

# **Laurea Specialistica in Chimica**

Anno Accademico 2009 – 2010

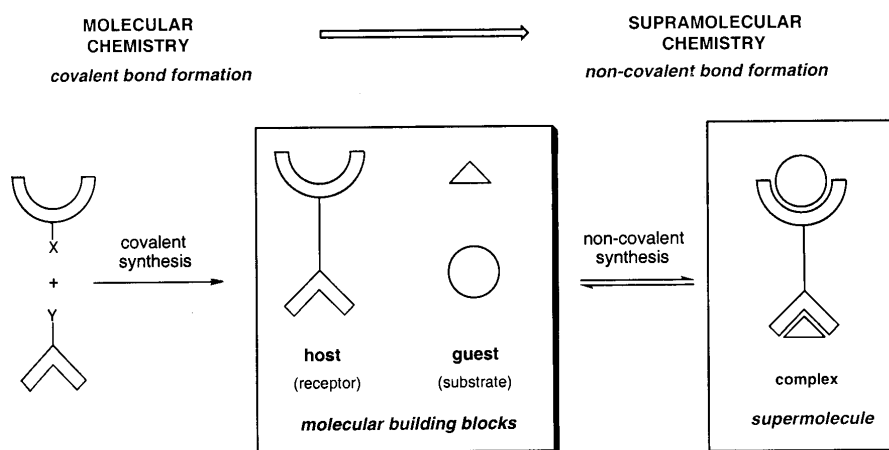
Dispense del I Modulo del  
Corso Integrato di  
**Chimica Supramolecolare**

Docente: Prof. Enzo Alessio

## Chimica Supramolecolare

La chimica supramolecolare è stata definita come “la chimica oltre la molecola” o come la chimica di molecular assemblies e del legame inter-molecolare. Riguarda lo studio di nuovi sistemi molecolari nei quali la caratteristica più importante è che i componenti sono tenuti insieme, quasi sempre reversibilmente, da forze intermolecolari e non da legami covalenti. I chimici che operano in questo settore possono essere paragonati ad architetti che usano building blocks (componenti) molecolari progettati per essere tenuti insieme da forze intermolecolari allo scopo di creare architetture funzionali (che abbiano cioè una funzione, un utilizzo).

Uno dei settori più tipici della chimica supramolecolare, e dal quale si è sviluppata storicamente, è quello cosiddetto della Chimica Host-Guest, in cui una molecola di “host” coordina o lega tramite interazioni non covalenti un'altra molecola “guest” per produrre un addotto, o supramolecola, host-guest.

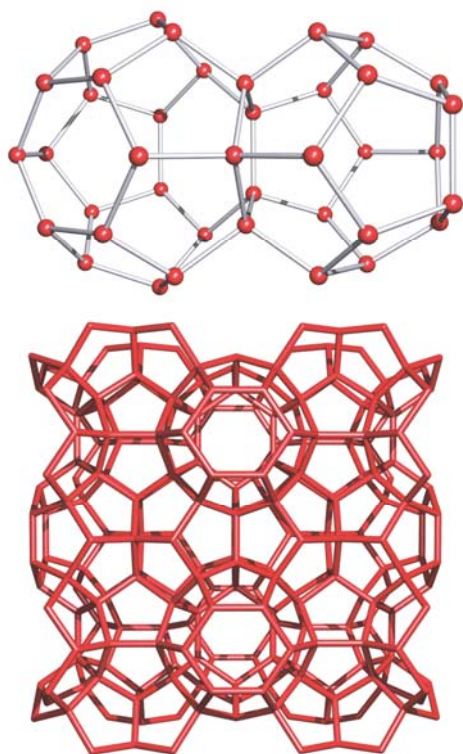


Si possono usare anche altri termini sinonimi di host e guest, ad esempio recettore-substrato, enzima-substrato. Formalmente l'host è definito come una molecola che possiede siti di legame convergenti, mentre il guest è una molecola che possiede siti di legame divergenti.

Una interazione host-guest richiede un arrangiamento complementare stereo-elettronico fra i siti di legame dell'host e del guest. Gli esempi più eleganti di sistemi molecolari complementari sono di origine biologica (ad esempio sistemi enzima-substrato, o la doppia elica del DNA). In genere, come vedremo in moltissimi esempi, una elevata organizzazione strutturale si realizza solo tramite la presenza di siti di legame multipli.

E' utile suddividere le molecole host in due categorie, Cavitandi e Clatrandi, a seconda delle caratteristiche topologiche tra host e guest. I **Cavitandi** sono host che possiedono delle cavità intramolecolari, cioè la cavità è una proprietà molecolare intrinseca dell'host. I **Clatrandi** invece sono host con cavità extra-molecolari (la cavità è essenzialmente lo spazio compreso fra due o più molecole di host) e svolgono le loro funzioni di host solo allo stato solido.

Gli aggregati host-guest formati dai cavitandi sono detti **Cavitati**, mentre quelli dei clatrandi sono detti **Clatrati**. Ricordiamo ad esempio i famosissimi **clatrati del metano**, solidi cristallini formati da un reticolo tridimensionale di molecole d'acqua collegate da legami a idrogeno con delle molecole di  $\text{CH}_4$  (o anche atomi di gas nobile) che occupano cavità del reticolo. La figura rappresenta parte di uno dei possibili reticoli di molecole di acqua (le palline rosse sono gli atomi di O). Gli idrati del metano si trovano nell'artico e ai margini continentali di oceani profondi e si stima che potrebbero essere una enorme fonte per la produzione di composti a base di carbone (addirittura più del 50% del totale). D'altra parte se il riscaldamento globale dovesse portare a liberare anche solo parte del metano intrappolato in questi clatrati, esso andrebbe ad accrescere il gas serra.



Se l'interazione host-guest è di tipo elettrostatico (ione-dipolo, dipolo-dipolo, legame a idrogeno,...) si usa spesso il termine "Complesso", mentre i termini cavitato e clatrato si usano più spesso se le specie sono tenute assieme da forze non direzionali (e di solito più deboli) tipo forze idrofobiche, van der Waals,...

Due concetti estremamente importanti in chimica supramolecolare sono la **preorganizzazione** e la **complementarietà**. Affinché host e guest si leghino efficacemente, i siti di legame dell'host devono essere **complementari** a quelli del guest, sia dal punto di vista elettronico (e.g. donatore di legame a idrogeno vs accettore, base di Lewis vs acido di Lewis,..) che da quello della disposizione spaziale. Se l'host non subisce grosse variazioni conformazionali nel legare il guest, si dice che è **preorganizzato**. La preorganizzazione può dare un contributo decisivo alla formazione di un complesso host/guest stabile. La energia della complessazione è la differenza fra l'energia di riorganizzazione (sfavorevole) e quella di legame (favorevole).

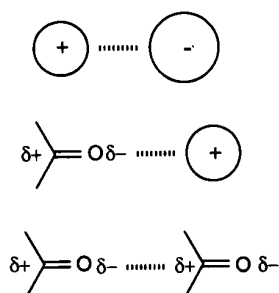
Vediamo ora un po' più da vicino quali sono le

possibili interazioni di legame non covalenti che si trovano nella chimica supramolecolare e quali sono le energie che le contraddistinguono. Esse sono:

- 1) elettrostatiche (ione-ione, ione-dipolo, dipolo-dipolo)
- 2) legame a idrogeno
- 3) interazioni di stacking (impilaggio)  $\pi - \pi$
- 4) forze di dispersione e fra dipoli indotti (forze di van der Waals)
- 5) effetti idrofobici o solvatofobici
- 6) legami di coordinazione

L'energia di legame di un tipico legame singolo covalente è di circa 350 kJ/mole, ed arriva fino a 942 kJ/mole nel caso del triplo legame in  $N_2$ ; viceversa la forza di molte delle interazioni non covalenti usate dai chimici supramolecolari è generalmente molto più debole, andando da 2 kJ/mole per le forze di dispersione a 20 kJ/mole (mediamente) per il legame a idrogeno fino a 250 kJ/mole per le interazioni ione-ione.

Le interazioni elettrostatiche (figura) sono basate sull'attrazione di tipo Coulombiano fra cariche di segno opposto.



### Interazione ione-ione (100 – 350 kJ/mole)

Le interazioni ione-ione sono non-direzionali, e hanno una forza paragonabile a quella dei legami covalenti (per coppie di ioni molto piccoli come  $Li^+$  e  $F^-$  si arriva a energie superiori a  $650 \text{ kJmol}^{-1}$ ).

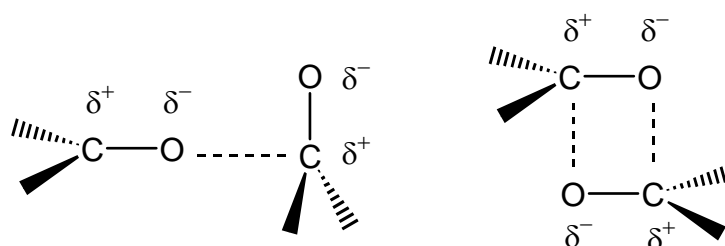
Si ritrovano essenzialmente in strutture cristalline. L'energia di una coppia ionica è inversamente proporzionale alla distanza fra essi, e quindi diminuisce abbastanza in fretta con la distanza, ma molto meno rispetto alla maggior parte delle altre forze chimiche.

#### Interazione ione-dipolo (50 – 200 kJ/mole).

Le interazioni ione-dipolo sono direzionali e il dipolo deve essere allineato opportunamente per ottenere la massima efficienza di legame. Esempi sono l'inclusione di cationi negli eteri corona (che hanno atomi di O polari), che vedremo meglio in seguito; questo tipo di interazioni può includere anche quei legami di coordinazione che sono essenzialmente di natura elettrostatica, cioè quelli hard-hard. L'energia potenziale dell'interazione ione-dipolo è inversamente proporzionale al quadrato della distanza fra lo ione e il centro del dipolo.

#### Interazione dipolo-dipolo (5 – 50 kJ/mole)

La disposizione dei dipoli può essere tale da accoppiare un polo su ogni molecola (orientazione testa-coda) oppure due (orientazione antiparallela, più stabile), come si può vedere esemplificato nel caso dei carbonili:



L'energia di interazione fra due dipoli in disposizione testa-coda è inversamente proporzionale al cubo della distanza che li separa.

#### Legame a idrogeno (4 – 120 kJ/mole)

Il legame a idrogeno può essere considerato un caso particolare di interazione dipolo-dipolo, in cui un atomo di idrogeno attaccato a un atomo elettronegativo X è attratto da un dipolo su una molecola o gruppo funzionale adiacente (X–H...Y). E' relativamente forte ed è altamente direzionale, quindi può essere usato efficacemente nell'host/guest design. Vi sono molti tipi di legami a idrogeno, con una varietà di lunghezza, forza e geometria (tabella). Nel caso il legame a idrogeno sia fra molecole neutre c'è una correlazione diretta fra forza del legame e distanza cristallografica fra donatore e accettore. Questo non è necessariamente vero per composti ionici.

Table 1.5 Properties of hydrogen bonded interactions.

	Strong	Moderate	Weak
A–H...B interaction	Mainly covalent	Mainly electrostatic	Electrostatic
Bond energy (kJ mol <sup>-1</sup> )	60–120	16–60	<12
Bond lengths (Å)			
H...B	1.2–1.5	1.5–2.2	2.2–3.2
A...B	2.2–2.5	2.5–3.2	3.2–4.0
Bond angles (°)	175–180	130–180	90–150
Relative IR vibration shift (stretching symmetrical mode, cm <sup>-1</sup> )	25%	10–25%	<10%
<sup>1</sup> H NMR chemical shift downfield (ppm)	14–22	<14	?
Examples	Gas phase dimers with strong acids/bases Proton sponge HF complexes	Acids  Alcohols Biological molecules	Minor components of bifurcated bonds C–H hydrogen bonds O–H...π hydrogen bonds

#### Interazioni catione – π (5 – 80 kJ/mole)

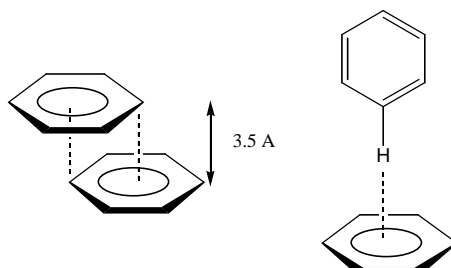
Cationi di metalli di transizione formano legami in buona parte covalenti con legami olefinici, tipici della chimica organometallica. Tuttavia le interazioni di ioni alcalini o alcalino-terrosi con doppi

legami C=C sono di tipo essenzialmente non covalente e molto più deboli. Però l'interazione di  $K^+$  con il benzene in fase gassosa è di circa 80 kJ/mole.

### Stacking $\pi - \pi$ (fino a 50 kJ/mole)

Questa debole interazione elettrostatica avviene fra anelli aromatici uguali, ma meglio ancora quando uno è relativamente elettrone-ricco e l'altro elettrone-povero. In questo caso vengono dette anche a trasferimento di carica.

Ci sono due tipi limite di impilamento  $\pi$ : faccia-a-faccia e lato-faccia:



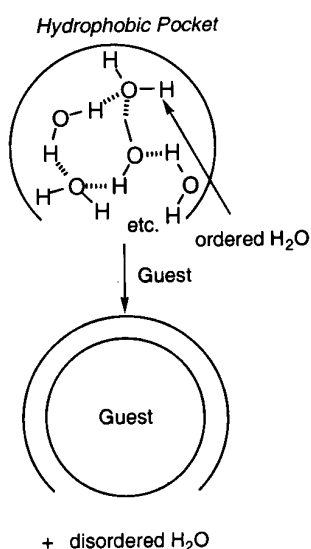
Nel caso faccia-a-faccia i due anelli sono solitamente offset, perché la sovrapposizione diretta è repulsiva. Il caso lato-faccia può anche essere considerato come un caso di debole legame a idrogeno fra l'atomo di idrogeno leggermente elettrone-deficiente di un anello aromatico e la nube  $\pi$  elettrone-ricca dell'altro. Questo tipo di interazione è responsabile del tipico packing a lisca di pesce (herring-bone) nelle strutture cristalline di piccoli idrocarburi aromatici, incluso il benzene.

### Interazioni di deboli (o forze di dispersione di London o interazioni dipolo-dipolo indotto o dipolo istantaneo - dipolo indotto) (< 5 kJ/mole)

Vi sono poi casi di interazioni ione-dipolo indotto, con molecole neutre che non hanno un dipolo permanente; in questo caso l'energia dipende dalla polarizzabilità della molecola e decresce con  $r^4$ . Ancora più deboli sono le interazioni dipolo-dipolo indotto e quelle dipolo istantaneo-dipolo indotto (forze di London), che decrescono con  $r^6$  e quindi sono efficaci solo a distanze molto piccole. Queste interazioni sono forze molto generiche, non direzionali e quindi di scarsa utilità nel design di recettori specifici. In genere le forze di London forniscono una generica interazione attrattiva fra specie soft, cioè polarizzabili. Sono responsabili della formazione di alcuni complessi di inclusione di molecole in cavità.

### Effetto idrofobico

Questa è la driving force specifica per l'associazione di partners apolari in soluzione acquosa. Le molecole d'acqua attorno alle superfici apolari di una cavità idrofobica si dispongono per formare un arrangiamento strutturato. In seguito alla complessazione del guest nella cavità le molecole d'acqua vengono rilasciate e diventano disordinate. Ciò comporta un aumento favorevole di entropia; inoltre, si ritiene che ci sia anche una componente entalpica nell'effetto idrofobico: i legami idrogeno fra le molecole di acqua sono più forti delle interazioni fra le molecole d'acqua e i soluti apolari e ciò fornisce una ulteriore driving force entalpica per la coordinazione di guest apolari; cioè quando l'acqua che era nella cavità apolare dell'host viene rilasciata e diventa acqua di bulk, può massimizzare i suoi legami a idrogeno.



### Legami di coordinazione

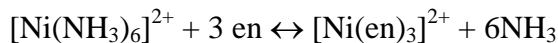
Questi legami non sono strettamente non-covalenti (e infatti molti di essi sono inerti) ma sono largamente usati in chimica supramolecolare per la costruzione di addotti con geometrie spesso spettacolari, come vedremo in dettaglio in seguito.

