

Università degli Studi di Salerno
Dipartimento di Chimica e Biologia
Dottorato di Ricerca
**“SCIENZA E TECNOLOGIE PER L’INDUSTRIA CHIMICA,
FARMACEUTICA E ALIMENTARE”**
-XI CICLO -Curriculum Chimica
2009-2012

Tesi di Dottorato

Congegni Supramolecolari basati sul
***Threading* di Calixareni**

Relatore

Prof. Placido Neri

Università degli Studi di Salerno

Co-Relatore

Dr. Corrada Geraci

CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare-CT

Contro-Relatore

Prof. Alfonso Grassi

Università degli Studi di Salerno

Coordinatore

Prof. Gaetano Guerra

Università degli Studi di Salerno

Dottorando

Dr. Carmen Talotta

*A quella mano che mi ha indicato la via.
A quella mano stretta nella mia.
A quel volo spiccato con la fantasia.
Ad ogni singolo pensiero che hai per me.
All'infinito affetto che mi lega a te.
Ad ogni singolo istante che dura una vita.
A quello che sarebbe potuto essere e non è stato.
All'infinito entusiasmo di ogni giorno.
Ad ogni singolo insegnamento che
pazientemente mi è stato donato.*

INDICE

Lista delle figure	I
Lista degli schemi	VIII
Riassunto	X

CAPITOLO I. Pseudorotassani, rotassani e catenani come congegni molecolari I

I.1. La chimica supramolecolare e i congegni supramolecolari	1
I.2. Sistemi Interbloccati: Rotassani e Catenani	3
I.3. Congegni supramolecolari basati su pseudorotassani, rotassani e catenani	5
I.4. Rotassani e catenani e loro applicazioni nel campo delle nanotecnologie	10
I.5. Sintesi di sistemi interbloccati: rotassani	12
I.5.1 <i>Statistical Threading</i>	12
I.5.2 Conversione chimica	13
I.5.3 Il <i>threading</i> controllato da fattori entalpici	13
I.5.3.1 <i>Il legame a idrogeno</i>	14
I.5.3.2 <i>Interazioni Idrofiliche o idrofobiche</i>	16
I.5.3.3 <i>Auto-assemblaggio: π-π stacking/trasferimento di carica accompagnato da legame a idrogeno ed interazioni dipolo-dipolo.</i>	16
I.6. Sintesi di catenani	19

CAPITOLO II. 23

II.1 Il <i>threading</i> attraverso macrocicli calixarenici	25
---	----

CAPITOLO III. Obiettivi 33

CAPITOLO IV. Sintesi di [2]rotassani calixarenici 35

IV.1 Introduzione	37
IV.2 Sintesi di [2]rotassani calixarenici	37
IV.3 Sintesi del [2]rotassano 5 ⁺	38
IV.4 Sintesi dei [2]rotassani 9a ⁺ e 9b ⁺ .	43

IV.5 Una navetta molecolare basata su [2]rotassani calixarenici	49
IV.6 Conclusioni	53
IV.7 Parte Sperimentale	54
IV.7.1 Sintesi e caratterizzazione del derivato 2⁺ e precursori	55
IV.7.2 Sintesi e caratterizzazione del derivato 4 e precursori	57
IV.7.3 Sintesi e caratterizzazione del [2]pseudorotassano 3⁺ .	60
IV.7.4 Sintesi e caratterizzazione del [2] rotassano 5⁺ .	61
IV.7.5 Sintesi e caratterizzazione del derivato 6⁺ e precursori.	65
IV.7.6 Sintesi e caratterizzazione del [2]pseudorotassano 7A⁺ .	68
IV.7.7 Sintesi e caratterizzazione del [2]pseudorotassano 7b⁺ .	69
IV.7.8 Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano 9a⁺ .	70
IV.7.9 Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano 9b⁺ .	74
IV.7.10 Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano neutro 10 .	78
IV.7.11 Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano neutro 11 .	82

CAPITOLO V. Stereoisomerismo sequenziale in sistemi

[3]pseudorotassanici calixarenici 87

V.1 Introduzione	89
V.2 Sintesi e studio di <i>threading</i> dell'asse I2a .	93
V.3 Sintesi e studio di <i>threading</i> dell'asse I2b .	100
V.4 Sintesi e studio di <i>threading</i> dell'asse I2c .	103
V.5 Sintesi e studio di <i>threading</i> degli assi I2d e I2f .	106
V.6 <i>Threading</i> del macrociclo esametossi- <i>p</i> -terz-butilcalix[6]arene Ia	108
V.7 Conclusioni	113
V.8 Parte sperimentale	114
V.8.1 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2a e dei suoi precursori.	115
V.8.2 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2b e dei suoi precursori.	117
V.8.3 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2c e dei suoi precursori.	120
V.8.4 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2d e dei suoi precursori.	124
V.8.5 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2e e dei suoi precursori.	126
V.8.6 Procedura generale per la formazione dei sistemi pseudo[3]rotassanici	128
V.8.7 2D NMR dei sistemi pseudo[3]rotassanici	131
V.8.8 Determinazione della costante di stabilità degli pseudo[3]rotassanici	134

CAPITOLO VI. Sintesi Stereoprogrammata di Sistemi [3]Rotassanici Calixarenici	137
VI.1 Introduzione	139
VI.2 Sintesi stereoprogrammata del [3]rotassano I5 ²⁺ .	140
VI.3 Sintesi stereoprogrammata del [3]rotassano I8 ²⁺ .	144
VI.6 Navette supramolecolari basate su sistemi [3]rotassanici calixarenici	147
VI.7 Conclusioni	151
VI.8 Sezione sperimentale	152
VI.8.1 Sintesi e caratterizzazione del derivato I3 ²⁺ e precursori	153
VI.8.2 Sintesi e caratterizzazione del derivato I6 ²⁺ e precursori	156
VI.8.3 Preparazione della specie pseudorotassanica I4 ²⁺	160
VI.8.4 Sintesi del [3]rotassano I5 ²⁺	161
VI.8.5 Preparazione della specie pseudorotassanica I7 ²⁺	166
VI.8.6 Sintesi del [3]rotassano I8 ²⁺	167
VI.8.7 Neutralizzazione del [3]rotassano I5 ²⁺	171
VI.8.8 Neutralizzazione del [3]rotassano I8 ²⁺	181
CAPITOLO VII. Processi di self sorting in sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici	189
VII.1 Introduzione	191
VII.2 Studi di competizione tra un asse lineare ed due sistemi ciclici [1+2].	199
VII.3 Studi di competizione tra due sistemi	203
VII.4 <i>Self-sorting</i> integrativo in sistemi [3]pseudorotassanici.	206
VII.4 Parte Sperimentale	210
VII.4.I Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2e e dei suoi precursori.	211
VII.4.II Spettro 2D ROESY del [3]pseudorotassano (T,C)-Ic•I2e•Ia	215
CAPITOLO VIII. Sintesi di Catenani Calixarenici	217
VIII.1 Introduzione	219
VIII.2 Sintesi del Primo Esempio di Calix[2]catenano <i>through-the-annulus threaded</i>	222
VIII.3 Sintesi del Primo Esempio di Calix[2]catenano Orientato	228
VIII.4 Conclusioni	237

VIII.5. Parte sperimentale	238
VIII.5.1 Sintesi e caratterizzazione del derivato 40 e dei suoi precursori.	239
VIII.5.2 Sintesi del Catenano 41⁺.	241
VIII.5.3 Sintesi e caratterizzazione del derivato 42⁺ e dei suoi precursori.	246
VIII.5.4 Sintesi del Catenano 43⁺.	249

Lista delle figure

Figura 1. Pseudorotassani, rotassani e catenani.....	3
Figura 2. Nomenclatura di pseudorotassani, rotassani e catenani.....	4
Figura 3. Una pinza molecolare azionata dalla luce.....	5
Figura 4. Rappresentazione schematica della pinza molecolare descritta.....	5
Figura 5. Una navetta molecolare azionata da impulsi chimici.	6
Figura 6. Un motore rotassanico a quattro tempi.....	7
Figura 7. Ascensore Molecolare.....	8
Figura 8. Movimento rotatorio azionato da energia elettrica.....	9
Figura 9. Struttura di un [2]rotassano bistabile.....	10
Figura 10. Struttura di un [2]rotassano bistabile.....	10
Figura 11. Rappresentazione schematica di un trasportatore molecolare.....	11
Figura 12. Immagine AFM relativa alla scrittura su un film rotassanico.....	11
Figura 13.	15
Figura 14.	16
Figura 15.	17
Figura 16.	18
Figura 17. Strategia Sintetica proposta da Schill e Luttinghaus.....	19
Figura 18. Anello Borromeano.....	20
Figura 19. L'olimpiadano di Stoddart. a) Struttura ai raggi X; b) l'emblema dei giochi olimpici.....	21
Figura 20. a) suit[2]ano; b) suit[3]ano; c) suit[4]ano.	21
Figura 21. Strutture dei macrocicli più utilizzati nel processo di <i>threading</i>	25
Figura 22. Sintesi di un [2]rotassano mediante <i>threading</i>	25
Figura 23. Struttura del p- <i>terz</i> -butilcalix[4]arene.	26
Figura 24. Struttura dei calix[n]areni.....	26
Figura 25. Esempio di <i>threading</i> di un derivato calix[6]arenico con un asse dialchilviologeno.....	27
Figura 26. <i>Threading</i> direzionale tra l'asse dialchilviologeno asimmetrico e la cavità calixarenica.....	27
Figura 27. Schematizzazione cartoon del processo di <i>threading</i> direzionale.....	27
Figura 28. Esametossi-p- <i>terz</i> -butilcalix[6]arene.....	28
Figura 29. Spettri ¹ H NMR di: (a) derivato esametossi-p- <i>terz</i> -butilcalix[6]arene I^{t-Bu} ; (b) dopo addizione di di- <i>n</i> -pentilammonio tetrafenilborato;(c) dopo addizione di di- <i>n</i> -pentilammonio esafluorofosfato.	28

Figura 30. Struttura del tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (TFPB ⁻),	29
Figura 31. Rappresentazione cartoon del processo di <i>threading</i> ,	29
Figura 32. Spettri ¹ H NMR di (a) esametossi-p-terz-butilcalix[6]arene, I ^{t-Bu} ; (b) soluzione equimolare (3 mM) di I ^{t-Bu} e del sale A ; (c) soluzione equimolare (3 mM) di I ^{t-Bu} e del sale B ,.....	30
Figura 33. “Diastereoisomeri direzionali” di un sistema [2]pseudorotassanico basato su calixareni,	31
Figura 34. Spettri ¹ H-NMR di: (a) una soluzione equimolare (3 mM) di I^{t-Bu} e benzilesilammonio TFPB ⁻ (E); (b) una soluzione equimolare (3 mM) di I^{t-Bu} e benzilpentilammonio TFPB ⁻ (D); (c) una soluzione equimolare (3 mM) di I3^{t-Bu} e benzilbutilammonio TFPB ⁻ (C),.....	31
Figura 35. Derivato lineare monoammonico 2 ,.....	38
Figura 36. Spettro ¹ H NMR a) del macrociclo calixarenico 1a ; b) di una soluzione di 2⁺ e di 1a in rapporto I:I,.....	39
Figura 37. Isocianato usato come <i>stopper</i> ,	40
Figura 38. Spettro ¹ H NMR del [2]rotassano 5⁺ ,	41
Figura 39. Derivato lineare 6⁺ ,.....	43
Figura 40. Spettro ¹ H NMR della miscela equimolare	45
Figura 41. Spettro ¹ H NMR del [2]rotassano 9a⁺ ,.....	47
Figura 42. Spettro ¹ H NMR del [2]rotassano 9b⁺ ,	47
Figura 43. Strutture di minima energia MM3 dei derivati 9a⁺ e 9b⁺ (<i>da sinistra verso destra</i>),.....	48
Figura 44. Porzioni spettri ¹ H NMR del [2]rotassano 9⁺b e del rotassano neutro 10 ,.....	49
Figura 45. Navetta molecolare direzionale basata sul sistema [2]rotassanico 9b⁺ ,	50
Figura 46. Strutture di minima energia MM3 dei derivati 10L e 10U (<i>da sinistra verso destra</i>),.....	50
Figura 47. Navetta molecolare direzionale basata sul sistema [2]rotassanico 9⁺a ,.....	51
Figura 48. Strutture di minima energia MM3,.....	52
Figura 49. Spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 5⁺	63
Figura 50. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 5⁺	63
Figura 51. Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 5⁺	64
Figura 52. Spettro ESI ⁺ MS del [2]rotassano 9a⁺	71
Figura 53. Spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 9a⁺ ,.....	72
Figura 54. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 9a⁺ ,.....	72
Figura 55. Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 9a⁺	73
Figura 56. Spettro ESI ⁺ MS del [2]rotassano 9b⁺ ,.....	75
Figura 57. Spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 9b⁺ ,.....	76

Figura 58. Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 9b ⁺	77
Figura 59. Spettro ¹ H NMR del [2]rotassano 10	79
Figura 60. Spettro ¹ H NMR del [2]rotassano 10	80
Figura 61. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 10	80
Figura 62. Spettro 2D EXSY-ROESY del [2]rotassano 10	81
Figura 63. Spettro ¹ H NMR del [2]rotassano 11	83
Figura 64. Spettro ¹ H NMR del [2]rotassano 1	83
Figura 65. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 11	84
Figura 66. Spettro 2D EXSY-ROESY del [2]rotassano 11	85
Figura 67. Isomerismo sequenziale nel DNA	89
Figura 68. Isomeri sequenziali con asse simmetrico.....	89
Figura 69. Isomeri sequenziali con asse asimmetrico.....	89
Figura 70. Stereoisomeri [2]pseudorotassanici calixarenici.....	90
Figura 71. Possibili stereoaddotti [3]pseudorotassanici basati su macrocicli calixareni.....	90
Figura 72. Derivati bisammonici programmati per lo studio del <i>threading</i> direzionale in sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici.	91
Figura 73. Stereoaddotti [3]pseudorotassanici prevedibili sulla base del <i>threading</i> alchil-endo.	92
Figura 74.....	94
Figura 75. Spettro ESI(+) MS della miscela 1:2 di 12a (3mM) e 1c (6mM).....	94
Figura 76. Spettro ¹ H NMR di una soluzione di 12a e di 1c , rispettivamente in rapporto 1:2.....	95
Figura 77. Possibili diastereoisomeri pseudo[3]rotassanici ottenibili per combinazione del derivato 12a con il macrociclo 1c	95
Figura 78. Espansione dello spettro 2D COSY-45 della miscela 1:2 di 12a (2.5·10 ⁻³ M) e 1c (5.0·10 ⁻³ M) in CDCl ₃	96
Figura 79. Spettro 2D ROESY	97
Figura 81. Stereoisomero [3]pseudorotassanico ottenuto per <i>threading</i> dell'asse 12a attraverso la cavità di 1c	98
Figura 80. Strutture di minima energie (campo di forze OPLS, CHCl ₃ , modello GB/SA) dei tre possibili stereoisomeri 2aC1b2	98
Figura 82. Equilibrio di formazione della specie pseudo[3]rotassanica	99
Figura 83. Derivato 12b	100
Figura 84. Spettro ¹ H NMR di una soluzione di 12b e di 1c , rispettivamente in rapporto 1:2.....	102
Figura 85. Spettro 2D COSY della miscela 1:2 dei derivati 12c (3x10 ⁻³ M) e 1c (6x10 ⁻³ M)	105

Figura 86. Spettro ^1H NMR di una soluzione di I2a e del macrociclo Ia , rispettivamente in rapporto 1:2.	108
Figura 87. Possibili addotti pseudo[3]rotassanici ottenibili per combinazione del derivato I2a con il macrociclo Ia	109
Figura 88. Studi di Meccanica Molecolare. Campo di Forze AMBER, Solvente CHCl_3 . Confronto fra i tre diastereoisomeri [3]pseudorotassanici, ottenuti tra l'asse I2a ed il macrociclo Ia	110
Figura 89. Rappresentazione <i>cartoon</i> dello stereoisomero testa-testa (a sinistra) e coda-coda (a destra) ottenuti, rispettivamente, dopo <i>threading</i> tra l'asse I2a e i macrocicli Ia e Ic	110
Figura 90. Spettro ^1H NMR of: (a) Ia ; (b) miscela 1 a 2 di I2b e Ia ; (c) miscela 1 a 2 di I2c e Ia ; (d) miscela 1 a 2 di I2d e Ia	111
Figura 91. Spettro 2D COSY della miscela 1 a 2 di I2c ($2.5 \cdot 10^{-3}$ M) e Ic ($5.0 \cdot 10^{-3}$ M).	112
Figura 92. Stereoisomeri sequenziali generate dal <i>threading</i> tra gli assi I2a-c e gli <i>hosts</i> calix[6]arenici Ia e Ic	113
Figura 93. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [3]pseudorotassano (<i>T,T</i>) I2a ◄ Ic2	131
Figura 94. Spettro 2D ROESY-45 del [3]pseudorotassano (<i>T,T</i>) I2a ◄ Ic2	131
Figura 95. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [3]pseudorotassano (<i>C,C</i>) I2b ◄ Ic2	132
Figura 96. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [3]pseudorotassano (<i>C,C</i>) I2b ◄ Ia2	133
Figura 97. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [3]pseudorotassano (<i>C,C</i>) I2c ◄ Ia2	133
Figura 98. <i>Fitting</i> mediante l'equazione I dei dati ottenuti.	135
Figura 99. Derivato lineare bisammonico I5²⁺	140
Figura 100. Spettro ^1H NMR del [3]pseudorotassano I4²⁺	141
Figura 101. Spettro ^1H NMR del [3]rotassano I5²⁺	143
Figura 102. Derivato lineare I6²⁺	144
Figura 103.	144
Figura 104. Spettro ^1H NMR del [3]rotassano I8²⁺	146
Figura 105. Modelli molecolari CPK delle due strutture [3]rotassaniche I5²⁺ e I8²⁺	146
Figura 106. Spettro ^1H NMR di una soluzione 1:2 di I3²⁺ (1.5 mM) e Ic (3.0 mM).	160
Figura 107. Spettro ^1H NMR del [3]rotassano I5²⁺	162
Figura 108. Spettro ^{13}C NMR del [3]rotassano I5²⁺	162
Figura 109. Spettro 2D COSY del [3]rotassano I5²⁺	163
Figura 110. Spettro 2D ROESY del [3]rotassano I5²⁺	164
Figura 111. Spettro ESI(+) MS del [3]rotassano I5²⁺	165
Figura 112. Spettro ^1H NMR di una soluzione 1:2 di I6²⁺ (1.5 mM) e Ic (3.0 mM).	166
Figura 113. Spettro ^1H NMR del [3]rotassano I8²⁺	168
Figura 114. Spettro ^{13}C NMR del [3]rotassano I8²⁺	168

Figura I15. Spettro 2D COSY del [3]rotassano I8²⁺	169
Figura I16. Porzione dello spettro 2D ROESY del [3]rotassano I8²⁺	170
Figura I17. Spettro ESI(+) MS del [3]rotassano I8²⁺	170
Figura I18. Spettro ¹ H NMR del [3]rotassano I9	172
Figura I19. Spettro ¹ H NMR del [3]rotassano I9	172
Figura I20. Spettri VT ¹ H NMR del [3]rotassano I9	173
Figura I21. Spettri VT ¹ H NMR del [3]rotassano I9	174
Figura I22. Espansione dello spettro 2D COSY dei co-conformeri I9	177
Figura I23. Espansione dello spettro 2D EXSY dei co-conformeri I9	178
Figura I24. Espansione dello spettro 2D ROESY dei co-conformeri I9	179
Figura I25. Strutture di minima energia dei co-conformeri I9	180
Figura I26. Differenze di energie OPLS (kcal/mol) calcolate rispetto al co- conformero più stabile (<i>T,T</i>)- I9	180
Figura I27. Spettro ¹ H NMR del [3]rotassano neutro 20	182
Figura I28. Espansione dello spettro 2D COSY dei co-conformeri 20	184
Figura I29. Espansione dello spettro 2D EXSY dei co-conformeri 20	185
Figura I30. Espansione dello spettro 2D ROESY dei co-conformeri 20	186
Figura I31. Strutture di minima energia dei co-conformeri 20	187
Figura I32. Differenze di energie OPLS (kcal/mol) calcolate rispetto al co- conformero più stabile (<i>T,T</i>)- 20	187
Figura I33. Rappresentazione schematica dei vari tipi di <i>self-sorting</i>	191
Figura I34. Schematizzazione dei vari codici molecolari adoperati in processi di <i>self-sorting</i>	192
Figura I35. a) Strutture chimiche e rappresentazione cartoon delle ciclodestrine 21 e 22 . b) Architetture supramolecolari ottenute dai singoli isomeri e dalla miscela delle due specie.	193
Figura I36. a) Strutture chimiche e strutture di auto-assemblaggio ottenute per combinazione del derivato lineare 23 con CB[6], CB[7] e CB[8] b) <i>Self-sorting</i> della miscela dell'asse 23 e CB[6] e CB[8].	194
Figura I37. Strutture chimiche e strutture di auto-assemblaggio in sistemi pseudorotassanici e rotassanici.	196
Figura I38. Stereoisomerismo sequenziale in sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici....	197
Figura I39. Possibili stereoaddotti ottenibili per combinazione di un derivato.....	199
Figura I40. Spettro ¹ H NMR di a) una soluzione di I2a e Ia in rapporto molare 1:2 ; b) la miscela di I2a:Ia:Ic in rapporto molare 1:2:2 e c) una soluzione di I2a e Ic in rapporto molare 1:2	200
Figura I41. Spettro ESI(+)-MS della miscela [1+2].....	201

Figura I42. Stereo-addotto pseudorotassanico ottenuto dalla combinazione del derivato 2b e il calixarene Ib	202
Figura I43. Possibili stereoaddotti ottenibili per combinazione di due derivati bisammonici e due derivati.....	203
Figura I44. Spettro ¹ H NMR di a) una soluzione di I2b e Ic in rapporto molare I:2 ; b) la miscela di I2a:I2b:Ia:Ic in rapporto molare I:I:2:2 e c) una soluzione di I2a e Ib in rapporto molare I:2	204
Figura I45. Spettro ¹ H NMR di a) una soluzione di I2a e Ic in rapporto molare I:2 ; b) la miscela di I2a:I2d:Ia:Ic in rapporto molare I:I:2:2 e c) una soluzione di I2d e Ia in rapporto molare I:2	205
Figura I46. Derivati pseudorotassanici ottenuti per <i>threading</i> del derivato I2e attraverso i macrocicli Ia e Ic	207
Figura I47. Spettro ¹ H NMR di una soluzione di I2e , Ia e Ic in rapporto molare I:I:I	208
Figura I48. Spettro ESI (+)MS della miscela di I2e , Ia e Ic in rapporto molare I:I:I	209
Figura I49. Espansione spettro 2D ROESY	215
Figura I50. Rappresentazione schematica dei calixcatenani riportati in letteratura	220
Figura I51. Esempio di calix[2]catenano	220
Figura I52. Struttura dei derivati calix[4]arenocrowns 36 , della specie pseudorotassanica 37 , e del derivato [2]calixcatenamico 38	221
Figura I53. Esempio di catenano calixarenico <i>through-the-annulus threaded</i>	222
Figura I54. Diisocianato 40	223
Figura I55. Apparato utilizzato per la sintesi del [2]catenano 41 ⁺	224
Figura I56. Spettro ¹ H NMR del [2]catenano 41 ⁺	225
Figura I57. Espansione dello spettro	226
Figura I58. Struttura a minima energia del calix[2]catenano 41 ⁺ (B3LYP, set di base 6-31G*).	227
Figura I59. Stereoisomeri [2]catenatici ciclodestrinici.....	228
Figura I60. Spettro ¹ H NMR di una soluzione equimolare (1.5 x 10 ⁻³ M) di Ic e 42 ⁺ ·TFPB.....	231
Figura I61. Spettro 2D COSY dello pseudorotassano [(<i>alchil-endo</i>)- 42C Ic] ⁺ ·TFPB.....	232
Figura I62. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl ₃ , 298 K) dello pseudorotassano [(<i>alchil-endo</i>)- 42C Ic] ⁺ TFPB.....	233
Figura I63. Differenti prospettive della struttura di minima energia dello pseudorotassano: (a-b) [(<i>alchil-endo</i>)- 42C Ic] ⁺ e (d-e) [(<i>benzil-endo</i>)- 42C Ic] ⁺ , ottimizzate mediante calcoli DFT (B3LYP, set di base 6-31G*).	234
Figura I64. Spettro ¹ H NMR del [2]catenano 43 ⁺	235

Figura I65. Spettro 2D COSY del [2]catenano 43⁺	236
Figura I66. Porzione dello spettro 2D ROESY del [2]catenano 43⁺	236
Figura I68. Strutture dei calix[2]catenani 41⁺ e 43⁺	237
Figura I67. (sinistra) Strutture di minima energia degli stereoisomeri: (sinistra) benzile- <i>endo</i> e (destra) alchile- <i>endo</i> del calix[2]catenano 43⁺ ottimizzate mediante calcoli DFT (B3LYP, set di base 6-31G [*]).....	237
Figura I69. Apparato utilizzato per la sintesi del catenano 41⁺	241
Figura I70. Spettro ESI(+) MS del [2]catenano 41⁺	243
Figura I71. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl ₃ , 298 K) del [2]catenano 41⁺	244
Figura I72. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl ₃ , 298 K) del [2]catenano 41⁺	245
Figura I73. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl ₃ , 298 K) del [2]catenano 41⁺	245
Figura I74. Spettro ESI(+) MS del [2]catenano 43⁺	252
Figura I75. Spettro ¹³ C NMR del [2]catenano 43⁺ (63 MHz, CDCl ₃ , 298 K).....	252
Figura I76. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl ₃ , 298 K) del [2]catenano 43⁺	253
Figura I77. a) Spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl ₃ , 298 K) del [2]catenano 43⁺ ·b) Espansione dello spettro 2D ROESY del [2]catenano 43⁺	253

Lista degli Schemi

Schema I Infilamento per <i>slipping</i>	15
Schema 2. Metodo della conversione chimica.	16
Schema 3. Esempio di <i>threading</i>	17
Schema 4. Approccio di <i>clipping</i>	18
Schema 5. Metodo del <i>threading/stoppering</i>	20
Schema 6. Sintesi del derivato 2⁺ ..	38
Schema 7. <i>Threading</i> del derivato 2⁺ attraverso la cavità del macrociclo calixarenico Ia ..	39
Schema 8. Sintesi del [2]rotassano 5⁺ ..	40
Schema 9. Sintesi del derivato 6⁺ ..	44
Schema 10. <i>Threading</i> del derivato 6⁺ attraverso la cavità dei macrocicli calixarenici Ia e Ib ..	45
Schema 11. Sintesi dei sistemi [2]rotassanici 9a⁺ e 9b⁺	46
Schema 12. Schema sintetico del derivato 4 ..	57
Schema 13. Sintesi del derivato I2a ..	91
Schema 14. Sintesi del derivato I2b	99
Schema 15. Sintesi del derivato I2c ..	102
Schema 16. Sintesi del derivato I2d	104
Schema 17. Sintesi del derivato I2e	105
Schema 18. <i>Threading</i> del derivato I3²⁺ attraverso la cavità del macrociclo calixarenico Ic ..	139
Schema 19. Sintesi del sistemi [3]rotassanico I5²⁺ ..	140
Schema 20. Sintesi del sistemi [3]rotassanico I8²⁺ ..	143
Schema 21. Neutralizzazione del [3]rotassano I5²⁺	147
Schema 22. Co-conformeri (<i>T, T</i>)- 19 e (<i>T, C</i>)- 19	148
Schema 23. Co-conformeri (<i>T, T</i>)- 20 , (<i>T, C</i>)- 20 e(<i>C, C</i>)- 20	150
Schema 24. Sintesi del derivato I3²⁺	153
Schema 25. Sintesi del derivato I6²⁺	156
Schema 26. Componenti lineari e ciclici adoperati per lo studio di processi di <i>self-sorting</i> in sistemi [3]pseudorotassanici.....	198
Schema 27. Sintesi del derivato I2e	206
Schema 28.	222
Schema 29.	223
Schema 30. Sintesi del derivato 40	224
Schema 31. Sintesi del primo esempio di [2]catenano calixarenico 4I⁺	225
Schema 32. Schema sintetico del derivato II⁺ ..	229

Schema 33.....	230
Schema 34.....	231
Schema 35. Sintesi del primo esempio di [2]catenano calixarenico orientato 43⁺	235
Schema 36. Sintesi del [2]catenano 41⁺ ·TFPB.....	241
Schema 37. Sintesi del [2]catenano 43⁺ ·TFPB.....	250

Riassunto

Recentemente il gruppo di ricerca del Prof. Neri ha messo a punto un'efficiente tecnica di *threading* di ioni dialchilammonio attraverso la cavità di macrocicli calixarenici, scarsamente preorganizzati, sfruttando l'effetto scarsamente coordinante di un "super-weak anion" quale il tetrakis [3,5-bis (trifluorometil) fenil] borato (TFPB⁻).

In questa tesi di Dottorato, questo approccio è stato utilizzato per la sintesi di sistemi [2]rotassanici calixarenici recanti all'interno della cavità del macrociclo uno ione dialchilammonio. Sistemi cosiffatti si sono mostrati particolarmente interessanti, in quanto sono in grado di comportarsi da navette molecolari in cui l'unità ciclica subisce un'inversione del suo orientamento dando luogo ad un movimento che non ha precedenti in tutta la letteratura chimica dei sistemi interbloccati.

Lo studio è stato in seguito esteso a derivati alchilbenzilici dicationici. In questo caso la progettazione e la sintesi di derivati recanti diverse sequenze dell'unità di controllo alchilbenzilica hanno consentito il controllo dello stereoisomerismo sequenziale in sistemi [3]pseudorotassanici.

Sfruttando l'elevato stereocontrollo osservato in tali sistemi, è stata messa a punto la sintesi stereoprogrammata dei primi esempi di [3]rotassanici calixarenici. Il loro trattamento acido/base ha dimostrato che essi agiscono come navette molecolari che si muovono su scala nanometrica.

Sono stati inoltre, condotti studi di processi di *self-sorting* in sistemi pseudo[3]rotassanici evidenziando la peculiare capacità di alcuni assi diammonici di

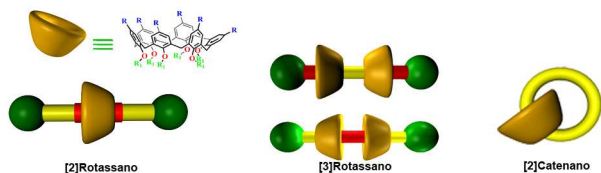


Figura I. Sistemi interbloccati basati su macrocicli calixarenici

selezionare il macrociclo calixarenico con cui combinarsi anche in presenza di altre unità cicliche. Inoltre, la selezione avviene in modo stereocontrollato portando alla formazione di un numero particolarmente

esiguo di stereo-addotti rispetto a quelli teoricamente possibili.

La possibilità di accedere a specie pseudorotassaniche calixareniche ha inoltre consentito la sintesi del primo esempio di [2]catenano calixarenico "through-the-annulus threaded". Inoltre, l'elevata stereo-selezione osservata nel caso di ioni alchilbenzilammonici ha consentito la sintesi stereoprogrammata di un sistema calix[2]catenano orientato.

Le peculiari caratteristiche osservate nei sistemi interbloccati calixarenici studiati gettano le basi per la progettazione di macchine molecolari con nuove proprietà o funzioni.

