

Tesi di dottorato: “Supramolecular Scaffolds for Biomimetic Catalysis”

Pellegrino La Manna

Dipartimento di Chimica e Biologia, Università degli Studi di Salerno, Via Giovanni Paolo II, 132, 84084, Fisciano (SA)

plamanna@unisa.it

Abstract

Questa tesi di dottorato ha avuto come obiettivo la progettazione, la sintesi e la caratterizzazione di *scaffolds* supramolecolari per la catalisi biomimetica. Sono stati sviluppati nuovi sistemi catalitici basati su derivati calix[4]arenici e di questi ultimi è stata studiata la fattibilità relativa al loro impiego come catalizzatori per la Reazione Aldolica Viniloga di Mukaiyama¹ (VMAR) sotto condizioni *on water*². I risultati ottenuti hanno messo in evidenza come la combinazione di fattori quali l'alta idrofobicità del macrociclo calixarenico³ e la sua versatilità dal punto di vista sintetico possano essere sfruttati appieno per un tipo di catalisi che permette l'utilizzo di condizioni di reazioni blande e dell'acqua come mezzo di reazione. Quest'ultimo costituisce un fattore di notevole rilevanza, giacché l'impiego dell'acqua presenta sostanziali vantaggi rispetto a quello dei solventi organici che vengono comunemente impiegati nella chimica *fine* e ai quali possono essere imputate diverse problematiche, che vanno dai costi energetici all'inquinamento industriale⁴. Dunque, i macrocicli calixarenici possono essere utilizzati al fine di sviluppare nuove strategie catalitiche che siano meno dannose per l'ambiente.

I prodotti ottenuti dalla Reazione Aldolica Viniloga di Mukaiyama recano un gruppo butenolidico in posizione γ ; questo tipo di derivati costituisce a tutti gli effetti un motivo strutturale in un numero abbastanza vasto di composti con importanti proprietà dal punto di vista biologico⁵. Inoltre, grazie al fatto che i derivati butenolidici ottenuti possiedono gruppi funzionali che tipicamente sono coinvolti in processi di riconoscimento molecolare tramite interazioni non covalenti, come gruppi idrossilici e carbonilici, lo studio delle loro strutture cristalline ha rivelato interessanti proprietà. In particolare, l'analisi di tali strutture ha mostrato come la modellazione delle interazioni non

¹ Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassa, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.

² (a) Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816; (b) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275.

³ Neri, P.; Sessler, J. L.; Wang, M. -X.; *Calixarenes and Beyond*, Springer, Berlin, **2016**.

⁴ Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzales, C.; Henderson, R. K. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 133.

⁵ Kalesse, M.; Cordes, M.; Symkenberg, G.; Lu, H.-H. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 563.

covalenti possa costituire un'opportunità per costruire strutture supramolecolari che somiglino, per certi versi, a quelle naturali.

Capsule esameriche resorcinareniche⁶ sono state utilizzate per catalizzare la cicloaddizione 1,3 dipolare tra aldeidi insature e nitroni e l'alchilazione di Friedel-Crafts tra benzilcloruro e diversi nucleofili. In entrambi i casi, i risultati ottenuti hanno evidenziato come l'aggregato supramolecolare resorcinarenico, grazie alla sua acidità di Brønsted⁷ e alla sua abilità di riconoscimento molecolare⁸, di catalizzare reazioni anche di una certa complessità. Nel caso della cicloaddizione 1,3 dipolare, il nanoconfinamento dei reagenti ha reso possibile l'ottenimento di isoossazolidine con un elevato grado di regio- e stereoselettività; nel caso dell'alchilazione di Friedel-Crafts, l'effetto di nanoconfinamento e la capacità di formare legami a idrogeno da parte dei gruppi idrossilici delle subunità resorcinareniche ha reso possibile tale reazione con elevate rese e con una discreta quantità di nucleofili. Sia i prodotti derivanti dalla reazione di cicloaddizione⁹, sia quelli derivanti dalla reazione di Friedel-Crafts¹⁰, costituiscono, a livelli differenti, dei sintoni molto utilizzati nella sintesi di molecole naturali o di interesse farmaceutico.

Considerando questi risultati, è ragionevole pensare che mimare sino a un certo livello il *modus operandi* degli enzimi possa rappresentare un punto di svolta nello sviluppo di nuove metodologie in ambito organocatalitico. Nel dettaglio, si può pensare ad effettuare una catalisi molto simile a quella enzimatica sfruttando l'idrofobicità della cavità aromatica dei calixareni e la loro abilità di riconoscimento dei substrati basata su interazioni di natura non covalente (in particolare legame a idrogeno) oppure sfruttando le capsule esameriche resorcinareniche ottenute mediante un processo di *self-assembly*.

⁶ (a) MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Nature* **1997**, *389*, 469; (b) Avram, L.; Cohen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148.

⁷ Zhang, Q.; Tiefenbacher, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16213.

⁸ (a) Bräuer, T. M.; Zhang, Q.; Tiefenbacher, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7698; (b) Caneva, T.; Sporni, L.; Strukul, G.; Scarso, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 83505.

⁹ Berthet, M.; Cheviet, T.; Dujardin, G.; Parrot, I.; Martinez, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 15235.

¹⁰ Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, doi:10.3762/bjoc.6.6.