Solitamente, se è possibile, si cerca di utilizzare più interazioni deboli di diverso tipo che agiscono in maniera additiva per dare maggior forza all'addotto. Spesso tuttavia le interazioni deboli dei

complessi host-guest sono sinergisticamente maggiori della somma delle singole interazioni. Questa extra-stabilizzazione è alla base dell'effetto chelato e macrociclo.

### Effetto chelato.

L'effetto chelato è ben noto dalla chimica di coordinazione, ma vale in generale per qualsiasi interazione debole. Consideriamo l'equilibrio



che ha una costante dell'ordine di  $10^8$  ed esemplifica bene l'effetto chelato. L'effetto chelato viene ricondotto sia a fattori termodinamici che cinetici. Termodinamici: nella reazione  $\Delta S > 0$  perché a destra ci sono più molecole libere che a sinistra; poi nell'etilendiammina i gruppi amminici polari, che sono ovviamente separati nell'ammoniaca, sono legati insieme covalentemente, superando così in parte la loro mutua repulsione e rendendo la coordinazione energeticamente più favorita. In più c'è un effetto statistico: perché il chelante dissoci si devono rompere tutti e due i legami contemporaneamente. Cinetici: il secondo dente del chelante è già vicino al metallo dopo che ha coordinato il primo, come se la sua concentrazione effettiva fosse molto elevata, quindi si coordina più rapidamente rispetto al primo dente.

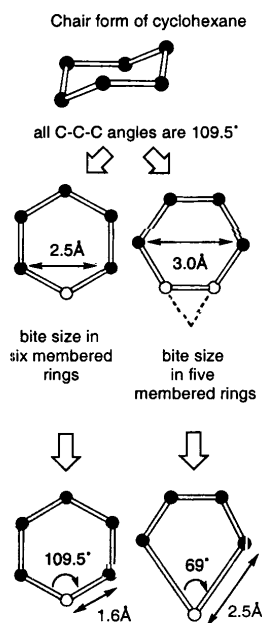
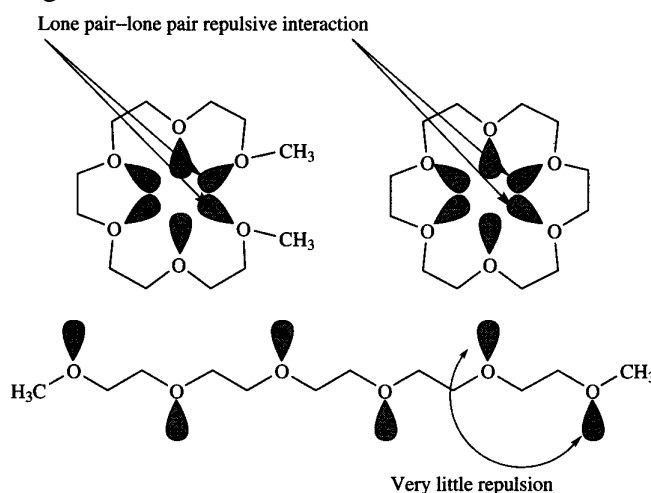


Fig. 1.12 Complexes containing five membered chelate rings (bite size = 3.0 Å) are more stable with larger metals than those containing six membered rings (bite size = 2.5 Å).

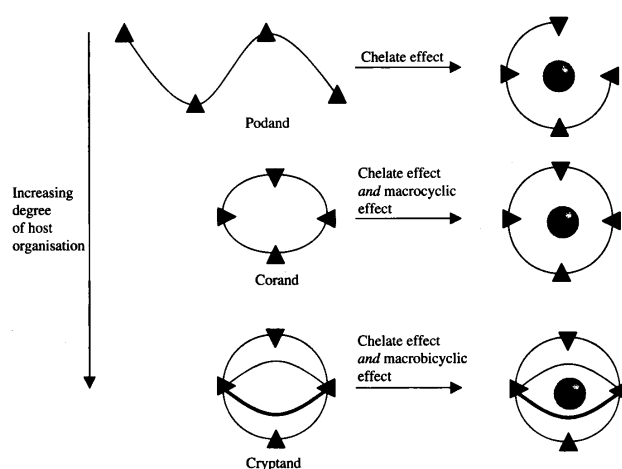
La stabilizzazione dovuta all'effetto chelante dipende molto dalle dimensioni dell'anello chelato; gli anelli a 5 termini sono di solito più stabili, perché meno strained di quelli più piccoli. Può forse essere sorprendente che, con ioni metallici grandi, gli anelli chelati a 5 termini siano considerevolmente più stabili di quelli a 6 termini. In un anello a 6 termini non strained (conformazione tipo cicloesano, angoli tetraedrici), il bite è di 2.5 Å, mentre diventa di 3.0 Å in un anello a 5 termini; inoltre anche lo spazio a disposizione dello ione (2.5 Å vs 1.6 Å) è maggiore per l'anello a 5 termini (figure). Al crescere delle dimensioni dell'anello la probabilità di chelazione diventa via via più piccola, cioè il contributo entropico diventa meno favorevole (il chelante deve riarrangiarsi molto di più per chiudere il secondo dente). Chelanti con più di due siti di

coordinazione l'uno di seguito all'altro si dicono **Podandi**.

Quando la molecola host è un macrociclo, la stabilità del complesso è ancora più elevata di quanto ci si aspetterebbe in base all'effetto chelante. Questa extra-stabilizzazione è detta "**effetto macrociclo**", che dipende non solo dalla chelazione del guest tramite siti multipli, ma anche dalla pre-organizzazione dei siti di legame nello spazio, così che non bisogna spendere energia (ad esempio per portare lone pairs tutti orientati in modo convergente in una zona di spazio ridotta) o entropia (si perdono meno gradi di libertà) per "avvolgere" l'host intorno al guest. Un podando, nella sua forma non complessata, può minimizzare le interazioni repulsive, entalpicamente sfavorevoli, fra i lone pair degli eteroatomi adottando una conformazione elongata (figura).



La coordinazione del podando ad un centro metallico comporta un riarrangiamento conformazionale che avvicina i lone pairs (che si respingono) e il binding non è così favorevole come potrebbe essere. Nel caso di un legante macrociclico questo contributo entalpico sfavorevole (che fa parte della variazione entalpica totale della complessazione del legante al metallo) è già stato “pagato” in termini di energia all’atto della sintesi del macrociclo; il legante è più preorganizzato per legare il metallo e deve subire queste interazioni sfavorevoli fra i lone pair degli eteroatomi sia che si coordini o no. La repulsione fra i lone pair quindi non ha effetto sulla variazione di energia libera nel processo di coordinazione del catione (influirà invece nel processo di sintesi del macrociclo, rendendolo intrinsecamente più difficile). In pratica questi contributi entalpici ed entropici sono già stati *pagati* all’atto della sintesi della molecola di host. Inoltre i macrocicli sono di solito meno solvatati dei corrispondenti podandi, quindi bisogna rompere meno legami col solvente per realizzare l’interazione con la molecola guest. L’effetto macrociclo rende i complessi di host ciclici, tipo i **Corandi**, anche  $10^4$  volte più stabili dei corrispondenti podandi aciclici.



### Caratterizzazione di sistemi supramolecolari

Una volta progettati e sintetizzati, i sistemi supramolecolari devono venire adeguatamente caratterizzati. In particolare bisogna verificare qual’è la struttura (è quella prevista?), determinare quanto velocemente si è formata (informazioni cinetiche) e quanto è stabile (informazioni termodinamiche).

**Informazioni strutturali** si possono ottenere innanzitutto tramite determinazione cristallografica ai raggi X della supramolecola. La struttura cristallografica chiaramente dà informazioni sui siti di legame, sulla geometria e sulle interazioni che trattengono l’eventuale guest al suo posto. Tuttavia sono informazioni che riguardano soltanto lo stato solido e non sempre la struttura allo stato solido coincide con quella esistente in soluzione. Ricordiamo poi che la determinazione strutturale riguarda una frazione molto piccola del prodotto e non è detto che *i*) sia rappresentativa del bulk o che *ii*) quello che cristallizza sia il prodotto principale.

Anche l’NMR è una tecnica molto sensibile per comprendere le interazioni fra molecole ed è possibile indagare numerosi nuclei che possiedono spin nucleare. Una titolazione NMR è un tipico esperimento per determinare la formazione di complessi host-guest; si registra lo spettro dell’host ad una certa concentrazione e poi si aggiungono via via piccole aliquote di guest e si registra ogni volta nuovamente lo spettro. Se avviene il binding il guest perturba l’intorno elettronico dei nuclei dell’host (e viceversa) e le sue risonanze vengono più o meno spostate. Inoltre le risonanze dei nuclei che sono situati in parti del recettore (host) che hanno le maggiori interazioni con la molecola di guest saranno maggiormente influenzate, e quindi si ottengono informazioni strutturali sulla supramolecola. Titolazioni NMR sono spesso utilizzate per determinare innanzitutto la stechiometria dell’addotto, col metodo della variazione continua: si fa una serie di soluzioni in cui  $[\text{host}] + [\text{guest}] = \text{costante}$  e si misura una proprietà della soluzione che permetta di seguire la

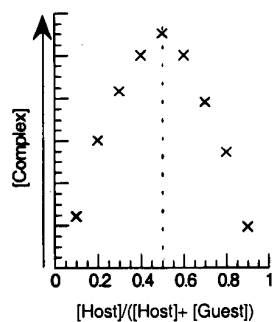


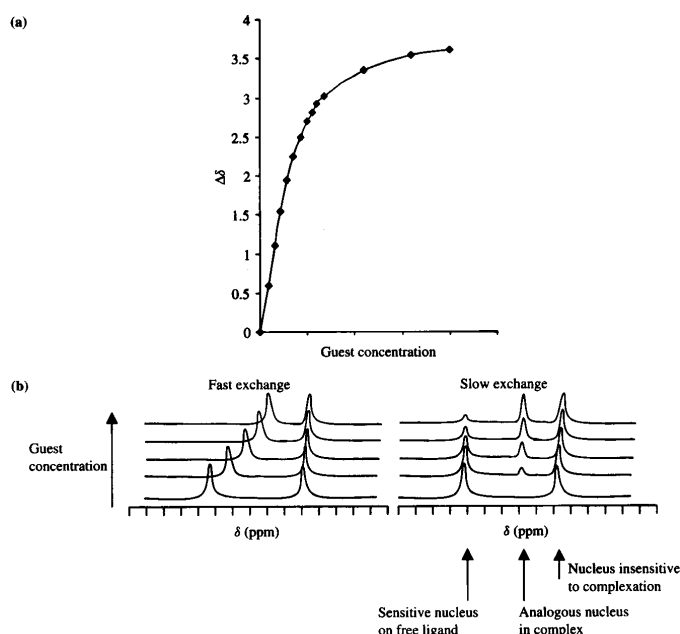
Fig.1.15 A Job plot indicating 1:1 host:guest stoichiometry.

concentrazione del complesso host+guest e la si riporta in grafico contro  $[\text{host}]/([\text{host}]+[\text{guest}])$ ; questi grafici vengono detti **Job plot**. Si legge il valore dell'ascissa in corrispondenza del massimo e si ricava il rapporto host/guest nel complesso, cioè la stechiometria; ad esempio se il massimo si ottiene a 0.5, la stechiometria dell'addotto è 1:1.

Inoltre tramite la tecnica NMR NOESY, che sfrutta l'effetto Overhauser, è possibile avere anche informazioni quantitative sulle distanze fra nuclei fisicamente vicini.

Si usano anche altre tecniche spettroscopiche; la spettroscopia di assorbimento UV-visibile è particolarmente utile per investigare sistemi con elettroni  $\pi$  o metalli di transizione, dal momento che i loro spettri possono venire fortemente perturbati dalla formazione del complesso. Tecniche di spettrometria di massa sono utili solo se hanno metodi di ionizzazione particolarmente delicati, in modo da non spezzare l'addotto host-guest nei suoi componenti. Un grosso problema è infatti spesso quello di determinare la massa – e quindi la nuclearità – della supramolecola; oltre alla spettrometria di massa (che può fornire il picco molecolare), si possono effettuare misure di tensione di vapore (o altre misure di proprietà colligative), particolari misure di tipo NMR (spettri DOSY) e misure di size exclusion chromatography, in cui le molecole più grosse migrano più rapidamente.

**Informazioni cinetiche** sulla formazione di complessi host-guest si possono ricavare ancora da misure NMR. La complessazione prevede in generale un processo di scambio dinamico tra l'host complessato e quello libero. Se la cinetica di binding è veloce rispetto alla separazione (in hertz) fra le risonanze NMR dell'host libero e complessato (cioè complessi con tempi di vita dell'ordine di  $10^{-2} - 10^{-3}$  s), allora le risonanze NMR dell'host sono dei picchi mediati. All'aumentare della quantità di guest questi segnali mediati si spostano gradualmente finché il recettore non viene saturato. Se invece la complessazione è lenta sulla scala dei tempi NMR allora all'aumentare della quantità di guest aggiunto si osserva la graduale diminuzione dei segnali originari dell'host e la corrispondente crescita di quelli del complesso a chemical shift diversi.



Operando a temperatura variabile è possibile ottenere informazioni quantitative, cioè costanti cinetiche e parametri di attivazione; ad esempio alla temperatura di coalescenza di due risonanze, che siano separate dalla frequenza  $\Delta\nu$  in condizioni di scambio lento, vale la relazione:

$$k = \sqrt{\pi(\Delta\nu)/2}$$



Altre tecniche spettroscopiche operano su altre scale dei tempi (al crescere dell'energia coinvolta nella tecnica spettroscopica si va verso scale dei tempi sempre più piccole); ad esempio nella spettroscopia UV-vis il tempo di vita sarebbe tipicamente dell'ordine di  $10^{-15}$  s e siccome questa velocità è maggiore di quella dei processi controllati dalla diffusione, tutti i fenomeni chimici studiati con questa tecnica appaiono in condizioni di scambio lento. Infatti, tipicamente lo spettro di assorbimento (cioè il colore) di una miscela di equilibrio di specie colorate è la somma dei singoli spettri (colori), e non uno spettro mediato.

Le titolazioni NMR sono tipicamente usate anche per ottenere **informazioni termodinamiche** oltre che cinetiche. Se il processo di binding è lento sulla scala dei tempi NMR le concentrazioni relative di host e complesso (ed eventualmente anche di guest) si ottengono semplicemente dall'integrazione di risonanze ben risolte e da queste si può calcolare la K di equilibrio. Se il processo di binding è veloce, tutte le informazioni termodinamiche possono venire ricavate, tramite opportuni programmi di calcolo, dalla curva di titolazione; tanto più questa è "ripida" e tanto maggiore è l'affinità dell'host per il guest.

Dati termodinamici si possono ottenere anche tramite misure calorimetriche. In soluzione acquosa misure potenziometriche sono poi particolarmente utili per determinare le costanti di binding di guest ionici: se in seguito alla complessazione varia la concentrazione di un certo ione, varierà anche il suo potenziale redox secondo l'equazione di Nernst.

Lo scopo dell'host/guest design è la selettività, cioè la capacità di un host di poter discriminare tra un guest e l'altro. La selettività può essere di tipo termodinamico (K di formazione più elevata) oppure di tipo cinetico per processi che hanno un decorso temporale (e. g. il substrato che viene trasformato o legato più rapidamente).

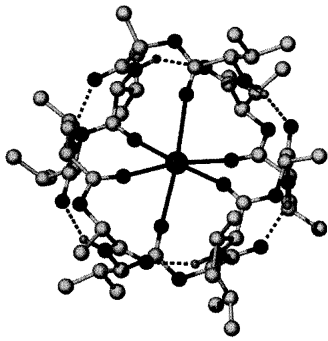
### **Molecole per la coordinazione selettiva di cationi**

Vedremo ora dei recettori sintetici per cationi, essenzialmente macrocicli; molti di questi recettori coordinano i cationi tramite interazioni elettrostatiche ione-dipolo, in alcuni casi rinforzate da legami a idrogeno.