*"What would be the utility of such machines?
Who knows? ... I can't see exactly what would
happen, but I can hardly doubt that when we
have some control of the arrangement of
things on a small scale we will get an
enormously greater range of possible
properties that substances can have, and of
different things that we can do."*

Richard P. Feynman

CAPITOLO I

Pseudorotassani, rotassani e catenani come congegni molecolari

I.1. La chimica supramolecolare e i congegni supramolecolari

La chimica supramolecolare è un campo di ricerca con elevato grado di interdisciplinarietà¹ che ha ottenuto la consacrazione nel 1987 con il conferimento del Premio Nobel per la Chimica a tre suoi illustri esponenti, C.J. Pedersen, D.J. Cram e J.-M. Lehn, e che si è imposta nel mondo scientifico con concetti innovativi, utili anche allo sviluppo di altri campi di ricerca altrettanto giovani e fiorenti. Sono, ad esempio, dello stesso periodo le prime ricerche sull'elettronica molecolare. J.-M. Lehn² ha sottolineato che la branca della chimica supramolecolare, in una prospettiva storica, trae origine dalle idee di Paul Ehrlich sui recettori, di Alfred Werner sulla chimica di coordinazione e di Emil Fischer sul riconoscimento molecolare (principio della chiave-serratura). Fu però solo negli anni Settanta che vennero sviluppati alcuni dei concetti chiave di questa disciplina come la preorganizzazione, l'auto-assemblaggio, etc. Infatti, divenne sempre più chiaro che le molecole potessero rappresentare un materiale di partenza, molto più conveniente degli atomi, per costruire congegni e macchine a livello nanometrico. Le principali ragioni alla base di questa convinzione possono essere ricondotte alla maggiore stabilità delle molecole rispetto agli atomi ed alla capacità che le molecole posseggono di autoriconoscersi dando origine ad architetture molto complesse in grado di svolgere specifiche proprietà e funzioni. La possibilità di disporre di molecole aventi le caratteristiche desiderate permette di pensare ad una tecnologia che opera a livello molecolare, cioè nanometrico, appunto la nanotecnologia. Nella corsa, infatti verso la miniaturizzazione finora si è seguito l'approccio «dall'alto-in-basso» (*top down*) lavorando, con tecniche speciali, pezzi macroscopici di materiali. Questo approccio, però, ha limitazioni intrinseche; in pratica non si può scendere al di sotto di qualche centinaio di nanometri. Si tratta già di dimensioni molto piccole ma resta ancora tanto spazio per un'ulteriore miniaturizzazione se si pensa alle dimensioni delle molecole, che sono dell'ordine del nanometro. Per proseguire nel processo di miniaturizzazione occorre trovare strade alternative a quelle finora usate e fra queste particolarmente promettente è il cosiddetto approccio «dal basso-in-alto» (*bottom up*), in base al quale i sistemi ultra miniaturizzati possono essere ottenuti partendo dalle molecole.

¹ a) F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry. An Introduction*, Wiley, Chichester, **1991**; b) *Frontiers in*

² J.-M. Lehn, in *Perspectives in Coordination Chemistry*, A.F. Williams *et al.* (Eds.), VCH, Basel, **1992**, p. 447.

Nell'approccio «dal basso-in-alto», le molecole sono utilizzate come componenti per costruire sistemi più complessi, che possono svolgere una grande varietà di funzioni.

Per ottenere risultati interessanti è necessario che i componenti molecolari siano «programmati» in modo da poter integrarsi dal punto di vista strutturale e interagire dal punto di vista funzionale. La ricerca in questo campo ha già permesso di ottenere tutta una serie di dispositivi a livello molecolare in grado di imitare le funzioni compiute dai componenti delle odierne apparecchiature elettroniche: fili capaci di condurre elettroni o energia, interruttori capaci di permettere o proibire il passaggio di questi flussi, sistemi presa/spina e prolunga, rettificatori di corrente, antenne per la raccolta dell'energia luminosa, elementi di memoria, porte logiche, ecc.

I congegni e le macchine a livello molecolare hanno gli stessi requisiti e le stesse caratteristiche dei loro analoghi macroscopici, ad esempio, necessitano di energia per funzionare. Le ricerche condotte sulle macchine molecolari artificiali hanno evidenziato che è possibile far funzionare questi sistemi non solo mediante energia chimica, ma anche, e in modo più conveniente, mediante energia elettrica o luminosa. Queste due forme di energia sono particolarmente interessanti in quanto permettono, a sistemi opportunamente progettati, di «lavorare» senza la formazione di prodotti di scarto. Al fine di controllare in modo soddisfacente i movimenti delle nanomacchine artificiali, è opportuno che siano verificati quattro requisiti fondamentali:

- a) il sistema deve possedere solo un numero ben definito di situazioni strutturalmente stabili, osservabili mediante segnali ben distinti;
- b) una delle situazioni deve essere più stabile rispetto alle altre, in modo da avere una condizione iniziale in cui è presente una sola di esse;
- c) con uno stimolo esterno deve essere possibile destabilizzare la struttura iniziale e costringere il sistema a riorganizzarsi in un'altra struttura;
- d) con un secondo stimolo esterno deve essere possibile annullare l'effetto destabilizzante e ritornare alla struttura originale.

I.2. Sistemi Interbloccati: Rotassani e Catenani

La maggior parte delle ricerche nel campo delle macchine molecolari artificiali capaci di compiere movimenti è attualmente concentrata su sistemi supramolecolari quali pseudorotassani, rotassani e catenani (Figura I).³

Questi sistemi possono essere utilizzati come macchine molecolari nelle quali la funzione utile consiste in un movimento meccanico di un componente rispetto agli altri. Per questo motivo essi prendono il nome di “congegni molecolari meccanici” (*mechanical molecular devices*, **MMD**), molto interessanti in quanto possono essere utilizzati per compiere funzioni logiche, immagazzinare informazioni, fungere da sensori verso particolari substrati ed altro ancora.

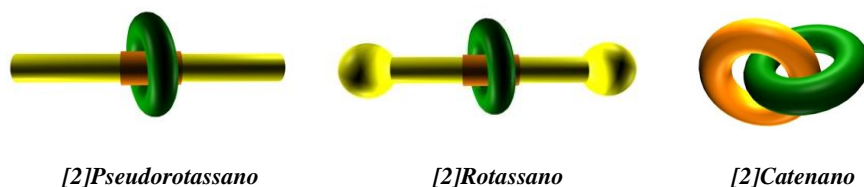


Figura I. Pseudorotassani, rotassani e catenani.

In particolare, uno pseudorotassano è un sistema supramolecolare costituito da una specie lineare infilata in una ciclica, in questo caso le due unità sono tenute insieme esclusivamente da forze chimiche secondarie, quali legami ad idrogeno, interazioni elettrostatiche o interazioni π - π *stacking*. La peculiarità dei sistemi pseudorotassanici è che essi possono "disassemblarsi" mediante "sfilamento" delle due parti.

Un rotassano, invece, può essere visto come uno pseudorotassano in cui alle estremità del componente lineare sono legati covalentemente gruppi sufficientemente ingombranti da non consentire lo "sfilamento" delle due parti.

Mentre un catenano è un sistema interbloccato in cui le unità cicliche che lo compongono sono concatenate l'una all'altra.

Nel caso di sistemi interpenetrati la nomenclatura vede indicato tra parentesi quadre il numero di unità molecolari distinte che compongono il sistema, seguito dal nome del sistema stesso (pseudorotassano, rotassano, catenano)

³ *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology* (eds Sauvage, J.-P. & Dietrich-Buchecker, C.) Wiley-VCH, Weinheim, 1999.

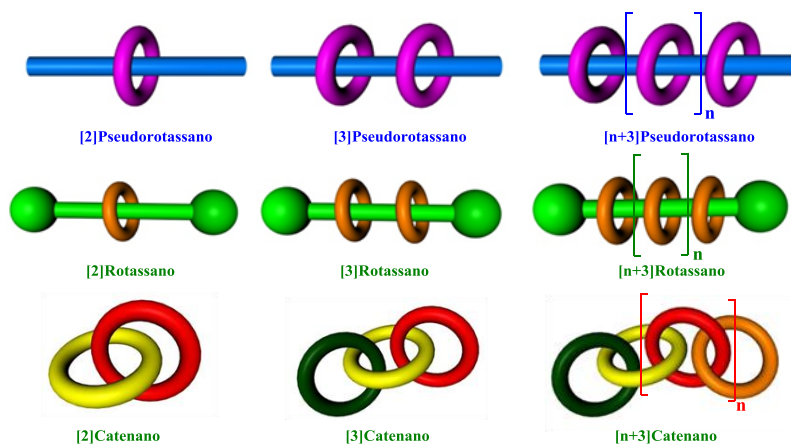


Figura 2. Nomenclatura di pseudorotassani, rotassani e catenani.

I.3 Congegni supramolecolari basati su pseudorotassani, rotassani e catenani

Uno dei primi esempi riportati di macchina molecolare artificiale, basata su un solo

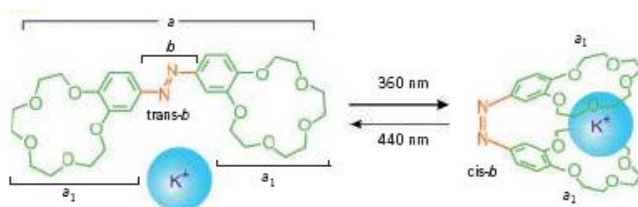


Figura 3. Una pinza molecolare azionata dalla luce.

componente è illustrato in **Figura 3 e 4**.⁴ Nel dettaglio il sistema è costituito da due molecole cicliche (eteri corona) (a_1), connesse tra loro da un'unità centrale (b) che può dare isomerizzazione del doppio legame in seguito ad irradiazione ad un'opportuna lunghezza d'onda. Nello stato fondamentale il doppio legame centrale ha una stereochimica *trans*, irradiando il sistema a 360 nm si ottiene l'isomero *cis* con conseguente avvicinamento delle due unità a_1 . Il cambiamento strutturale dell'unità centrale fa sì che le due unità cicliche a_1 si avvicinino tra loro complessando uno ione potassio (K^+). Utilizzando luce di 440 nm o lasciando il sistema al buio, si verifica il processo inverso con conseguente rilascio dello ione K^+ . Questa azione meccanica è paragonabile a quella di una pinza di dimensioni nanometriche che potrebbe costituire la base per la costruzione di sistemi capaci di «ripulire» un organismo da sostanze dannose.

In un rotassano, il movimento dell'anello lungo l'asse corrisponde, a livello molecolare, al movimento di una «navetta» (*shuttle*) lungo un binario. Un esempio di questo tipo è rappresentato dal rotassano mostrato in **Figura 5**, costituito dall'anello e e dal componente lineare f in cui sono presenti

due unità distinte, f_1 e f_2 ; la prima unità è un sito ammonico, la seconda unità è un'unità dicationica dipiridinica, che ha caratteristiche elettron-accettrici.

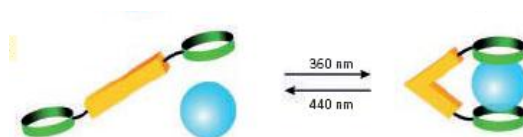


Figura 4. Rappresentazione schematica della pinza molecolare descritta.

⁴ P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, I. Baxter, A. Credi, M. C. T. Fyfe, M. T. Gandolfi, M. Gómez-López, M.-V. Martínez-Díaz, A. Piersanti, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11932.

Queste unità rappresentano due potenziali «stazioni» per l'anello *e*, dal momento che esso può interagire sia con *f1*, grazie alla formazione di legami a idrogeno, sia con *f2*, mediante un'interazione di tipo donatore-accettore.⁵

Poiché il primo tipo di interazione è più forte del secondo, l'anello si trova inizialmente sulla stazione *f1*. Se, però, alla soluzione contenente il rotassano viene aggiunta una base, l'unità ammonio *f1* viene deprotonata portando ad una diminuzione della capacità di interagire con l'anello *e*; che come conseguenza, si sposta sulla stazione *f2*, con la quale può dare interazioni donatore-accettore.

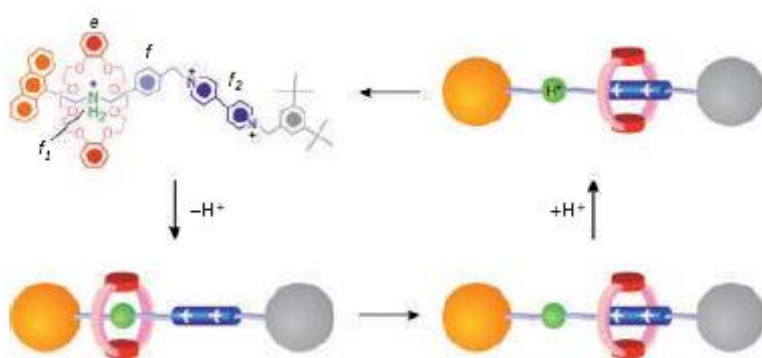


Figura 5. Una navetta chimica azionata da impulsi chimici

L'aggiunta di un acido al sistema ripristina l'unità ammonio *f1* che ritorna ad interagire con l'anello *e*. Il movimento alternato di *e* fra *f1* e *f2* può essere ripetuto molte volte perché la reazione acido/base che lo governa è perfettamente reversibile. L'unica limitazione deriva dal fatto che le successive aggiunte di base e di acido comportano la formazione di sostanze di scarto che, non potendo essere eliminate, alla lunga, compromettono il funzionamento del sistema. Lo stato di sofisticazione raggiunto dalla progettazione e dalla costruzione delle macchine molecolari è chiaramente evidenziato dalla complessità strutturale e funzionale del sistema mostrato nella **Figura 6**.

Si tratta di un rotassano costituito da un componente ad anello *g*, con caratteristiche elettron-donatrici, e da un componente lineare costituito da diversi subcomponenti:

- 1) un complesso di rutenio (*h*) che svolge, oltre alla funzione di *stopper* anche quella fondamentale di assorbire la luce utilizzata dal sistema;
- 2) due unità, *j1* e *j2*, aventi caratteristiche elettron-accettrici: sono le due «stazioni» sulle quali può fermarsi l'anello *g*;
- 3) uno spaziatore rigido *i* e un secondo *stopper* *k*.

⁵ a) M.-V. Martinez-Diaz, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1991; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1904;

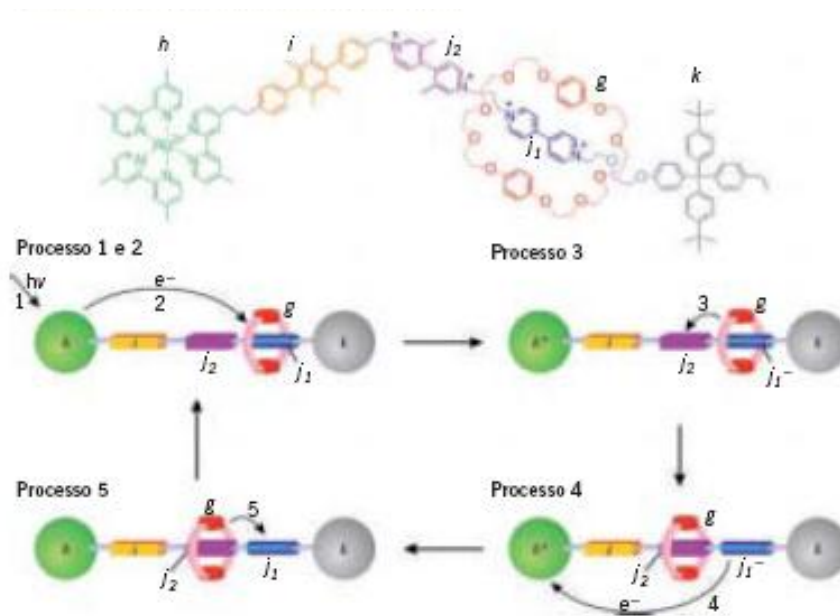


Figura 6. Un motore rotassanico a quattro tempi

La situazione iniziale del sistema è quella in cui l'anello g circonda l'unità j_1 , che è un elettrone accettore migliore di j_2 . In seguito a eccitazione luminosa del complesso di rutenio h avviene nel sistema una serie di movimenti che possono essere descritti molto schematicamente in questo modo:

- destabilizzazione della struttura iniziale: in seguito all'assorbimento di luce (processo 1) si ottiene uno stato eccitato di h che trasferisce un elettrone alla stazione j_1 (processo 2) circondata dall'anello g . In seguito a questo trasferimento elettronico la stazione j_1 perde le sue caratteristiche di elettrone accettore e non interagisce più con g ;
- spostamento dell'anello: venendo a mancare la sua interazione con j_1 (che avendo ricevuto un elettrone è diventata j_1^-) l'anello g si muove (processo 3) e passa sulla stazione j_2 con la quale è in grado di interagire;
- reset elettronico: a questo punto un processo opposto a quello causato dalla luce porta un elettrone dalla stazione destabilizzata j_1 (non più circondata da g) al complesso di rutenio che l'aveva inizialmente ceduto (processo 4) ripristinando in tal modo il carattere elettrone accettore della stazione j_1 che viene così riattivata;
- Reset nucleare: in seguito al reset elettronico, l'anello g torna sulla stazione j_1 (processo 5), ripristinando la struttura.-

In conclusione, un impulso luminoso causa, attraverso quattro stadi, il movimento alternato dell'anello lungo il filo da destra a sinistra e poi da sinistra a destra senza generare prodotti

di scarto; questo sistema può quindi essere considerato un motore lineare a quattro tempi, azionato dalla luce.

Di rilevante importanza sia accademica che tecnologica è l'esempio dell'ascensore molecolare⁶. Tre eteri corona ancorati ad un ponte aromatico costituiscono una piattaforma che è capace di muoversi lungo tre assi recanti due siti di riconoscimento. Una variazione di pH permette alla piattaforma di spostarsi tra due diversi livelli, proprio come un'ascensore reale. (Figura 7). Le dimensioni dell'ascensore molecolare sono di 2.5 nm in altezza e 3.5 nm in diametro. La piattaforma è capace di percorrere una distanza di 0.7 nm, producendo una forza durante lo spostamento dal livello superiore a quello inferiore di circa 200 pN.

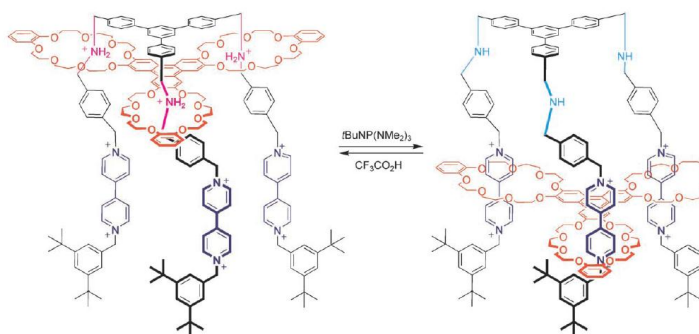


Figura 7. Ascensore Molecolare

In strutture catenamiche appositamente progettate è, invece, possibile far ruotare un anello rispetto all'altro mediante un opportuno stimolo esterno.

Per evidenziare questo movimento, però, occorre che almeno uno dei due anelli sia asimmetrico, come è appunto il caso del sistema illustrato nella Figura 8. In particolare il sistema catenamico illustrato è costituito dall'anello *n*, che contiene due unità *nI* uguali ed elettron accettrici, e dall'anello *o*, che contiene due unità elettron donatrici diverse, *oI* e *o2*, con *oI* che è un'unità elettron donatrice più forte di *o2*.⁷ La struttura inizialmente più stabile è quella in cui l'unità *oI* è contenuta all'interno dell'anello *n*; una tale struttura permette, infatti, l'interazione di *oI* con entrambe le unità *nI* dell'anello.

Per far ruotare l'anello *o*, è necessario destabilizzare questa struttura e ciò può essere ottenuto con uno stimolo elettrochimico che, togliendo un elettrone all'unità *oI*, annulla la sua proprietà di donare elettroni.

⁶ J. D. Badjic, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart *Science*, **2004**, *303*, 1845.

⁷ V. Balzani, A. Credi, G. Mattersteig, O. A. Matthews, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, A.J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1924.

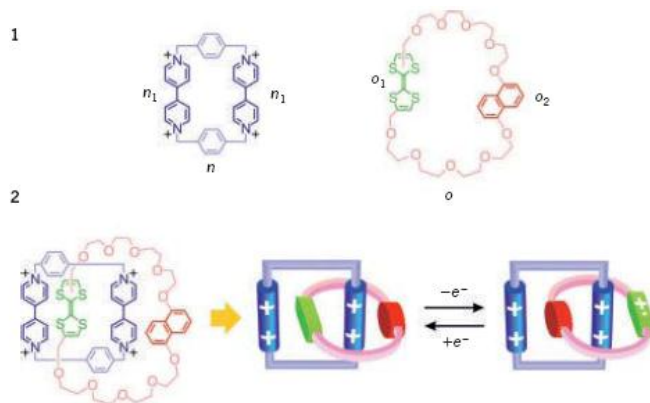


Figura 8. Movimento rotatorio azionato da energia elettrica

La struttura più stabile diventa, allora, quella con l'unità o_2 all'interno dell'anello n , situazione che viene raggiunta per rotazione di 180° dell'anello o . Se, a questo punto, sempre mediante uno stimolo elettrochimico, viene restituito all'unità o_1 l'elettrone che le era stato precedentemente tolto, essa riacquista le sue caratteristiche elettron donatrici e, di conseguenza, l'anello o ruota nuovamente ripristinando la struttura iniziale. Sistemi come quello appena descritto, benché molto interessanti, sono limitati dal fatto che è impossibile stabilire se i due movimenti dell'anello o corrispondono a una rotazione completa oppure a due semirotazioni con senso opposto.

I.4 Rotassani e catenani e loro applicazioni nel campo delle nanotecnologie

Negli ultimi anni lo scenario scientifico e tecnologico mondiale ha assistito ad un continuo ed intenso sviluppo delle cosiddette “nanotecnologie”, considerate da molti come il motore di una nuova rivoluzione industriale del XXI secolo. Nella terminologia corrente si impiega il suffisso nano per indicare materiali e strutture in cui almeno una dimensione sia inferiore a 100 nm, ma in realtà le nanotecnologie rappresentano un campo multidisciplinare il quale si rifà a teorie e tecniche sviluppate in vari campi scientifici che vanno dalla fisica, alla chimica, alle scienze biologiche e dei materiali, ed alla matematica, volte a produrre materiali, componenti e dispositivi su scala molecolare e quindi con dimensioni dell'ordine dei nanometri.

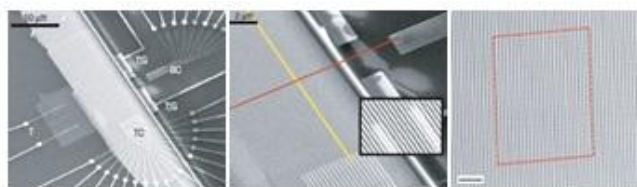


Figura 9. Struttura di un [2]rotassano bistabile usato nella memoria crossbar.

Particolarmente interessante in questo settore è l'utilizzo di sistemi rotassanici come elemento di immagazzinamento dei dati in una memoria elettronica molecolare⁸ a 160 Kbit fabbricata con una densità di 10^{11} bit/cm² (Figura 9). Un altro esempio di applicazione nell'ambito dell'elettronica molecolare prevede l'utilizzo di strutture catenamiche nella costruzione di sistemi applicabili nella miniaturizzazione dei circuiti integrati (Figura 10).⁹ Qui, infatti, uno strato di [2]catenani bistabili, auto-organizzato su un particolare supporto, funge da giunzione tra due elettrodi. Particolarmente emblematico è, invece l'utilizzo di un sistema rotassanico come *controller* in un piccolo trasportatore¹⁰ molecolare.

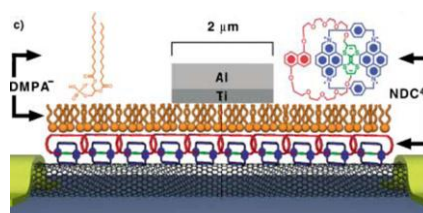


Figura 10. Giunzione molecolare costituita da uno strato di [2]catenani bistabili.

⁸ J. E. Green, J. Wook Choi, A. Boukai, Y. Bunimovich, E. Johnston-Halperin, E. DeIonno, Y. Luo, B. A. Sheriff, K. Xu, Y. S. Shin, H.-R. Tseng, J. F. Stoddart, J. R. Heath *Nature* **2007**, *445*, 414.

⁹ M. R. Diehl, D. W. Steuerman H. R. Tseng, S. A. Vignon, A. Star, P. C. Celestre, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Chem. Phys. Chem.*, **2003**, *4*, 1335.

¹⁰ M. W. Ambrogio, C. R. Thomas, Y.-L. Zhao, J. I. Zink, J. F. Stoddart *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 903.

Nello specifico, un film di silice è stato adoperato come supporto solido per connettere un sistema rotassanico a materiali di silice nanoporosi in grado di ospitare piccole molecole organiche. Nel sistema interbloccato l'unità ciclica può assumere, in funzione di un opportuno stimolo, differenti posizioni rispetto all'unità lineare questo gioca un ruolo cruciale per il rilascio e il trasporto di molecole di piccole dimensioni (**Figura II**).

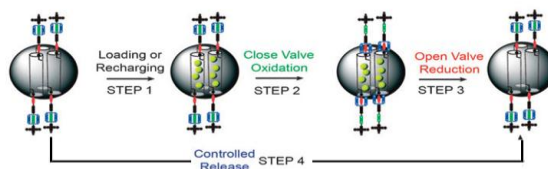


Figura II. Rappresentazione schematica di un trasportatore molecolare.

Un'ultima applicazione è una dimostrazione della importante connessione/trasduzione delle proprietà molecolari al mondo macroscopico. In particolare, Leigh e collaboratori¹¹ hanno riportato un esempio di scrittura supramolecolare in cui invece di usare l'abituale supporto magnetico, che domina nell'informatica, la scrittura avviene su una superficie ricoperta con un film sottile di *rotassani*. Gli autori hanno osservato che applicando al film rotassanico una perturbazione esterna attraverso un microscopio a forza atomica, l'interazione tra la punta e il film sottile provoca uno "spontaneo" allineamento delle molecole in corrispondenza dei punti «sfiorati», dando così vita a delle catene di «nanopalline» di 20-40 nanometri di diametro distanti tra loro 100 nanometri. La comparsa dei punti, o palline, lungo la linea non è un fenomeno passeggero: le strutture di dimensioni nanometriche e a distanza pressoché uguale tra loro, rimangono stabili.

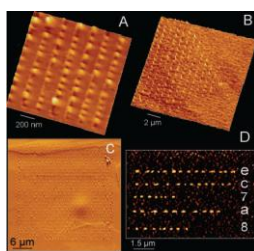


Figura 12. Immagine AFM relativa alla scrittura su un film rotassanico

I vantaggi rispetto al supporto magnetico sono fondamentalmente tre: 1) le piccole dimensioni delle «palline», che consentono una maggiore densità di informazione all'interno di uno stesso spazio; 2) l'assoluta precisione delle dimensioni e dell'allineamento; 3) la «non planarità» del supporto. Quest'ultima proprietà rompe la rigidità geometrica bidimensionale del classico supporto magnetico, consentendo di ipotizzare strutture geometriche tridimensionali molto più complesse e flessibili; e campi di applicazione tecnologica praticamente illimitati e, finora, neppure ipotizzati.

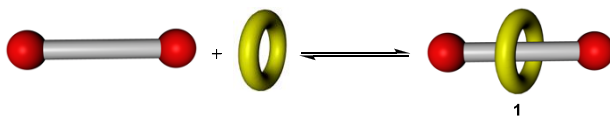
¹¹ M. Cavallini, F. Biscarini, S. Leo', F. Zerbetto, G. Bottari, D. A. Leigh *Science*, **2003**, 299, 531.

1.5 Sintesi di sistemi interbloccati: rotassani

La sintesi dei primi rotassani è stata riportata, nel 1967, da Harrison and Harrison¹² i quali proposero un approccio statistico per la sintesi di questi sistemi. Successivamente Schill and Zollenkopf¹³ introdussero il metodo della conversione chimica. Significativi progressi sono stati fatti in questo settore tenendo in considerazione il *threading* (infilamento) della specie lineare in quella ciclica, che risulta essere l'evento più importante in questi processi. Le varie tecniche sintetiche sviluppate nel tempo sono state di seguito riportate suddivise in sottosezioni in funzione della *driving force* che guida il processo di *threading*.

1.5.1. Statistical Threading

Lo *Statistical Threading*,¹⁴ introdotto da Harrison, è un metodo mediante il quale è possibile ottenere la formazione di specie rotassaniche facendo reagire le due metà di una molecola a forma di bilanciere in presenza di un macrociclo. Il processo è puramente statistico senza alcuna apparente forza di attrazione tra le specie lineari e le molecole cicliche. In questo pionieristico lavoro, Harrison e coll hanno ugualmente introdotto il concetto di *slipping* (**Schema I**), un processo che vede i gruppi bloccanti (BG) attraversare l'unità ciclica avente dimensioni simili. In questi casi la resa di formazione della specie rotassanica dipende dalle dimensioni del macrociclo. Rispetto ad altri metodi, tuttavia, il metodo statistico non è molto efficace nella preparazione di rotassani perché per lo *step* di infilamento della specie lineare in quello ciclico il ΔH è quasi zero ed il ΔS è sempre negativo.¹⁵



Schema I. Infilamento per *slipping*.

¹²I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723.

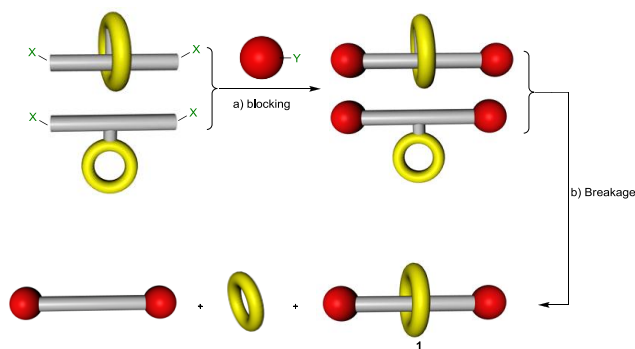
¹³ a) G. Schill, H. Zollenkopf, *Nachr. Chem. Techn.* **1967**, *79*, 149; b) G. Schill, A. Luttringhaus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 546.

¹⁴ a) G. Wenz, E. v. d. Bey, L. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 783; b) R. Isnin, A. E. Kaifer, *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 495.

¹⁵ a) H. W. Gibson, In *Large Ring Molecules*, Semlyen, J. A. ed., J. Wiley and Sons, New York, **1996**, 191; b) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154; c) D. B. Amabalino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725; d) H. W. Gibson, M. C. Bheda, P. T. Engen, *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 843.

I.5.2 Conversione chimica

Il metodo della conversione chimica per la preparazione di rotassani è stato introdotto da Schill e coll. nel 1960.¹⁶ L'idea di base è descritta nello **Schema 2**. In prima istanza una molecola ciclica, viene connessa ad un sistema lineare opportunamente funzionalizzato alle estremità con dei gruppi X, in seguito il sistema viene fatto reagire con una molecola (BG) recante un gruppo funzionale idoneo a reagire con le estremità del sistema lineare. Il sistema ciclico potrà trovarsi o legato liberamente al sistema lineare o essere attraversato da quest'ultimo. L'ultimo *step* prevede la scissione del legame chimico tra le unità lineari e la parte ciclica questo conduce alla formazione della specie rotassanica. Questa strategia, in cui sono implicati numerosi passaggi sintetici, non risulta efficace ne in termini di tempo impiegato che di resa complessiva.



Schema 2. Metodo della conversione chimica.

I.5.3 Il *threading* controllato da fattori entalpici

Il *threading* controllato da fattori entalpici differisce sostanzialmente dal metodo statistico in quanto in questo caso entrano in gioco interazioni intermolecolari fra le specie lineari e quelle cicliche. Pertanto, questo approccio è di solito più efficace e dà rese più elevate. Diversi sono i tipi di forze attrattive utilizzate nella sintesi di rotassani tra cui giocano un ruolo chiave la formazione di legami ad idrogeno, l'interazioni metallo-ligando, interazioni idrofiliche o idrofobiche, la formazione di addotti basati su π - π stacking o la combinazione di queste forze.

