (monitoraggio di agenti inquinanti).

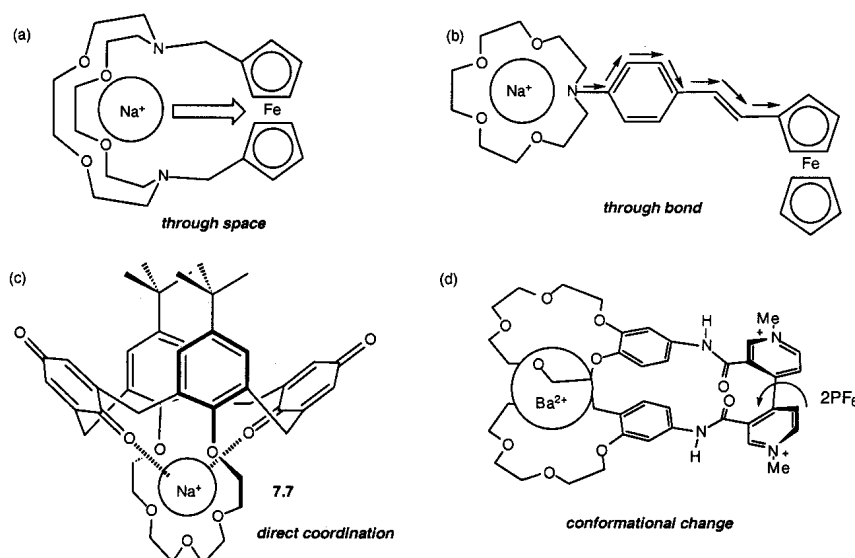
Sono state sviluppate essenzialmente due strategie per la produzione di sensori. Nella prima il recettore viene usato per creare un materiale modificato, ad esempio un elettrodo. Il recettore viene cioè incorporato in un elettrodo (ad esempio in un polimero conduttore) e questo elettrodo modificato può avere una risposta selettiva dipendente dalla presenza del guest (di solito uno ione) per il quale è selettivo il recettore, consentendo la determinazione quantitativa della concentrazione del guest in soluzione. Nella seconda strategia la funzione di “sensing” viene incorporata nel recettore a livello molecolare. Questo si può fare combinando in un’unica molecola il sito di binding del recettore con un **gruppo reporter** (R, figura); il gruppo reporter è scelto in modo tale da avere proprietà elettrochimiche o spettroscopiche che vengano modificate dalla vicina interazione host-guest. L’output elettrochimico o spettroscopico può quindi essere utilizzato per determinare quantitativamente degli specifici guest.



A molecular sensor containing a reporter group (R) senses and reports the presence of a guest species (G).

## Sensori elettrochimici

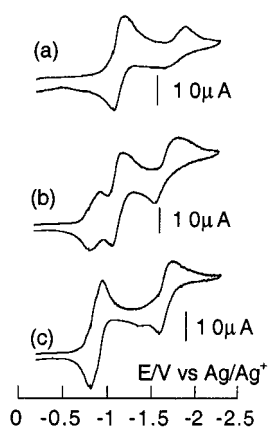
I sensori elettrochimici possono venire creati attaccando un gruppo redox-attivo a un recettore. Affinchè un sensore di questo tipo sia utile, il recettore deve essere selettivo per la molecola guest che interessa e il processo di binding deve essere “accoppiato” alla reazione redox. In altre parole il centro redox-attivo deve essere in grado di “sentire la presenza” del guest coordinato nel sito di binding. Molti gruppi redox-attivi sono stati incorporati in questo tipo di sensori molecolari, ad esempio ferrocene, chinone e bipyridinio. Finora l’accoppiamento recettore – sensore è stato realizzato tramite una (o una combinazione) delle seguenti quattro possibilità (figura):



Electrochemical recognition must be coupled to complexation for a redox-sensor to work. This coupling may be (a) through space, (b) through bond, (c) direct coordination to the redox centre or (d) be triggered by a conformational change on complexation.

- 1) interazione elettrostatica “through space” tra il centro (o centri) redox e la molecola di guest complessata;
- 2) interazione elettrostatica “through bond”, solitamente fornita da una serie di legami coniugati tra il centro redox ed il centro di legame;

- 3) formazione di un legame coordinativo diretto tra il centro redox ed il guest complessato;
- 4) perturbazione conformazionale del centro redox indotta dalla complessazione del guest.



Una variazione nelle proprietà redox del recettore può essere individuata tramite una tecnica elettrochimica quale la voltammetria ciclica. In figura viene mostrato come il voltammogramma ciclico del terzo recettore mostrato sopra cambi in presenza di cationi sodio; variazioni nel voltammogramma ciclico possono essere quindi utilizzate per indicare la presenza di questo catione.

Cyclic voltammograms of **7.7** in acetonitrile in the absence (a) and the presence of 0.3 equiv. (b) and 1.0 equiv. (c) of sodium cations. New reduction waves corresponding to the sodium complex are seen to evolve as Na<sup>+</sup> is added (b). In the presence of 1.0 equiv. Na<sup>+</sup> only redox processes corresponding to the complex are seen (c)