Innanzitutto bisogna domandarsi perché sia importante creare dei recettori per cationi. I cationi giocano un ruolo importante in molti processi biologici; ad esempio gradienti di concentrazione di cationi inducono le contrazioni muscolari e sono coinvolti nella trasmissione di impulsi nervosi. Cationi metallici sono presenti nei siti attivi di molti enzimi (effetto catalitico) e inoltre stabilizzano la struttura ternaria di proteine e DNA. Alcuni cationi sono impiegati in medicina, come ad esempio i lantanidi (e.g.  $Gd^{3+}$ ) che vengono usati come agenti di contrasto per la risonanza magnetica di imaging, o i complessi antitumorali di platino che interagiscono con il DNA. Il design di recettori in grado di coordinare selettivamente un certo ione metallico in presenza di altri cationi è poi importante nella tecnologia mineraria (ad esempio l'isolamento del rame da giacimenti contenenti rame, ferro e cadmio). Inoltre lo sviluppo di agenti sequestranti per ioni metallici tossici o inquinanti (e.g. piombo, cadmio, mercurio, plutonio) è importante per la "chelation therapy" nel trattamento di avvelenamenti o in sistemi studiati per rimuovere tali inquinanti dall'ambiente. Ad esempio, agenti sequestranti sono impiegati per rimuovere l'eccesso di ferro da malati di emofilia. Storicamente la ricerca di host per cationi venne stimolata dalla scoperta degli **Ionofori**, biomolecole che fungono da carrier per il trasporto di cationi attraverso le membrane biologiche (lipofile). Un carrier deve essere capace sia di legare selettivamente un certo catione che di schermarlo dalla regione lipofila della membrana, cioè deve avere un "interno" polare ed un "esterno" lipofilo.

Gli ionofori naturali meglio noti sono la **Valinomicina** e la **Nomactina**. La valinomicina, che trasporta ioni  $K^+$  attraverso la membrana dei mitocondri senza alterare la concentrazione di  $Na^+$ , è un dodecapeptide ciclico fatto dalla ripetizione per tre volte di una sequenza di quattro amminoacidi.

Sia la valinomycin che la nonactin sono in grado di ripiegarsi per creare un sistema di atomi di ossigeno carbonilici (hard) in un arrangiamento circa ottaedrico che è delle giuste dimensioni per ospitare  $K^+$  tramite interazioni ione-dipolo. Questo ripiegamento è anche favorito dalla formazione di legami a idrogeno intramolecolari. In questo modo i gruppi isopropile, lipofili, puntano verso l'esterno rendendo così il tutto lipofilo. Si osserva che  $Rb^+$  e  $Cs^+$

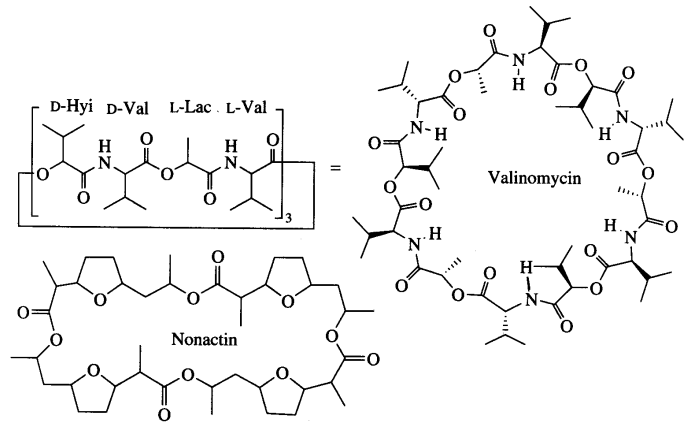


sono troppo

grandi per la cavità, mentre  $Na^+$  è troppo piccolo e lo ionoforo non può contrarsi a sufficienza per coordinarlo stabilmente.

Sia la valinomycin che la nonactin sono potenti antibiotici a causa della loro capacità di alterare il bilancio ionico trans-membrana nei batteri (comunque questo sistema di trasporto degli ioni attraverso una membrana è troppo lento per essere usato nella generazione di impulsi nervosi; in quel caso il passaggio rapido e selettivo avviene attraverso degli "ion channels", in cui la velocità di trasporto è prossima a quella

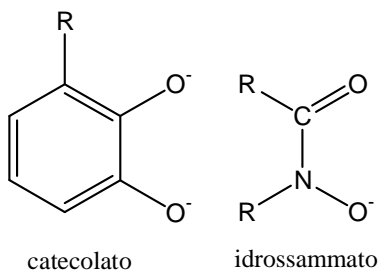
di diffusione, cioè ca.  $10^8$  ioni per canale per secondo).



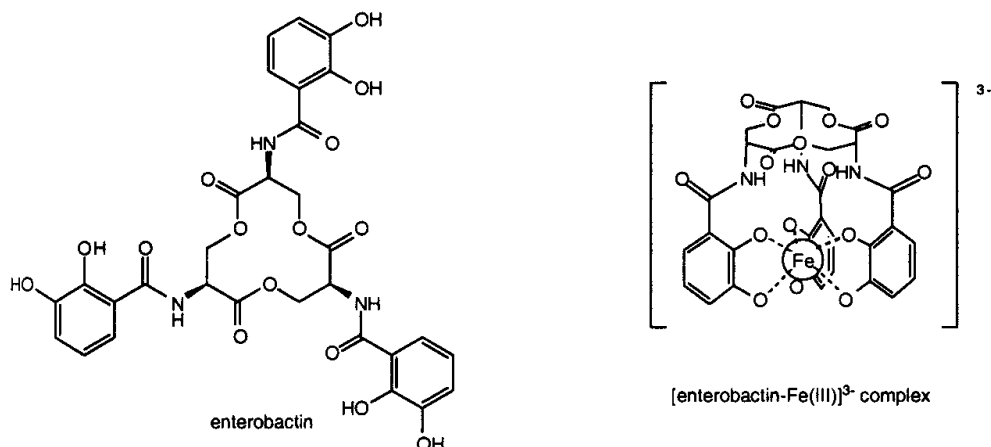
## Siderofori

Esempi particolari di ionofori sono i siderofori, cioè molecole delegate alla complessazione del  $Fe^{3+}$ . Il ferro ha un ruolo biochimico estremamente importante in tutti gli organismi viventi, ma la sua bio-accessibilità è piuttosto problematica. Infatti, nel suo stato di ossidazione più comune,  $Fe(III)$ , il ferro è altamente insolubile in acqua. A pH fisiologico 7.4 la concentrazione di  $[Fe(H_2O)_6]^{3+}$  (in equilibrio con  $Fe(OH)_3$ ) è circa  $10^{-18}$  M, mentre per le condizioni ottimali di crescita i micro-organismi richiedono una concentrazione intracellulare di circa  $10^{-7}$  M, cioè 10 miliardi di volte più alta! Di conseguenza, funghi e batteri necessitano di leganti per la complessazione del ferro molto efficaci, che siano in grado di "mobilizzare" il  $Fe^{3+}$  e portarlo nella cellula (e qui rilasciarlo). Questi leganti sono detti siderofori e vengono rilasciati e poi riassorbiti dagli organismi che li producono tramite un meccanismo di trasporto attivo; essi possono essere considerati come dei fattori di crescita essenziali per i micro-organismi.

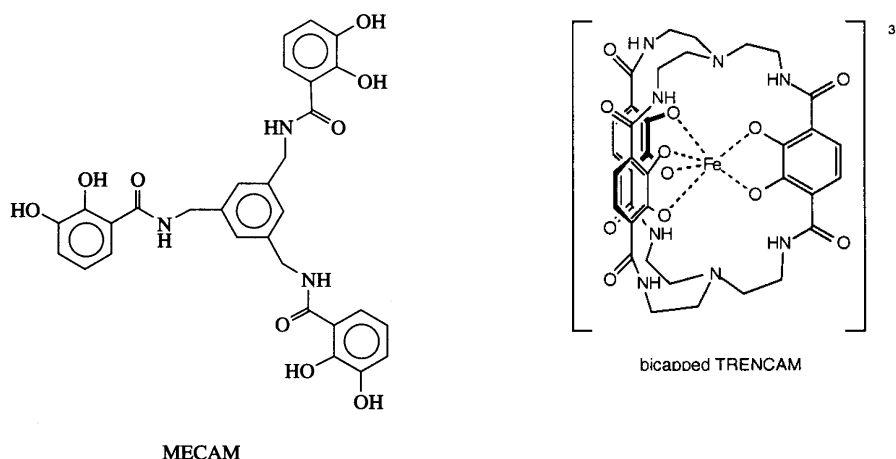
I siderofori come la **Miobactina** e la **Enterobactina** sono essenzialmente dei podandi a tre braccia che coordinano il ferro tramite gruppi OH deprotonati, essenzialmente di gruppi **idrossammati** o **catecolati**; hanno carica complessiva 3- (idrossammati) o 6- (catecolati) e la natura hard dei gruppi idrossammati o catecolati è adatta a coordinare fortemente il  $Fe^{3+}$ . In effetti l'enterobactina, che è formata da un triestere ciclico legato a tre gruppi catecolici tramite legami amidici, ha una K di affinità per il  $Fe^{3+}$  di  $10^{52}$  ed è il miglior chelante naturale noto per il ferro (lo coordina con i tre



catecolati con una geometria di prisma trigonale). L'enterobactina-ferro complesso è anche chirale; la struttura del triestere ciclico, che è chirale in quanto ha tre carboni asimmetrici adiacenti agli azoti, impone la configurazione  $\Delta$  dei catecolati intorno al ferro; il suo enantiomero  $\Lambda$  coordina il ferro, ma non è in grado di rilasciarlo ai batteri perché non è riconosciuto dai recettori dell'enterobactina. Una volta all'interno del batterio un enzima rompe lo scheletro dell'enterobactina e induce il rilascio del ferro.



Sono stati sintetizzati numerosi podandi e criptandi sintetici **analoghi dei siderofori naturali**, spesso basati sui catecoli. Il composto tris-catecolato mesitilen derivato MECAM (figura) ha una costante di binding per il Fe<sup>3+</sup> di 10<sup>46</sup> a pH 7.4, comunque milioni di volte inferiore a quella dell'enterobactina, probabilmente perché lo spaziatore mesitilenico del MECAM è più piccolo di quello dell'enterobactina e di conseguenza il complesso con il ferro è più strained. La capacità complessante dei siderofori sia naturali che artificiali dipende marcatamente dal pH e diminuisce al diminuire del pH perché i gruppi fenolati vengono protonati. Un altro esempio, sempre basato su catecoli, ma con struttura tipo criptando è il TRENCAM, riportato in figura.



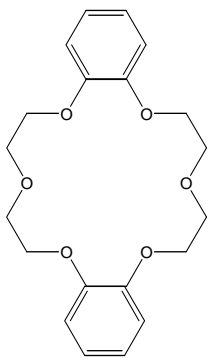
Complessanti così preorganizzati con struttura a gabbia sono detti **siderandi** (synthetic siderophores) ed hanno costanti di affinità anche maggiori di quelle dei sistemi naturali, fino a  $K = 10^{59}$  a pH 7.4.

Da notare infine che la chimica di coordinazione del Fe(III) è simile a quella del Pu(IV), per cui lo sviluppo di siderofori artificiali può trovare applicazione nella decontaminazione di esseri viventi e ambiente dal plutonio.

Come già detto, la scoperta degli ionofori stimolò in generale la ricerca verso la sintesi di ionofori artificiali, cioè di composti capaci di coordinare selettivamente cationi. Questa ricerca ha dato storicamente origine a tutto il settore del Riconoscimento Molecolare.

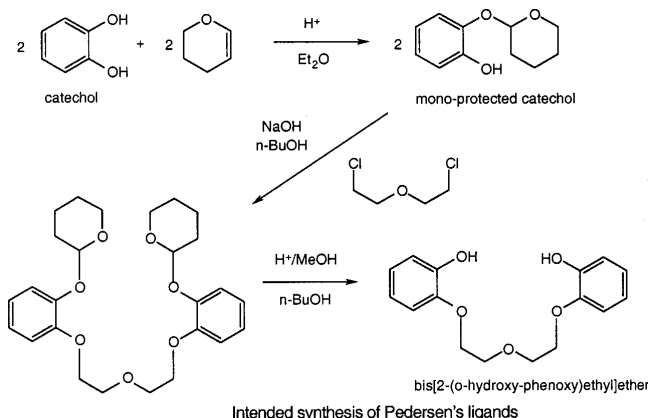
Vediamo ora quali sono i leganti più comuni di questa serie.

## Eteri corona



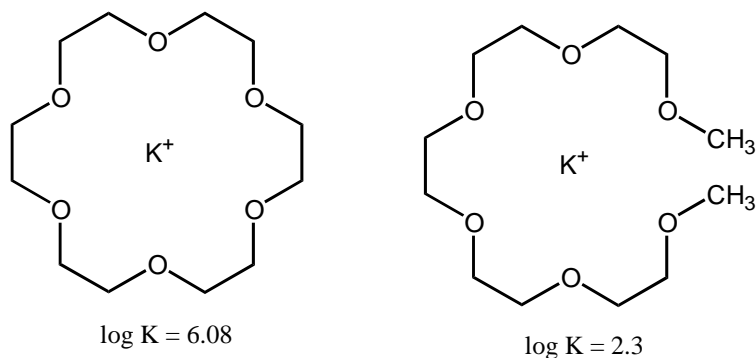
Gli eteri corona vennero scoperti da **Charles J. Pedersen** negli anni 60. Pedersen (premio Nobel per la chimica supramolecolare nel 1987) lavorava alla DuPont allo sviluppo di leganti multidentati per rame e vanadio e scoprì casualmente il primo etere corona (il dibenzo[18]crown-6, figura) come sottoprodotto nella sintesi del bis[2-(*o*-idrossi-fenossi)etil]etere (figura).

Pedersen si accorse subito che la solubilità del macrociclo in metanolo aumentava molto in presenza di ioni sodio ed attribuì correttamente questo effetto alla coordinazione dello ione nella cavità da parte dei sei atomi di ossigeno.



In generale gli eteri corona sono dei macrocicli molto semplici e vengono usati in chimica supramolecolare come host sia per cationi che per molecole neutre. Sono formati da un insieme ciclico di atomi di ossigeno etereo collegati da spaziatori organici, tipicamente gruppi  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Essendo dei sistemi monociclici rientrano nella categoria dei cosiddetti Corandi. I nomi triviali degli eteri corona indicano il numero di atomi nel macrociclo (e.g. [18]) e poi il numero di atomi di ossigeno (e.g. 6).

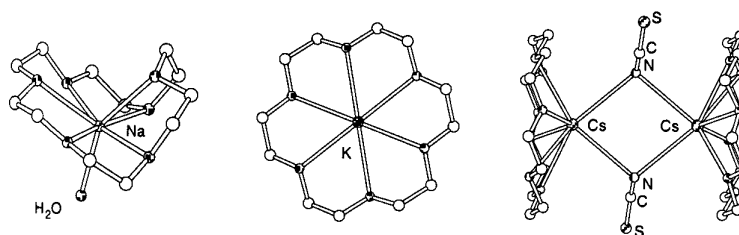
Mentre gli eteri monodentati coordinano solo debolmente i cationi metallici, negli eteri corona l'affinità è molto aumentata dall'effetto chelante e dall'effetto macrociclo. Quest'ultimo può venire messo in evidenza confrontando le costanti di affinità per lo ione  $\text{K}^+$  di un tipico crown come il [18]crown-6 ed il corrispondente podando, cioè in pentametilene-glicol-dietil-etere.



Di solito i podandi hanno affinità inferiori per i cationi rispetto agli analoghi ciclici, a causa dei già citati effetti entalpici ed entropici sfavorevoli. In presenza di opportuni cationi possono assumere conformazioni di coordinazione simili a quelle degli eteri corona corrispondenti. Tuttavia, a causa della loro maggiore flessibilità, possono assumere anche conformazioni non accessibili agli eteri ciclici, ad esempio ad elica o a ponte fra cationi diversi.

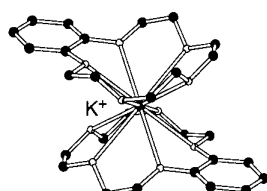
Negli eteri corona esiste una relazione fra dimensioni della cavità, raggio del catione e stabilità del complesso risultante. Migliore è il fit del catione nel crown e più forte è il complesso che si forma. Questo concetto viene definito “**optimal spatial fit**”; per esempio il [18]crown-6 forma i complessi più stabili con  $\text{K}^+$ , mentre il [21]crown-7, che è più largo, lega più fortemente il cesio del potassio.