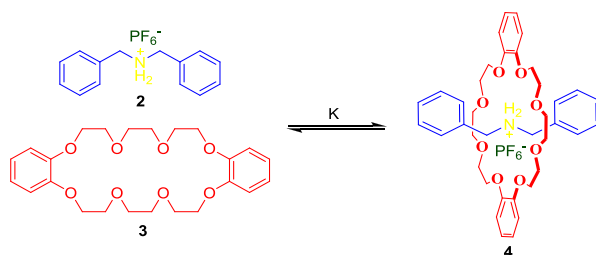
¹⁶ a) G. Schill, H. Zollenkopf, *Nachr. Chem. Techn.* **1967**, 79, 149; b) G. Schill, A. Luttringhaus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 546.

1.5.3.1 Il legame a idrogeno

È ben noto che gli eteri corona possono complessare efficacemente ioni metallici attraverso la formazione di interazioni ione-dipolo e formare legami idrogeno con i protoni acidi come NH, OH, e ioni ammonio.¹⁷ Tuttavia, solo recentemente interazioni di questo tipo sono state sfruttate per la sintesi di sistemi supramolecolari quali pseudorotassani, rotassani e catenani. In particolare, Stoddart e collaboratori hanno osservato la formazione di una specie pseudorotassanica **4** in cui la componente lineare, una specie dibenzilammonica **3** interagisce con la specie ciclica, il dibenzo-24-crown8 (DB24C8) (**2**) attraverso la formazione di legami ad idrogeno tra gli NH ammonici e gli ossigeni eterici.¹⁸

La formazione della specie interpenetrata è stata comprovata sia dalla spettrometria di massa che da studi della struttura cristallina mediante raggi X.

La costante di complessazione tra **2** e **3** varia tra 360-27.000 M⁻¹ in funzione del solvente adoperato.



Schema 3. Esempio di *threading*.

Gli autori hanno, in seguito sintetizzato e studiato sistemi rotassanici, del tipo **5-6-7** in cui due molecole lineari sono ospitate dalla stessa unità ciclica il bis-para-fenilene-34-corona-10 (BPP34C10). Sfruttando questa iniziale osservazione gli autori sono riusciti a costruire sistemi rotassanici combinando due unità lineari e una ciclica **5** (complesso 2/1 o 2+1), due lineari e due cicliche **6** (complesso 2/2) ed un sistema a gabbia ottenuto per combinazione di tre sistemi ciclici e due lineari **7** (complesso 3/2) (**Figura 13**). Questi risultati hanno dimostrato l'importanza del riconoscimento molecolare nella sintesi diretta di sistemi supramolecolari in piena analogia con i processi di auto-riconoscimento che si incontrano nei sistemi naturali.

¹⁷ a) C. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017; b) R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721.

¹⁸ a) P. R. Ashton, E. J. T. Chrystal, P. T. Glink, S. Menzer, C. Schiavo, N. Spencer, J.F. Stoddart, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 709.

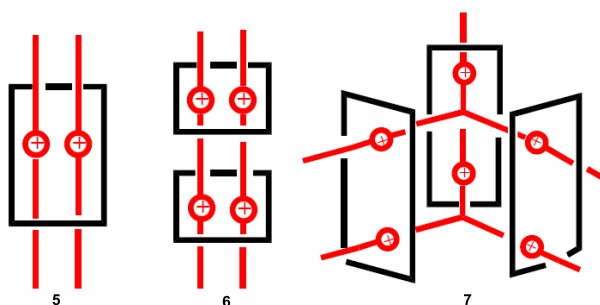
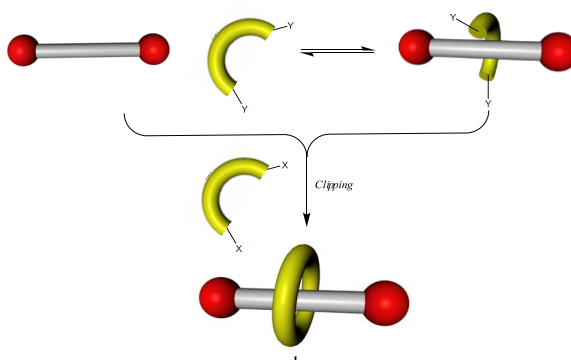


Figura I3

Sfruttando la formazione di legami ad idrogeno Leigh e collaboratori¹⁹ hanno riportato, invece la sintesi di un rotassano, del tipo I, mediante un approccio molto interessante che vede come *driving force* del processo l'interazione tra l'NH e l'ossigeno carbonilico di ammidi. Questo nuovo metodo, rappresentato nello **Schema 4**, prevede un iniziale complessazione di una molecola semiciclica e la successiva reazione di ciclizzazione [I+I] con una specie di adeguate dimensioni.

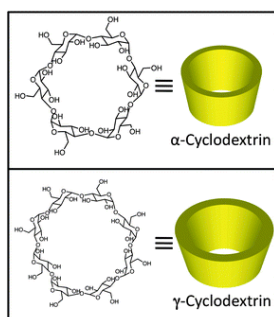


Schema 4. Approccio di *clipping*.

Affinchè il processo proceda con elevate resa è prerogativa essenziale che l'equilibrio di formazione sia fortemente spostato nella direzione del complesso, in tal modo è possibile minimizzare la formazione di specie cicliche libere.

¹⁹ D. A Leigh, A. Murph, J. P. Smart, A. M. Z. Slawin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 728.

I.5.3.2 Interazioni Idrofiliche o idrofobiche



Le ciclodestrine (CD) possono formare complessi di inclusione con piccole molecole mediante interazioni idrofiliche o idrofobiche.²⁰ In particolare, Wenz et al.²¹ hanno progettato una specie lineare recante alle estremità un gruppo sufficientemente ingombrante da agire come stopper, e costituito da una porzione idrofilica ed una idrofobica. Questa interagisce con β -CD per dare la specie pseudorotassanica che viene successivamente fatta reagire con un altro *blocking group* monofunzionale consentendo così la formazione di rotassani basati su ciclodestrine.

Un approccio simile è stato utilizzato da Kaifer e Isnin²² per la sintesi di rotassani ciclodestrinici di più piccole dimensioni.

I.5.3.3 Auto-assemblaggio: π - π stacking/trasferimento di carica accompagnato da legame a idrogeno ed interazioni dipolo-dipolo.

Alla fine degli anni '80, il gruppo di ricerca di Stoddart²³ ha riportato la complessazione tra un etere corona recante un'unità bisfenilenica (elettron-ricca, *donor*) e un sale N,N' -dialchil-4,4'-bipiridinio (elettron-povero, *acceptor*) (Figura I4).

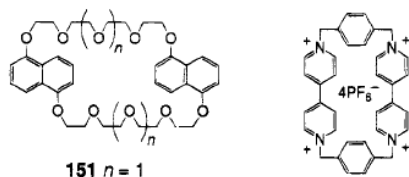


Figura I4

Per questi complessi sono state osservate costanti di complessazione comprese tra 100 e 1000 M⁻¹, a seconda della natura del solvente, temperatura e composizione chimica degli eteri corona. La forte associazione è il risultato di combinazioni di π - π stacking/trasferimento di carica e legame idrogeno e dipolo-dipolo.

²⁰ Review: J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology in Topics in Inclusion Science* (Ed: Davies, J. E.), Kluwer, Dordrecht, **1988**.

²¹ Wenz, G.; Bey, E. v. d.; Schmidt, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 783.

²² Isnin, R.; Kaifer, A. E. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 495.

²³ D. B. Amabalino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725.

In seguito a questa osservazione, questo tipo di complessazione è diventato un percorso efficace ed efficiente per la costruzione di numerosi ²⁴sistemi interbloccati quali [3]catenano **8**, [4]catenano **9** e [5] catenano **10** (olimpiadano), (**Figura 15**) e differenti tipi di rotassani.

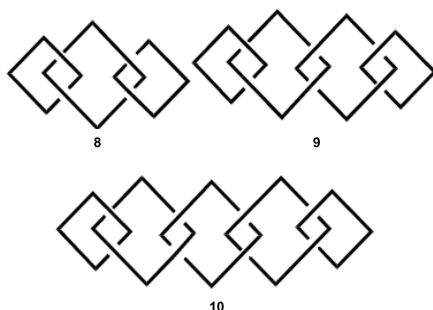
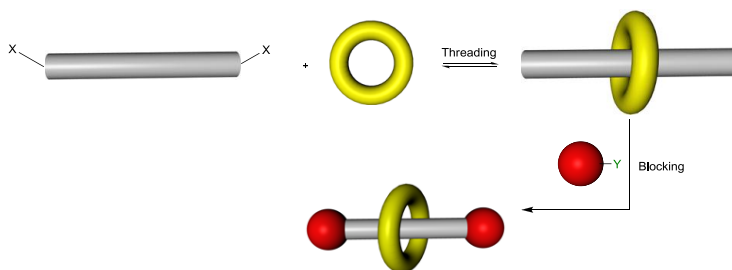


Figura 15

I metodi dello *Slipping* (**Schema I**), *clipping* (**Schema 4**) e l'approccio a due step (l'iniziale *threading* seguito dallo stopperaggio del sistema pseudorotassanico- **Schema 5**) sono stati impiegati per la sintesi di numerosi tipi di rotassani.



Schema 5. Metodo del *threading*/stoppering.

In particolare, l'introduzione di due gruppi ingombranti alle estremità del componente lineare del sistema pseudorotassanico ha la funzione di prevenire lo sfilamento delle due parti nel caso del *clipping* e di rallentare quest'ultimo nel caso dello *slipping*.

²⁴ a) H. W. Gibson, In *Large Ring Molecules*, Semlyen, J. A. ed., J. Wiley and Sons, New York, **1996**, 191; b) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154.; c) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2725; d) H. W. Gibson, M. C. Bheda, P. T. Engen, *Prog. Polym. Sci.* **1994**, 19, 843.

L'autoassemblaggio che prevede la combinazione di componenti lineari e ciclici spesso vede l'utilizzo di una coppia, electron-ricca/elettron-poveri, ad esempio sali biperidilici come sistemi lineari ed eteri corona che includono un'unità fenilenica come sistemi ciclici (**I1**, **I2** e **I3**) o derivati idrochinonici e sistemi ciclici ciclofanici costituiti da unità di paraquat (**I4**) (**Figura I6**).

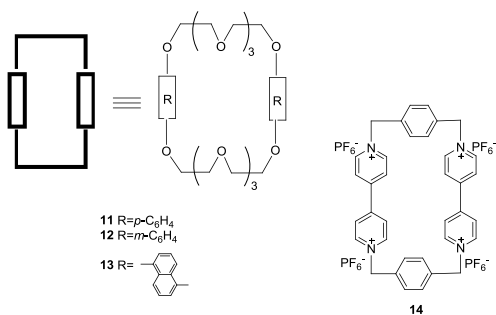


Figura I6.

I.6 Sintesi di catenani

La sintesi dei primi sistemi catenatici risale al 1960, quando Wasserman²⁵ riuscì con un approccio statico a sintetizzare e caratterizzare il primo esempio di [2]catenano artificiale. In particolare, venne effettuata una ciclizzazione per condensazione aciloinica di un di-estere a trentotto atomi di carbonio che in uno step successivo venne ridotto sfruttando la reazione di Clemmensen. Il successo di Wasserman incoraggiò altri studiosi a ricercare percorsi sintetici che portassero all'addotto interbloccato con rese molto più elevate. E del 1964, la prima sintesi *templata* di un [2]catenano proposta Schill e Lüttingraus²⁶, La

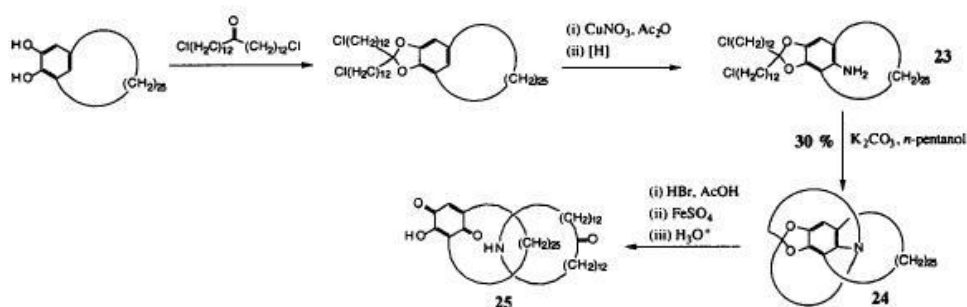


Figura 17. Strategia Sintetica proposta da Schill e Luttingraus

strategia adoperata, sfrutta l'utilizzo dell'acetale del di(12-clorododecil)chetone di un catecolo sostituito con un sistema ciclico. L'introduzione di un gruppo amminico a dare sostituzione nucleofila intramolecolare seguito dalla rimozione dell'acetale e dalla successiva ossidazione del fenolo conducevano all'architettura desiderata. Il ruolo dell'intermedio acetalico in questa metodologia è cruciale, in quanto la ciclizzazione intramolecolare sull'azoto è forzata dalla geometria tetraedrica del carbonio carbonilico protetto.

Questo tipo di sintesi è stato successivamente sfruttato per la costruzione del primo [3]catenano.²⁷ Sauvage e collaboratori,²⁸ svilupparono una efficiente strategia di sintesi *templata* sfruttando l'uso di metalli come centri di coordinazione per la sintesi di un [2]catenano a ponti polieterei.^{29,30,31} Questo approccio è stato poi esteso per la sintesi di altri sistemi [n]catenatici.

²⁵ E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4433.

²⁶ G. Schill, A. Luttingraus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 546.

²⁷ G. Schill, K. Rissler, H. Fritz, W. Vetter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 187.

²⁸ J.-P. Sauvage, C. O. Diederich-Buchecker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795.

²⁹ J.-P. Sauvage, C. O. Diederich-Buchecker, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5091.

Un ulteriore, interessante metodo di sintesi templata fu riportato da Stoddart.³² In questo caso la strategia sintetica prevede l'utilizzo di sistemi aromatici sfruttando le interazioni $\pi-\pi$ che consentono l'organizzazione del sistema. Più peculiare è invece il metodo a stampo di Hunter,³³ che nel caso della macrociclizzazione con cloruro di isoftaloile,³⁴ sfruttando la formazione di legami a idrogeno, porta alla sintesi del sistema interbloccato con rese maggiori del 50%.

Applicando opportune variazioni ai vari protocolli di sintesi, diversi gruppi di ricerca hanno contribuito ad arricchire la letteratura di sistemi interbloccati catenatici, fra cui di particolare interesse sono la sintesi dell'anello di Salomone e quello dei *Borromeo*.³⁵ L'ultimo sistema rievoca il sigillo di una famiglia rinascimentale italiana, da cui prende il nome. Riportato dal gruppo di Stoddart³⁶ nel 2004, il borromeato (**Figura 18**) è un composto di tre macrocicli interpenetrati ottenuti, da una specie ciclica diamminica: la 2,6-diformilpiridina, complessata con ioni zinco.

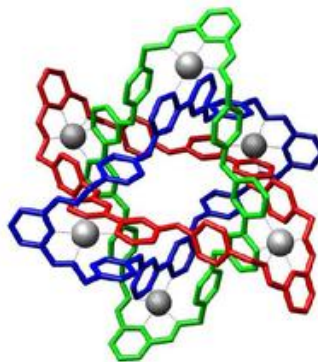


Figura 18. Anello Borromeo

I sistemi più articolati sino ad oggi realizzati in laboratorio sono gli *olimpiadani* ed i *suitani*. I primi³⁷ sono architetture costituite da cinque macrocicli meccanicamente concatenati in modo da somigliare al simbolo dei giochi olimpici.

La molecola rappresenta un [5]catenano lineare. La sua sintesi, condotta da Stoddart,³⁸ prevede due fasi di auto-assemblaggio.

Nella prima fase due eteri corona contenenti unità 1,5-diossinaftaleniche vengono assemblate con una molecola di ciclobis(paraquat-*p*-fenilene) a dare un [3]catenano.

³⁰ C. O. Diederich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J. P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5095.

³¹ C. O. Diederich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3043.

³² J. F. Stoddart, *Chem. Brit.*, **1991**, *27*, 714.

³³ C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5303.

³⁴ G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5265.

³⁵ *Ibid.*, pagg. 5448.

³⁶ K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart *Science*, **2004**, *304*, 1308.

³⁷ D. B. Amabilino, P. R. Ashton, V. Balzani, S. E. Boyd, A. Credi, J. Y. Lee, S. Menzer, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 429.

³⁸ D.B. Amabilino, P. R. Ashton, A. S. Reder, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1286.

Quest'ultimo viene poi assemblato nella seconda fase con altre due unità di ciclobis(paraquat-*p*-fenilene), portando alla formazione del [5]catenano olimpiano.

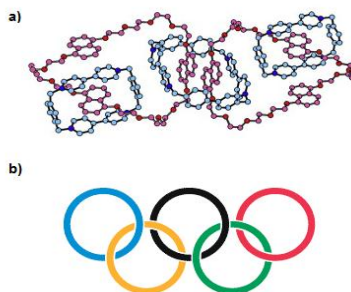


Figura 19. L'olimpiadano di Stoddart. a) Struttura ai raggi X; b) l'emblema dei giochi olimpici.

I suitani, invece, sono costituiti da due diverse componenti: un corpo centrale dotato di un certo numero di bracci in grado di riconoscere dei macrocicli, i quali, una volta interconnessi tra di loro, costituiscono una sorta di “vestito” (da qui il termine suitano). La sintesi di sistemi di questa natura è stata anch'essa riportata dal gruppo di Stoddart³⁹ che ha realizzato la sintesi di un suit[2]ano in cui la porzione che costituisce il corpo (*Linear Body Template LBT-H₂²⁺*), reca due siti ammoniacali per il riconoscimento di due unità di eteri corona a 24 termini [(CHO)₂-DP24C8]. Questi ultimi sono stati poi legati tra di loro tramite uno spaziatore, la *p*-fenilendiammina (PPD).

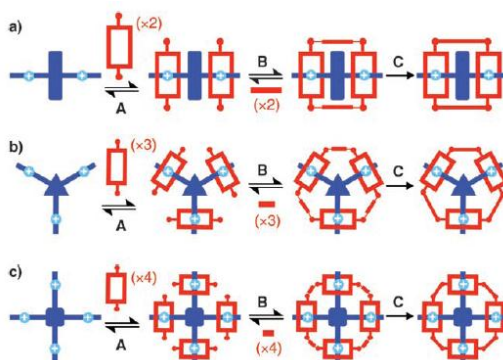
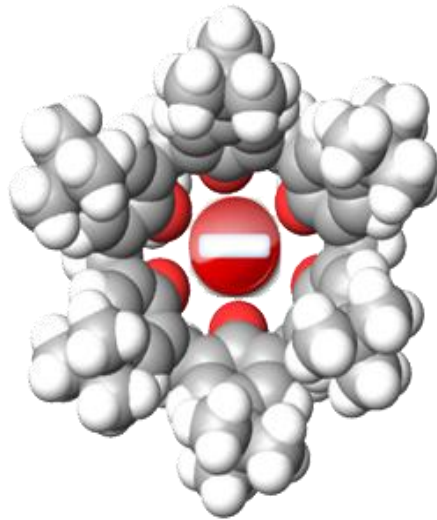


Figura 20. a) suit[2]ano; b) suit[3]ano; c) suit[4]ano.

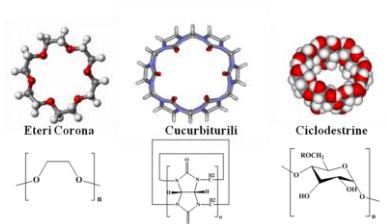
³⁹ J. D. Badjic, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, *303*, 1845.

CAPITOLO II



II.I Il threading attraverso macrocicli calixarenici

Sono state precedentemente descritte le varie tecniche sintetiche sfruttate per la sintesi di strutture interblocate nello specifico uno degli esempi più riportati in letteratura prevede il *threading* ovvero l'infilamento di ioni dialchilammonio attraverso macrocicli quali eteri corona⁴⁰, ciclodestrine⁴¹ e cucurbiturili⁴² (**Figura 2I**). Nel caso particolare del *threading* di ioni dialchilammonio attraverso eteri corona, il processo è guidato dalla formazione di due legami ad idrogeno tra lo ione ammonio e gli ossigeni del macrociclo, oltre che dall'instaurarsi di interazioni ione-dipolo. L'esempio



citato in **Figura 22**, riguarda il *threading* attraverso un etere corona, di uno ione dibenzilammonio opportunamente funzionalizzato all'estremità con gruppi funzionali azidici.

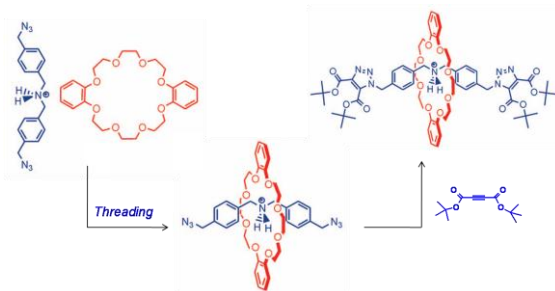


Figura 22. Sintesi di un [2]rotassano mediante *threading* di uno ione dibenzilammonio attraverso il dibenzo-24-crown-8.

Dopo il *threading* a formare il [2]pseudorotassano, si introducono due grossi stoppers attraverso una cicloaddizione 1,3-dipolare con un alchino particolarmente attivato. Negli ultimi due decenni i calix[*n*]areni⁴³ hanno guadagnato una posizione di assoluto rilievo nel campo della chimica supramolecolare, grazie alla loro versatilità e facilità di funzionalizzazione e alla vasta gamma di differenti applicazioni.

⁴⁰ G. W. Gokel, *Crown Ethers and Cryptands* The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991

⁴¹ J. Szejtli *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743.

⁴² J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844.

⁴³ C. D. Gutsche, *Calixarenes – An Introduction*, 2nd ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

In particolare, i calix[*n*]areni⁷ sono dei metaciclofani, costituiti da unità *p*-alchilfenolo-*o*-metileniche, ottenuti dalla condensazione di *n* unità *p*-alchilfenoliche con la formaldeide. Il

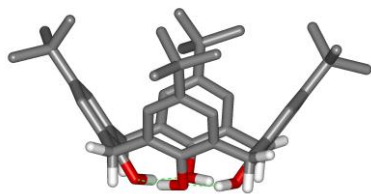


Figura 23. Struttura del *p*-*tert*-butylcalix[4]arene.

loro nome deriva dal fatto che il termine più piccolo di questa famiglia di macrocicli, il *p*-*tert*-butylcalix[4]arene (Figura 23), sia in soluzione che allo stato solido assume una conformazione *a cono*,^{7a} chiamata anche a calice per la somiglianza con il vaso greco detto “*calix crater*”. La cavità idrofobica che si viene a formare è adatta per ospitare piccole molecole organiche di opportune dimensioni come, ad esempio, il nitrometano,⁴⁴ queste caratteristiche strutturali rendono i calixareni delle molecole interessanti per la progettazione di *hosts* artificiali.

Sono noti calixareni costituiti da 3 fino a 20 unità fenolo-metilene, tuttavia, quelli che fino ad ora sono stati più studiati ed hanno mostrato maggiori applicazioni, da un punto di vista supramolecolare, sono certamente quelli definiti *major*⁴⁵ costituiti da 4, 6, o 8 unità.⁴⁶ I calixareni con *n* = 5 o 7 vengono definiti *minor*, mentre quelli con *n* ≥ 6 vengono anche detti *larger* (Figura 24).⁴⁷

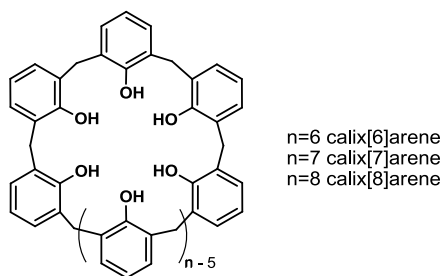


Figura 24. Struttura dei calix[*n*]areni *larger* (*n* = 6, 7 e 8).

Differentemente da *hosts* macrociclici quali, eteri corona, ciclodestrine e cucurbiturili, il *threading* dei calix[*n*]areni fino a poco tempo fa era un evento raro. Infatti, l'unico esempio di letteratura⁴⁸ riguarda il *threading* di macrocicli calix[6]arenici con derivati dialchilviologeno (Figura 25). In particolare in questo caso, gli anioni che bilanciano le cariche positive presenti sull'asse sono catturati dai gruppi ureidici presenti sul macrociclo calixarenico. Questo evento di riconoscimento anionico porta alla separazione delle coppie ioniche “(a-b)²⁺-2X⁻” per cui il

⁴⁴ S. Smirnov, V. Sidorov, E. Pinkhassik, J. Havlicek, I. Stibor, *Supramol. Chem.* **1997**, *8*, 187.

⁴⁵ D. R. Stewart, C. D. Gutsche, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4142.

⁴⁶ A.; Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713.

⁴⁷ Per delle review riguardanti i *larger* calixareni, vedi: (a) P. Neri, G. M. L. Consoli, F. Cunsolo, C. Geraci, M. Piattelli, In *Calixarene* **2001**; Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens, Eds.; Kluwer: Dordrecht, **2001**, *5*, 89. (b) Per una review relativa alla chimica dei calix[7]areni, vedi: M. Martino, P. Neri, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 219.

⁴⁸ Arduini, A.; Ferdani, R.; Pochini, A.; Secchi, A.; Ugozzoli, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3453.

catione “nudo” (a-b)²⁺ si infila più facilmente all’interno della cavità calixarenica guidato dall’interazione π - π *stacking*.

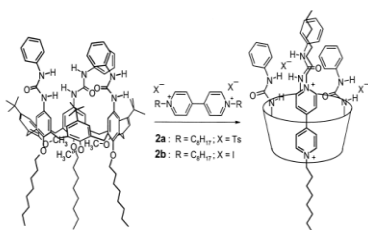


Figura 25. Esempio di *threading* di un derivato calix[6]arenico con un asse dialchilviologeno.

La separazione di coppia ionica da parte dei gruppi ureidici è essenziale per l’evento di *threading*, infatti, in assenza dei gruppi ureidici il *threading* non avviene. Questo pone un forte limite alla generalità dell’approccio, ossia la necessaria presenza di gruppi ureidici sullo *scaffold* calixarenico che richiede sofisticate elaborazioni sintetiche. Uno studio⁴⁹ successivo condotto da Arduini e coll utilizzando un asse dialchilviologeno asimmetrico (**Figura 26** e **Figura 27**), ha messo in luce la possibilità di avere un *threading direzionale* della cavità calixarenica. In

pratica, l’asse ha due catene laterali differenti (**Figura 26**), per cui, sarebbero possibili dopo il *threading*, due strutture stereoisomeriche (**Figura 27**) in virtù del fatto che anche il macrociclo calixarenico ha un bordo superiore diverso da quello inferiore.

In realtà gli studi di Arduini dimostrano che l’asse entra nella cavità calixarenica solo

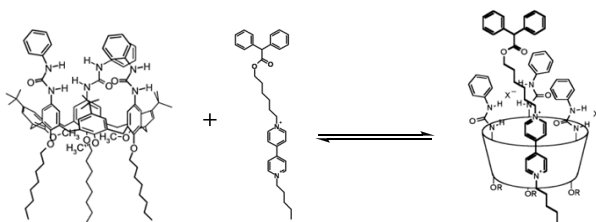


Figura 26. *Threading* direzionale tra l’asse dialchilviologeno asimmetrico e la cavità calixarenica.

dall’*upper rim* (o *eso rim*, vedi **Figura 27**). L’autore definisce questo tipo di *threading*: “*direzionale*”, poiché tra due possibili “porte d’ingresso” (*upper e lower rim*) l’asse ne sceglie una sola generando un solo stereoisomero fra due possibili.



Figura 27. Schematizzazione cartoon del processo di *threading* direzionale.

⁴⁹ A. Arduini, F. Calzavacca, A. Pochini, A. Secchi, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 793.

Un ulteriore e recentissimo esempio vede il *threading* di uno dialchilammonio attraverso la cavità di derivati calix[5]arenici⁵⁰ opportunamente funzionalizzati al *lower rim* con gruppi sufficientemente ingombranti da aumentare di molto il grado di preorganizzazione del derivato ciclico. Ciò è emblematico del fatto che i calixareni semplici non riescono ad ospitare efficientemente ioni dialchilammonio, questo è imputabile alle ridotte dimensioni del macrociclo più piccolo, il calix[4]arene e alla scarsa preorganizzazione dei sistemi più grandi calix[6-8]areni. Recentemente, il gruppo di ricerca presso il quale ho svolto la mia attività di dottorato, ha introdotto un efficiente metodo per ottenere il *threading* di ioni dialchilammonio attraverso la cavità dei *larger* calix[*n*]areni (*n* = 6 e 7). Per sviluppare questa idea, che non ha precedenti nella chimica dei calixareni, è stata presa in esame la capacità coordinante del controione dell'asse dialchilammonio. Come è possibile osservare dallo studio ¹H NMR, riportato in **Figura 29**, l'aggiunta di sale dipentilammonico recante come controione il B(Ph)₄, il PF₆⁻, o il Cl⁻ ad un derivato calix[6]arenico non dà luogo a fenomeni di *threading*.⁵¹

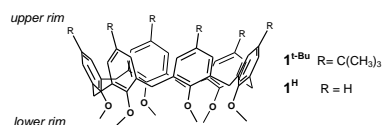


Figura 28. Esametossi-p-terz-butilcalix[6]arene

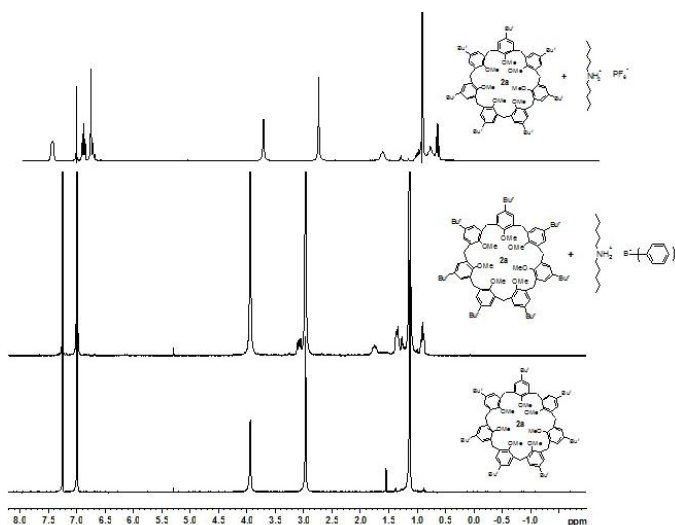


Figura 29. Spettri ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) di: (a) derivato esametossi-p-terz-butilcalix[6]arene I^{t-Bu}; (b) dopo addizione di di-n-pentilammonio tetrafenilborato; (c) dopo addizione di di-n-pentilammonio esafluorofosfato.

⁵⁰ G. Gattuso, A. Notti, M. F. Parisi, I. Pisagatti, M. E. Amato, A. Pappalardo, S. Pappalardo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2381

⁵¹ C. Gaeta, F. Troisi, P. Neri, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2095.

Questa scarsa capacità complessante è attribuibile alla somma di due differenti effetti: la scarsa preorganizzazione del derivato calixarenico, che ha un'elevata mobilità conformazionale e l'elevata energia necessaria per separare una coppia ionica fortemente legata.⁵² Pertanto, al fine di minimizzare l'effetto della coppia ionica, è stato utilizzato come controione una specie con capacità coordinanti più scarse rispetto agli anioni $B(Ph)_4$ e PF_6^- , ovvero, il tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (TFPB⁻) (**Figura 30**). Tale anione presenta scarse o nulle capacità coordinanti nei confronti di diverse specie metalliche ed è stato denominato in letteratura "*superweak anion*".⁵³ L'utilizzo di tale contro ione porta, pertanto, alla formazione di un catione dialchilammonico "nudo" aumentando così le probabilità d'interazione attraverso legami ad idrogeno con gli ossigeni fenolici del *lower rim* calixarenico.

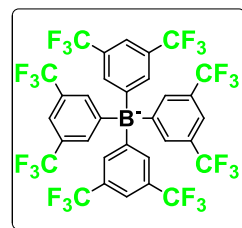


Figura 30. Struttura del tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (TFPB⁻).

Questo effetto templato, da legame ad idrogeno, guida il *threading* dello ione dialchilammonio all'interno del macrociclo generando uno pseudorotassano (vedi raffigurazione *cartoon* in **Figura 31**), che potrebbe essere successivamente convertito in rotassano.

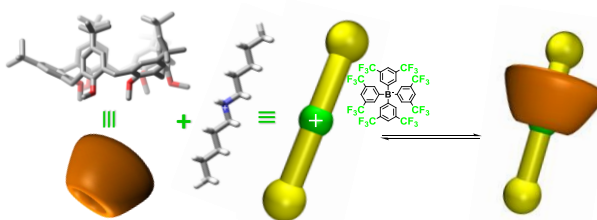


Figura 31. Rappresentazione cartoon del processo di *threading*, indotto da legami ad idrogeno, di un ione dialchilammonio attraverso la cavità calixarenica.

Studi 1H -NMR, relativi al *threading* dei sali dipentilammonio•TFPB e dibenzilammonio•TFPB attraverso la cavità dell'esametossi-*p-terz*-butilcalix[6]arene **I^{t-Bu}**, hanno evidenziato la formazione delle relative specie pseudorotassaniche.

Come osservabile in **Figura 32** in entrambi i casi è possibile osservare la formazione di un sistema AX nella zona tra 3 e 4 ppm relativo ai metileni a ponte indicativi della presenza di

⁵² G. Cafeo, G. Gattuso, F. H. Kohnke, A. Notti, S. Occhipinti, S. Pappalardo, M. F. Parisi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2126.

⁵³ S. H. Strauss *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 927.

una conformazione a cono, rigidamente bloccata, del macrociclo calix[6]arenico. Inoltre, particolarmente diagnostici sono i segnali a campi alti dello spettro imputabili ai protoni alifatici fortemente schermati dalle pareti aromatiche calixareniche (in particolare i protoni α , β , γ , δ ed ϵ che risuonano tra 0.5 e -1.2 ppm) (Figura 32b), e lo *shift* a campi alti dei protoni aromatici schermati dalla cavità calixarenica (i protoni *o*, *m* e *p* che risuonano tra 4 e 6 ppm), chiara evidenza della presenza del sistema aromatico all'interno della cavità calixarenica; mentre i protoni del sistema benzilico fuori dalla cavità (*o'*, *m'* e *p'*) risuonano a valori di *chemical shift* tipici ossia tra 7 e 8 ppm (Figura 32c).

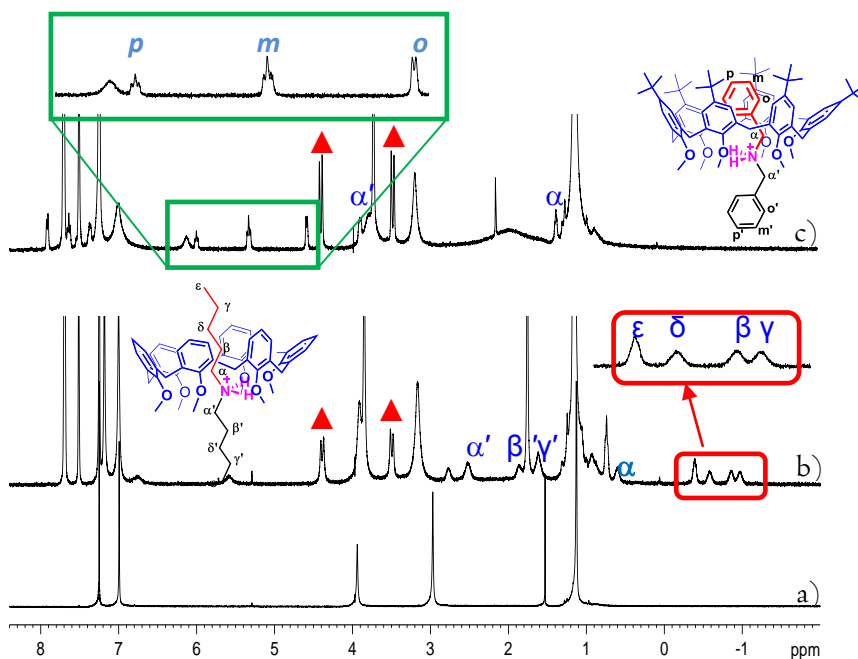


Figura 32. Spettri $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) di (a) esametossi-p-terz-butilcalix[6]arene, $\text{I}^{\text{t-Bu}}$; (b) soluzione equimolare (3 mM) di $\text{I}^{\text{t-Bu}}$ e del sale **A**; (c) soluzione equimolare (3 mM) di $\text{I}^{\text{t-Bu}}$ e del sale **B**.

In aggiunta gli autori⁵⁴ hanno studiato il *threading* di sali monoammonici del TFPB costituzionalmente asimmetrici, come appunto ioni alchibenzilmonio. In questo caso vista la naturale asimmetria dei macrocicli calixarenici, i quali posseggono un bordo inferiore (*lower rim*) differente dal bordo superiore (*upper rim*) sarà possibile osservare la formazione di specie pseudorotassaniche stereomeriche; in particolare l'addotto *alchil-endo* che vede incluso nella cavità del macrociclo la porzione alchilica del derivato lineare ed l'addotto *benzil-endo* che vede ospitata dalla cavità del macrociclo la porzione benzilica del derivato lineare (Figura 33).

⁵⁴ C. Gaeta, F. Troisi, P. Neri, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2095.

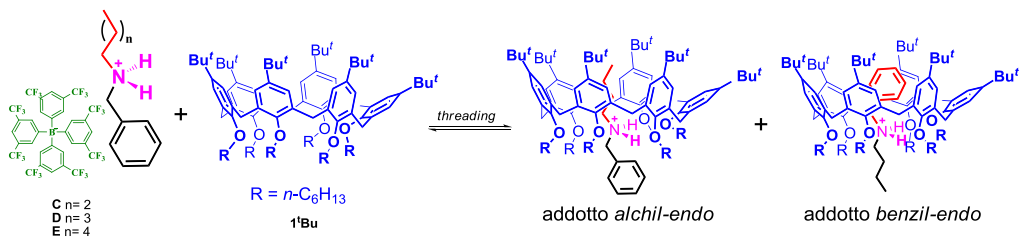


Figura 33. “Diastereoisomeri direzionali” di un sistema [2]pseudorotassanico basato su calixareni.

In particolare, l'aggiunta dei sali del TFPB (**C-E**) ad una soluzione cloroformica di macrociclo calixarenico, seguita attraverso esperimenti ^1H NMR in CDCl_3 (400 MHz) a 298 K, ha evidenziato formazione dei due possibili addotti diastereomerici (**Figura 33**). In **Figura 34** è riportato lo studio del *threading* direzionale condotto su miscele equimolari (3mM) di *host* e *guest*.

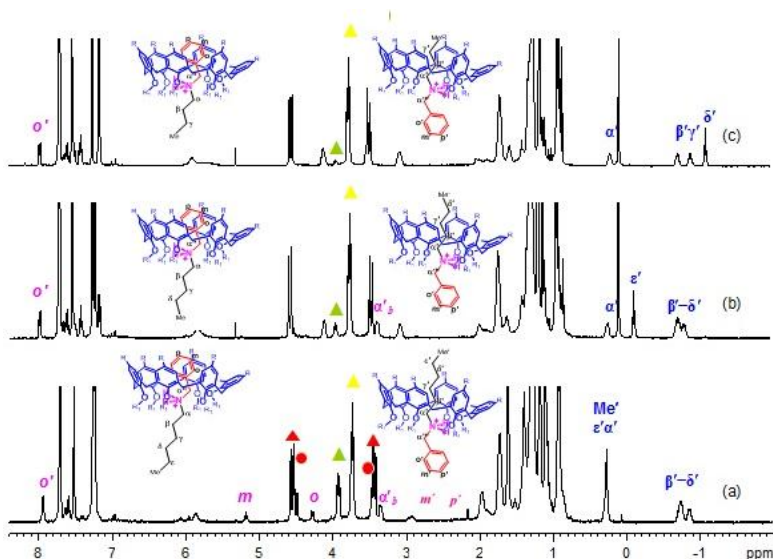
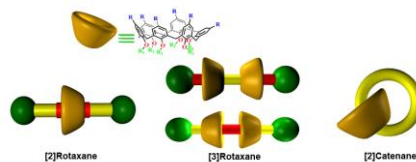


Figura 34. Spettri ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) di: (a) una soluzione equimolare (3 mM) di **I¹Bu** e benzilesilammonio TFPB (**E**); (b) una soluzione equimolare (3 mM) di **I¹Bu** e benzilpentilammonio TFPB (**D**); (c) una soluzione equimolare (3 mM) di **I³Bu** e benzilbutilammonio TFPB (**C**).

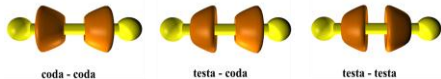
In tutti i casi, gli autori osservano la formazione di due specie pseudorotassaniche diastereoisomeriche *alchile-endo* e *benzile-endo* (schematizzate in **Figura 34**) il cui rapporto è funzione della lunghezza della catena alifatica, ma è in tutti i casi a favore dell'addotto *alchile-endo*.

Capitolo III. Obiettivi

Il progetto di dottorato di cui si sta relazionando nasce con la logica di base di sfruttare l'approccio del "superweak anion" per la sintesi e lo studio di piccoli congegni supramolecolari interpenetrati ed interbloccati che abbiano come unità ciclica macrocicli calixarenici. In particolare, in una fase iniziale l'interesse sarà rivolto verso lo studio del *threading* di derivati recanti due o più unità ammoniche con il fine di valutare se sia possibile accedere a sistemi pseudorotassanici calixarenici di ordine superiore.

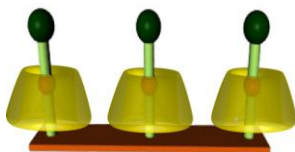
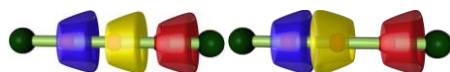


Vista la naturale asimmetria dei calixareni che posseggono un bordo inferiore (*lower rim/coda*) differente da quello superiore (*upper rim/testa*) potrebbe essere particolarmente interessante valutare la possibilità di controllare la formazione di addotti portanti una differente sequenza di infilamento dei sistemi ciclici rispetto all'unità lineare.



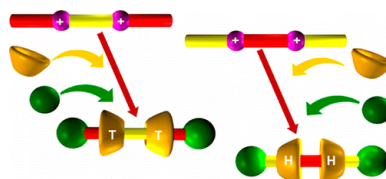
In aggiunta, l'elevata affinità osservata nei confronti della porzione alchilica di derivati lineari alchilbenzilammonici da parte di derivati calixarenici, potrebbe giocare un ruolo cruciale per il controllo della stereosequenza in sistemi [3]-[n]pseudorotassanici.

Infatti, la progettazione di derivati bis ammonici recanti una differente sequenza dell'unità alchilbenzilica potrebbe, in linea teorica portare alla formazione stereoselettiva degli addotti desiderati. La possibilità di accedere a sistemi pseudorotassanici di ordine superiore ed un eventuale stereo controllo sulla formazione di quest'ultimi potrebbe consentire la messa a punto di sistemi informativi su scala nanometrica attraverso i quali sarebbe possibile scrivere e leggere informazioni chimiche.

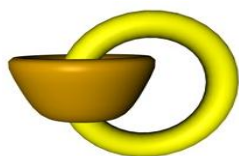


In funzione delle risposte dello studio in soluzione di tali sistemi, un eventuale e possibile studio potrebbe riguardare l'ancoraggio dei derivati ammonici su superfici di differente natura con il fine di valutare un eventuale *threading* dei derivati calixarenici e l'influenza di quest'ultimo sulle proprietà della superficie di ancoraggio.

Un ulteriore studio riguarderà la possibilità di accedere a sistemi interbloccati di natura rotassanica effettuando un iniziale studio sul *threading* di assi mono e bis ammoniacali opportunamente funzionalizzati alle estremità. Successivamente l'introduzione di gruppi sufficientemente ingombranti alle estremità del componente lineare potrebbe consentire la formazione di derivati [2] e [3]rotassanici.



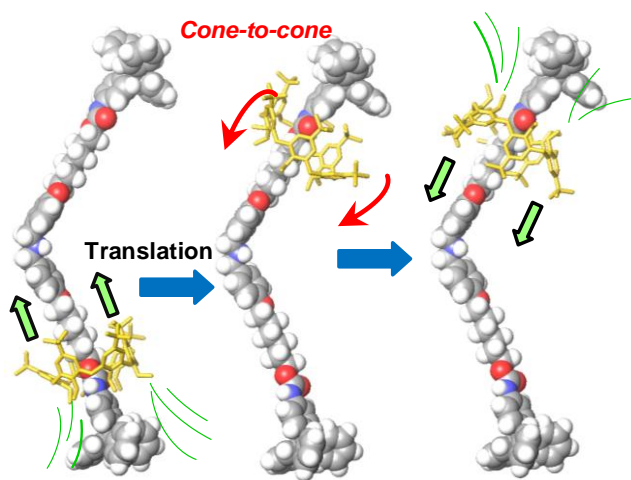
Su tali sistemi si ha intenzione di effettuare degli studi atti a valutare il comportamento che l'unità ciclica assume in risposta ad un opportuno stimolo esterno, con lo scopo di stabilire se sistemi cosiffatti possano comportarsi come piccole macchine molecolari con peculiari caratteristiche di movimento.



Infine, si ha intenzione di vagliare la possibilità di ottenere un sistema [2]catenatico calixarenico *threaded trough-the-annulus* mediante reazione di ciclizzazione di un sistema pseudorotassanico opportunamente funzionalizzato.

CAPITOLO IV

Sintesi di [2]rotassani calixarenici



IV.1 Introduzione

I rotassani sono stati oggetto di un notevole interesse negli ultimi anni grazie alle loro potenziali applicazioni nell'ambito di materiali nanostrutturati e di dispositivi molecolari. In letteratura numerosi sono gli studi riguardanti navette molecolari in cui le subunità costituenti il sistema interbloccato subiscono una variazione reversibile delle loro posizioni relative sotto l'influenza di uno stimolo esterno. I numerosi esempi riportati vedono l'utilizzo di macrocicli planari o simmetrici, come eteri corona o macrolattami; questo comporta un eventuale movimento di una navetta non-direzionale lungo il componente lineare. Invece, l'utilizzo di macrocicli tridimensionalmente non-simmetrici, quali ciclodestrine o calixareni, potrebbe dar luogo a navette direzionali con un orientamento predefinito dei vari componenti e con possibili nuove proprietà chimico-fisiche. Inoltre, in aggiunta ai tipici movimenti traslazionali e di *pirouetting* descritti in letteratura, i macrocicli non-simmetrici potrebbero subire un'inversione del loro orientamento dando luogo ad un movimento che non ha precedenti in tutta la letteratura chimica dei sistemi interbloccati.

IV.2 Sintesi di [2]rotassani calixarenici

L'approccio del “*superweak anion*”, precedentemente descritto, getta le basi per la costruzione di sistemi interbloccati che abbiano come unità fondamentale macrocicli calixarenici. In particolare, l'approccio sintetico adoperato ha previsto un'iniziale studio di *threading* di derivati monoammonici opportunamente funzionalizzati alle estremità, con relativa formazione di addotti di natura pseudorotassanica. La successiva introduzione alle estremità dell'asse di due gruppi sufficientemente ingombranti da non permettere lo sfilamento delle due parti (approccio del *threading/stoppering*, **Schema 5** - pag. 20) potrebbe portare a sistemi interbloccati di natura rotassanica. Sistemi di questa natura potrebbero, in linea teorica, mostrare nuove tipologie di movimenti vista la naturale asimmetria del componente ciclico di cui sono costituiti.

IV.3 Sintesi del [2]rotassano 5⁺.

Con lo scopo di ottenere un sistema interbloccato [2]rotassanico è stato, in prima istanza, sintetizzato il derivato **2** (Figura 35), un asse monoammonico costituito da un core dibenzilico centrale e recante sulle estremità due gruppi funzionali ossidrilici, facilmente funzionalizzabili.

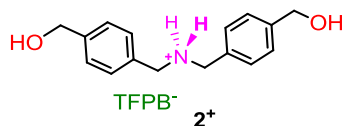
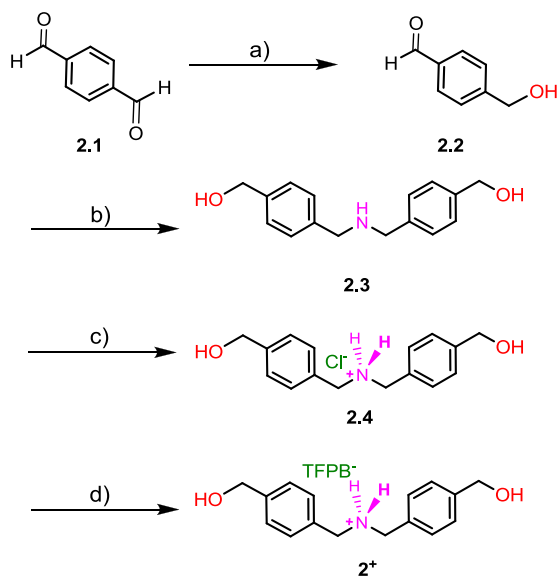


Figura 35. Derivato lineare monoammonico **2⁺** funzionalizzato alle estremità.

Nello **Schema 6**, è riportata la strategia sintetica adoperata per la sintesi di tale derivato. In particolare, una parziale riduzione dell'aldeide tereftalica (**2.1**) ha portato alla formazione dell'alcol benzilico mono-aldeidico (**2.2**) che è stato successivamente sottoposto ad una reazione di accoppiamento con esametildisilazano, seguita da riduzione dell'immina



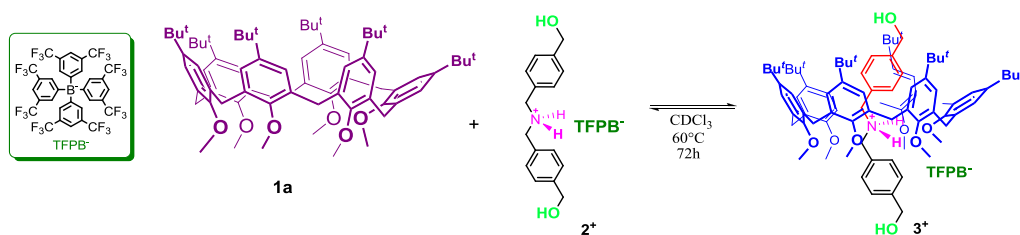
Schema 6. Sintesi del derivato **2⁺**. Reagenti e condizioni:

- NaBH_4 , THF anidro, 0° C, 0,25 h;
- 1) HMDZ , LiClO_4 , 60°C, 0,5 h; 2) NaBH_4 , CH_3OH anidro, temperatura ambiente, 1 h;
- HCl, Et_2O , temperatura ambiente, 30 min;
- TFPBNa, CH_3OH anidro, 25 °C, 12h.

intermedia con boroidruro di sodio in metanolo anidro, al fine di ottenere l'ammina secondaria simmetrica **2.3** recante due gruppi ossidrilici terminali.

L'ammina secondaria (**2.3**) è stata trattata direttamente con una soluzione di HCl al 37% allo scopo di precipitare il sale **2.4**, il quale è stato liofilizzato al fine di eliminare l'acqua presente. A completamento dello schema sintetico è stato eseguito lo scambio anionico $\text{Cl}^- \leftrightarrow \text{TFPB}^-$ trattando il composto **2.4** con NaTFPB in metanolo anidro. Tutti gli intermedi sono stati isolati e caratterizzati mediante ^1H NMR, ^{13}C NMR ed ESI-MS.

Successivamente, è stato intrapreso uno studio iniziale del *threading* tra l'asse cationico **2⁺** e l'esametossi-*p-terz*-butilcalix[6]arene **Ia** (**Schema 7**).



Schema 7. Threading del derivato 2^+ attraverso la cavità del macrociclo calixarenico **1a**.

La miscela di 1 equivalente dell'asse 2^+ (2.5 mM) e di 1 equivalente di derivato calixarenico **1a** (2.5 mM), in soluzione cloroformica ha portato alla formazione dell'addotto [2]pseudorotassanico 3^+ (percentuale di formazione del 36 %, $K_{\text{ass}} = 75 \text{ M}^{-1}$), dopo equilibrizzazione a 60 °C per 72 h. Naturalmente, la percentuale di formazione non variava in seguito a prolungamento dei tempi di equilibrizzazione. L'avvenuta formazione dell'addotto interpenetrato è stata confermata sia da spettri ESI(+) MS che da studi di spettroscopia NMR⁵⁵. In particolare, in **Figura 36** è riportato lo spettro protonico della miscela contenente la specie pseudorotassanica.

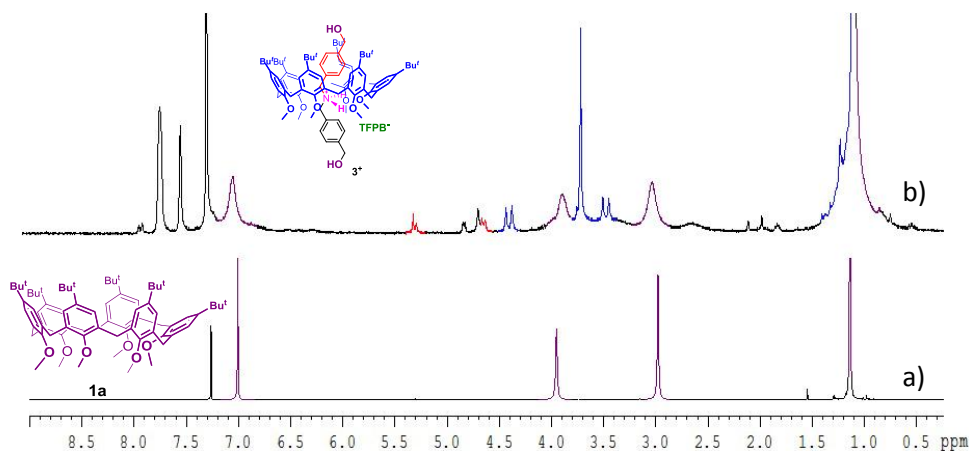


Figura 36. Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) a) del macrociclo calixarenico **1a**; b) di una soluzione di 2^+ e di **1a** in rapporto 1:1.

La conferma dell'avvenuto *threading* di 2^+ attraverso la cavità calixarenica si evince da una serie di segnali diagnostici: i doppietti del sistema AX a 3.49 e 4.41 ppm (evidenziati in blu) attribuibili ai metileni a ponte del calix[6]arene, che sono indicativi della

⁵⁵ Si rimanda alla parte sperimentale del presente capitolo per ulteriori dettagli.

conformazione a cono adottata dal calixarene, ed ancora più diagnostici, i doppietti contrassegnati in rosso, relativi ai protoni arilici dell'asse dibenzilammonio, schermati all'interno della cavità calixarenica.

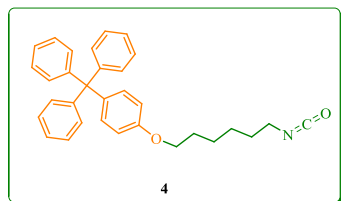
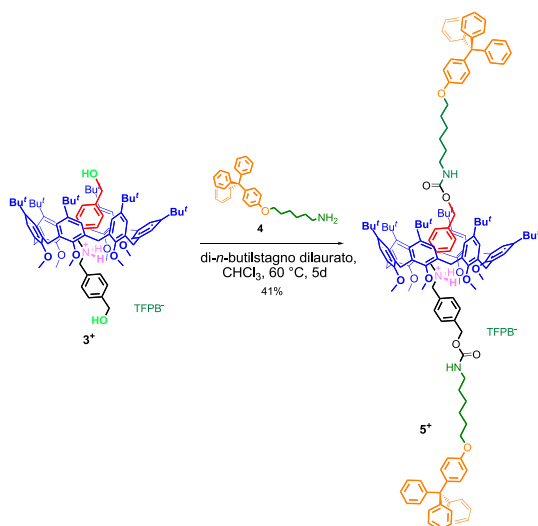


Figura 37. Isocianato usato come

dilaurato (Schema 8). In seguito a purificazione cromatografica è stato possibile isolare il derivato [2]rotassanico 5^+ con una resa del 41%.



Schema 8. Sintesi del [2]rotassano 5^+ .

La natura interbloccata del sistema isolato è stata confermata sia da ESI(+) MS che dal tipico *pattern* di segnali atteso nello spettro $^1\text{H-NMR}$ (Figura 38). La presenza dei doppietti relativi ai protoni aromatici dell'unità benzilica, schermati dalla cavità del macrociclo calixarenico, nella zona tra 4 e 6 ppm (evidenziati in rosso nello spettro), simili

⁵⁶ La strategia sintetica adoperata e la caratterizzazione dei diversi prodotti intermedi sono riportati nella parte sperimentale del presente capitolo.

a quelli della specie pseudo[2]rotassanica, confermano la natura interpenetrata del sistema ottenuto. Tali segnali sono inoltre indicativi della presenza del macrociclo calixarenico sulla “stazione” dibenzilammonica del sistema lineare.

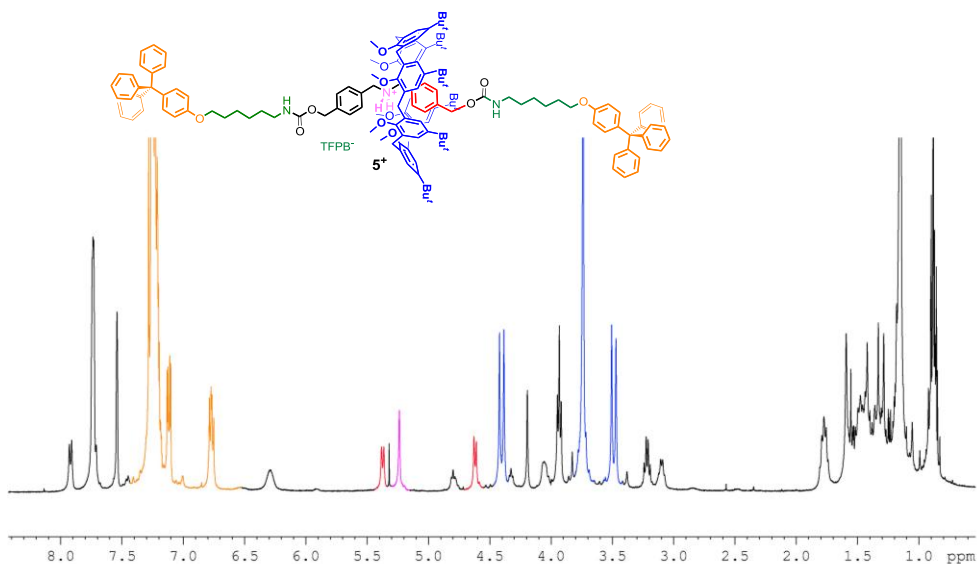


Figura 38. Spettro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) del [2]rotassano 5⁺.

Un’esaustiva caratterizzazione del [2]rotassano è stata effettuata mediante la combinazione di studi 2D NMR riportati nella parte sperimentale. In particolare è riportato in **Figura 38a** lo spettro 2D COSY relativo al sistema interbloccato 5⁺. Da quest’ultimo è possibile osservare l’accoppiamento tra il gruppo NH₂⁺ risuonante a 6.34 ppm ed i protoni metilenici H_q a 1.39 ppm e H_r a 4.01 ppm. Inoltre, è ben evidente l’accoppiamento tra i protoni H_o e H_p presenti nel cono di schermo della cavità calixarenica. La presenza di un unico *pattern* di correlazione per i metileni a ponte del macrociclico conferma la conformazione a cono del calix[6]arene.

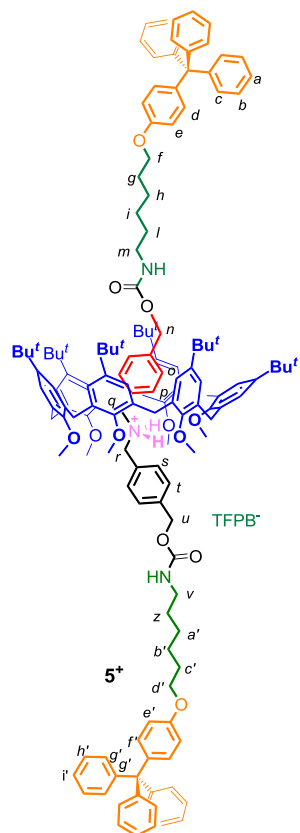
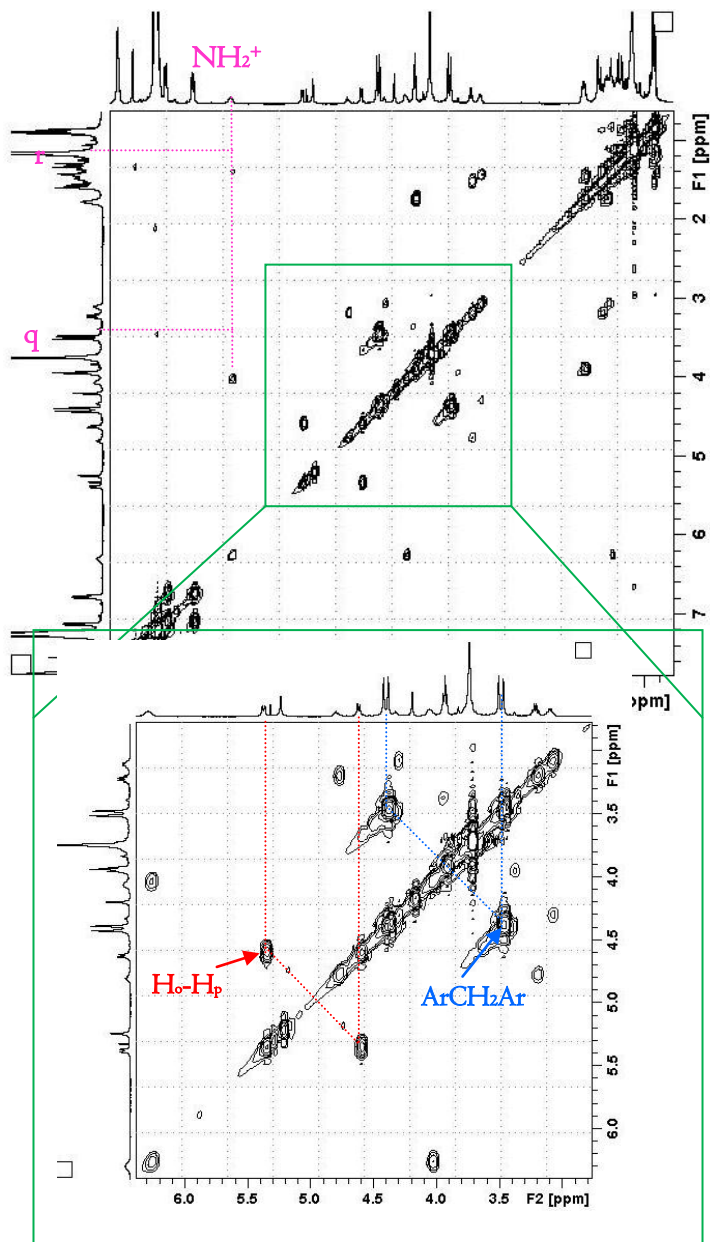


Figura 38a. Spettro 2D
COSY-45 del [2]rotassano 5⁺
(400 MHz, CDCl₃, 298 K).



IV.4 Sintesi dei [2]rotassani 9a⁺ e 9b⁺.

Successivamente è stato sintetizzato un secondo derivato monoammonico (6⁺) (Figura 39) che, in analogia a quello precedentemente riportato, porta alle estremità dei gruppi funzionali ossidrilici. In questo caso, però tali funzionalità sono distanziate dall'unità dibenzilica da catene alifatiche costituite da sei atomi di carbonio. La progettazione di un asse sifatto nasce dalla necessità di allontanare i due gruppi reattivi dal macrociclo calixarenico nella specie pseudorotassanica, facilitando in tal modo la possibilità di reagire con gli *stoppers*.