L'optimal spatial fit si riflette anche a livello strutturale, come si vede dal confronto delle strutture ai raggi X dei complessi di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cs}^+$  con il [18]crown-6 (figura).



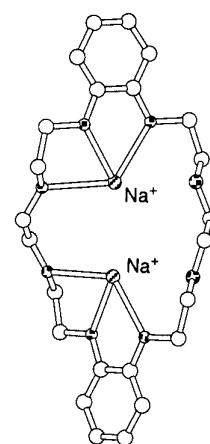
The crystal structures of the  $\text{NaCNS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{KCNS}$ , and  $\text{CsNCS}$  complexes of [18]crown-6

La cavità di questo crown è complementare allo ione potassio e infatti nella struttura del complesso  $\text{K}^+\subset[18]\text{crown-6}$  il catione è perfettamente in mezzo al macrociclo. Per cationi più piccoli, come il sodio, il crown si distorce, avviluppandosi attorno allo ione nel tentativo di massimizzare le interazioni elettrostatiche, ma aumentando contemporaneamente lo strain del macrociclo. Cationi più grandi, come il cesio, stanno al di sopra di una faccia del macrociclo perchè non riescono ad entrare nella cavità; questo posizionamento diminuisce le interazioni elettrostatiche fra ione e crown.



The crystal structure of two benzo-15-crown-5 molecules forming a 'sandwich complex' with a potassium cation

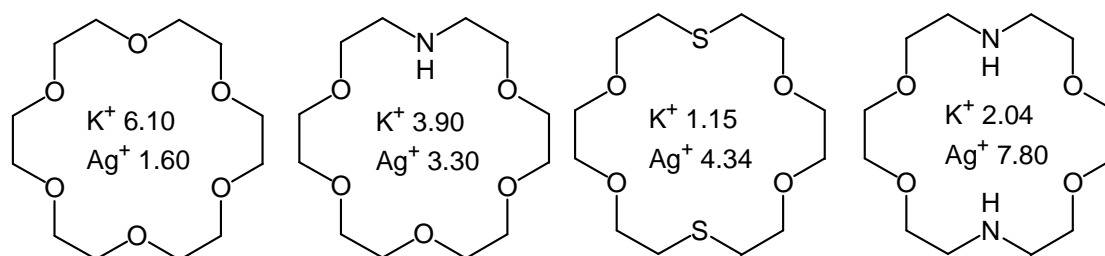
Gli eteri corona possono anche formare con gli ioni alcalini complessi di stechiometria diversa da 1 : 1; ad esempio la struttura cristallina ha rivelato che in  $\text{K}^+\subset(\text{benzo}[15]\text{crown-5})_2$  lo ione potassio sta in mezzo a due molecole di crown perchè è troppo grande per entrare nella cavità (figura a sinistra). La situazione inversa si può trovare con i crown molto larghi, che possono legare più di un catione al loro interno; per



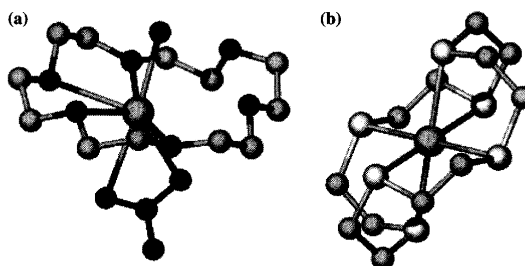
The crystal structure of  $2\text{Na}^+\subset[24]\text{crown-8}$

esempio il dibenzo[24]crown-8 coordina simultaneamente due ioni sodio (figura a destra).

Gli eteri corona possono complessare anche ioni dei metalli di transizione (o lantanidi); per aumentare l'affinità verso tali ioni si possono sostituire atomi di ossigeno hard con donatori più soft, come zolfo (**tio-crown**) o azoto (**aza-crown**); questo è ben esemplificato dal confronto fra le costanti di affinità per  $\text{K}^+$  e  $\text{Ag}^+$  dei seguenti crown:

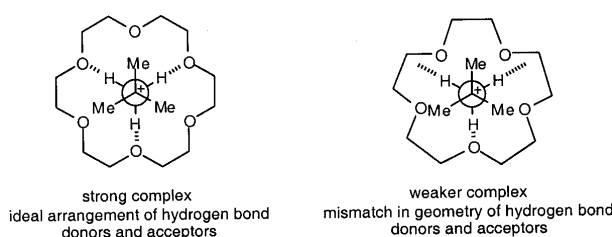


Il legame con ioni tipo  $\text{K}^+$  è essenzialmente elettrostatico, essendo il metallo di tipo hard, non polarizzabile. Gli atomi donatori si dispongono intorno alla superficie sferica del catione in modo da minimizzare le repulsioni steriche intra-host. C'è molta poca covalenza e preferenza direzionale nel legame e sia il numero di coordinazione che la geometria di coordinazione sono dettati essenzialmente dalle preferenze conformazionali dell'host. Le cose cambiano se gli ioni sono di metalli di transizione, che hanno delle geometrie di coordinazione molto più definite. Ad esempio, il confronto fra le strutture ai raggi X di  $\text{Ag}^+\subset[18]\text{crown-6}$  e  $\text{Ag}^+\subset[18]\text{ano-S}_6$  mostra che, mentre l'etere corona è solo leggermente distorto dalla conformazione planare e le posizioni "assiali" di  $\text{Ag}^+$  sono occupate da  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NO}_3^-$ , nel complesso con il legante solforato lo ione argento ha una coordinazione più nettamente ottaedrica, con i 6 atomi di zolfo coordinati.



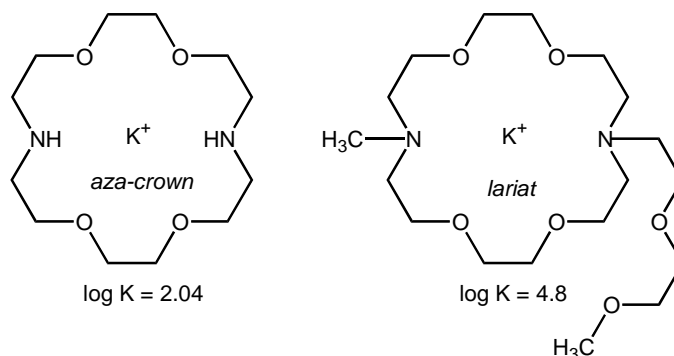
X-ray crystal structures of the  $\text{Ag}^+$  complexes of (a) [18]crown-6 and (b) its sulphur analogue (nitrate salts).

Gli eteri corona, oltre che semplici ioni metallici, possono coordinare anche **ioni ammonio ed alchilammonio**. Ad esempio il [18]crown-6 è un recettore complementare per cationi ammonio primari dal momento che possiede tre atomi di ossigeno orientati correttamente per formare tre legami idrogeno con il guest (figura). In questo caso quindi lo ione ammonio è trattenuto da una combinazione di **interazioni elettrostatiche e legami a idrogeno**. Invece il [15]crown-5, che non ha simmetria  $C_3$  e quindi non è complementare al guest, forma un complesso molto più debole.

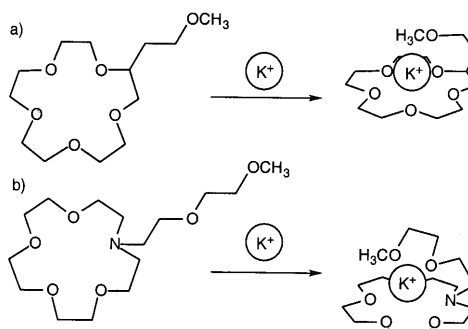


### Lariat ethers

Questo termine indica eteri corona o simili composti macrociclici, tipo gli aza-crown, che abbiano una o più appendici introdotte per aumentare la capacità di complessazione di cationi fornendo tridimensionalità al legame. Si possono anche pensare come eteri corona che hanno un podando come braccio laterale. Il braccio può essere attaccato ad un atomo di azoto (negli aza-crown) ma anche ad un atomo di carbonio (con maggiori difficoltà di sintesi).



C'è poi anche tutta una serie di lariat ethers con due braccia laterali anziché una sola. Nei lariat ethers l'effetto di avere uno o più bracci per coordinazione suppletiva al catione può portare un



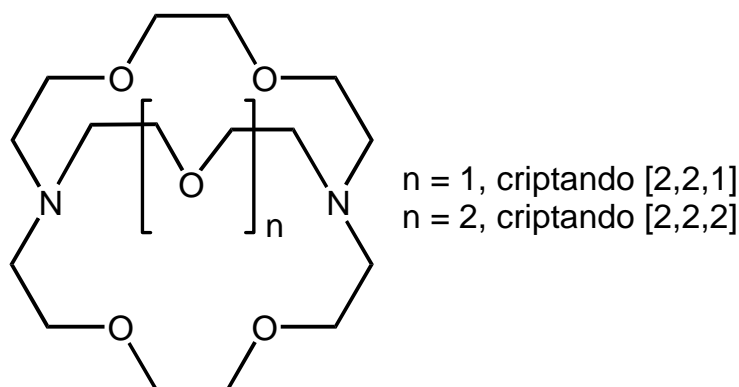
(a) Carbon and (b) nitrogen pivot lariat crown ethers binding potassium cations.

notevole aumento del binding rispetto al corrispondente etere corona semplice. Spesso, invece, aumentare il numero di atomi donatori nelle side-chains non porta a miglioramento del binding perché questi non riescono stericamente ad interagire con il catione.

I lariat-crown, pur avendo costanti di binding superiori a quelle dei crown semplici, rimangono cineticamente labili e sono quindi adatti per il trasporto degli ioni attraverso membrane lipofile (perché sono poi in grado di rilasciare facilmente gli ioni).

### Criptandi

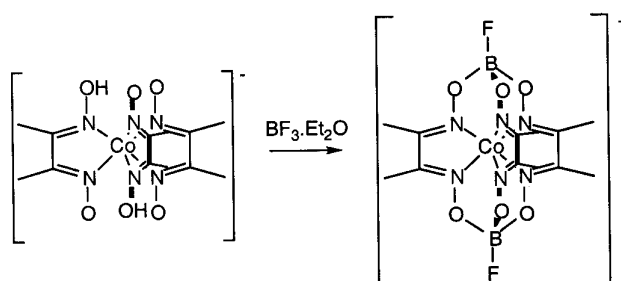
Questa classe di composti biciclici, basati su aza-crown, venne preparata da **Jean-Marie Lehn** (Nobel per la chimica nel 1987) verso la fine degli anni 60 come **analoghi tridimensionali degli eteri corona**, allo scopo di aumentare ancora la selettività verso i cationi a causa del completo incapsulamento. I criptandi sono molecole bicicliche a gabbia e il loro nome dipende dal numero di atomi di ossigeno in ciascun braccio azoto-azoto. Il primo e più importante membro della serie è il criptando [2.2.2]:



Dal momento che il criptando [2.2.2] è basato su un macrociclo delle stesse dimensioni del [18]crown-6, è logico che abbia selettività per lo ione  $K^+$  rispetto agli altri ioni alcalini. In metanolo, la costante di associazione è di circa  $10^4$  volte più elevata che per il corrispondente etere corona. Il criptando [2.2.1], più piccolo, è selettivo per  $Na^+$ .

La chiave dell'aumento di affinità dei criptandi rispetto agli eteri corona verso i cationi sta nella **natura tridimensionale della cavità**, che comporta un riconoscimento di tipo sferico del catione da parte dell'host (cioè c'è una migliore complementarità fra host e guest). Inoltre la struttura del recettore subisce una minore riorganizzazione quando lega il catione rispetto agli eteri corona, quindi c'è un fattore entropico favorevole.

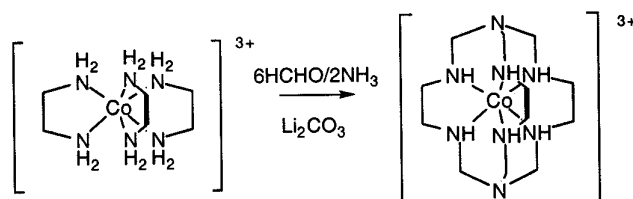
Spesso la sintesi dei criptandi viene fatta sfruttando l'effetto templato di opportuni cationi metallici inerti tipo Co(III). Ad esempio il tris(dimetilglioossimato)cobalto reagisce con due equivalenti di  $BF_3$  per dare la connessione tripodale  $FBO_3$  e incapsulando lo ione cobalto.



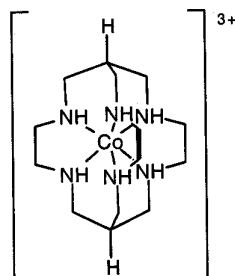
Templated cryptand synthesis.

Classi più recenti di criptandi sono i **Sepolcristalli** e le **Sarcofagine**, anch'essi derivati dalla condensazione, templata da centri metallici inerti, di tre molecole di chelante.

Otta-azacriptandi (**sepolcristalli**) sono stati ottenuti per condensazione di trischelati di Co(III) con etilendiammina (en); i corrispondenti composti contenenti connessioni al carbonio sono stati chiamati sarcofagine (figura).

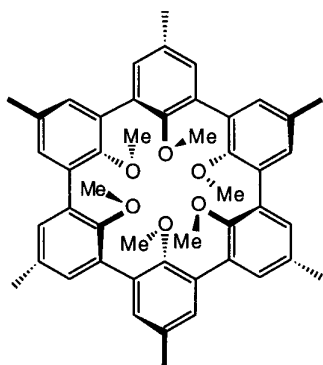


Synthesis of sepulchrate



The cobalt(III) complex of sarcophagine

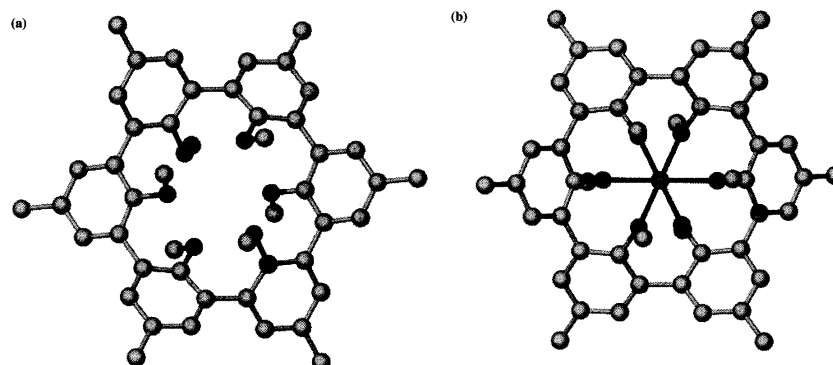
## Sferandi



Questa è una terza categoria di macrocicli per la complessazione di cationi, sviluppata da **Donald Cram** (anch'egli premio Nobel per la chimica nel 1987).

Negli sferandi gli atomi donatori sono sempre ossigeni (l'unità ripetitiva è il *p*-metilanisolo), ma mentre eteri corona e criptandi sono relativamente flessibili in soluzione, gli sferandi sono disegnati in modo tale da essere rigidi e che gli atomi donatori convergano verso una zona centrale anche in assenza del catione. Quindi gli sferandi sono degli host molto **più preorganizzati** rispetto agli eteri corona ed ai criptandi e non devono subire praticamente riarrangiamenti conformazionali in seguito alla complessazione. In questo modo ci si aspetta di avere legami forti ed eccellente selettività.

Ad esempio nello sferando in figura, tre anelli fenilici puntano in su e tre in giù, così che gli ossigeni sono costretti in una disposizione quasi perfettamente ottaedrica, mentre i gruppi *p*-metilici presentano una superficie lipofila al solvente. Questo host è uno dei più forti complessanti conosciuti per lo ione  $\text{Li}^+$ ; gli altri cationi sono troppo grandi e non vengono complessati. Questo sferando complessa lo ione litio più di  $10^{12}$  volte più efficacemente rispetto all'analogo podando a catena aperta, il quale è conformazionalmente molto più libero. La selettività è anche molto più elevata rispetto al corrispondente etere corona (con 6 atomi O). Questo conferma l'importanza dei contributi entropici nel design degli host. Tuttavia, come sempre si osserva, al crescere della rigidità dell'host le cinetiche di complessazione/decomplessazione diventano più lente.

X-ray crystal structures of (a) free spherand (3.30) and (b) its  $\text{Li}^+$  complex (after Trueblood *et al.* 1981).