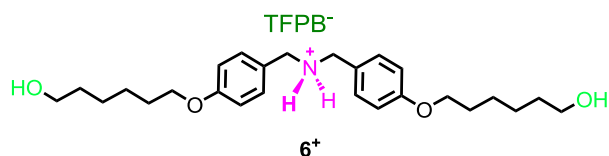


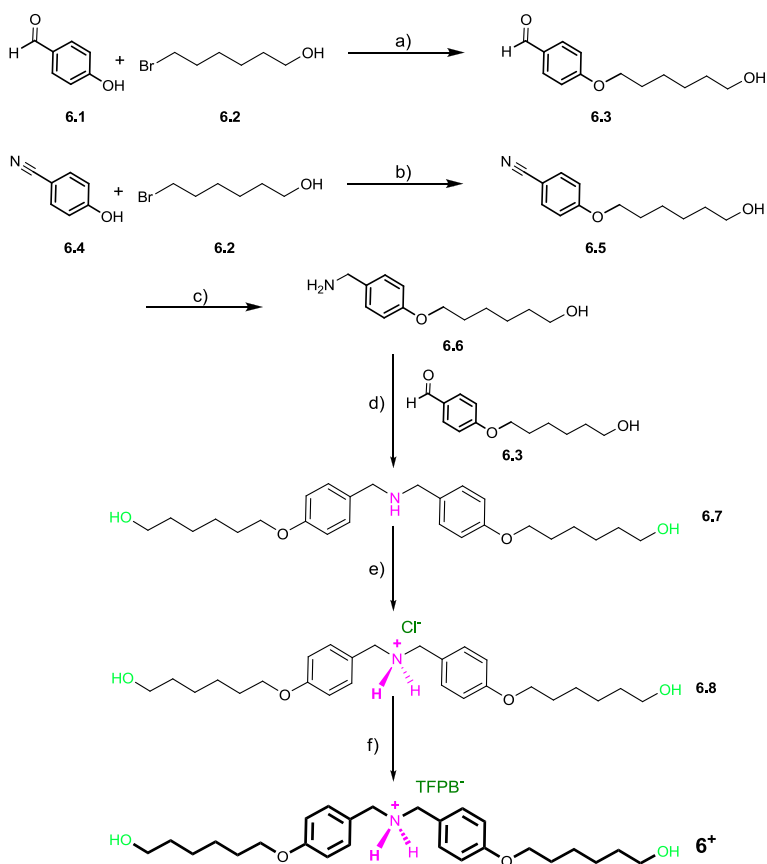
Figura 39. Derivato lineare 6⁺.

In particolare, la strategia sintetica adoperata per la sintesi del derivato 6⁺ è riportata nello **Schema 9**. In prima istanza sono state effettuate delle alchilazioni della 4-idrossibenzaldeide (6.1) e del 4-cianofenolo (6.4) mediante 6-bromo-1-esanolo (6.2). Tali reazioni di sostituzione nucleofila sono state condotte in acetonitrile adoperando come base K₂CO₃ ed il [18]crown-6 come catalizzatore. Successivamente, il cianogruppo del derivato 6.5 è stato ridotto a gruppo amminico adoperando come riducente litioalluminio idruro.

Lo *step* successivo ha previsto la reazione di *coupling* ammino-aldeide tra il derivato aldeidico 6.3 e il derivato amminico 6.6 con relativa formazione di un derivato imminico che è stato poi ridotto mediante boroidruro di sodio. L'ammina secondaria 6.7 risultante è stata trattata con HCl al 37% in etere etilico, in modo da ottenere il corrispondente cloridrato (6.8).

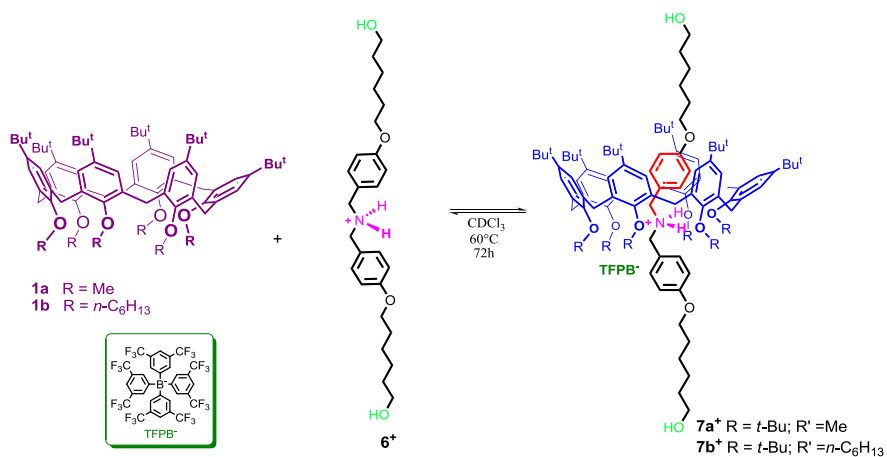
Tale cloruro, infine, subisce reazione di scambio mediante trattamento con il sale sodico del tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato, portando alla formazione del derivato 6⁺.

Il derivato 6⁺ e tutti i prodotti intermedi sono stati caratterizzati mediante spettroscopia ¹H e ¹³C NMR (vedi Parte Sperimentale per ulteriori informazioni).



Schema 9. Sintesi del derivato **6⁺**. Reagenti e condizioni: a) K_2CO_3 , [18]crown-6, CH_3CN , riflusso, 12 h; b) , [18]crown-6, CH_3CN , riflusso, 12 h; c) $LiAlH_4$, THF anidro, temperatura ambiente, 3 h; d) 1) $CHCl_3$, 25 °C, 30 min; 2) $NaBH_4$, CH_3OH anidro, 25 °C, 1 h; e) HCl , Et_2O , temperatura ambiente, 30 min; f) $TFPBNa$, CH_3OH anidro, temperatura ambiente, 12h.

Dopo aver sintetizzato il derivato lineare **6⁺**, il primo passo è stato lo studio del *threading* attraverso la cavità di due differenti macrocicli calixarenici ed in particolare l'esametossi-*p-terz*-butilcalix[6]arene **Ia** e l'esasilossi-*p-terz*-butilcalix[6]arene **Ib** (Schema 10). La miscela, in $CDCl_3$, di 1 equivalente di derivato lineare **6⁺** e di un equivalente di derivato calixarenico (**Ia** o **Ib**) ha portato alla formazione degli addotti [2]pseudorotassanici **7a⁺** e **7b⁺**.



Schema 10. Threading del derivato **6⁺** attraverso la cavità dei macrocicli calixarenici **1a** e **1b**.

L'avvenuta formazione degli pseudorotassani è stata confermata sia da spettri ESI(+) MS che da studi di spettroscopia NMR. In particolare, in **Figura 40** è riportato lo spettro protonico della specie interpenetrata **7a⁺**.

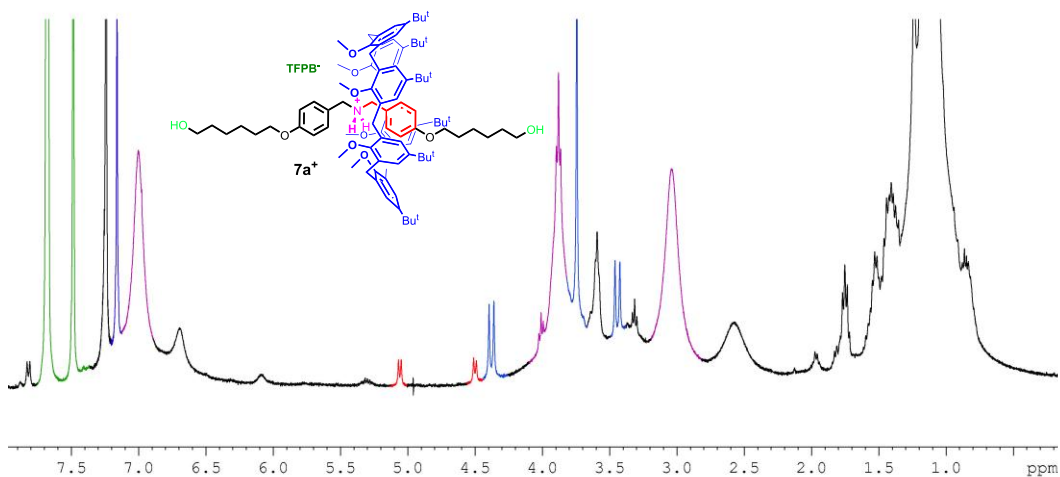
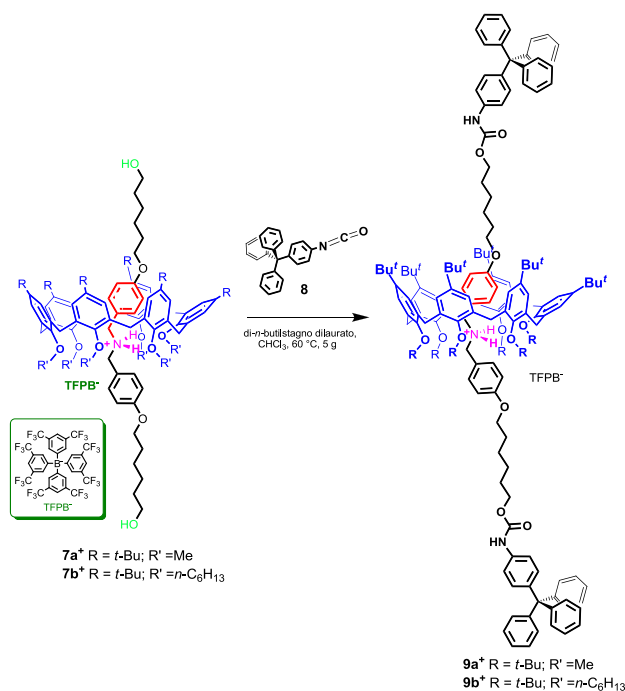


Figura 40. Spettro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 253 K) della miscela equimolare dei derivati **1a** (3mM) e **6⁺** (3mM).

In analogia a quanto osservato per il sistema [2]pseudorotassanico **3⁺**, anche in questo caso diagnostici dell'avvenuto *threading* sono: a) il sistema AX (evidenziato in blu) relativo ai metileni a ponte del calix[6]arene; b) i doppietti contrassegnati in rosso relativi ai protoni arilici dell'asse dibenzilammonio schermati all'interno della cavità calixarenica (indicati in rosso nella struttura).

Utilizzando 1 equivalente di asse rispetto al calixarene si ottiene lo pseudorotassano **7a⁺** con una percentuale di formazione del 23 % ($K_{ass} = 90 \text{ M}^{-1}$), dopo equilibratura a 60 °C per 72 h. Analogo studio è stato effettuato per il derivato ciclico **1b** e per tutti i dettagli circa la formazione della specie pseudorotassanica si rimanda alla sezione sperimentale del presente capitolo.

Sulle specie pseudorotassaniche preformate è stato successivamente effettuato lo *stopping* mediante reazione con il 4-tritilfenilisocianato (**8**), in soluzione cloroformica ed in presenza di quantità catalitiche di di-*n*-butilstagno dilaurato (**Schema II**). In seguito a purificazione cromatografica è stato possibile isolare i derivati [2]rotassanici **9a⁺** e **9b⁺** con una resa rispettivamente del 24 e 32%.



Schema II. Sintesi dei sistemi [2]rotassanici **9a⁺** e **9b⁺**.

La natura interbloccata dei sistemi isolati è stata confermata sia da ESI(+) MS che dal tipico *pattern* di segnali atteso nello spettro ¹HNMR per entrambi sistemi (Figure **4I** e **42**).

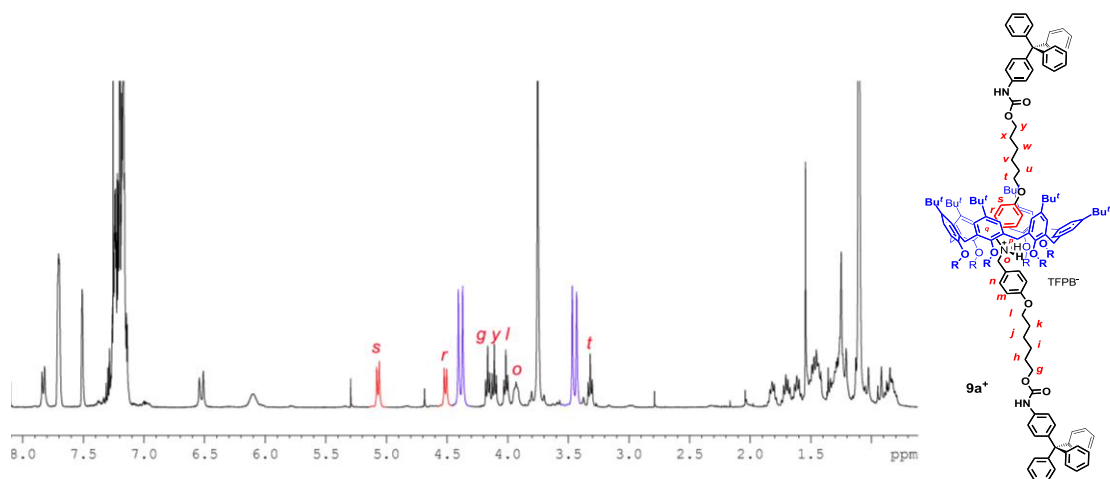


Figura 41. Spettro ¹H NMR del [2]rotassano **9a⁺** (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

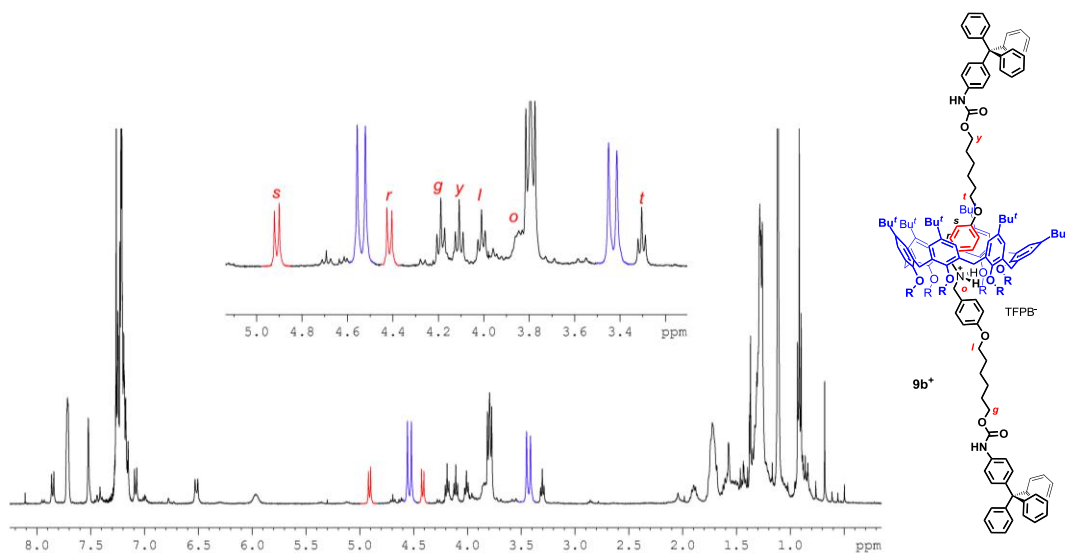


Figura 42. Spettro ¹H NMR del [2]rotassano **9b⁺** (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

Anche per tali sistemi è ben evidente la presenza dei segnali aromatici schermati dal macrociclo. Come detto in precedenza, tale *set* di segnali è indicativo della presenza del macrociclo calix[6]arenico nella posizione centrale dell'unità lineare (la porzione dibenzilammonica).

Questo stazionamento è garantito dalla formazione di legami ad idrogeno tra gli ossigeni del lower rim calixarenico e il gruppo ammonico della subunità lineare.

Questo posizionamento è stato confermato anche da ricerche conformazionali Monte Carlo e calcoli MM3 che evidenziano come la presenza di due legami ad idrogeno NH • • • O contribuisca fortemente a stabilizzare lo stazionamento del macrociclo su questo sito (**Figura 43**).

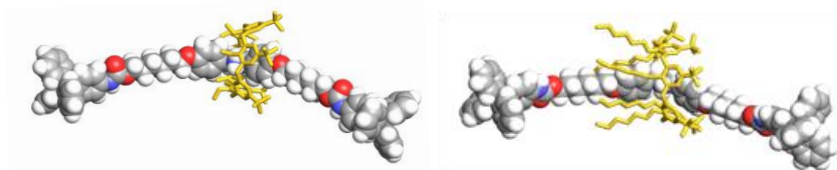


Figura 43. Strutture di minima energia MM3 dei derivati **9a⁺** e **9b⁺** (*da sinistra verso destra*).

Questo tipo di interazione secondaria consente al macrociclo calix[6]arenico di adottare una conformazione a cono come è ben evidente dalla presenza di due netti sistemi AX, distanziati di circa 1ppm, relativi ai metileni a ponte nello spettro protonico dei sistemi interbloccati. È interessante notare che queste caratteristiche spettrali non cambiano significativamente al variare della temperatura o in seguito all'aggiunta di anioni (quali il Cl⁻) o di solventi polari (quali l'acetonitrile).

Variazioni sperimentali di questa natura generalmente inducono processi di decomplessazione nei sistemi pseudorotassanici.

IV.5 Una navetta molecolare basata su [2]rotassani calixarenici

In una fase successiva, è stato deciso di valutare cosa accade al sistema interbloccato in seguito ad una variazione dello stato di protonazione del sito ammonico centrale. In

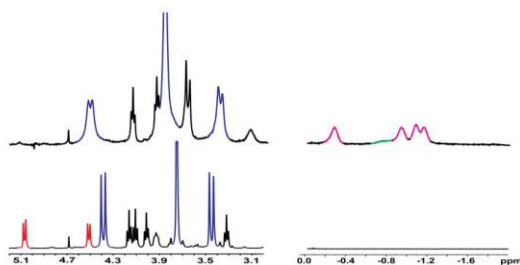


Figura 44. Porzioni spettri ^1H NMR del [2]rotassano $9b^+$ (in basso, 400 MHz, CDCl_3 , 298 K) e del rotassano neutro 10 (in alto, 400 MHz, CDCl_3 , 263 K).

particolare l'aggiunta al derivato rotassanico $9b^+$ di 1,5 equiv di base fosfazenica PI-t-Bu (*N-tert-butyl-N',N'',N''',N''',N''''N''''-esametilfosforammide triammide*) porta a drastiche variazioni dello spettro protonico, in particolare è ben evidente la scomparsa dei protoni aromatici relativi alle unità benziliche schermate dal macrociclo calixarenico e la comparsa di un *pattern* di segnali a *chemical shift* negativi (da -0,2 a -1,5 ppm) relativi alla presenza di

una catena alchilica ospitata nella cavità del macrociclo, (**Figura 44**).

Questo risultato indica chiaramente che in seguito a deprotonazione il calix[6]arene si sposta dall'iniziale stazione dibenzilammonica centrale (o stazione intermedia in **Figura 45**) in una nuova posizione in cui una catena alifatica è all'interno della cavità calixarenica. A causa della naturale asimmetria della specie calixarenica ci sono due siti alifatici non equivalenti lungo la subunità lineare, cioè la stazione superiore e quella inferiore in **Figura 45**, che possono essere occupate. In linea di principio ciò comporta la formazione di due possibili isomeri traslazionali **IOU** e **IOL** in cui lo stopper è rispettivamente di fronte all'*upper* o al *lower rim* calixarenico (**Figura 45**).

La presenza di entrambi gli isomeri è stata confermata mediante uno studio combinato di spettri 2D COSY e ROESY condotti in CDCl_3 alla temperatura di 263 K. Questo ha consentito l'assegnazione strutturale completa delle due differenti catene alchiliche schermate.

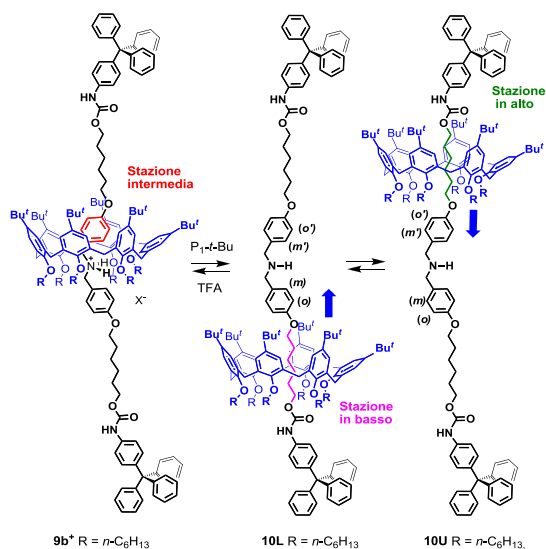


Figura 45. Navetta molecolare direzionale basata sul sistema [2]rotassanico 9b⁺.

Dall'integrazione dei segnali è stato possibile definire che i due isomeri sono presenti in un rapporto di 6:4 a favore dell'addotto **10L**. Calcoli MM3 (Figura 46) confermano la maggiore stabilità di **10L** con una differenza di energia di 0,18 kcal/mol.

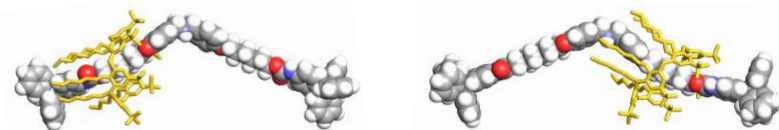


Figura 46. Strutture di minima energia MM3 dei derivati **10L** e **10U** (da sinistra verso destra).

Il trattamento acido del sistema basicizzato consente di ripristinare totalmente la situazione di partenza a dimostrazione del fatto che questo sistema agisce da navetta molecolare che si muove lungo un binario costituito da tre differenti stazioni.

Un differente comportamento è stato invece osservato per il [2]rotassano **9a⁺** ottenuto con il derivato calixarenico recante al *lower rim* dei sostituenti metilici. In seguito a variazione dello stato di protonazione del sito ammonico centrale, mediante trattamento della specie **9a⁺** con una base particolarmente forte come quella fosfazenica, è possibile osservare nello spettro ¹H NMR (CDCl₃, 253 K) la presenza di due differenti pattern di segnali alifatici schermati in un rapporto di 97:3⁵⁷ che possono essere attribuiti ai due isomeri traslazionali **IIL** e **IIU** (Figura 47).

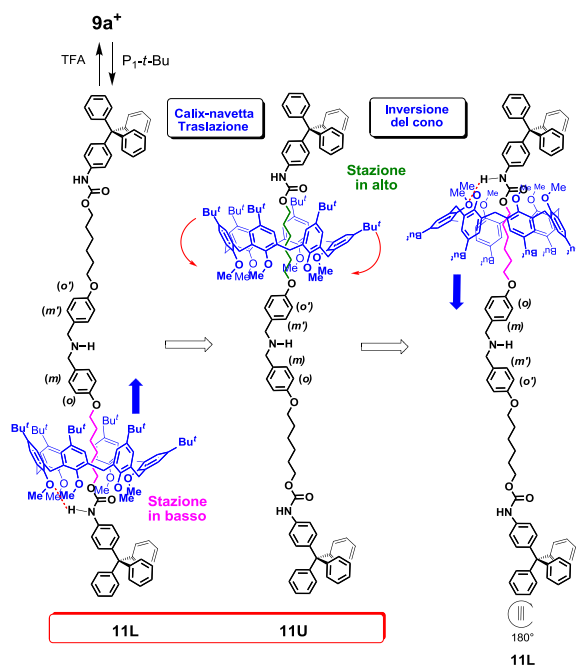


Figura 47. Navetta molecolare direzionale basata sul sistema [2]rotassanico **9a⁺**.

Correlazioni 2D ROESY sono diagnostiche del fatto che l'isomero più abbondante è il co-conformero **IIL** recante il bordo inferiore del calixarene rivolto verso la funzione uretanica. Questa selettività più spiccata può essere spiegata dalla formazione di un forte legame ad idrogeno tra gli ossigeni calixarenici e l'NH uretano. Anche per questo caso calcoli MM3 evidenziano che il co-conformero **IIL** è più stabile di **IIU** di 2,3 kcal/mol (Figura 48).

⁵⁷ Tale rapporto è stato determinato mediante integrazione dei segnali ¹H NMR delle due specie.

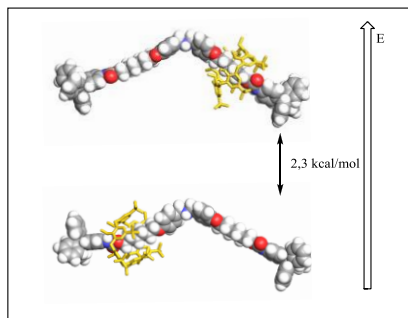


Figura 48. Strutture di minima energia MM3 dei derivati **IIL** e **IIU** (dal basso verso l'alto).

Interessante è l'osservazione che arriva da studi di ^1H VT-NMR dai quali è possibile evincere una coalescenza per i segnali relativi ai metileni a ponte calixarenici a 328 K (400 MHz, CDCl_3), che indica l'inversione del cono calixarenico. Ciò è indicativo del fatto che il derivato lineare non è sufficientemente ingombrante da impedire il passaggio degli OMe attraverso la cavità del macrociclo. La coalescenza osservata può essere giustificata solo se le due stazioni tra cui la calix-navetta si muove sono identiche, il che è caratteristico di un sistema degenerare. In questo caso la degenerazione osservata è il risultato di un movimento combinato di traslazione seguita da un'inversione della calix-navetta, come rappresentato in **Figura 47**. Al meglio della nostra conoscenza, questo tipo di inversione della navetta orientata non ha precedenti nella letteratura dei rotassani.

In aggiunta, la presenza di *cross-peaks* di scambio nello spettro di EXSY della miscela di **IIL** e **IIU** (400 MHz, CDCl_3 , 263 K), ha consentito la determinazione di una costante pari a $0,38 \text{ s}^{-1}$ per l'equilibrio **IIL** \rightarrow **IIU** (**Figura 47**) corrispondente ad una energia libera di attivazione di $15,8 \text{ kcal mol}^{-1}$, inoltre è stato calcolato il valore della costante di velocità inversa (**IIU** \rightarrow **IIL**) che è risultata essere di $0,57 \text{ s}^{-1}$ ($\Delta G^\ddagger = 15,6 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Tutti gli esperimenti che hanno consentito l'identificazione e la completa caratterizzazione dei sistemi interbloccati precedentemente descritti sono ampiamente riportati nella parte sperimentale del presente capitolo.

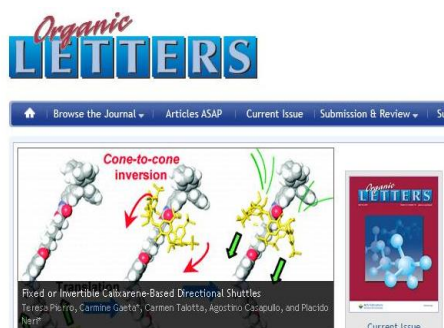
IV.6 Conclusioni

In questo capitolo è stato discusso il *threading* di derivati lineari monoammonici funzionalizzati alle estremità con gruppi ossidrilici attraverso macrocicli calixarenici diversamente funzionalizzati al *lower rim*.

L'introduzione alle estremità di due gruppi ingombranti, come appunto, quelli tritilfenilici ha consentito la sintesi dei primi esempi di sistemi [2]rotassanici⁵⁸ basati su macrocicli calixarenici in cui la cavità è attraversata da ioni dialchilammonio.

Inoltre, variazioni dello stato di protonazione del sito ammonico centrale hanno messo in evidenza che sistemi di questa natura possono dar luogo a vere e proprie navette molecolari di dimensioni nanometriche in cui il tipico movimento di traslazione (ampiamente riportato per sistemi rotassanici) è combinato a moti di inversione del cono calixarenico.

Questo può essere considerato come un nuovo tipo di movimento controllato che una navetta molecolare può effettuare e può gettare le basi per la progettazione di macchine molecolari con specifiche proprietà e funzioni.



⁵⁸ T. Pierro, C. Gaeta, C. Talotta, A. Casapullo, P. Neri *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2650.

IV.7 Parte Sperimentale

Le misure ESI(+)-MS sono state effettuate con l'ausilio di uno spettrometro di massa Micromass Bio-Q a triplo quadrupolo equipaggiato con una sorgente ESI, usando una miscela di H₂O/CH₃CN (1:1) ed il 5% HCOOH come solvente. Le reazioni in condizioni anidre sono state condotte sotto atmosfera inerte (azoto, argon) utilizzando solventi anidrificati mediante distillazione in presenza di agenti anidrificanti e fiammeggiando la vetreria sotto vuoto al momento dell'uso. I prodotti commerciali sono stati acquistati da Aldrich e Fluka e sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione. Sono stati adoperati setacci molecolari da 3Å, attivati sotto vuoto per una notte a 250 °C e conservati sotto argon. Le reazioni sono state controllate mediante cromatografia su strato sottile (TLC) con lastre Macherey-Nagel rivestite di gel di silice (0.25 mm.) con indicatore di fluorescenza UV₂₅₄, e visualizzate usando luce UV e nebulizzazione con una soluzione indicatrice di H₂SO₄-Ce (SO₄)₂. Le temperature di reazione sono state misurate esternamente. I prodotti di reazione sono stati purificati mediante cromatografia su gel di silice Macherey-Nagel (60, 70-230 mesh). Le rese si riferiscono ai prodotti cromatograficamente e spettroscopicamente puri (¹H-NMR). I Derivati **1a**,⁵⁹ **1b**,⁶⁰ **8**,⁶¹ ed il sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato,⁶² sono stati sintetizzati seguendo le procedure sperimentali riportate in letteratura. Gli spettri NMR sono stati registrati a 25°C ed ottenuti mediante spettrometri **Bruker Avance-250** (250.13 MHz per ¹H e 62.89 per ¹³C), **Bruker Avance-300** (300.13 MHz per ¹H; 75.48 MHz per ¹³C) **Bruker Avance-400** (400.135 MHz per ¹H e 100.57 per ¹³C) del Dipartimento di Chimica dell'Università di Salerno. I chemical shifts sono dati in ppm (δ) ed i riportati in relazione al picco del sovente residuo (CHCl₃: δ 7.26, CDCl₃: δ 77.23; CD₃OH: δ 4.87, CD₃OD: δ 49.0). Le molteplicità sono riportate come *s* singoletto, *d* doppietto, *t* tripletto, *dd* doppio doppietto, *m* multipletto e le costanti di accoppiamento *J* in Hertz. Le ricerche conformazionali MonteCarlo (10000 *steps*) sono state effettuate con il programma MacroModel-9/Maestro-4.I⁶³ usando OPLS come campo di forze e CHCl₃ come solvente (GB/SA model).

⁵⁹ C. Gaeta, F. Troisi, P. Neri, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2092.

⁶⁰ S.-K. Chang, I. Cho, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1986**, 211.

⁶¹ K. Gangadhara *Macromolecules* **1995**, *28*, 806.

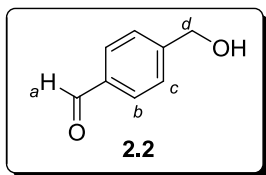
⁶² H. Nishida, N. Takada, M. Yoshimura, T. Sonoda, H. Kobayashi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2600.

⁶³ F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.

IV.7.I Sintesi e caratterizzazione del derivato 2⁺ e precursori

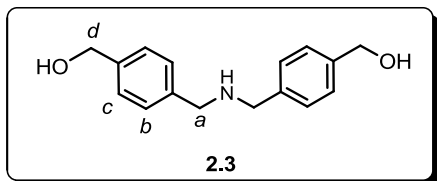
Derivato 2.2

L'aldeide tereftalica (**2.1**) (1.0 g, 7.45 mmol) è stata disciolta in THF anidro (20 mL), e successivamente, a 0°C, è stato addizionato in piccole porzioni NaBH₄ (0.28 g, 7.45 mmol). La miscela è lasciata sotto agitazione per 15 minuti. In seguito, il solvente è stato rimosso al rotavapor. Il solido ottenuto recuperato con AcOEt (50 mL) e la soluzione lavata con una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (100 mL). La fase organica è anidrificata con MgSO₄ ed il solvente nuovamente rimosso al rotavapor. Il grezzo di reazione è stato purificato tramite *flash* cromatografia su gel di silice (CH₂Cl₂/EP, 80/20, v/v), per ottenere il derivato **2.2**, sottoforma di un solido bianco (0.61 g, 60%). ESI(+) MS: *m/z* = 137(MH⁺); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 4.61 (s, 2H, H_d), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_c), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_b), 9.88 (s, 1H, H_a); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 64.3, 127.0, 130.1, 135.8, 150.1, 191.0. **Anal. Calc. per** C₈H₈O₂: C, 70.57; H, 5.92; **Sperimentale:** C, 70.63; H, 5.96.