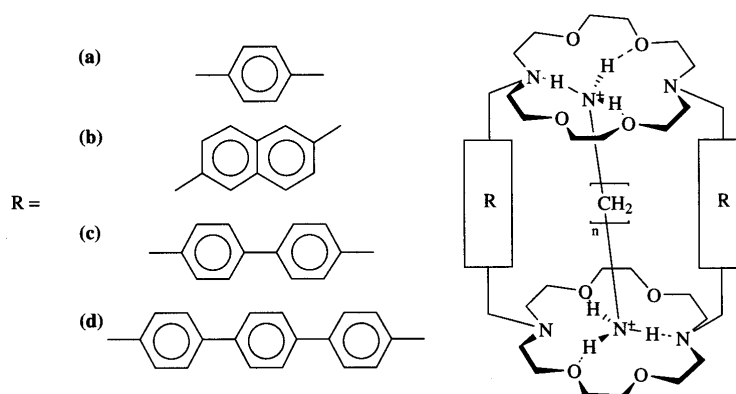
Gli eteri corona e simili leganti di cationi vengono usati come catalizzatori di trasferimento di fase; in realtà lo scopo è quello di portare in fase organica, dalla fase acquosa, l'anione associato ad un certo catione per farlo poi reagire. Se il catione complessato dal crown passa nella fase organica, è necessariamente accoppiato con l'anione in una coppia ionica molto debole per preservare l'elettroneutralità. L'anione, scarsamente impegnato nella coppia ionica, reagisce di solito più velocemente che in solventi in cui il suo sale è solubile, ma dove è spesso fortemente impegnato in una coppia ionica forte con il catione.

### Coordinazione ioni ammonio

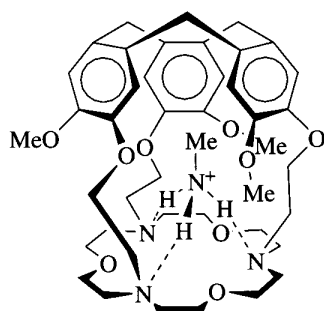
Nei corandi, tipo eteri corona, ci possono essere al massimo tre interazioni, con geometria tripodale, sia per  $\text{NH}_4^+$  che per  $\text{NRH}_3^+$ ; recettori biciclici, tipo criptandi e sferandi, in cui sono possibili quattro interazioni di legame a idrogeno per  $\text{NH}_4^+$  danno addotti più stabili. In alcuni casi l'acidità dello ione ammonio viene diminuita, in seguito all'incapsulamento, di un fattore  $10^6$ .

### Recettori Politopici

Sono stati fatti anche dei recettori politopici, e in particolare ditopici, cioè che possiedono due siti di legame, non necessariamente uguali, per i guest. Questo tipo di recettore va bene in particolare per guest ditopici. Ad esempio Lehn ha fatto degli host ditopici tipo bis(azacrown) per il riconoscimento di cationi bis-ammonio lineari (figura). Quando il dicatione si coordina all'interno del recettore, i protoni dei gruppi  $\text{CH}_2$  della catena cadono nella regione di schermo degli spacers aromatici e questo induce uno spostamento a campi alti dei loro segnali NMR.



Quando un recettore politopico presenta due o più forme di riconoscimento per il guest, ad esempio combinando siti polari o carichi con dei residui idrofobici, che portano ad un incremento del binding (spesso sinergico), si dice che è **anfifillico**. Un esempio di recettore anfifillico è riportato in figura. Questo recettore abbina un corando a 18 atomi (con  $\text{N}_3\text{O}_3$  come gruppi leganti polari) alla tasca idrofobica derivata dal *ciclotriveratrilene*; questa fornisce un sito di riconoscimento idrofobico per il gruppo metilico del catione metilammonio, mentre il corando forma legami a idrogeno con la parte tripodale polare dell'ammonio.



### Selettività di complessazione dei cationi

La selettività termodinamica di un host per un certo catione è data dal rapporto fra l'affinità dell'host per un certo metallo (e.g  $\text{K}^+$ ) e quella per altri cationi. Una coordinazione forte e anche selettiva è alla base del **riconoscimento molecolare** e gli host che coordinano fortemente e

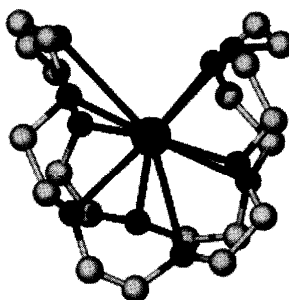
selettivamente un certo catione sono anche detti **Recettori**. Alcuni dei più importanti fattori che influiscono sulla selettività sono:

- dimensioni relative del catione e della cavità dell'host (*size match*, o *optimal fit*);
- carica elettrostatica;
- solvente (polarità, capacità coordinanti, capacità di formare legami a idrogeno);
- grado di pre-organizzazione dell'host;
- contributi entalpici ed entropici nell'interazione host-guest;
- energie libere di solvatazione di host e del catione;
- natura del contro-anione e sue interazioni con solvente e catione;
- cinetica di coordinazione del catione.

Negli eteri corona, che sono macrocicli molto flessibili, la selettività per i cationi del I gruppo ha spesso un andamento a plateau, cioè non c'è un andamento che cresce, raggiunge un massimo e poi decresce lungo una serie di cationi, ma ci sono affinità simili per diversi ioni. Ad esempio, le costanti di affinità possono essere simili per i cationi più piccoli (scarsa discriminazione fra  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ) e diminuiscono al crescere del raggio del catione. Questo è dovuto alla coordinazione di tipo bidimensionale degli eteri corona, che permette loro di accomodare (fino ad un certo punto) una gamma di cationi piuttosto ampia in termini di dimensioni.

Si osserva sperimentalmente che lo ione potassio è legato più fortemente di altri cationi da tutta una serie di crown, indipendentemente dalle dimensioni, anche se il [18]crown-6 sembra essere il migliore. Ci sono una serie di fattori da tenere in conto: 1) a causa della flessibilità dei crown, il size match per  $\text{K}^+$  è ottimale per il [18]crown-6, ma è buono anche per altri crown; 2) le interazioni elettrostatiche sono additive fintantoché gli O dei crown più grandi possono ancora interagire col catione interno, quindi il numero di atomi donatori è da tenere in conto e questo fattore contribuisce all'andamento a plateau osservato per i cationi più grossi; 3) il catione deve essere almeno in parte desolvato per coordinarsi nel crown, quindi cationi piccoli e con elevata energia di idratazione, tipo  $\text{Ca}^{2+}$ , hanno basse costanti di binding con i crown anche se la carica è +2. L'ordine delle energie di idratazione è  $\text{K}^+ < \text{Na}^+ < \text{Ca}^{2+}$ .

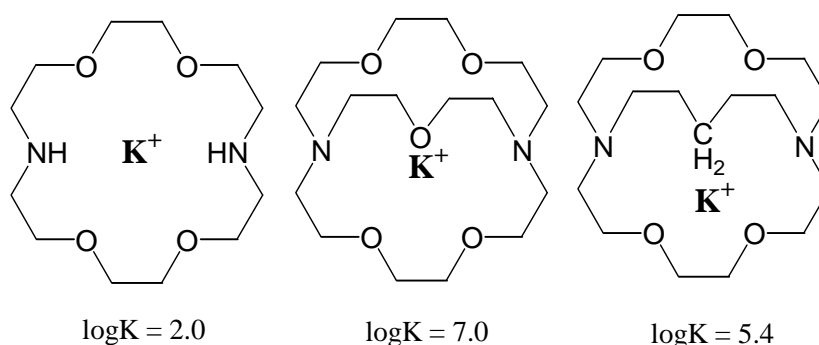
In genere i crown più grossi hanno selettività migliori per i cationi più grandi, tipo rubidio e cesio, come ci si aspetta in base al size match; sorprendentemente però crown molto grandi, tipo [24]crown-8 e [30]crown-10, hanno di nuovo binding molto buoni per  $\text{K}^+$ . Questo si spiega perché, essendo flessibili, possono ripiegarsi ed avvolgere lo ione potassio, come mostrato nella struttura ai raggi X in figura.



Structure of  $[\text{K}^+ \subset [30]\text{crown-10}]$  showing the ability of the macrocycle to adopt a wrapping conformation to encapsulate the metal cation.

I criptandi, al contrario degli eteri corona, possiedono massimi di selettività di binding. Le cavità di questi macro-bicicli sono più rigide e non possono “restringersi” per legare bene cationi troppo piccoli per la cavità, né “espandersi” per ospitare cationi troppo grossi. Inoltre la cavità tridimensionale dei criptandi è molto più preorganizzata per legare i cationi, cioè deve sottostare a molti meno riarrangiamenti che sono entropicamente (e spesso anche entalpicamente) sfavorevoli per adottare la conformazione ottimale per il binding del catione. La selettività  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  è di circa  $10^3$  per il criptando [2.2.2], mentre è meno di  $10^2$  per il [18]crown-6 nelle stesse condizioni.

Il confronto fra i tre host riportati in figura mostra l'importanza della preorganizzazione nel binding: La cavità tridimensionale del criptando [2.2.1] lega  $K^+$  circa  $10^5$  volte meglio rispetto all'analogo diaza-crown bidimensionale, ma anche il composto con il ponte idrocarburico, che quindi ha lo stesso numero di atomi donatori dell'aza-crown e in cui anzi il ponte lipofilo dovrebbe causare repulsione verso il catione, lega  $K^+$  circa  $10^3$  volte meglio dell'aza-crown. Chiaramente questo è dovuto alla preorganizzazione tridimensionale dell'host.



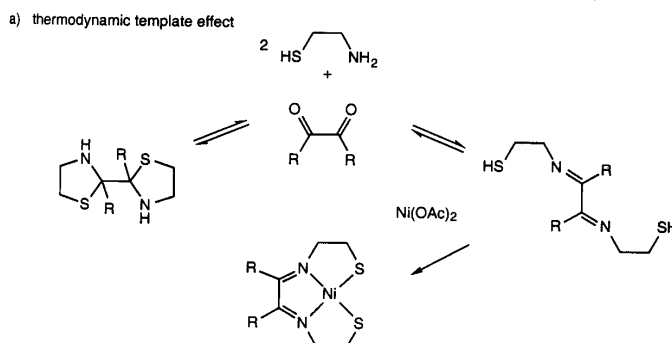
### Sintesi di macrocicli

In genere la sintesi dei macrocicli, tipo eteri corona o altri corandi, richiede la condensazione di due o più unità ed è quindi in competizione con la formazione di prodotti polimerici. Un modo per favorire la formazione di macrocicli è quello di operare in condizioni di **elevata diluizione**. In queste condizioni la ciclizzazione è favorita rispetto alla polimerizzazione, che invece domina in condizioni di concentrazione elevata. In condizioni di elevata diluizione la chiusura di un ciclo per reazione intra-molecolare è più probabile, e quindi più veloce ( $v_c = k_c[X]$ ), rispetto alla formazione di un polimero che richiede l'incontro di due molecole ad ogni step ( $v_p = k_p[X]^2$ ). Il rapporto  $v_c/v_p = k_c/k_p[X]$  aumenta al diminuire della concentrazione del reagente X.

In una tipica sintesi di un macrociclo, soluzioni di ogni reagente vengono aggiunte lentamente, goccia a goccia, ad un grosso volume di solvente per mantenere sempre bassa la concentrazione dell'intermedio. Un'altra possibilità è quella di attaccare un reagente ad un supporto solido, in modo da evitarne la polimerizzazione, e di esporlo poi al secondo reagente.

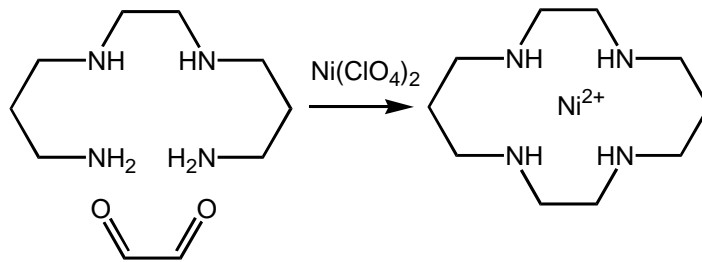
Molto spesso poi si sfrutta l'**effetto templato di ioni metallici** per aumentare la resa di formazione dei macrocicli. Ci sono due classi di effetto templato, quello termodinamico e quello cinetico.

L'**effetto templato termodinamico** si ha quando un prodotto della reazione è complementare ad uno ione metallico opportunamente aggiunto. In assenza dello ione esiste un equilibrio fra il prodotto desiderato ed altre specie. All'aggiunta dello ione metallico il prodotto desiderato lo coordina e l'equilibrio si sposta a favore del complesso. Questo effetto è illustrato nello schema; il complesso nichel-diimina si forma con resa  $>70\%$ , mentre in assenza del  $Ni^{2+}$  la diimina non è il prodotto principale della reazione.

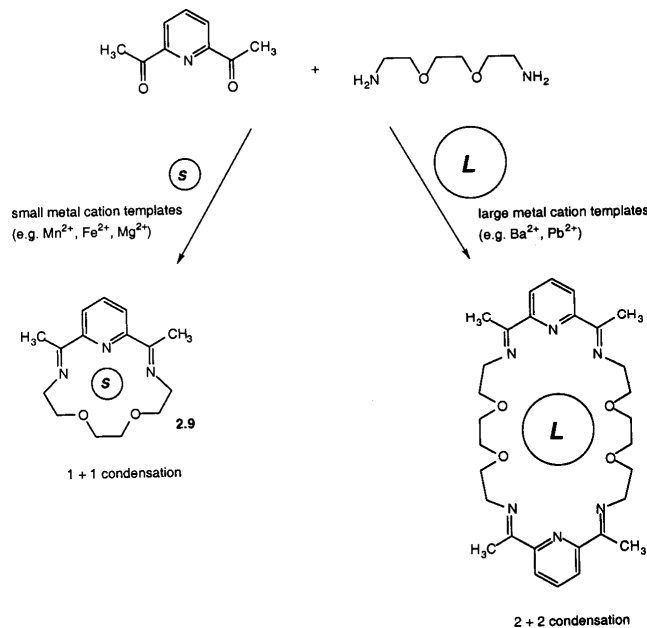


L'**effetto templato cinetico** è un effetto di organizzazione spaziale. I reagenti si dispongono opportunamente intorno al templato, portando così i propri siti reattivi vicini gli uni agli altri; in questo modo la ciclizzazione diventa favorita rispetto alla polimerizzazione. Un esempio è la sintesi

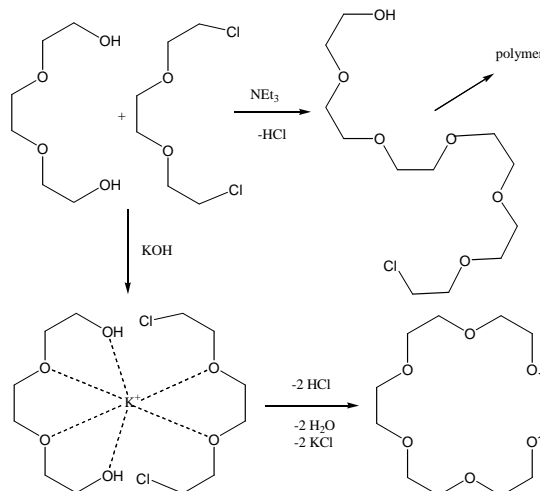
del **cyclam**, che è un macrociclo tipo base di Schiff ottenuto per condensazione di una diammina con un dichetone templata dallo ione nichel (e seguita da idrogenazione del legame C=N):



E' opportuno usare come template un catione delle dimensioni del ciclo che si vuole formare. Ad esempio la diammina ed il dichetone riportati in figura in presenza di ioni piccoli, tipo  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  o  $Mg^{2+}$ , condensano in rapporto 1:1 per dare il macrociclo più piccolo; tuttavia, in presenza di cationi più grandi, tipo  $Ba^{2+}$  o  $Pb^{2+}$ , condensano in rapporto 2:2 generando il macrociclo più grande.