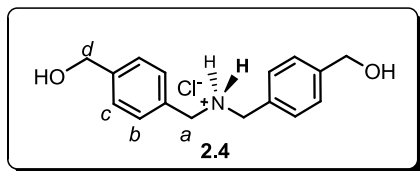


Derivato 2.3

In atmosfera inerte il derivato **2.2** (0.30 g, 2.2 mmol) è stato disciolto in esametildisilazano (SiMe₃)₂NH (0.71 g, 4.4 mmol, 0.92 mL), la miscela è stata portata a 60 °C e successivamente è stato aggiunto LiClO₄ (0.02 g, 2.2 mmol). Il sistema è stato lasciato sotto agitazione per 1h a 60 °C sotto flusso di azoto ed in seguito ambientato a RT. Il grezzo di reazione è stato disciolto in MeOH anidro (5.0 mL) e raffreddato a 0 °C, è stato poi aggiunto NaBH₄ (1.12 g, 11.0 mmol). Il tutto è stato lasciato sotto agitazione per 2 ore. A questo punto è stato allontanato a pressione ridotta il solvente di reazione, il grezzo è stato recuperato con AcOEt (100 mL) e sono stati effettuati lavaggi con una soluzione satura di NaHCO₃ (100 mL) ed H₂O (2*50 mL). Le fasi organiche riunite sono state anidificate con Na₂SO₄ ed il solvente allontanato previa rotavapor per ottenere il derivato **2.3**, sottoforma di un solido deliquescente giallo (0.34 g, 60%). ESI(+) MS: *m/z* = 258 (MH⁺); ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 3.75 (s, 4H, H_a), 4.65 (s, 4H, H_d), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, H_b), 7.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, H_c); ¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD, 298 K): δ. 57.8, 64.7, 126.9, 129.4, 139.1, 139.5. **Anal. Calc. per** C₁₆H₁₉NO₂: C, 74.68; H, 5.44; **Sperimentale:** C, 74.73; H, 5.48.

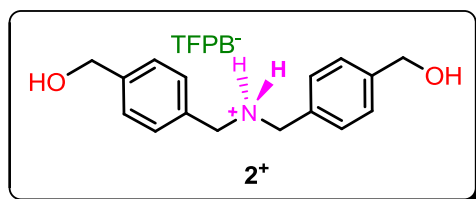


Derivato 2.4



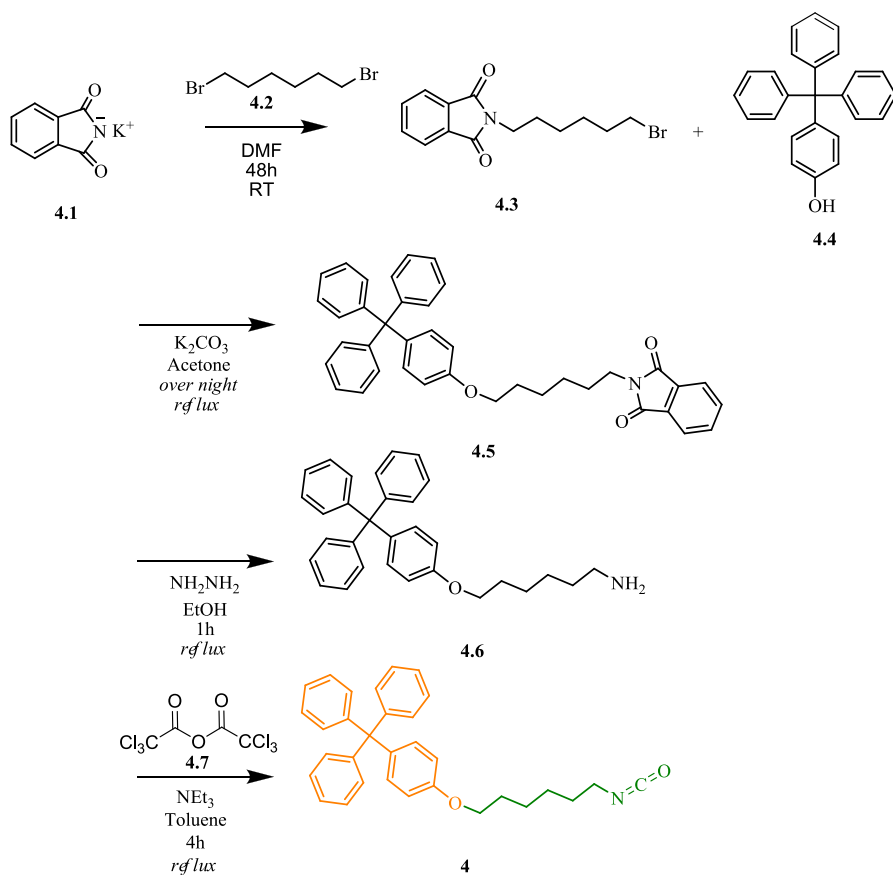
Il derivato **2.3** (0.3 g, 1.16 mmol) è stato disciolto in MeOH (20 mL) la miscela è stata raffreddata a 0°C ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 0.1 mL) è stata lentamente gocciolata. La soluzione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente fino alla comparsa di un copioso precipitato bianco. Il solido ottenuto è stato filtrato, lavato con MeOH (5 mL) and CH₃CN (5 mL) ed asciugato a pressione ridotta, per dare il derivato **2.4** come un solido bianco (0.26 g, 89%). ESI(+) MS: $m/z = 259$ (MH⁺); ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 3.88 (s, 4H, H_a), 4.66 (s, 4H, H_d), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H_b), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H_c); ¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD, 298 K): δ . 59.8, 64.6, 127.0, 129.6, 139.2, 139.7. **Anal. Calc. per** C₁₆H₂₀ClNO₂: C, 65.41; H, 6.86; **Sperimentale:** C, 65.49; H, 6.89.

Derivato 2⁺



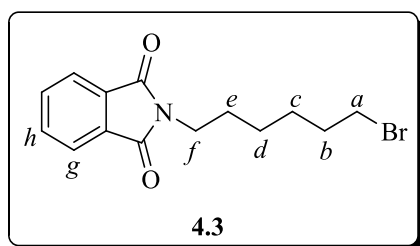
Il derivato **2.4** (0.20 g, 0.68 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (20 mL), alla soluzione ottenuta è stata lentamente addizionata una soluzione di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil) fenil] borato (0.60 g, 0.68 mmol) in 5 mL di MeOH anidro. La miscela è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 12h. Successivamente, il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. Il solido marrone è stato trattato con acqua deionizzata, filtrato ed asciugato a pressione ridotta per 48h. Il derivato **2⁺** (solido marrone chiaro) è stato recuperato con una resa del 72% (0.55 g, 0.49 mmol). ESI(+) MS: $m/z = 259$ (MH⁺); ESI(+) MS: $m/z = 259$ (MH⁺); ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 3.64 (s, 4H, H_a), 4.66 (s, 4H, H_d), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H_b), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H_c) 7.62(sovrapposti, 12H, ArH_{TFPB}⁻); ¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD, 298 K): δ . 54.5, 67.2, 121.1, 121.2, 124.4, 127.1, 129.8, 131.3, 132.6, 132.7, 132.7, 133.0, 133.3, 133.4, 133.7, 138.5, 147.4, 164.8, 165.3, 165.8, 166.4.

IV.7.2 Sintesi e caratterizzazione del derivato 4 e precursori



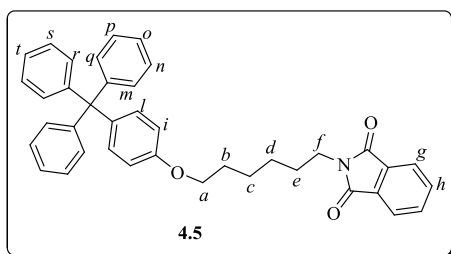
Schema 12. Schema sintetico del derivato **4**.

Derivato 4.3



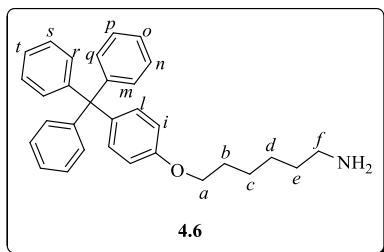
Ad una sospensione di **4.1** (5 g, 27 mmol) in DMF (200 mL) sono stati addizionati 13.2 g (54 mmol, 8.33 mL) di **4.2**. Il tutto è stato lasciato sotto agitazione per 48h a temperatura ambiente. In seguito la miscela è stata filtrata sottovuoto ed il filtrato portato a secco previa rotavapor. Il grezzo di reazione è stato recuperato con 100 mL di CH₂Cl₂, la fase organica è stata prima lavata con acqua (2 * 50 mL), poi anidrificata con NaSO₄. Il prodotto **4.3** è stato recuperato con una resa del 90%, in seguito a cromatografia su gel di silice (eluente EP/CH₂Cl₂ 1/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.70 (sovrapposti, 4H, H_{h+g}), 3.66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H_a), 3.37 (t, *J* = 6.8 Hz 2H, H_f), 1.83 (m, 2H, H_b), 1.67 (m, 2H, H_c), 1.44 (sovrapposti, m, 4H, H_{d+c}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 26.2, 27.9, 28.6, 32.8, 33.9, 38.0, 123.4, 132.3, 134.1, 168.6.

Derivato 4.5



Ad una sospensione di **4.4** (1.8 g, 5.9 mmol) in CH₃CN (100 mL) sono stati addizionati 0.82 g (5.9 mmol) di K₂CO₃. Il tutto è stato lasciato a riflusso per 1 h. Dopo avere portato il sistema a RT, sono stati aggiunti 2.0 g (5.9 mmol) di **4.3** e il sistema è stato lasciato a riflusso per tutta la notte. Si allontana il solvente a pressione ridotta. Il grezzo di reazione è stato recuperato con 100 mL di AcOEt e la fase organica è stata prima lavata con acqua (2 * 50 mL), poi anidrificata con NaSO₄. Il prodotto **4.5** è stato recuperato con una resa del 85%, in seguito a cromatografia su gel di silice (eluente CH₂Cl₂). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 7.85 (sovrapposti, H_{h+g}, 4H), 7.15 (sovrapposti, 15H, H_{m+n+o+p+q+r+s+t}), 7.11 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H, H_i), 6.76 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H, H_i), 3.91 (t, *J* = 7,2 Hz 2H, H_a), 3.71 (t, *J* = 6.8 Hz 2H, H_f), 1.74 (sovrapposti, m, 8H, H_{b+c+d+e}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 25.9, 26.8, 28.7, 29.3, 38.1, 64.4, 67.7, 113.3, 114.4, 123.3, 125.9, 127.5, 131.3, 132.3, 132.6, 134.0, 138.9, 147.2, 157.1, 168.6.

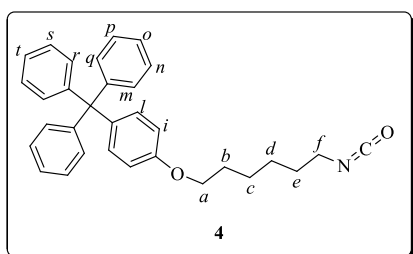
Derivato 4.6



Ad una sospensione di **4.5** (1.6 g, 2.9 mmol) in etanolo assoluto (100 mL) sono stati addizionati 27.8 g (43 mmol, 27mL) di NH_2NH_2 al 50%. Il tutto è stato lasciato a riflusso per 1.5 h. Dopo avere portato il sistema a RT, sono stati aggiunti 100 mL di acqua e la fase acquosa con CH_2Cl_2 (3 * 50 mL). Le fasi organiche riunite sono state anidricate con NaSO_4 . Il prodotto **4.6** è stato recuperato con una resa del 95%, in seguito a cromatografia su gel di silice (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.28-6.75 (sovrapposti, 19H, $\text{H}_{i+l+m+n+o+p+q+r+s+t}$), 3.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_a), 3.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_f), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_f), 1.80-1.39 (sovrapposti, m, 8H, $\text{H}_{b+c+d+e}$). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 25.6, 26.7, 29.6, 32.7, 42.0, 64.1, 68.7, 114.9, 126.2, 129.2, 131.9, 139.3, 147.7, 156.9.

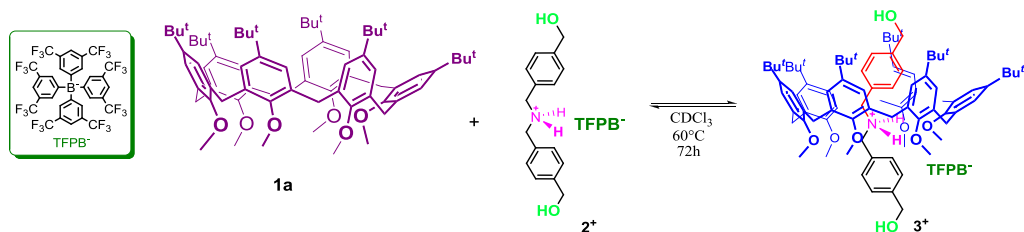
Derivato 4

La reazione è condotta in condizioni anidre. Si scioglie **4.6** (1.0 g, 2.98 mmol) in 200 ml di toluene anidro. In seguito si scioglie **4.7** (0.450 g, 1.48 mmol) in altri 200 ml di toluene anidro, e la soluzione viene aggiunta alla soluzione di **4.6** mediante imbuto gocciolatore. La soluzione assume una colorazione biancastra. Si aggiunge Et_3N (0.330 g, 3.28 mmol, 0.45 ml) e si lascia in agitazione a riflusso per 5 h. Si osserva la formazione di un precipitato bianco. Al termine della reazione il precipitato viene filtrato sotto flusso di azoto, lavando con toluene anidro. La soluzione filtrata viene portata a secco e il prodotto viene lavato nuovamente con toluene anidro. Si recupera la fase organica e si allontana il solvente, recuperando l'isocianato **4** (0.97 g, resa = 90%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.33-6.87 (sovrapposti, 19H, $\text{H}_{i+l+m+n+o+p+q+r+s+t}$), 4.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_a), 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_f), 1.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_f), 1.76-1.29 (sovrapposti, m, 8H, $\text{H}_{b+c+d+e}$). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 25.6, 26.9, 29.6, 32.3, 43.1, 64.1, 68.7, 114.9, 122.7, 126.2, 128.8, 129.2, 131.9, 139.3, 147.7, 156.9.



precipitato viene filtrato sotto flusso di azoto, lavando con toluene anidro. La soluzione filtrata viene portata a secco e il prodotto viene lavato nuovamente con toluene anidro. Si recupera la fase organica e si allontana il solvente, recuperando l'isocianato **4** (0.97 g, resa = 90%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 7.33-6.87 (sovrapposti, 19H, $\text{H}_{i+l+m+n+o+p+q+r+s+t}$), 4.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_a), 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_f), 1.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_f), 1.76-1.29 (sovrapposti, m, 8H, $\text{H}_{b+c+d+e}$). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K): δ 25.6, 26.9, 29.6, 32.3, 43.1, 64.1, 68.7, 114.9, 122.7, 126.2, 128.8, 129.2, 131.9, 139.3, 147.7, 156.9.

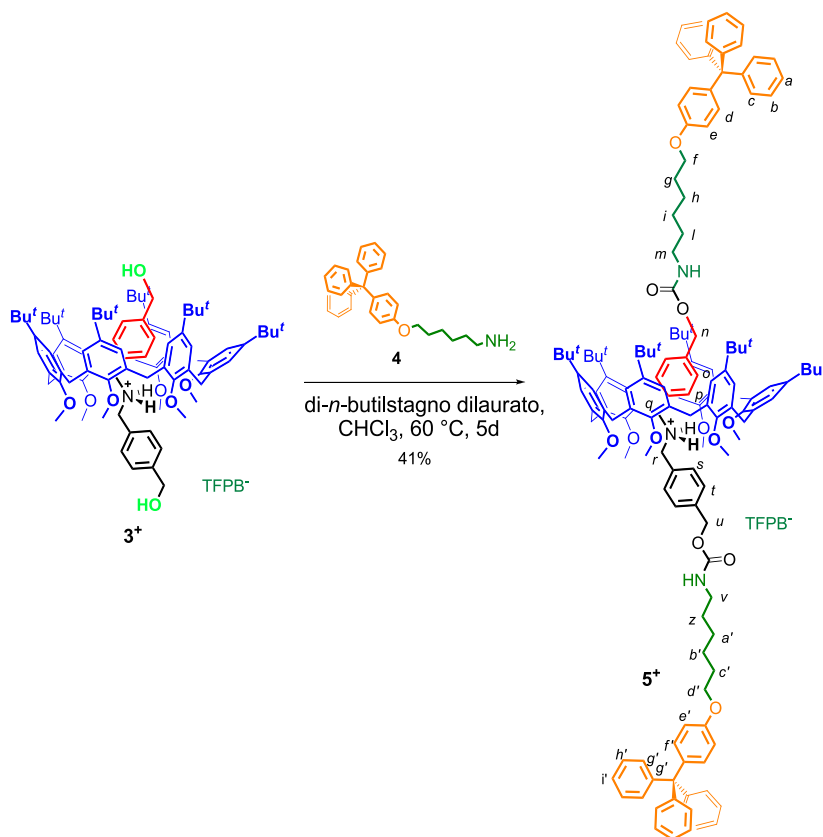
IV.7.3 Sintesi e caratterizzazione del [2]pseudorotassano 3⁺.



L' esametossi-*p*-*terz*-butilcalix[6]arene **1a**⁶⁴ (0.10 g, 0.094 mmol) è stato disciolto in 10 mL in CHCl₃ anidro. In seguito una soluzione dell'asse **2**⁺ (0.12 g, 0.094 mmol) in CHCl₃ anidro (10 mL) è stata addizionata e la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 72 h a 60 °C. la reazione è stata monitorata mediante ¹H NMR e la specie [2]pseudorotassanica **3**⁺ ottenuta utilizzata senza ulteriori purificazioni per la successiva reazione di *stopping*.

⁶⁴Il derivato **1a** è stato sintetizzato in accordo con i dati di letteratura: S.-K. Chang, I. Cho *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1986**, 211.

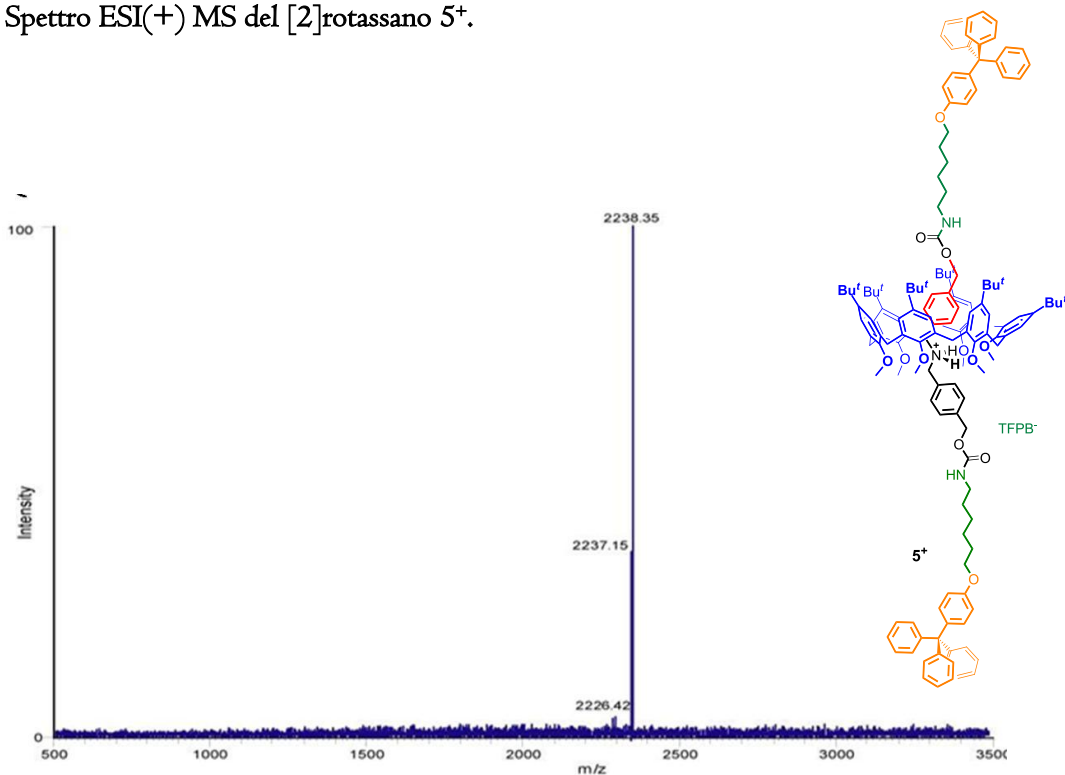
IV.7.4 Sintesi e caratterizzazione del [2] rotassano 5⁺.



Il di-*n*-butilstagno dilaurato (3 gocce) è stato aggiunto alla soluzione cloroformica del [2]pseudorotassano 3^+ a 60 °C, successivamente è stato aggiunto l'isocyanato 4 (0.097 g, 0.27 mmol). La reazione è lasciata sotto agitazione a 60 °C per 5 giorni. Il solvente di reazione è stato allontanato a pressione ridotta ed il solido ottenuto purificato mediante colonna cromatografica (SiO_2 ; CH_2Cl_2) per dare il [2]rotassano 5^+ come un solido bianco (0.047 g, 41%). **ESI⁺ MS:** $m/z = 2238$ (M^+); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 0.88 [m, (CH₂)_i, 2H], 0.89 [m, (CH₂)_v, 2H], 1.17 [s, (CH₃)₃C-, 54H], 1.40 [m, (CH₂)_r, 2H], 1.49 [m, (CH₂)_h, 2H], 1.51 [broad, (CH₂)_l, 2H], 1.55 [m, (CH₂)_z, 2H], 1.47 [m, (CH₂)_i, 2H], 1.53 [m, (OCH₂)_i, 2H], 1.61 [m, (OCH₂)_s, 2H], 1.70 [m, (OCH₂)_h, 2H], 1.82 [m, (OCH₂)_k, 2H], 3.32 [t, (OCH₂)_i, 2H, $J = 8.0$ Hz], 3.45 and 4.39 (AX, ArCH₂Ar, 12H, $J = 12.0$ Hz), 3.75 [s, OCH₃, 18H], 3.92 [broad, (CH₂)_o, 2H], 4.01 [t, (OCH₂)_l, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.11 [t, (OCH₂)_r, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.16 [t, (OCH₂)_g, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.51 (d, ArH_r, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.07 (d, ArH_s, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.11 (broad, NH₂⁺, 2H), 6.51 (s, -NHCOO-, 1H), 6.53 (s, -NHCOO-, 1H), 7.14-7.30 (sovrapposti,

$\text{ArH}_{calix} + \text{ArH}_{a-c} + \text{ArH}_m$, 52H), 7.50 (s, ArH_{TFPB} , 4H), 7.71 (t, ArH_{TFPB} , 8H, $J = 4.0$ Hz), 7.83 (d, ArH_m , 2H, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 9.01, 11.8, 14.3, 14.6, 19.0, 19.6, 20.8, 22.9, 25.9, 26.8, 27.8, 28.1, 29.0, 29.4, 30.0, 30.4, 31.7, 33.7, 34.7, 36.4, 36.8, 41.1, 41.3, 41.6, 52.3, 52.7, 62.2, 64.6, 65.7, 67.8, 113.3, 117.7, 120.7, 123.4, 126.2, 126.7, 127.6, 128.6, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.5, 131.3, 132.1, 132.4, 132.7, 135.0, 136.6, 139.1, 139.9, 147.2, 147.5, 153.0, 155.6, 156.3, 157.2, 161.2, 161.7, 162.2, 162.7.

Spettro ESI(+) MS del [2]rotassano 5^+ .



Spettro 2D COSY del [2]rotassano 5⁺.

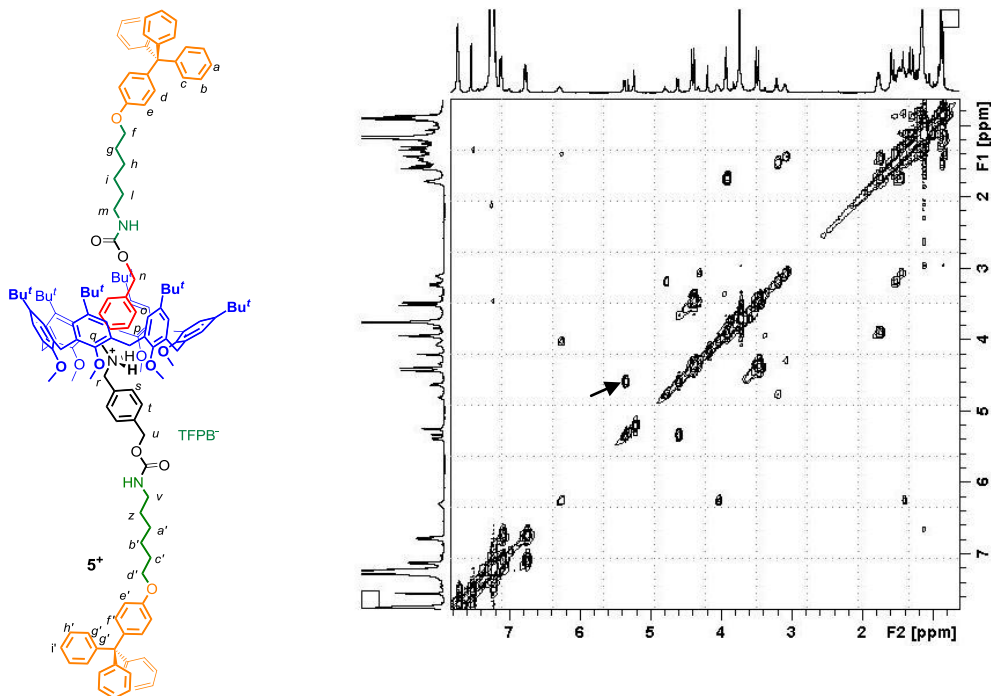


Figura 49. Spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 5⁺ (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

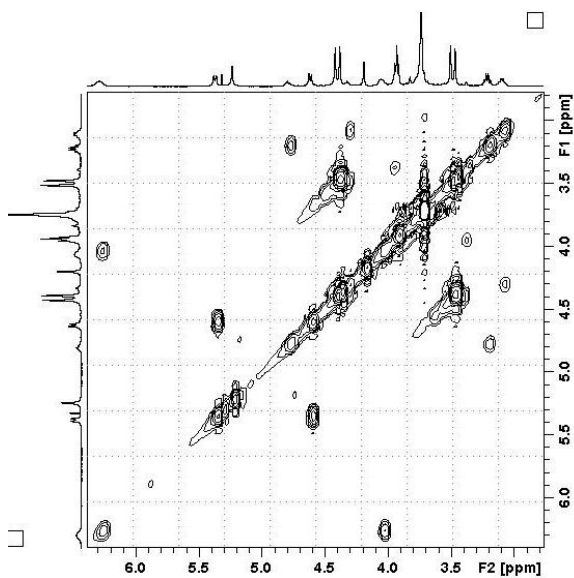


Figura 50. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 5⁺ (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 5⁺.

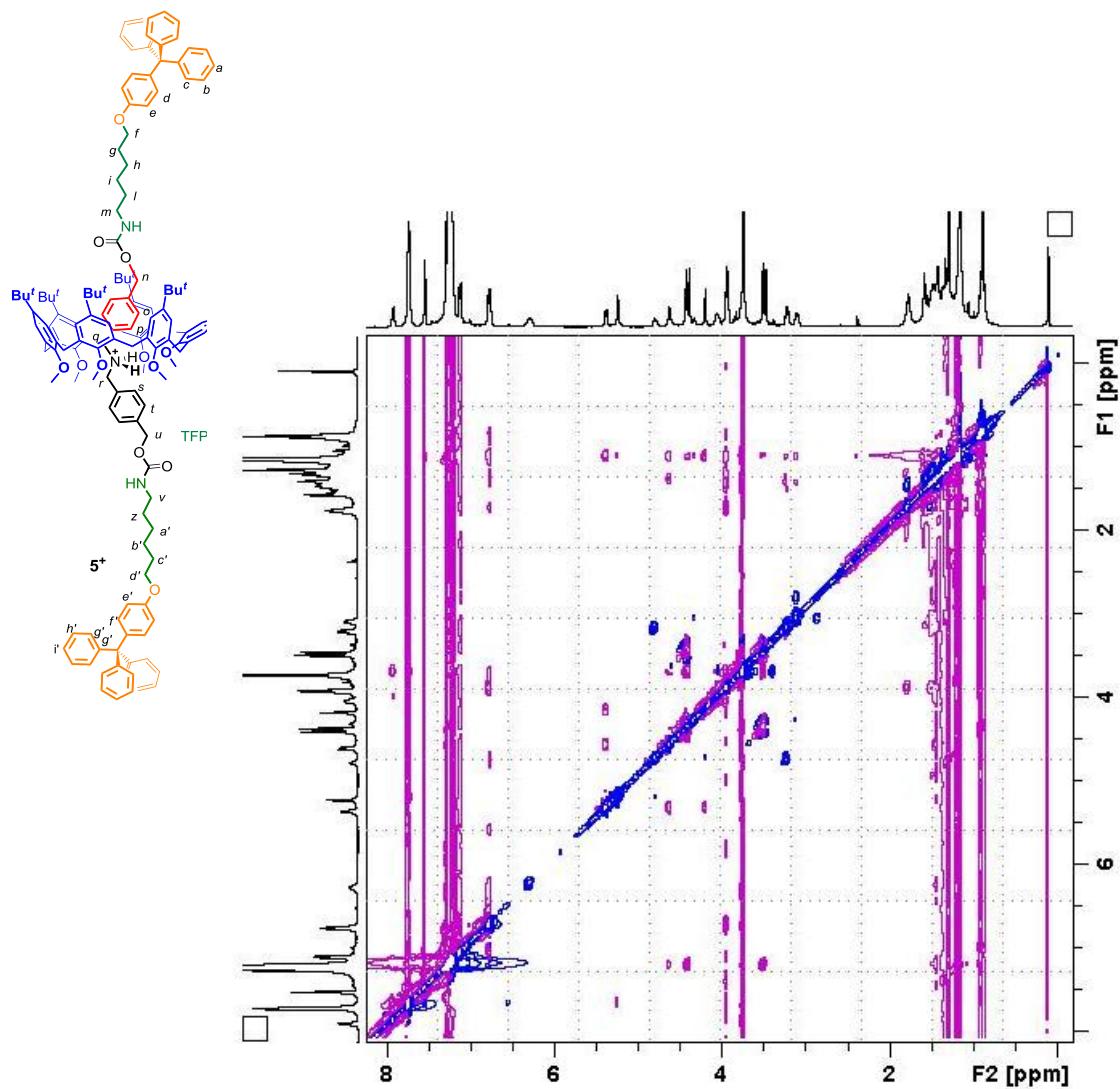
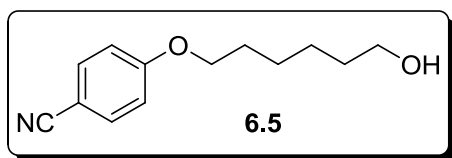


Figura 51. Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 5⁺
(400 MHz, CDCl₃, 298 K).

IV.7.5 Sintesi e caratterizzazione del derivato 6⁺ e precursori.

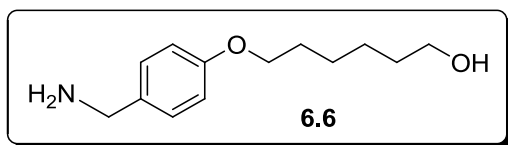
Derivato 6.5



Una miscela di 4-idrossibenzonitrile **6.4** (0.5 g, 4.09 mmol), 6-ammino-1-esanolo **6.2** (0.89 g, 4.91 mmol) e K₂CO₃ (1.13 g, 8.19 mmol) in 35 mL di acetonitrile è stata riflussata per 12 h. Successivamente, la soluzione è stata raffreddata a

temperatura ambiente ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il residuo recuperato con AcOEt (60 mL) ed una soluzione satura di NaHCO₃ (100 mL). La fase organica separata è stata anidrificata con MgSO₄, filtrata ed il solvente allontanato per dare il derivato **6.5** come un solido bianco (1.03 g, 92%). **ESI⁺ MS**: $m/z = 220$ (MH⁺); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.52 (*m*, -CH₂-, 4H), 1.61 (*m*, -CH₂-, 2H), 1.82 (*m*, -CH₂-, 2H), 3.66 (*m*, OCH₂, 2H), 4.0 (*t*, OCH₂, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.92 (*d*, ArH, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 (*d*, ArH, $J = 8.0$ Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz, 298 K): δ 25.7, 26.0, 29.2, 32.8, 63.0, 68.4, 103.9, 115.3, 119.5, 134.2, 162.6.

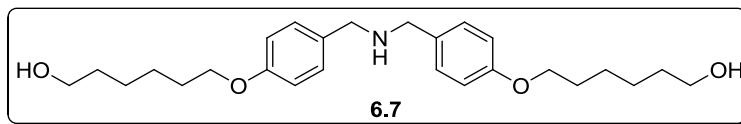
Derivato 6.6



Una sospensione di LiAlH₄ (0.41 g, 10.80 mol) in THF anidro (15 mL) è stata lentamente aggiunta ad una soluzione di derivato **6.5** (0.40 g, 1.08 mmol) in THF anidro (10 mL). L'aggiunta è stata

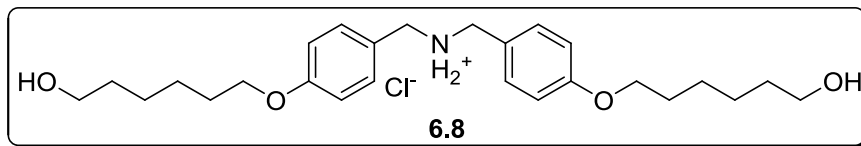
effettuata a 0° C. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione in atmosfera inerte per 4h. A bassa temperatura e sotto flusso di N₂, sono stati aggiunti alla miscela di reazione AcOEt (100 mL) e H₂O (200 mL). Le due fasi sono state separate e la fase organica lavata con una soluzione satura di cloruro di sodio e acqua. In seguito la soluzione organica è stata anidrificata su MgSO₄, filtrata ed evaporata a pressione ridotta per dare **6.6** come un solido bianco (0.21 g, 52%). **ESI⁺ MS**: $m/z = 224$ (MH⁺); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.46-1.85 (sovrapposti, -CH₂-, 8H), 3.65 (*t*, OCH₂, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.79 (*s*, NCH₂, 2H), 3.95 (*t*, OCH₂, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.86 (*d*, ArH, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (*d*, ArH, $J = 8.5$ Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz, 298 K): δ 25.7, 26.1, 29.4, 32.9, 46.1, 63.0, 68.1, 114.7, 128.4, 135.6, 158.2.

Derivato 6.7



Ad una soluzione di derivato **6.3**⁶⁵ (0.18 g, 0.78 mmol) in CHCl_3 (3 mL) è stato addizionato il derivato **6.6** (0.17 g, 0.78 mmol). La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 30 min. Il solvente allontanato a pressione ridotta per dare l'intermedio imminico sotto forma di un solido giallo che è stato adoperato per lo *step* successivo senza ulteriori purificazioni. L'immina ottenuta è stata disciolta in metanolo anidro (35 mL) raffreddata a 0°C ed NaBH_4 (0.015 g, 0.39 mmol) addizionato in piccole porzioni. Il tutto è stato lasciato sotto agitazione per 2 ore. A questo punto è stato allontanato a pressione ridotta il solvente di reazione, il grezzo è stato recuperato con AcOEt (100 mL) e sono stati effettuati lavaggi con una soluzione satura di NaHCO_3 (100 mL) ed H_2O (2*50 mL). Le fasi organiche riunite sono state anidificate con Na_2SO_4 ed il solvente allontanato previa rotavapor per ottenere il derivato **26.7**, sottoforma di un solido deliquescente giallo (0.32 g, 95%). **ESI⁺ MS**: $m/z = 430$ (MH^+); **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.45-1.57 (sovrapposti, $-\text{CH}_2-$, 12H), 1.76 (*m*, $-\text{CH}_2-$, 4H), 3.54 (t, OCH_2 , $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.63 (s, NCH_2 , 4H), 3.94 (t, OCH_2 , $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, ArH , $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.20 (d, ArH , $J = 8.0$ Hz, 4H); **¹³C NMR** (CD_3OD , 100 MHz, 298 K): 26.7, 27.0, 30.4, 33.6, 52.8, 62.9, 68.9, 115.4, 130.9, 132.2, 159.8.

Derivato 6.8

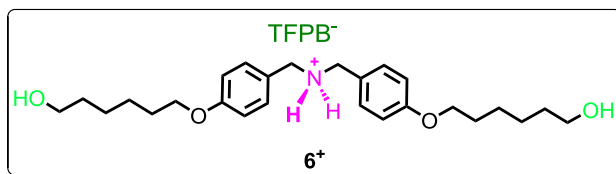


Il derivato **6.7** ottenuto (0.39 g, 0.91 mmol) è stato disciolto in MeOH (10 mL) a temperatura ambiente ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 0.12 mL) è stata lentamente aggiunta. La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15min. E' stata osservata la formazione di un precipitato bianco che è stato filtrato, lavato con MeOH (10 mL) e CH_3CN (10 mL), asciugato in vuoto per dare il derivato **6.8** come un solido bianco (0.38 g, 98%). **ESI⁺ MS**: $m/z = 431$ (MH^+); **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD , 298 K): δ

⁶⁵ Il derivato **6.3** è stato sintetizzato in accordo con i dati di letteratura: K. Gangadhara, K. Kishore *Macromolecules* **1995**, *28*, 806.

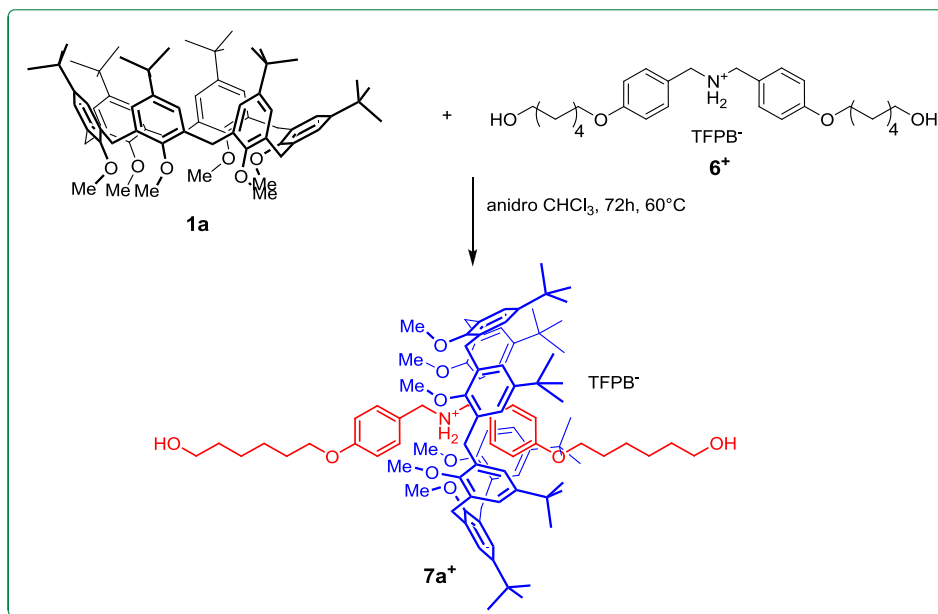
1.45-1.58 (sovrapposti, $-CH_2-$, 12H), 1.77 (*m*, $-CH_2-$, 4H), 3.55 (t, OCH_2 , $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.89 (s, NCH_2 , 4H), 3.96 (t, OCH_2 , $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, ArH , $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.24 (d, ArH , $J = 7.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz, 298 K): 26.7, 27.0, 30.4, 33.6, 52.8, 62.9, 68.9, 115.4, 130.9, 132.2, 159.8.

Derivato 6⁺



Il derivato 6.8 (0.38 g, 0.81 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro(4 mL), alla soluzione ottenuta è stata lentamente addizionata una soluzione di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (0.88 g, 1 mmol) in 5 mL di MeOH anidro. La miscela è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 12h. Successivamente, il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. Il solido marrone è stato trattato con acqua deionizzata, filtrato ed asciugato a pressione ridotta per 48h. Il derivato 6⁺ (solido marrone chiaro) è stato recuperato con una resa del 93% (0.80 g, 0.75 mmol). **ESI⁺ MS:** $m/z = 430$ (MH^+); **1H NMR** (250 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.31-1.49 (sovrapposti, $-CH_2-$, 12H), 1.51-1.70 (sovrapposti, $-CH_2-$, 4H), 3.46 (t, OCH_2 , $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.87 (t, OCH_2 , $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, NCH_2 , 4H), 6.89 (d, ArH , $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.24 (d, ArH , $J = 8.7$ Hz, 4H) 7.51-7.55 (sovrapposti, ArH^{TFPB} , 12H). **^{13}C NMR** (CD_3OD , 63 MHz, 298 K): 26.6, 28.9, 30.2, 33.4, 62.8, 68.9, 116.0, 118.4, 123.5, 124.2, 127.9, 130.1, 130.6, 132.3, 135.8, 161.4, 162.4, 163.2, 164.0.

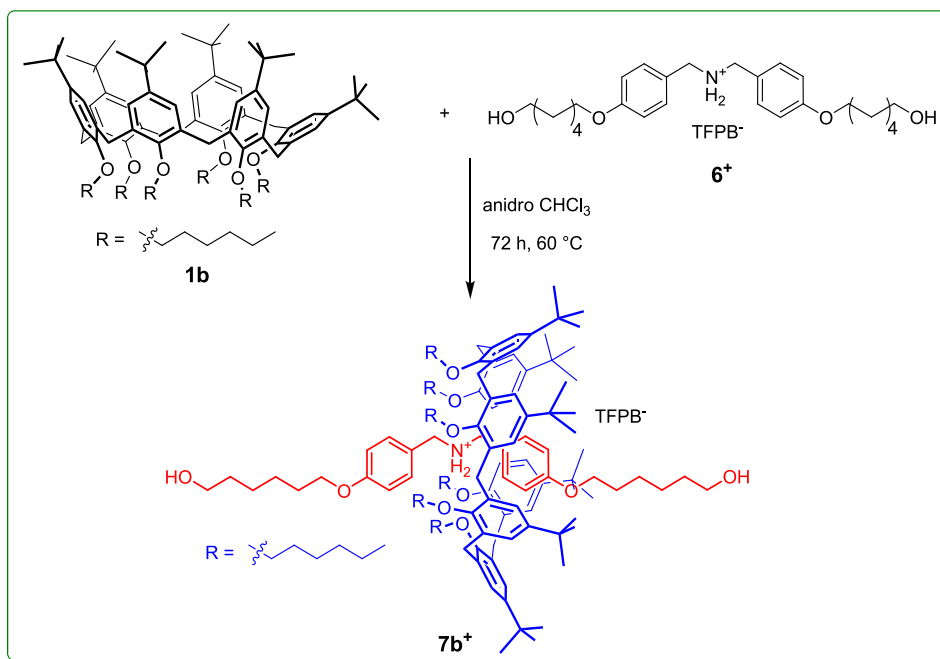
IV.7.6 Sintesi e caratterizzazione del [2]pseudorotassano $7a^+$.



L' esametossi-*p-terz*-butilcalix[6]arene Ia^{66} (0.10 g, 0.094 mmol) è stato disciolto in 8 mL in $CHCl_3$ anidro. In seguito una soluzione dell'asse 6^+ (0.12 g, 0.094 mmol) in $CHCl_3$ anidro (7mL) è stata addizionata e la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 72 h a $60^\circ C$. la reazione è stata monitorata mediante 1H NMR e la specie [2]pseudorotassanica $7a^+$ ottenuta utilizzata senza ulteriori purificazioni per la successiva reazione di *stopping*.

⁶⁶Il derivato Ia è stato sintetizzato in accordo con i dati di letteratura: S.-K. Chang, I. Cho *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1986**, 211.

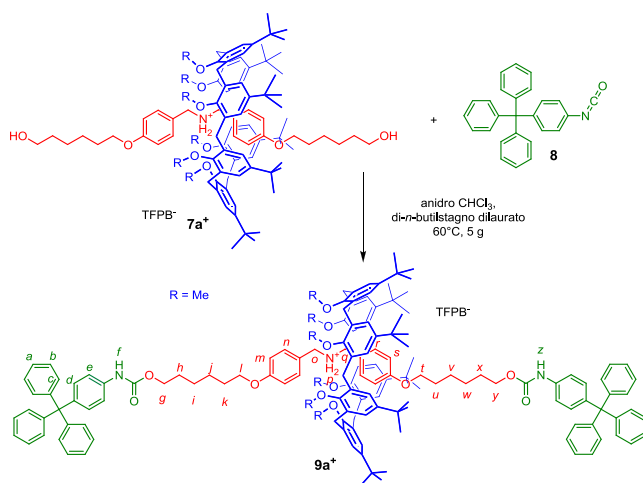
IV.7.7 Sintesi e caratterizzazione del [2]pseudorotassano $7b^+$.



L' esaesilossi-*p*-*terz*-butilcalix[6]arene $1b^{67}$ (0.10 g, 0.068 mmol) è stato disciolto in 6 mL in $CHCl_3$ anidro. In seguito una soluzione dell'asse 6^+ (0.07 g, 0.056 mmol) in $CHCl_3$ anidro (7mL) è stata addizionata e la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 72 h a $60^\circ C$. La reazione è stata monitorata mediante 1H NMR e la specie [2]pseudorotassanica $7b^+$ ottenuta utilizzata senza ulteriori purificazioni per la successiva reazione di *stoppering*.

⁶⁷ Il derivato $1a$ è stato sintetizzato in accordo con i dati di letteratura: C. Gaeta, F. Troisi, P. Neri *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2092.

IV.7.8 Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano 9a⁺.



Il di-*n*-butilstagno dilaurato (3 gocce) è stato addizionato alla soluzione cloroformica del [2]pseudorotassano 7a⁺ a 60 °C, successivamente è stato addizionato il 4-tritilfenilisocianato 8 (0.14 g, 0.380 mmol). La reazione è lasciata sotto agitazione a 60 °C per 5 giorni. Il solvente di reazione è stato allontanato a pressione ridotta ed il solido ottenuto purificato mediante colonna cromatografica (SiO₂; CH₂Cl₂) per dare il [2]rotassano 9a⁺ come un solido bianco (0.042 g, 24%). **ESI⁺ MS**: $m/z = 2210$ (M⁺); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.11 [s, (CH₃)₃C-, 54H], 1.25 [m, (CH₂)_v, 4H], 1.30 [m, (CH₂)_w, 4H], 1.44 [broad, (CH₂)_q, 2H], 1.46 [m, (CH₂)_u, 2H], 1.47 [m, (CH₂)_i, 2H], 1.53 [m, (OCH₂)_j, 2H], 1.61 [m, (OCH₂)_s, 2H], 1.70 [m, (OCH₂)_h, 2H], 1.82 [m, (OCH₂)_k, 2H], 3.32 [t, (OCH₂)_t, 2H, $J = 8.0$ Hz], 3.45 and 4.39 (AX, ArCH₂Ar, 12H, $J = 12.0$ Hz), 3.75 [s, OCH₃, 18H], 3.92 [broad, (CH₂)_o, 2H], 4.01 [t, (OCH₂)_l, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.11 [t, (OCH₂)_r, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.16 [t, (OCH₂)_g, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.51 (d, ArH_n, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.07 (d, ArH_s, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.11 (broad, NH₂⁺, 2H), 6.51 (s, -NHCOO-, 1H), 6.53 (s, -NHCOO-, 1H), 7.14-7.30 (sovrapposti, ArH_{calix} + ArH_{a-c} + ArH_m, 52H), 7.50 (s, ArH_{TFPB}, 4H), 7.71 (t, ArH_{TFPB}, 8H, $J = 4.0$ Hz), 7.83 (d, ArH_b, 2H, $J = 8.0$ Hz); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 14.3, 19.6, 22.6, 22.8, 25.6, 25.7, 25.9, 28.4, 28.9, 29.0, 29.2, 29.9, 31.5, 34.4, 52.2, 53.3, 53.6, 58.1, 62.0, 64.7, 65.3, 68.2, 68.4, 114.1, 115.6, 117.6, 117.8, 118.8, 120.7, 123.4, 123.6, 126.1, 126.5, 127.5, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.2, 129.5, 130.0, 131.3, 132.0, 132.5, 135.0, 135.8, 142.2, 147.0, 147.3, 152.9, 153.9, 158.5, 161.0, 161.2, 161.7, 162.2, 162.6.

Spettro ESI(+)⁺ MS del [2]rotassano **9a**⁺.

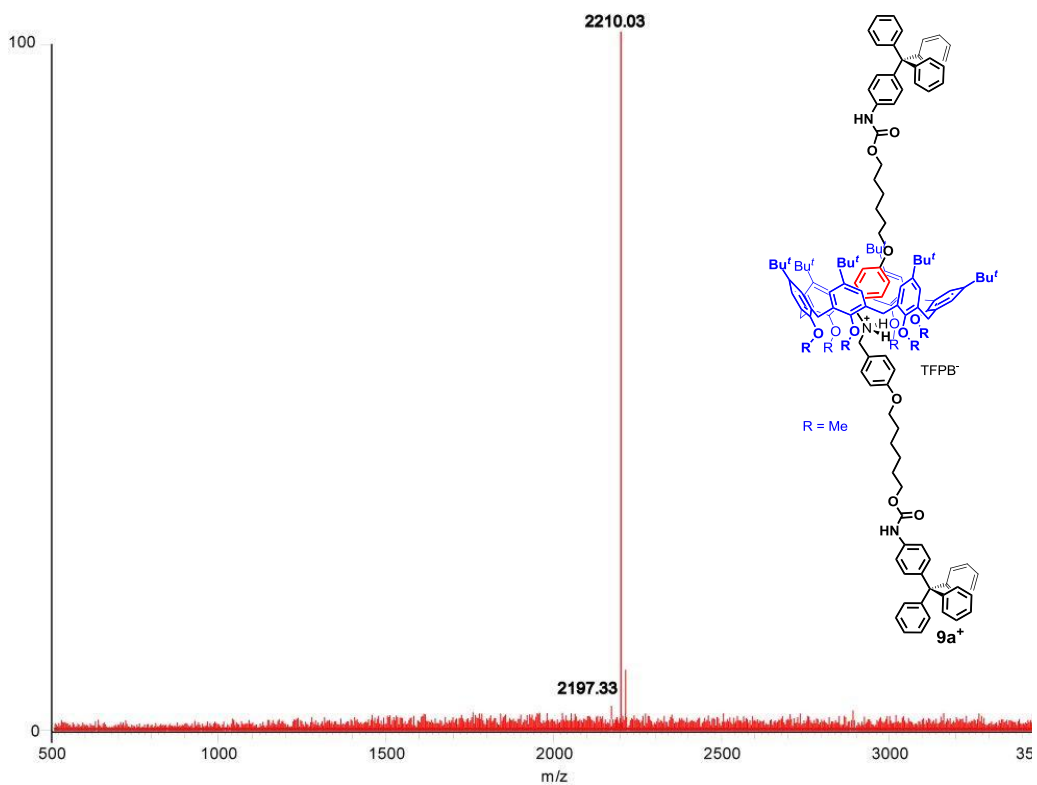


Figura 52. Spettro ESI⁺ MS del [2]rotassano **9a**⁺ (M⁺ a m/z 2210.03).

Spettro 2D COSY del [2]rotassano 9a⁺.

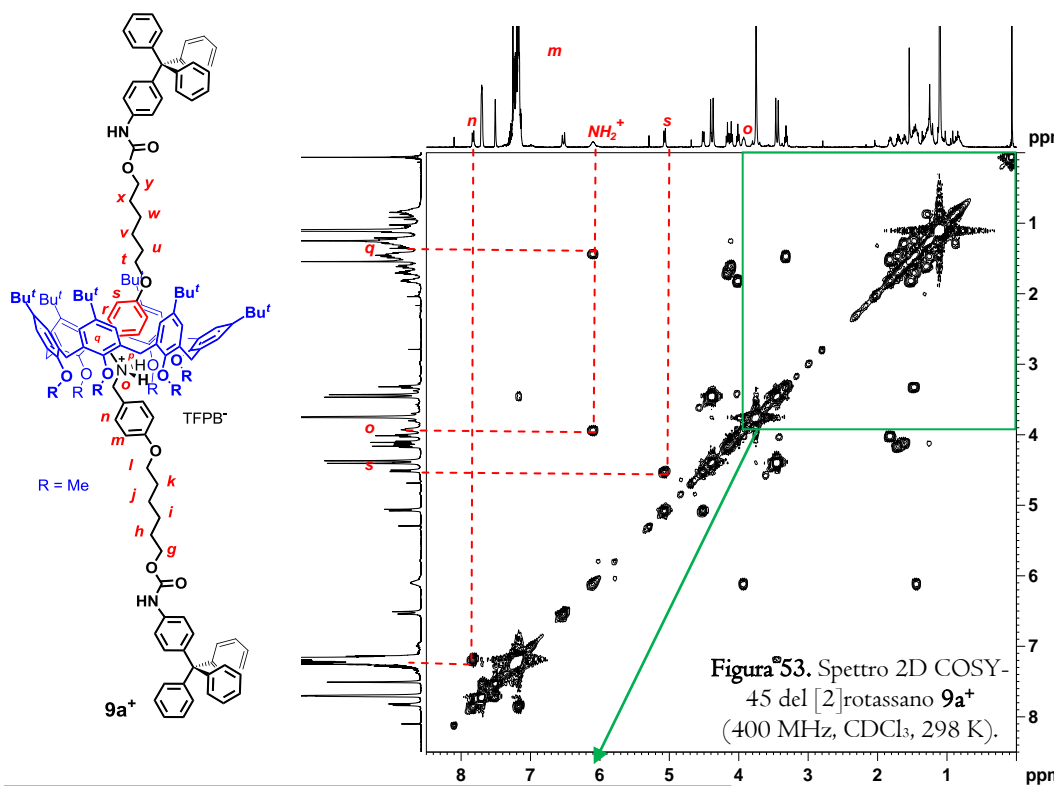


Figura 53. Spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 9a⁺ (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

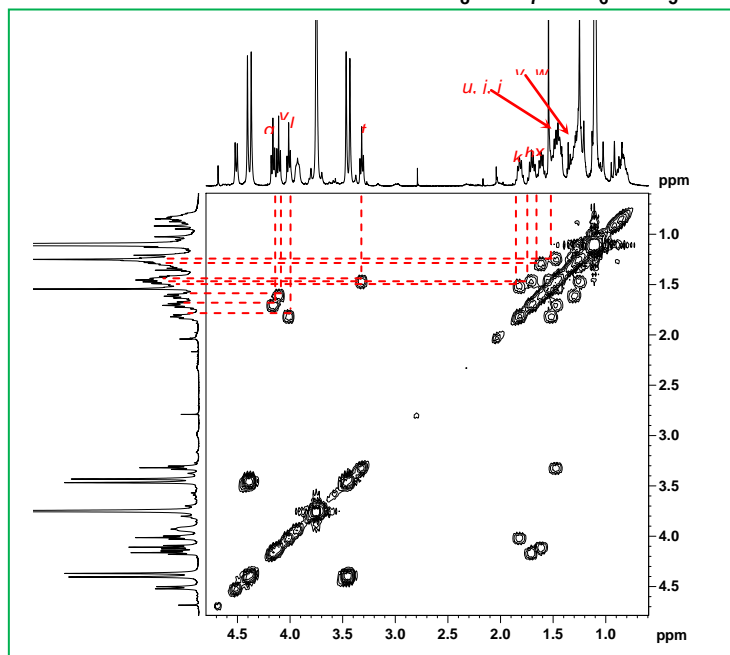


Figura 54. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano 9a⁺ (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 9a⁺.

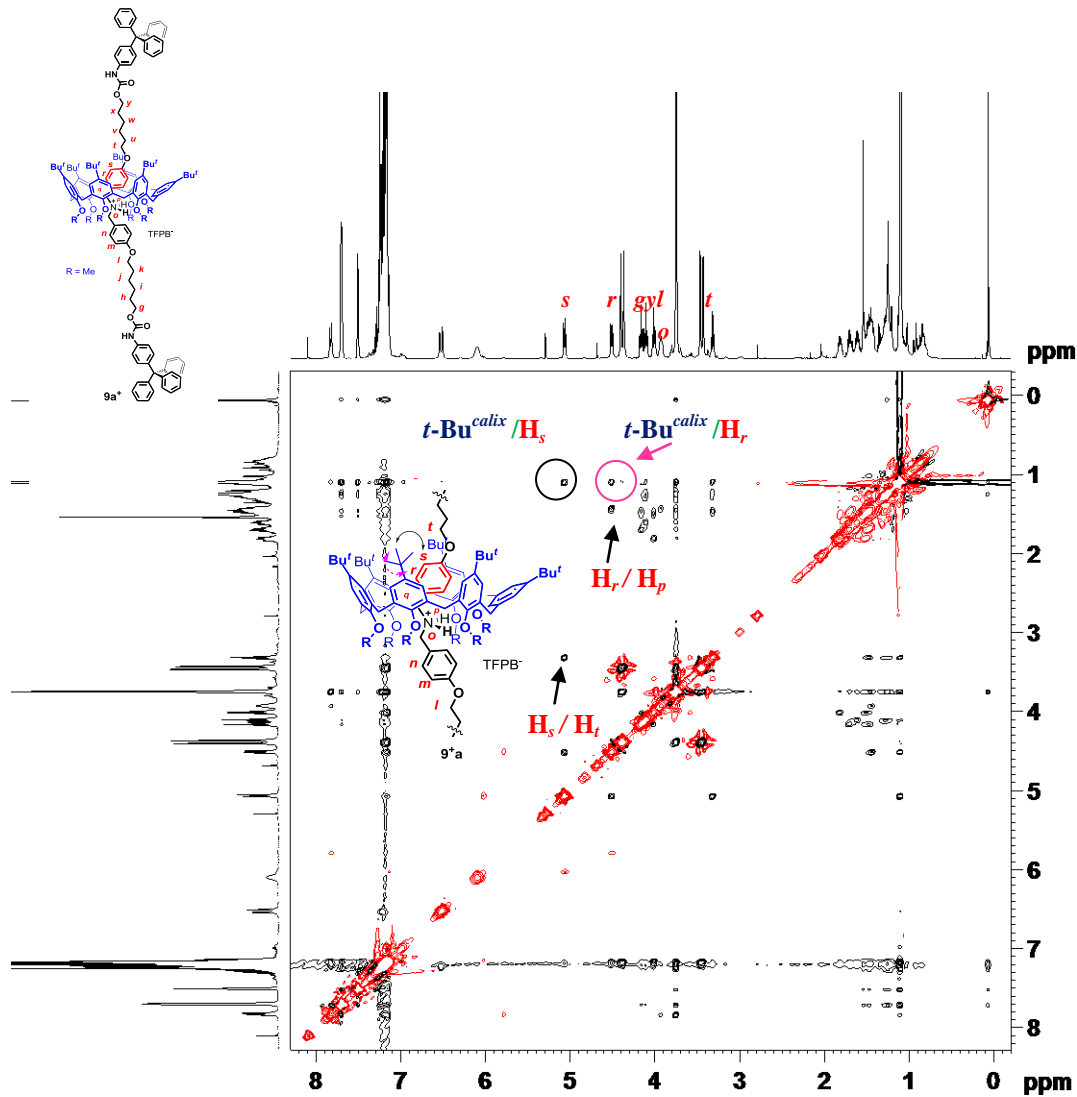
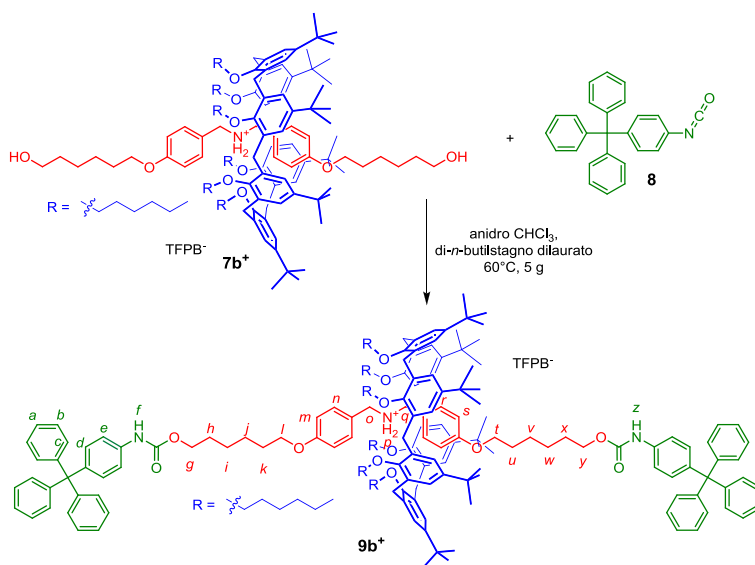


Figura 55. Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 9a⁺
(400 MHz, CDCl₃, 298 K).

IV.7.9 Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano **9b⁺**.



Il di-*n*-butilstagno dilaurato (3 gocce) è stato aggiunto alla soluzione cloroformica del [2]pseudorotassano **7b⁺** a 60 °C, successivamente è stato aggiunto il 4-tritilfenilisocianato **8** (0.097 g, 0.27 mmol). La reazione è lasciata sotto agitazione a 60 °C per 5 giorni. Il solvente di reazione è stato allontanato a pressione ridotta ed il solido ottenuto purificato mediante colonna cromatografica (SiO₂; CH₂Cl₂) per dare il [2]rotassano **9b⁺** come un solido bianco (0.047 g, 32%). **ESI⁺ MS**: $m/z = 2630$ (M⁺); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 0.90 (t, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O-, 18H, $J = 8.0$ Hz), 1.10 [s, (CH₃)₃C-, 54H], 1.22 [m, (CH₂)_v, 2H], 1.27 [m, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O, 36H], 1.29 [broad, (NCH₂)_q, 2H], 1.41 [m, (CH₂)_u, 2H], 1.47 [m, (CH₂)_w, 2H], 1.50 [m, (CH₂)_i, 2H], 1.52 [m, (CH₂)_j, 2H], 1.59 [m, (CH₂)_s, 2H], 1.73 [m, (CH₂)_h, 2H], 1.89 [m, (CH₂)_k, 2H], 1.89 [m, (CH₂)_l, 2H], 1.68-1.74 (m, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O-, 12H), 3.29 [t, (OCH₂)_t, 2H, $J = 8.0$ Hz], 3.42 and 4.53 (AX, ArCH₂Ar, 12H, $J = 12.0$ Hz), 3.78 [t, CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O-, 12H, $J = 8.0$ Hz], 3.83 [broad, (NCH₂)_o, 2H], 4.00 [t, (OCH₂)_i, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.10 [t, (OCH₂)_r, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.18 [t, (OCH₂)_g, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.39 (d, ArH_n, 2H, $J = 8.0$ Hz), 4.88 (d, ArH_s, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.97 (broad, NH⁺, 2H), 6.50 (s, -NHCOO-, 1H), 6.53 (s, -NHCOO-, 1H), 7.08 (d, ArH_m, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.15-7.25 (sovrapposti, ArH_{calix}, ArH_{a-c}, 50H), 7.52 (s, ArH_{TFPB}, 4H), 7.71 (t, ArH_{TFPB}, 8H, $J = 4.0$ Hz), 7.85 (d, ArH_n, 2H, $J = 8.0$ Hz); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 11.2, 14.2, 19.9, 23.0, 23.2, 23.6, 23.9, 24.7, 25.6, 25.7, 25.9, 26.1, 26.6, 26.9, 27.3, 27.6, 28.4, 28.8, 29.0, 29.1, 29.6, 29.9, 30.2, 30.5, 31.5, 32.2, 32.4, 33.0, 33.6, 34.4, 38.9, 51.9, 52.7, 64.7, 65.2, 68.4, 76.0, 114.6, 114.7, 117.6, 117.8, 120.7, 123.4, 124.3, 125.2, 126.1, 126.6, 127.4,

127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.0, 129.2, 129.5, 129.9, 130.5, 131.1, 131.3, 131.6, 132.0, 132.5, 132.6, 135.0, 135.4, 135.8, 142.2, 146.8, 147.0, 152.3, 153.8, 158.6, 160.9, 161.2, 161.7, 162.2, 162.6, 168.0.