L'effetto template cinetico di ioni metallici è utilizzato nella sintesi di eteri corona e sepolcra. In figura è esemplificato il caso della sintesi del [18]crown-6:



Il prodotto ciclico, il crown, non è quello termodinamicamente più stabile, ma si forma di preferenza a causa della presenza di  $K^+$  (come KOH) che è in grado di organizzare i leganti intorno a sé (probabilmente come mostrato in figura) per dare un intermedio pre-organizzato in cui i gruppi OH e Cl di frammenti diversi sono vicini e quindi condensano rapidamente per dare il ciclo, cioè il

prodotto cinetico. In presenza di una base diversa da KOH, ad esempio una base organica come  $\text{NEt}_3$ , che è incapace di fornire questa pre-organizzazione, si ha formazione di specie polimeriche.

### Demetallazione

Uno degli svantaggi della sintesi templata rispetto ai metodi di elevata diluizione sta nel fatto che una volta sintetizzato il macrociclo lo ione metallico templante deve venire rimosso (senza distruggere il macrociclo); in alcuni casi (vedi sepolcrati) questo è virtualmente impossibile. Ci sono comunque diverse tecniche, elencate di seguito, comunemente usate per demetallare i macrocicli.

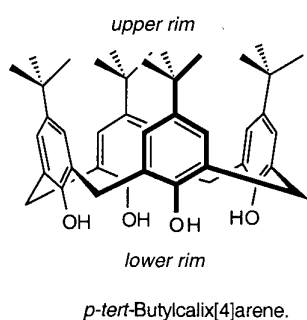
Per ioni metallici debolmente coordinanti è a volte sufficiente sciogliere il complesso catione-macrociclo in un solvente organico e poi lavare la fase organica con acqua, che solvaterà efficacemente il catione, rimuovendolo.

Se i macrocicli contengono gruppi amminici chelanti, questi possono venire protonati per aggiunta di acidi. La protonazione in pratica compete con la coordinazione dello ione metallico; il lone pair impegnato con il protone non è più utilizzabile per lo ione e si ha quindi demetallazione. Per macrocicli del tipo base di Schiff può essere necessario ridurli alla corrispondente ammina e poi protonarli.

Si può anche aggiungere alla soluzione del complesso macrociclo-metallo un legante competitivo fortemente coordinante (e.g.  $\text{CN}^-$ ,  $\text{EDTA}^{4-}$ ) che può sequestrare lo ione metallico dal macrociclo.

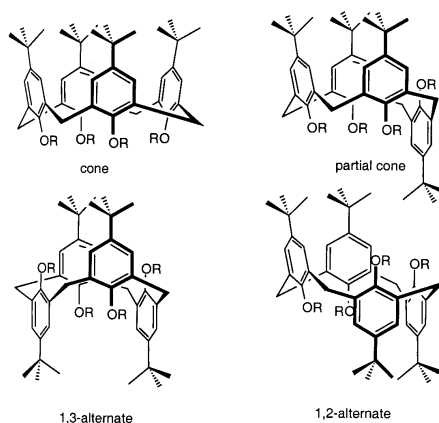
A volte è poi possibile passare da un complesso inerte ad uno labile cambiando lo stato di ossidazione dello ione metallico; per esempio complessi inerti contenenti Cr(III) o Co(III) possono essere ridotti ai derivati labili di Cr(II) e Co(II) e poi si può seguire una delle procedure di demetallazione descritte sopra.

### Calixareni



I calixareni (calix[n]areni) sono una classe di macrocicli molto versatili, ottenuti dalla condensazione di fenoli para-sostituiti con formaldeide; in pratica sono formati da  $n$  gruppi fenolici uniti tramite gruppi metilenici e formalmente appartengono alla famiglia dei ciclofani. I calixareni sono degli host estremamente versatili e, a seconda della loro funzionalizzazione, possono ospitare cationi, anioni e anche molecole neutre. Il più comune tetramero ciclico con sostituenti *p*-terbutilici è il *p*-terbutilcalix[4]arene, dove il numero in parentesi indica il numero di residui fenolici. I più comuni sono i calix[4]areni, ma ce ne sono anche di più grandi, fino a [16].

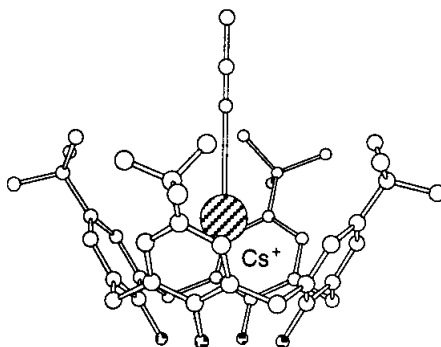
In soluzione i calix[4]areni possono esistere in quattro distinte conformazioni: cono, cono parziale, alternato 1,2 e alternato 1,3 (figura). Il nome calixareni deriva dalla conformazione a cono che presenta un bordo inferiore con i 4 atomi di ossigeno, simile a quello degli sferandi, che può fungere da host per i cationi in particolare se i gruppi OH sono deprotonati; però c'è anche una tasca idrofobica costituita dagli anelli aromatici.



Conformations adopted by calix[4]arenes.

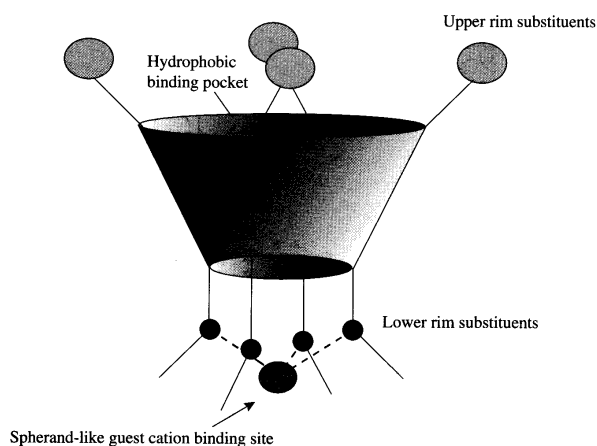
Nel calix[4]arene fenolico i legami a idrogeno fra i 4 gruppi OH stabilizzano la conformazione a cono, ma nei corrispondenti eteri tutti gli isomeri possono essere presenti in equilibrio, che è influenzato anche molto dalla polarità del solvente. In genere la percentuale di cono aumenta al crescere della polarità del solvente, perché il cono è il conformero più polare. La sostituzione con gruppi ingombranti all'ossigeno blocca la mobilità conformazionale.

Ioni molto hard come,  $\text{Li}^+$  e  $\text{Na}^+$ , vengono coordinati nel lower rim e quindi stabilizzano il cono o il cono parziale. Anche la cavità aromatica dei calixareni è in grado di coordinare dei guest; ad esempio lo ione  $\text{Cs}^+$  è coordinato nella cavità tramite interazioni catione- $\pi$  con gli anelli aromatici. (figura) (al cesio è anche coordinata, tramite l'azoto, una molecola di  $\text{CH}_3\text{CN}$ , lineare).

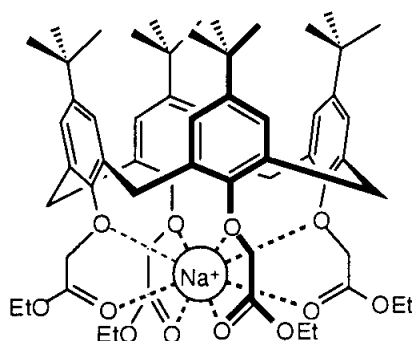


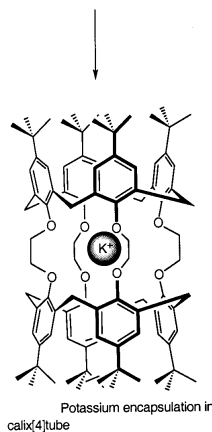
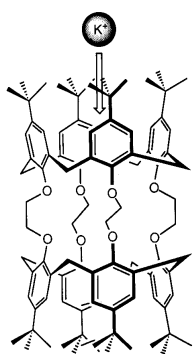
Nel conformero alternato 1,3 i due lati del calix[4]arene sono equivalenti e si ha il fenomeno di tunnelling del catione, ad esempio  $\text{Ag}^+$ , da una parte all'altra.

La conformazione a cono è particolarmente utile in quanto rappresenta un attraente template tridimensionale, uno *scaffold*, al quale "appendere" gruppi leganti. Tali gruppi possono essere attaccati al lower rim oppure, dopo opportuna funzionalizzazione, anche all'upper rim del calixarene.



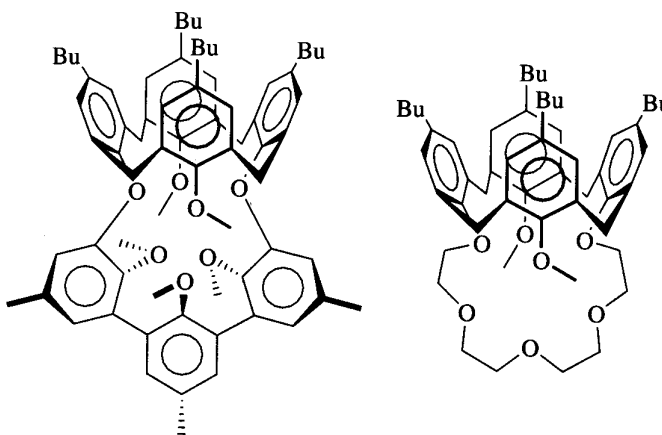
Per esempio si possono attaccare dei gruppi esterei al lower rim, producendo un composto tetraestere in conformazione a cono, che è un buon recettore selettivo per lo ione sodio tramite gli 8 atomi di ossigeno.



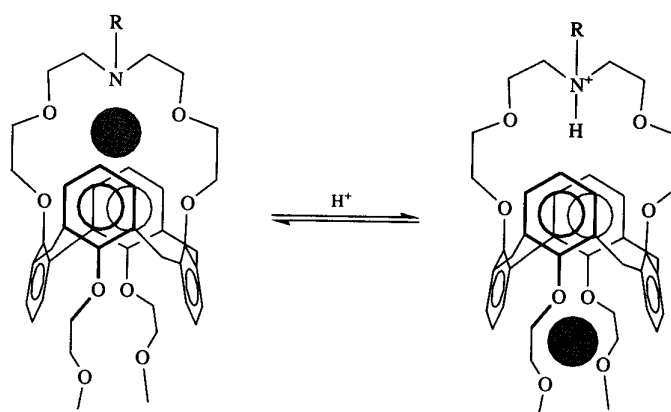


Sono stati fatti anche dei bis-calixareni, unendo gli O tramite ponti tipo etilenglicol degli eteri corona; questi recettori vengono detti bis(calix)crown o calix[4]tubi e sono stati studiati come modelli dei filtri presenti nei canali proteici trans-membrana per gli ioni potassio, che si pensa siano fatti da quattro residui aromatici (tirosine) convergenti. Nei calix[4]tubi i cationi  $K^+$  passano attraverso la cavità del calixarene e vengono legati dagli 8 ossigeni fenolici nel mezzo del tubo.

Sono stati sintetizzati numerosi recettori politopici, basati sulla struttura dei calixareni, come i calix-sferandi e i calix-crown riportati in figura.



Il calix-crown non simmetrico riportato in figura (sotto) rappresenta un primo esempio di “macchina molecolare” (è stato paragonato ad una **siringa molecolare**) in cui il moto dello ione  $Ag^+$  dipende dal pH ed è reversibile. Il sistema presenta due compartimenti in grado di coordinare lo ione  $Ag^+$ . L'affinità dello ione  $Ag^+$  per l'atomo di azoto nel crown è tale che in miscela  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  si misura una costante di associazione di circa  $10^{10}$  e il catione risiede nella porzione di crown della molecola. In seguito a protonazione dell'atomo di azoto il binding del crown per l' $Ag^+$  viene ridotto drasticamente e, come conseguenza, il catione viene “pompat” attraverso l'anello del calixarene verso il sito di legame inferiore. La deprotonazione “risucchia” nuovamente il catione verso il sito dell'aza-crown.



## Recettori per anioni

Gli anioni rivestono un ruolo essenziale in molti processi, sia chimici che biologici, e per questo il design di recettori selettivi per anioni è un'area di grande interesse. Dal punto di vista chimico gli anioni fungono ad esempio come catalizzatori e come basi; la presenza di recettori che li leghino può alterare la loro reattività. Inoltre, come per i cationi, recettori di anioni possono essere utili nella separazione di miscele chimiche complesse. Dal punto di vista dell'ambiente, gli anioni pongono seri problemi come inquinanti. Basti pensare ai nitrati che vengono portati dai terreni coltivati (dove sono aggiunti come fertilizzanti) ai bacini idrici dove inducono eutrofizzazione (cioè "fertilizzano" la crescita incontrollata di piante e alghe). Un sottoprodotto tossico della produzione di energia nucleare, lo ione pertecnetato, è tossico; il binding selettivo per l'estrazione e per il "sensing" (sensori che ne segnalino e quantifichino la presenza) di anioni di questo tipo è molto importante. Dal punto di vista biologico, il 70% dei substrati degli enzimi ha carica negativa. L'ATP, adenosina-trifosfato, la sorgente di energia libera per i processi viventi, è un tetra-anione a pH fisiologico. Anche il DNA è sostanzialmente un polianione, con i suoi gruppi fosfato lungo lo scheletro di ribosio. Il riconoscimento degli anioni nei processi biologici è anche molto selettivo; per esempio le cellule devono essere in grado di distinguere anioni fra loro molto simili come  $\text{SeO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  e  $\text{MoO}_4^{2-}$ . Dal punto di vista della medicina, anioni giocano un ruolo molto importante in molte malattie. Ad esempio la fibrosi cistica, una malattia ereditaria, è causata da una cattiva regolazione dei canali per il trasporto dei cloruri (e tuttavia i metodi di analisi dei cloruri attualmente disponibili non sono adatti per determinazioni di questo tipo). Quindi vi sono numerose e serie motivazioni per preparare recettori per anioni.

Sebbene il binding di anioni da parte di host segua le stesse regole generali che regolano il binding dei cationi, sia in termini di selettività che di entità dell'interazione (essenzialmente pre-organizzazione dell'host, complementarità e solvatazione), la loro applicazione è più difficile a causa di alcune proprietà intrinseche degli anioni:

**Dimensioni.** Gli anioni sono relativamente grandi, come si può vedere da questa tabella che confronta i raggi ionici di cationi ed anioni isoelettronici, e quindi necessitano di recettori notevolmente più grandi dei cationi.

$\text{Na}^+$	0.95 Å	$\text{F}^-$	1.36 Å
$\text{K}^+$	1.33 Å	$\text{Cl}^-$	1.81 Å
$\text{Rb}^+$	1.48 Å	$\text{Br}^-$	1.95 Å
$\text{Cs}^+$	1.69 Å	$\text{I}^-$	2.16 Å

**Forma.** Anche i semplici anioni inorganici presentano una serie di forme e geometrie: sferiche (alogenuri), lineari ( $\text{SCN}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ), planari ( $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{PtCl}_4^-$ ), tetraedriche ( $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ), ottaedriche ( $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ) o anche più complesse, come nel caso degli oligofosfati (biologicamente molto importanti).

**Solvatazione.** In confronto ai cationi di simili dimensioni, gli anioni hanno energia di solvatazione più elevate, e quindi molecole host per anioni devono poter competere efficacemente con il solvente.

**pH.** Molti anioni esistono solo in un intervallo di pH ristretto; a basso pH molti di loro vengono protonati e di conseguenza perdono la loro carica negativa. La dipendenza dal pH crea problemi specialmente nel caso di recettori basati su sali di poli-ammonio, i quali potrebbero non essere completamente protonati nella finestra di pH in cui l'anione è presente nella forma desiderata (vedi dopo).

Infine, gli anioni sono di solito coordinativamente saturi e quindi si legano solo tramite forze relativamente deboli, tipo legami a idrogeno e interazioni di van der Waals (a parte le interazioni elettrostatiche).

Per tutti questi motivi il binding selettivo di guest anionici è più difficile, in genere, di quello dei cationi metallici, anche se vengono applicati gli stessi concetti.

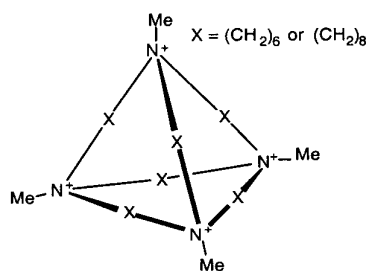


A causa della carica negativa e della **elevata polarizzabilità** degli anioni, le forze di dispersione (oltre a quelle elettrostatiche), non direzionali, giocano comunque un ruolo significativo nel binding. Quindi in un certo senso l'intero host è un *binding site* per l'anione, anche se alcune regioni interagiranno più fortemente di altre.

La gran parte degli anioni sono poi anche **basi di Lewis**, con qualche eccezione di ioni che non hanno lone pairs (e.g.  $\text{AlH}_4^-$ ,  $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^-$ ,...) o sono basi molto deboli (e.g.  $\text{BF}_4^-$ ). Questa caratteristica suggerisce che host contenenti atomi con acidità di Lewis, come ad esempio cationi metallici, potrebbero essere la base per la formazione di legami di coordinazione con anioni. L'interazione di coordinazione è altamente direzionale ed è quindi una buona base di partenza per il design degli host. La basicità di Lewis rende gli anioni anche adatti come **accettori di legami a idrogeno**.

### Recettori che sfruttano interazioni elettrostatiche

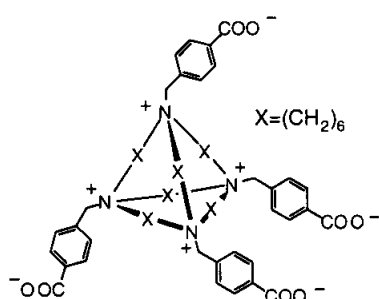
Il modo più semplice ed ovvio per coordinare un anione è quello di utilizzare recettori con carica positiva, che li aiuta nella coordinazione tramite la formazione di interazioni elettrostatiche non direzionali. Per estensione logica, un



insieme ordinato di cariche positive dovrebbe essere ancora più efficace. Dal momento però che le cariche positive si respingono fra loro, esse devono essere incluse in strutture rigide, il che ha l'ulteriore vantaggio di creare una cavità. Un esempio in questo senso è il recettore macro-triciclico tetraedrico che porta ai quattro angoli atomi di azoto quaternario, quindi carichi (figura); questa molecola è in grado di legare gli alogenuri in soluzione acquosa. Il recettore più

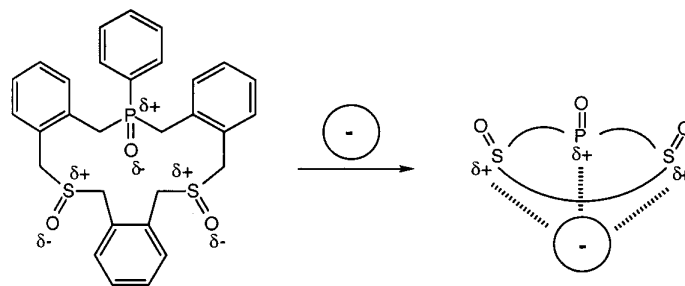
piccolo lega meglio di quello più grande perchè la cavità più piccola ha un fit migliore per gli anioni; in particolare lega meglio il bromuro ( $K = 1020$ ) rispetto sia a cloruro ( $K = 50$ ) che ioduro ( $K = 500$ ), sempre per motivi di best spatial fit.

Tuttavia, nonostante la forte capacità coordinativa degli host cationici, ci sono due svantaggi nel loro uso: 1) la natura non direzionale delle forze elettrostatiche implica che tutti gli anioni vengono legati più o meno bene da questi recettori, il che riduce la selettività. Questa dovrà derivare da altre interazioni addizionali, come ad esempio legami a idrogeno, fit della cavità, ecc., che spesso però rappresentano solo un piccolo contributo al binding complessivo e possono essere oscurate dai contributi elettrostatici, molto più forti; 2) Inoltre, ogni host cationico deve già avere i suoi contro-anioni per mantenere l'elettroneutralità e questi generalmente interferiscono, competono, con il binding dell'anione target. In realtà le costanti di binding osservate in questi casi sono dei rapporti dell'affinità di un anione rispetto a quello già presente. Ad esempio il recettore tetraedrico visto sopra si presenta come ioduro e, nella struttura ai raggi X, uno dei 4 I si trova proprio all'interno della cavità.



Una possibile soluzione al problema della competizione è stata quella di sintetizzare un analogo recettore come zwitterione, attaccando dei gruppi benzoato agli azoti quaternari (figura). Questo recettore non ha carica netta e quindi non c'è nessun contro-anione che competi; in effetti questo recettore coordina gli alogenuri un pò più fortemente di quelli precedenti ( $K$  per  $\text{Br}^- = 2150$ ).

Per il riconoscimento elettrostatico di anioni si possono usare anche gruppi polari, i quali devono essere però allineati ed orientati nella maniera giusta affinché avvenga il riconoscimento. Ad esempio il recettore riportato in figura ha i tre dipoli che convergono verso un sito di riconoscimento per anioni sotto il macrociclo; tuttavia, anche in solventi debolmente polari, questo recettore ha costanti di associazione molto più piccole di quelle dei recettori carichi (e.g.  $K = 65 \text{ M}^{-1}$  per  $\text{Cl}^-$ ).



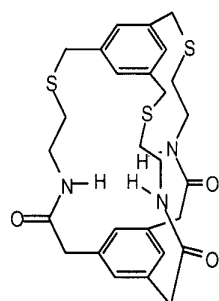
Dipolar receptor for halide anions.

Come conseguenza sia del binding elettrostatico non direzionale che della competizione fra anioni è più difficile introdurre selettività in host cationici. Per questo motivo la ricerca chimica ha investigato anche host neutri per il binding di anioni.

### Recettori che sfruttano legami a idrogeno

Come già detto la maggior parte degli anioni sono basi di Lewis e possono quindi interagire con accettori di coppie elettroniche (acidi di Lewis). Il più semplice accettore di una coppia elettronica è un atomo di idrogeno elettropositivo in grado di formare legami a idrogeno (O–H, N–H,...). Quindi per legare anioni si possono usare arrangiamenti di gruppi in grado di fare legami a idrogeno. Come nel caso dei dipoli, è importante che i legami a idrogeno siano orientati correttamente, in modo convergente. Bisogna ancora ricordare che la geometria coordinativa degli anioni è spesso variabile e il numero di interazioni che un anione può fare aumenta con le sue dimensioni. Ad esempio anioni multiatomici possono formare da zero a tre legami a idrogeno per ogni atomo terminale; ad esempio  $\text{PO}_4^{3-}$  si lega alle proteine tramite 12 interazioni di legame a idrogeno.

Quindi il tipo più logico di host neutro per anioni è quello che sfrutta i legami a idrogeno, i quali sono sufficientemente forti e direzionali e possono essere incorporati in una grande varietà di strutture molecolari in modo da pre-organizzarli opportunamente.

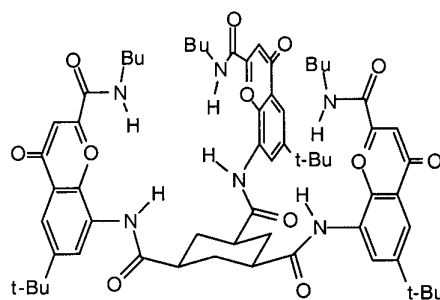
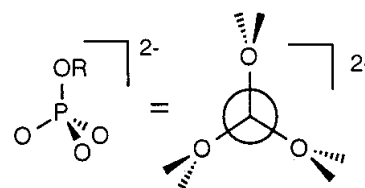


Hydrogen bonding receptor for fluoride anions.

(*complementary steric fit*). Ad esempio il recettore in figura lega fortemente anioni fosfonato e fosfato, anche in solventi competitori (e.g. metanolo) in grado di formare anch'essi legami a idrogeno.

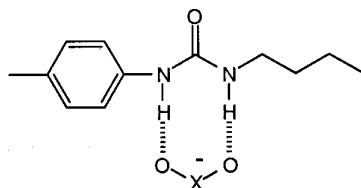
Ad esempio il recettore mostrato in figura è stato il primo host per anioni ( $\text{F}^-$ ), in grado di funzionare solo tramite legami a idrogeno, con i tre protoni amidici che possono convergere al centro della cavità.

La direzionalità dei legami a idrogeno introduce la possibilità di progettare recettori con forme specifiche, che siano in grado di discriminare tra guest anionici di diversa geometria o diversa possibilità di formare legami a idrogeno. Ad esempio recettori con simmetria trigonale sono particolarmente interessanti in quanto complementari agli anioni fosfato organici, che hanno un sistema di gruppi accettori di legami a idrogeno con la stessa simmetria (figura)



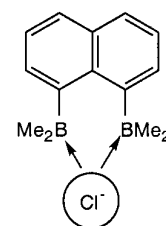
Trigonal receptors can bind phosphate anions strongly in competitive solvents.

I gruppi urea sono residui neutri particolarmente efficienti per coordinare anioni tramite legami a idrogeno; gli atomi di idrogeno sono orientati in modo “bidentato”, con una perfetta complementarità per formare legami a idrogeno con anioni carbossilato o fosfato (figura).



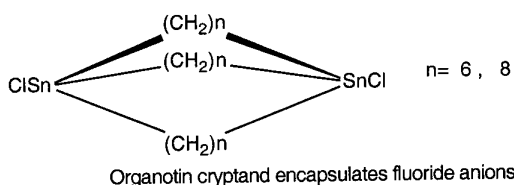
### Recettori che sfruttano acidi di Lewis

Come già detto, quasi tutti gli anioni sono basi di Lewis, e quindi in grado di donare una coppia elettronica ad acidi di Lewis. Questa considerazione ha portato allo sviluppo di un gran numero di recettori di anioni basati sulla presenza di etero-elementi. I composti organo-boro, ad esempio, contengono solo 6 elettroni nel guscio di valenza del boro e sono quindi acidi di Lewis ideali, in grado di accettare doppietti elettronici da guest anionici. Il primo host di questo tipo fu il semplice  $\text{BF}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-BF}_2$ ; questo chelante può essere pensato come un equivalente dell'etilendiammina (en), solo che invece di donare due doppietti elettronici ad uno ione metallico, è in grado di accettare due doppietti da un anione. Una successiva evoluzione fu il recettore riportato in figura, in cui i due atomi di boro sono incorporati in una struttura aromatica rigida, portando ad un certo grado di preorganizzazione; in particolare è stata osservata la coordinazione di anioni hard come  $\text{H}^-$  e  $\text{F}^-$ , che sono forti  $\sigma$ -donatori.



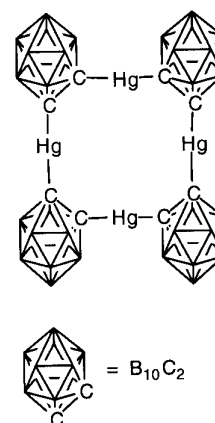
Altri acidi di Lewis sono più robusti e sono stati utilizzati per costruire recettori di anioni strutturalmente più complessi e selettivi.

I cosiddetti anti-crown sono dei macrocicli analoghi agli eteri corona ma che hanno residui (atomi) elettron-accettori invece che basi di Lewis. Anche se sulla carta il principio è semplice, non ci sono molti esempi realizzati, probabilmente perché mancano dei buoni agenti templanti e si arriva di



solito a specie polimeriche. Vi sono alcuni esempi contenenti atomi di Sn e altri che contengono Hg. Gli atomi di Sn negli organo-Sn(IV), sebbene abbiano un guscio di valenza pieno contenente 8 elettroni, sono in grado di accettare doppietti elettronici aggiuntivi in orbitali molecolari vuoti di bassa energia e quindi si

comportano come acidi di Lewis. Il criptando (o meglio, l'anti-criptando) mostrato in figura incapsula alogenuri, e in particolare il fluoruro ( $K = 200 \text{ M}^{-1}$  in cloroformio) con stechiometria 1:1. Nei composti di organo-mercurio l'Hg(II), che ha geometria lineare, è ibridizzato  $sp$  e quindi contiene due orbitali  $\pi$  vuoti che possono accettare doppietti elettronici senza alcuna riorganizzazione geometrica. Un esempio di macrociclo contenente atomi di mercurio è riportato in figura; è formato da quattro cluster carboranici, ognuno dei quali contiene dieci atomi di boro e due di carbonio e sono legati fra loro da ponti lineari C-Hg-C. La sintesi di questo macrociclo è templata da ioni cloruro; nella struttura ai raggi X si vede che lo ione cloruro è coordinato al centro del macrociclo, nel piano dei quattro Hg ed equidistante da ognuno di essi. Lo ioduro invece, che è più grande, non entra nella cavità e il macrociclo cristallizza con un  $\text{I}^-$  sopra ed uno sotto il piano.



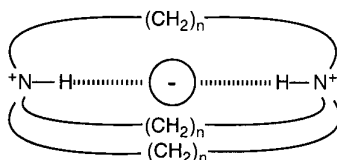
Vedremo più avanti, esaminando recettori che coordinino contemporaneamente cationi ed anioni, esempi che usano altri acidi di Lewis, tipo  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$  etc.

Abbiamo visto finora che interazioni elettrostatiche, legami a idrogeno e acidi di Lewis possono venire usati singolarmente per il binding di anioni. Tuttavia, usando queste forze intermolecolari in

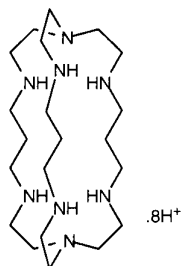
combinazione anziché singolarmente, è possibile aumentare sia la forza che la selettività del binding.

### Recettori che sfruttano interazioni elettrostatiche e legami a idrogeno: poliazamacrocicli.

Uno dei primi esempi riportati di recettori per anioni sfruttava proprio una combinazione di interazioni elettrostatiche e legami a idrogeno; il macrociclo riportato in figura lega un alogenuro nella cavità, tra i due azoti protonati, con i protoni orientati all'interno della cavità a formare legami a idrogeno con il guest che complementano la forte interazione elettrostatica; venne chiamato *catapinato*.

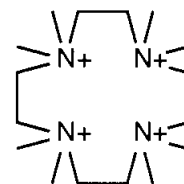


Questo primo esempio venne sviluppato, soprattutto da Lehn, a costituire una delle classi più importanti di recettori per anioni, quella dei poliazamacrocicli, cioè criptandi parzialmente o completamente protonati (figura).

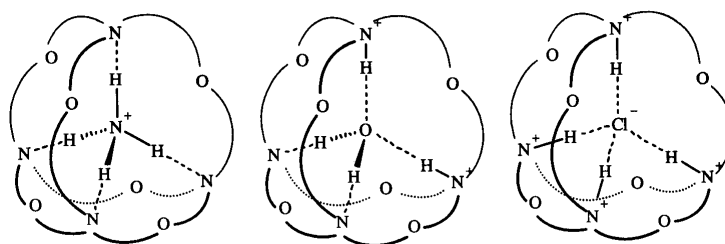


Receptors for anions.

Se la cavità del criptando è sufficientemente grande per ospitare l'anione e se le repulsioni fra i gruppi  $\text{NH}^+$  non sono troppo forti, si sfrutta in questo modo sia l'attrazione fra cariche opposte che la capacità degli anioni di essere accettori di legami a idrogeno. L'importanza dei legami a idrogeno, oltre che della carica, è mostrata dal macrociclo in figura a destra, il quale non lega l' $\text{ATP}^{4-}$ , sebbene possieda una elevata carica positiva, perché non può formare legami a idrogeno con il guest.

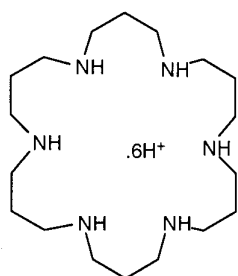


Un bell'esempio è mostrato in figura; i quattro azoti del criptando, che può assumere una forma quasi sferica, sono disposti praticamente ai vertici di un tetraedro. A seconda del pH il criptando può legare molecole diverse; nella forma completamente deprotonata coordina cationi (specialmente  $\text{NH}_4^+$ ), nella forma di-protonata, questo recettore lega bene molecole neutre come l'acqua e nella forma tetra-protonata lega anioni come  $\text{Cl}^-$  (figura).



Questo criptando è un eccellente esempio di impiego sinergico di preorganizzazione, dimensioni, carica e legami a idrogeno per legare selettivamente un anione. In genere il numero di legami a idrogeno fatti da un alogenuro può variare da 2 a 6.

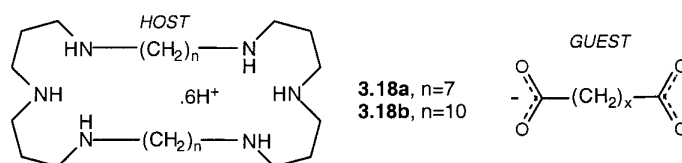
I poliazamacrocicli sono recettori particolarmente interessanti in quanto in grado di legare anioni biologicamente rilevanti, tipo  $\text{ATP}^{4-}$ , in acqua. Un esempio è l'azacrown protonato mostrato in figura. Più alta è la carica negativa sull'anione fosfato e più forte è il riconoscimento da parte



dell'host carico positivamente a causa delle interazioni elettrostatiche. Il recettore opera efficacemente solo a basso pH, quando tutti gli azoti sono protonati. Tuttavia spesso la completa protonazione è difficile, per cui in soluzione si ha a che fare con miscele di specie a diverso grado di protonazione. Un modo per estendere l'operatività dei macrocicli di questo tipo a pH più alti è quello di usare spaziatori alchilici più lunghi tra gli atomi di azoto, così che le cariche positive degli  $\text{NH}^+$  si respingono meno fortemente. Questo stabilizza la forma protonata dell'host e fa sì che essa

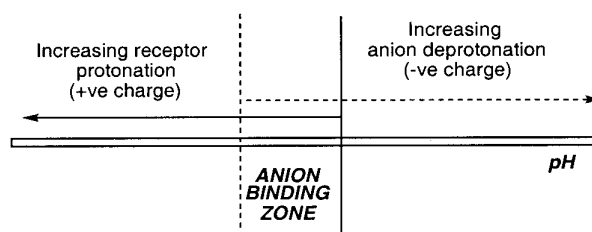
possa esistere e coordinare anioni anche in soluzioni meno acide (in pratica aumenta il valore di  $pK_a$  degli atomi di azoto).

Gli spaziatori alchilici di questo tipo di host si possono anche “allungare”, in modo tale da creare due domini di binding separati da spaziatori, così da farlo diventare un host ditopico, adatto ad esempio per acidi dicarbossilici che abbiano una catena alchilica della giusta lunghezza per il fit all’interno della cavità.



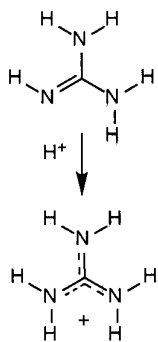
Receptor **3.18** is specific for dicarboxylates of defined chain lengths.

Come già accennato, questi recettori operano solo in un range di pH da basso a moderato, dove sono altamente protonati; tuttavia molti anioni, come i fosfati, hanno la massima carica negativa solo a valori di pH più elevati, quando sono completamente deprotonati. Esiste quindi un sottile bilancio tra la protonazione dell’host e la deprotonazione del guest, che porta ad uno stretto intervallo di pH nel quale è possibile il riconoscimento di anioni sensibili alla protonazione (figura).

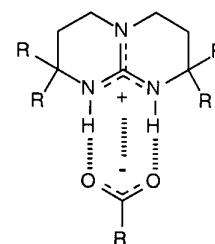


Balance between host protonation and guest deprotonation.

Un modo per estendere l’intervallo di pH è quello di utilizzare lo **ione guanidinio**. La guanidina viene facilmente protonata a ione guanidinio (figura), che è stabilizzato dalla risonanza e dalla delocalizzazione di carica; il  $pK_a = 13.6$  rende il catione guanidinio circa tre ordini di grandezza più stabile di una ammina secondaria protonata ( $pK_a \cong 10.5$ ). Quindi lo ione guanidinio rimane protonato a valori di pH più elevati; infatti nei sistemi biologici l’amminoacido arginina ha un gruppo guanidinio nella catena laterale che viene usato ampiamente per il binding di anioni.



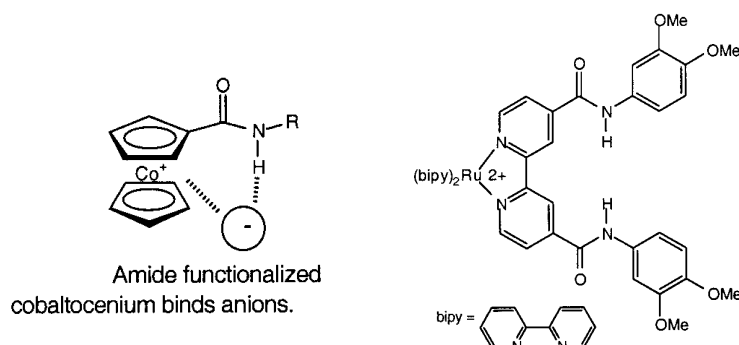
Gruppi guanidinio sono stati inseriti in numerosi recettori di anioni; questi sono risultati essere particolarmente efficaci se rigidi, come il sistema biciclico mostrato in figura a destra che evidenzia



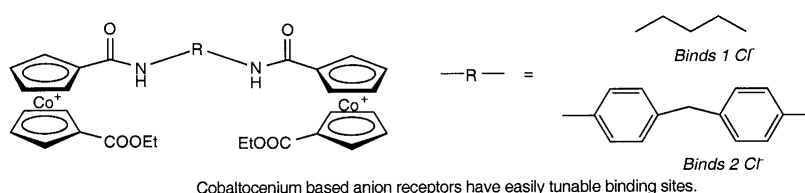
Bicyclic guanidinium is preorganized and complementary for binding bidentate anions.

anche come lo ione guanidinio sia un donatore di legami a idrogeno disposti perfettamente per il riconoscimento di anioni bidentati tipo fosfati o carbossilati.

Un approccio diverso all’uso congiunto di interazioni elettrostatiche e legami a idrogeno per il binding di anioni è stato quello di usare uno ione metallico (come sorgente di carica positiva) funzionalizzato con gruppi amidici secondari in grado di formare legami a idrogeno. Esempi sono rappresentati da derivati del cobaltocenio (figura a sinistra) o dell’unità  $Ru(bipy)_2^{2+}$  (figura a destra), che legano alogenuri.



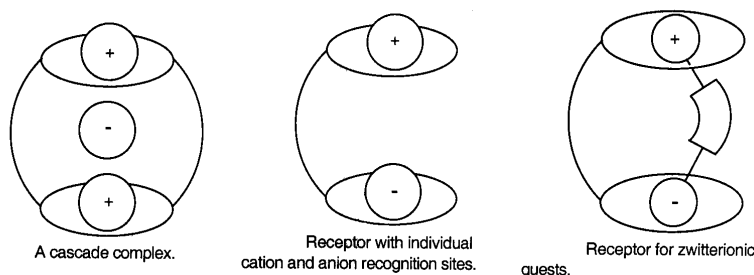
Recettori derivati con due centri cobaltocenio e due gruppi amidici come quello riportato in figura legano 1 o 2 cloruri (anche in solventi polari come acetonitrile o dimetilsolfossido) a seconda della natura dello spaziatore organico. Anche dei calix[4]areni sono stati funzionalizzati con dei cobaltoceni connessi tramite un gruppo amidico all'upper rim.



E' interessante notare che in questi sistemi la coordinazione dell'anione vicino allo ione metallico modifica le proprietà redox e ottiche di quest'ultimo e questo può venire sfruttato, come vedremo in seguito, per il "sensing" degli anioni. Ad esempio il potenziale redox della coppia Co(III)/Co(II) è sensibile alla natura degli anioni con cui i complessi cobaltoceni interagiscono.

### Recettori per il binding simultaneo di cationi ed anioni

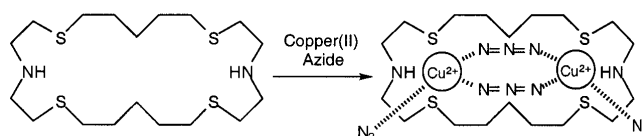
Ci sono tre approcci diversi nella creazione di recettori ditopici per la coordinazione contemporanea di cationi ed anioni (figura): 1) l'approccio a cascata: si sintetizza un recettore capace di legare più cationi metallici in posizioni ben definite e questi vengono poi sfruttati per coordinare un guest anionico. 2) coordinazione di coppie di ioni usando siti di legame individuali: questo approccio prevede la sintesi di recettori che abbiano due siti di riconoscimento individuali, uno per il catione e l'altro per l'anione. Ci può essere anche un riconoscimento cooperativo, tramite interazioni elettrostatiche favorevoli, cioè il binding del catione aumenta quello dell'anione. 3) coordinazione di zwitterioni: molti importanti substrati biologici, quali gli amminoacidi, esistono come zwitterioni. Per il buon riconoscimento di zwitterioni il recettore deve essere fatto in modo che le unità di riconoscimento abbiano la corretta disposizione spaziale per legare entrambi i gruppi carichi del guest.



### Approccio a cascata

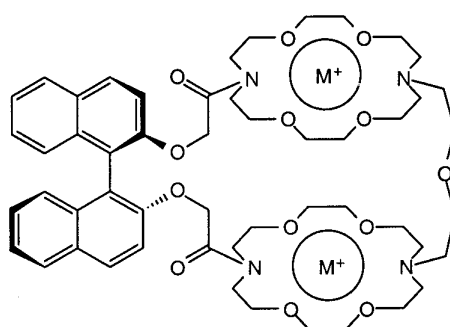
Anche in questo settore il gruppo di Lehn ha dato dei contributi fondamentali. Ad esempio l'azatiocrown riportato in figura è un recettore di forma ellissoidale che può coordinare due ioni Cu(II) relativamente distanti l'uno dall'altro. I due cationi possono quindi coordinare fra di loro, a ponte,

anioni lineari come l'azide (due azidi a ponte e due terminali); il cloruro, sferico, è invece troppo piccolo per mettersi a ponte fra i due metalli e quindi due  $\text{Cl}^-$  si coordinano a ciascun  $\text{Cu}^{2+}$  dando un normale complesso di coordinazione.



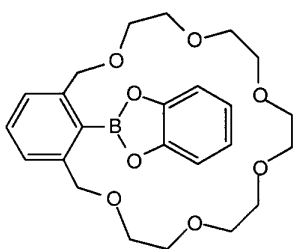
Molti siti di metallo-enzimi sono dei recettori a cascata, in quanto coordinano prima degli ioni metallici, i quali sono poi sfruttati per coordinare il substrato (spesso anionico) ed indurre una sua trasformazione catalitica.

Sono stati descritti anche recettori a cascata che non usano interazioni di tipo coordinativo; ad esempio il recettore in figura lega un catione alcalino in ognuno dei due eteri corona. Questi cationi sono poi in grado di legare un anione tramite interazioni puramente elettrostatiche con le loro cariche positive.



### Recettori per coppie ioniche con siti di legame individuali

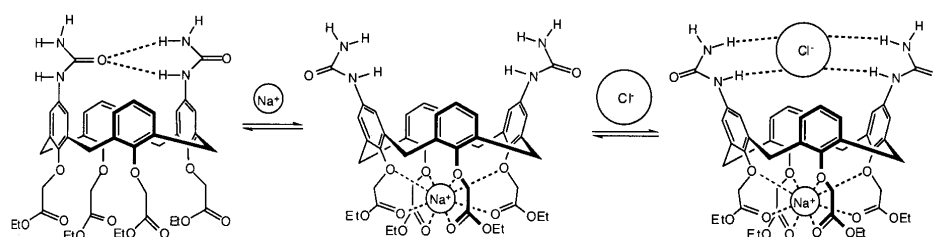
Sono particolarmente interessanti quei recettori ditopici che siano cooperativi. Un esempio è riportato in figura; questo recettore contiene sia un etere corona per il binding dei cationi, che un atomo di boro (acido di Lewis) per il binding degli anioni. Questa molecola è in grado di indurre il passaggio in soluzione di  $\text{KF}$  anidro in diclorometano. Il riconoscimento della coppia ionica è in questo caso cooperativo perché il recettore che porta i due siti legati fra loro covalentemente è più efficace della miscela 1:1 di etere corona e acido boronico.



Ditopic receptor for binding ion pairs.

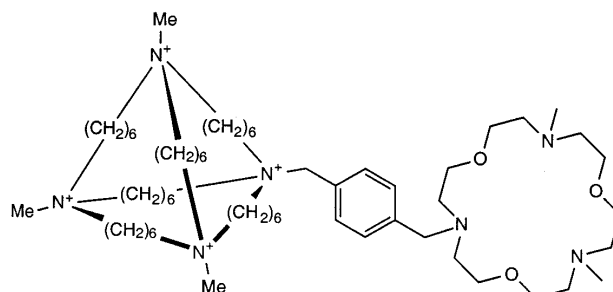
Un altro esempio elegante è il calix[4]arene riportato in figura che porta gruppi esterei per il binding dei cationi sul lower rim e gruppi urea per il binding degli anioni sull'upper rim. In soluzione di cloroformio i due gruppi urea sono legati fra loro tramite legami a idrogeno e non sono disponibili alla coordinazione di anioni. Se si aggiungono cationi sodio, essi si coordinano ai gruppi esterei del calixarene, causando la contrazione del lower rim; questo si riflette nell'allontanamento dei gruppi urea sull'upper rim, che si rendono quindi disponibili per legare anioni come  $\text{Cl}^-$  tramite legami a

idrogeno.



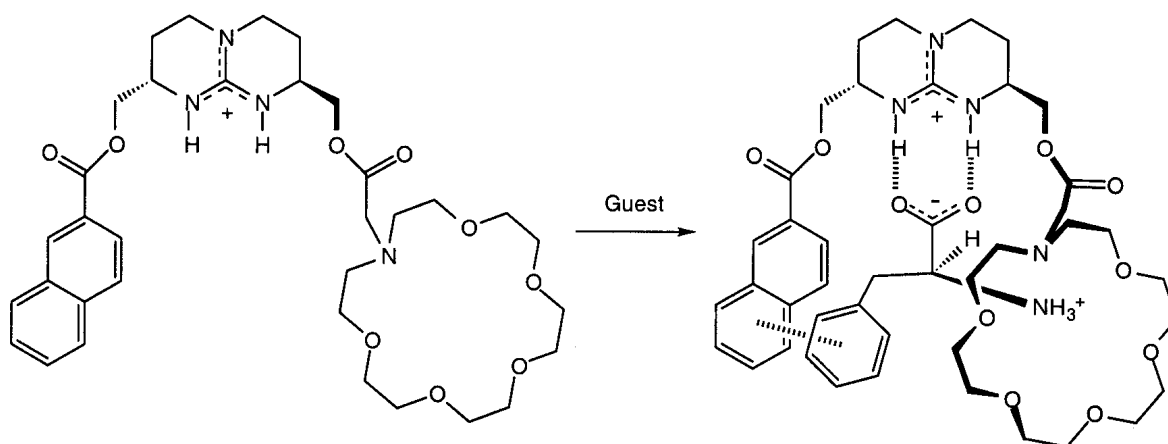
### Recettori per zwitterioni

Il recettore in figura, che unisce un aza-crown (sito per il binding di cationi) ad un macrotriccio recettore di anioni è stato usato per complessare guest zwitterionici tipo amminoacidi. Tuttavia ha mostrato scarsa selettività (in funzione della separazione fra residuo  $\text{COO}^-$  e  $\text{NH}_3^+$  nel guest) probabilmente perché il gruppo 1,4-dimetilbenzene che unisce le due unità di riconoscimento è flessibile e quindi la distanza fra di esse è facilmente variabile.



Ditopic receptor for zwitterions.

L'altro recettore mostrato in figura rappresenta un elegante esempio per il riconoscimento di zwitterioni biologicamente importanti. Riesce ad estrarre amminoacidi da una soluzione acquosa in diclorometano; l'estrazione è selettiva, con una forte preferenza per amminoacidi con catene laterali aromatiche, come fenilalanina e triptofano. Si pensa che avvenga un binding a tre punti: il residuo carbossilato è legato all'unità guanidinio, il residuo amminico protonato è legato dall'azacrown e poi si instaurano interazioni  $\pi$ - $\pi$  tra la catena laterale fenilica dell'amminoacido e l'unità naftalenica del recettore che aumentano la forza e la selettività della formazione del complesso. Inoltre il recettore è chirale (presente come un solo enantiomero) ed è completamente selettivo verso L-amminoacidi anche in presenza di D-amminoacidi.



Three point receptor

for the selective recognition and extraction of zwitterionic amino acids.