Spettro ESI(+) MS del [2]rotassano **9b⁺**.

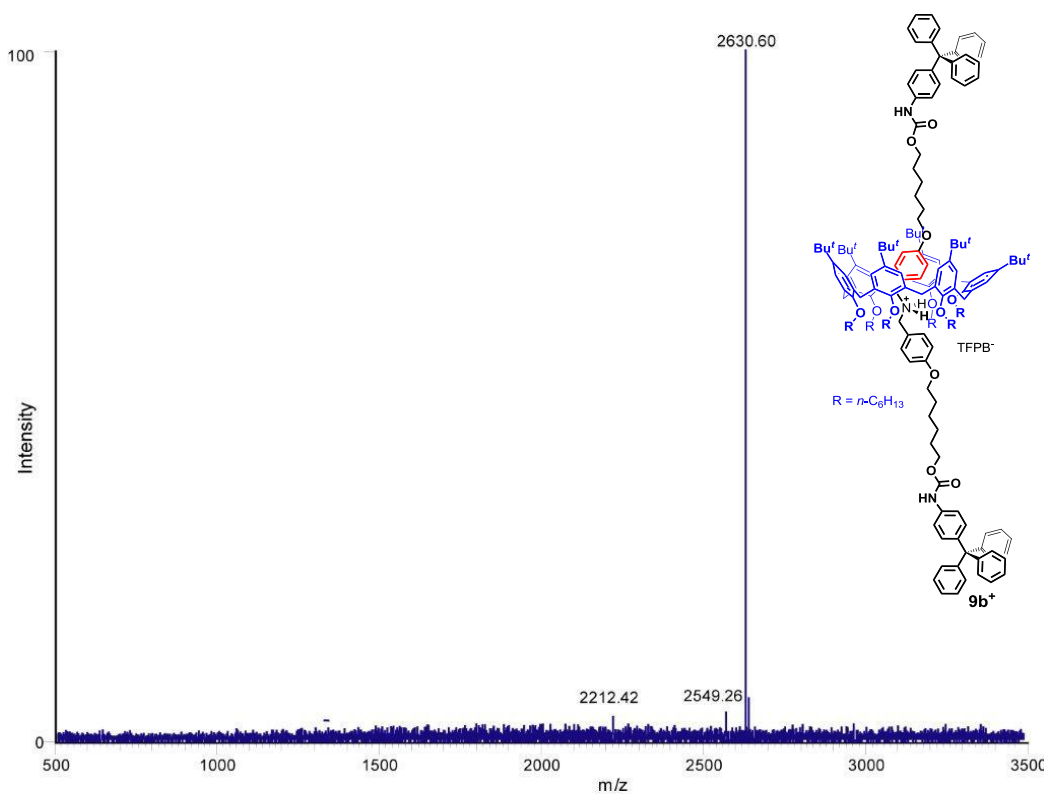


Figura 56. Spettro ESI⁺ MS del [2]rotassano **9b⁺** (M⁺ a m/z 2630.60).

Spettro 2D COSY del [2]rotassano **9b⁺**.

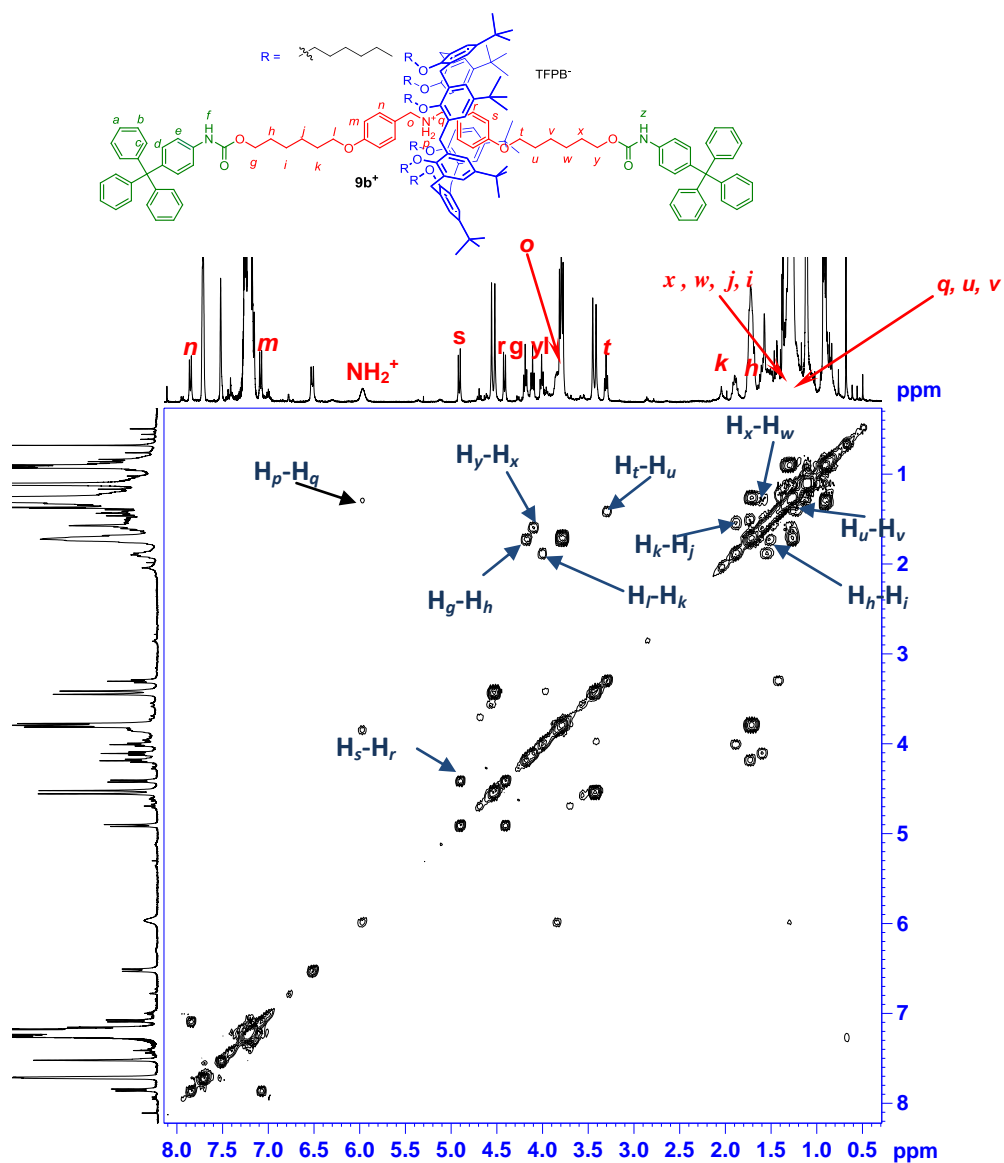


Figura 57. Spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano **9b⁺** (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 9b⁺.

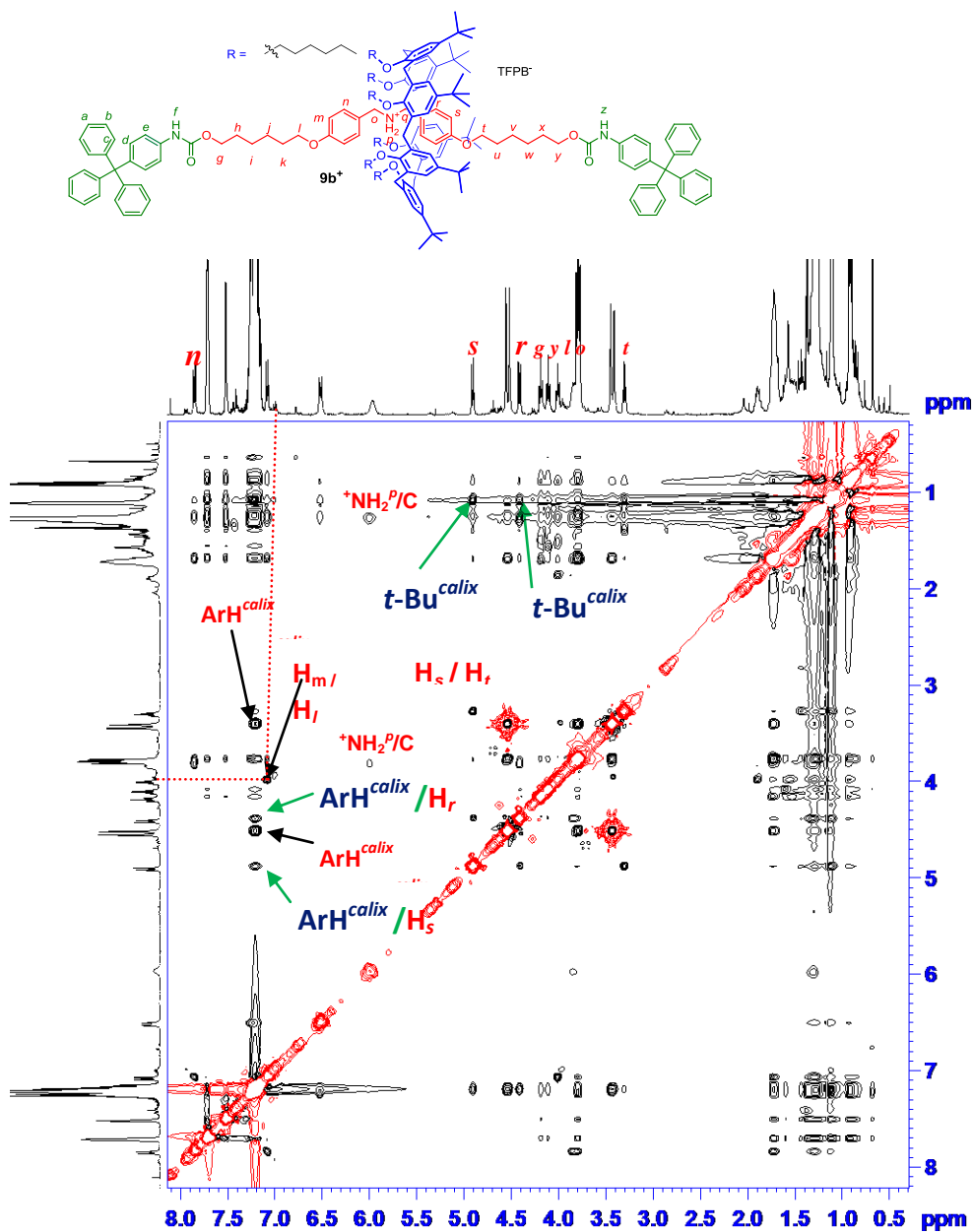
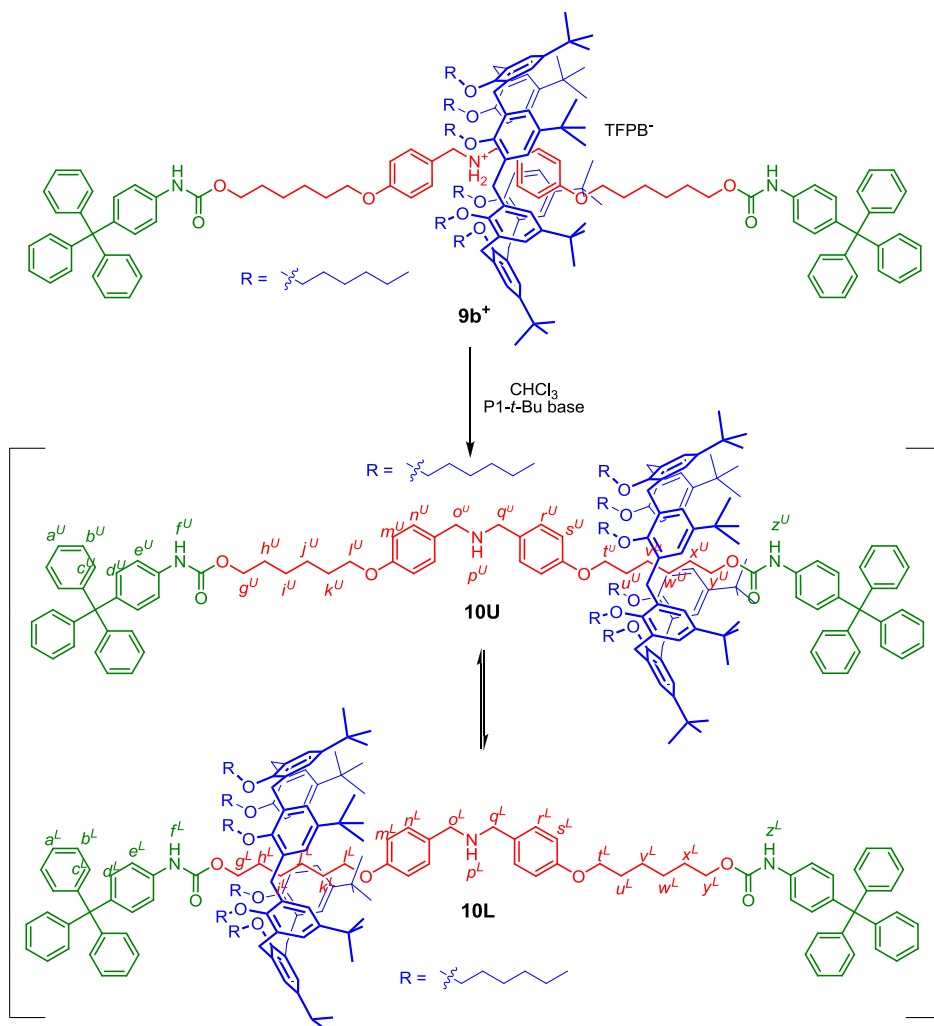


Figura 58. Spettro 2D ROESY del [2]rotassano 9b⁺ (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

IV.7.10 Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano neutro **10**.



Ad una soluzione del [2]rotassano **9b⁺** (0.012 g, 3.4×10^{-3} mmol) in CDCl_3 (2 mL) è stata addizionata la base $\text{P1-}t\text{-Bu}$ (0.22 M soluzione in CDCl_3 , 1.9 μL , 8.5×10^{-3} mmol). La miscela è posta sotto agitazione per 15 minuti, in tal modo è stato ottenuto il sistema rotassanico neutro **10**. Lo spettro $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) condotto a 253 K di **10** ha rilevato la presenza di due isomeri traslazionali **10L** e **10U** in un rapporto 6:4 ratio.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 253 K): δ -1.36 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{vU}$, 2H], -1.35 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{wU}$, 2H], -1.20 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{jL}$, 2H], -1.11 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{tL}$, 2H], -1.06 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{xU}$, 2H], -0.54 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{zL}$, 2H], -0.52 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{hL}$, 2H], 0.77-0.92 [br s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, 18H], 0.96 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{uU}$, 2H], 0.93-1.29 [overlapped, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, 90H], 1.27 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{wL}$, 2H], 1.47 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{vL}$, 2H], 1.59 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{xL}$, 2H], 1.68 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{uL}$, 2H], 1.99 [*broad*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, 12H], 2.02 [*broad*, $(\text{CH}_2)^{yU}$, 2H], 2.38 [br t, $(\text{OCH}_2)^{jL}$, 2H], 2.58 [m, $\text{N}(\text{Me})_2^{PI}$, 12H], 3.34 and 4.63 (AX, ArCH_2Ar , 12H, $J = 16$ Hz), 3.43 [br t, $(\text{OCH}_2)^{zL}$, 2H], 3.74 [m, $(\text{OCH}_2)^{tU}$, 2H], 3.83 [m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -, 12H], 3.94 [m, $(\text{OCH}_2)^{iL}$, 2H], 3.94 [*broad*, $(\text{OCH}_2)^{jU}$, 2H] $^\circ$, 4.14 [br t, $(\text{OCH}_2)^{vL}$, 2H], 4.14 [br t, $(\text{OCH}_2)^{gU}$, 2H] $^\circ$, 6.32 (d, ArH_m , 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.85 (d, ArH_s , 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.03-7.52 (overlapped, ArH_{calix} , ArH_{a-c} + ArH_n + ArH_r), 7.53 (s, ArH^{TFPB} , 4H), 7.68 (s, ArH^{TFPB} , 12H).

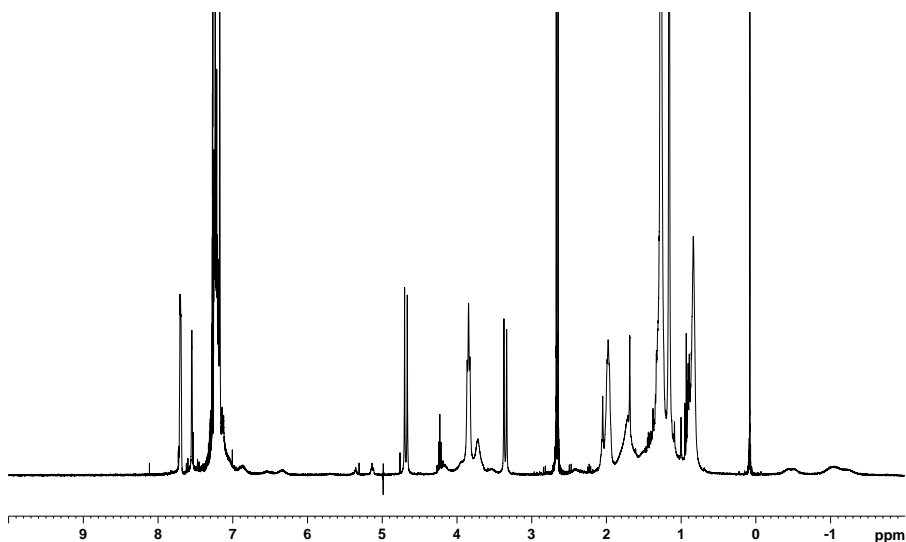


Figura 59. Spettro ^1H NMR del [2]rotassano **10** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

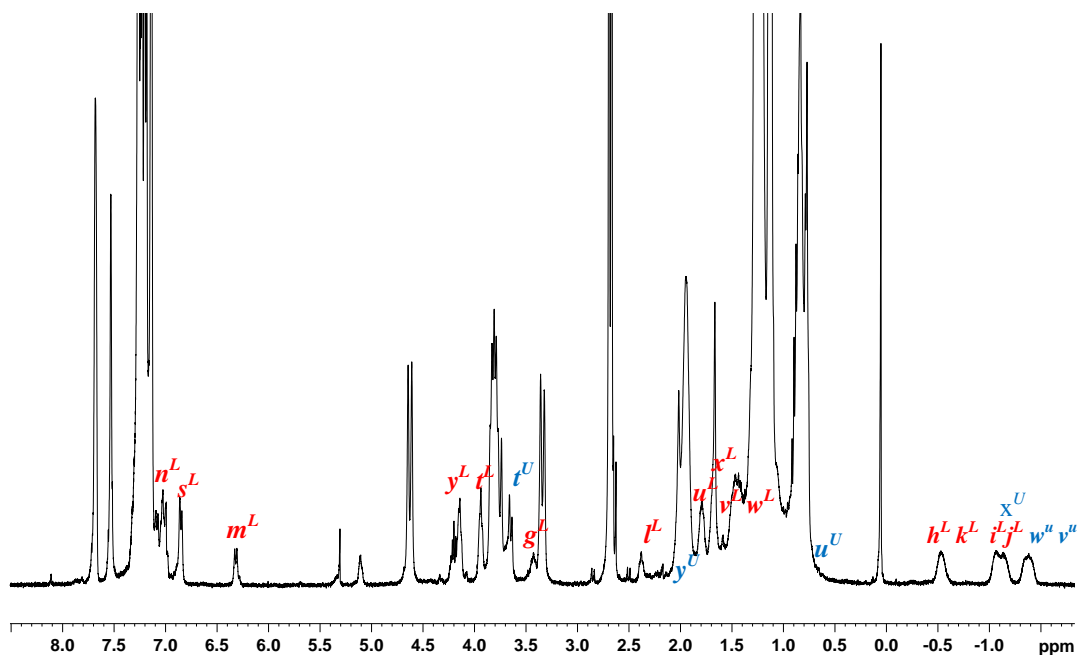


Figura 60. Spettro ^1H NMR del [2]rotassano **10** (400 MHz, CDCl_3 , 253 K).

Spettro 2D COSY del [2]rotassano neutro **10**.

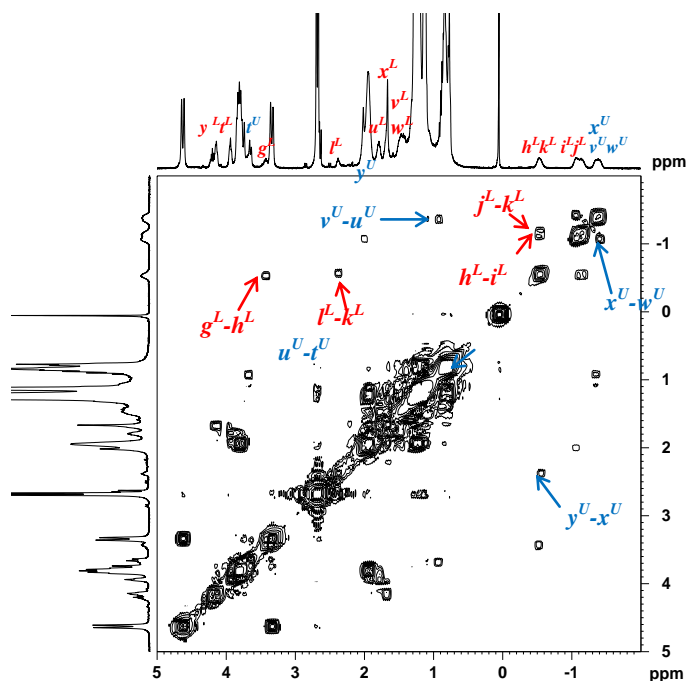


Figura 61. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano **10** (400 MHz, CDCl_3 , 263 K).

Spettro 2D EXSY/ROESY del [2]rotassano neutro **10**.

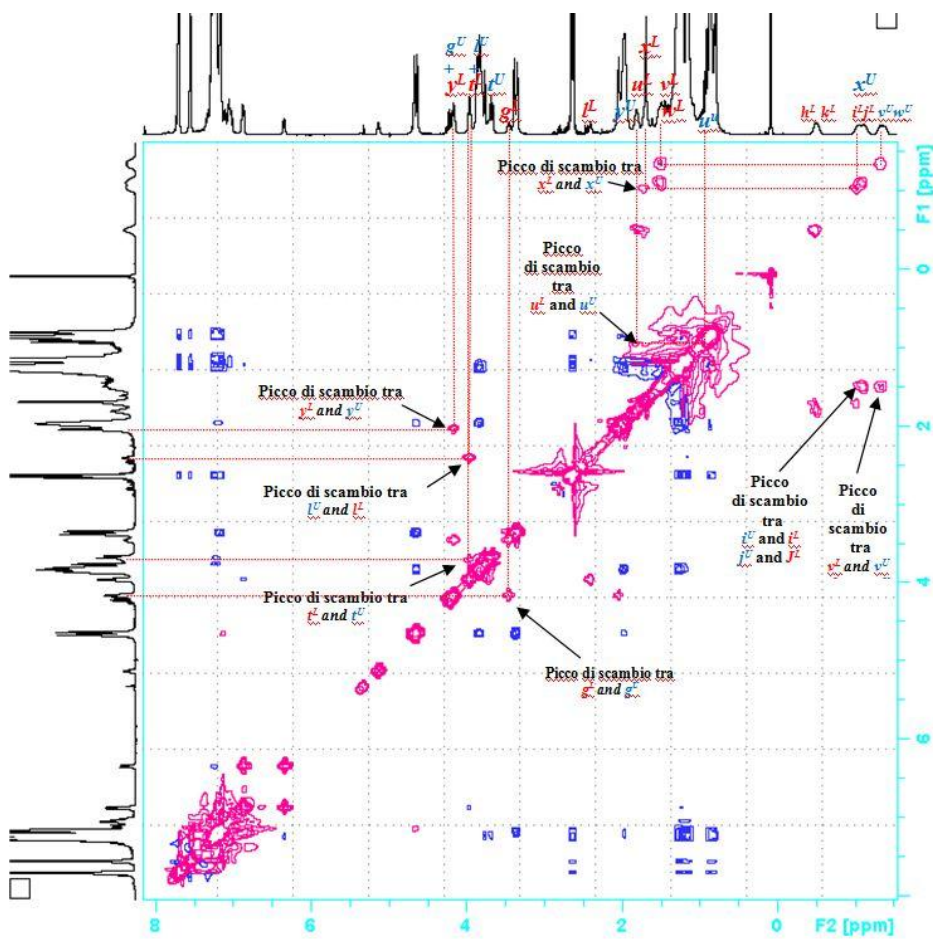
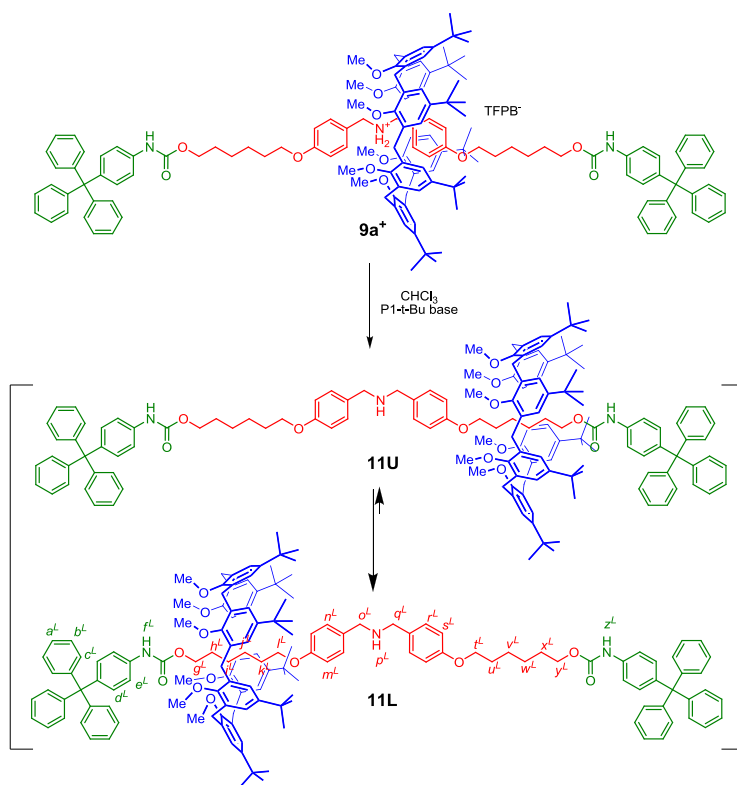


Figura 62. Spettro 2D EXSY-ROESY del [2]rotassano **10** (400 MHz, CDCl₃, 263 K). I picchi di scambio sono mostrati in magenta mentre i cross-peaks ROESY sono in azzurro.

IV.7.II Sintesi e caratterizzazione del [2]rotassano neutro II.



Ad una soluzione del [2]rotassano **9a⁺** (0.010 g, 3.2×10^{-3} mmol) in CDCl_3 (1 mL) è stata addizionata la base PI-*t*-Bu (0.22 M soluzione in CDCl_3 , 1.8 μL , 8.1×10^{-3} mmol). La miscela è posta sotto agitazione per 15 minuti, in tal modo è stato ottenuto il sistema rotassanico neutro **II**. Lo spettro $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) condotto a 253 K di **II** ha rilevato la presenza preferenziale della specie **11L**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 253 K): δ -1.17 [*broad*, $(\text{CH}_2)_t^t$, 2H], -1.08 [*broad*, $(\text{CH}_2)_{h^t}$, 2H], -0.94 [*broad*, $(\text{CH}_2)_t^t$, 2H], -0.28 [*broad*, $(\text{CH}_2)_k^t$, 2H], 1.17 [s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, 54H], 1.48 [m, $(\text{CH}_2)_w^t$, 2H], 1.49 [m, $(\text{CH}_2)_l^t$, 2H], 1.68 [m, $(\text{CH}_2)_x^t$, 2H], 1.80 [m, $(\text{CH}_2)_u^t$, 2H], 2.64 [m, $(\text{CH}_2)_t^t$, 2H], 3.15 [*broad*, $(\text{OCH}_2)_g^t$, 2H], 3.40 and 4.51 (AX, ArCH_2Ar , 12H, $J = 12.0$ Hz), 3.66 and 3.70 [m, $(\text{NCH}_2)_o$ and $(\text{NCH}_2)_q$, 4H], 3.87 [s, OCH_3 , 18H], 3.95 [br t, $(\text{OCH}_2)_t^t$, 2H, $J = 8.0$ Hz], 4.15 [t, $(\text{OCH}_2)_i^t$, 2H, $J = 8.0$ Hz], 6.45 [*broad*, ArH_m , 2H], 6.87 (d, ArH_s , 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (d, ArH_n , 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.34 (sovrapposti, $\text{ArH}_{calix} + \text{ArH}_{a-e} + \text{ArH}_r$, 52H), 7.54 (s, ArH_{TFPB} , 4H), 7.69 [*broad*, ArH_{TFPB} , 8H].

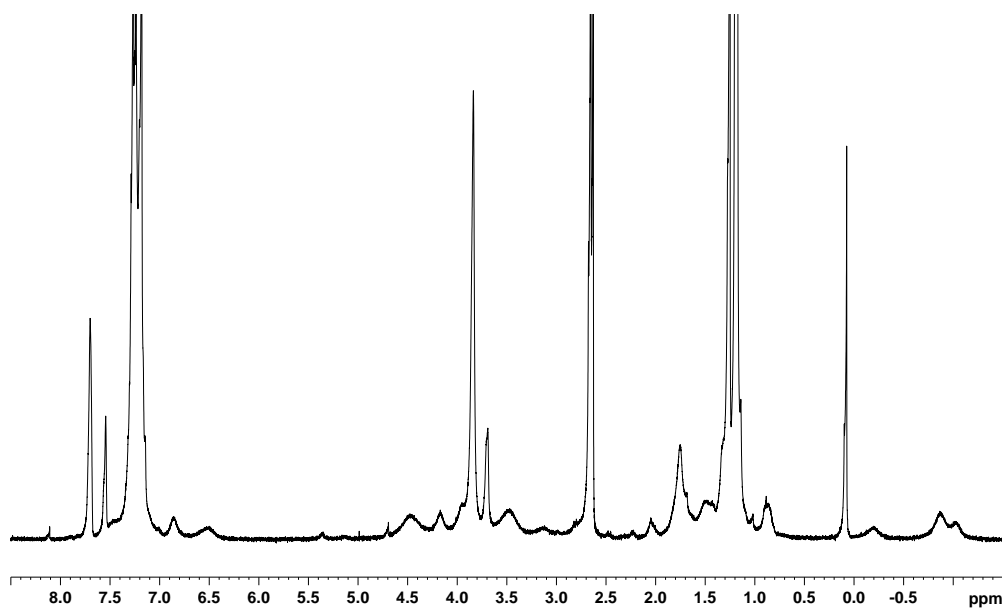


Figura 63. Spettro ¹H NMR del [2]rotassano II (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

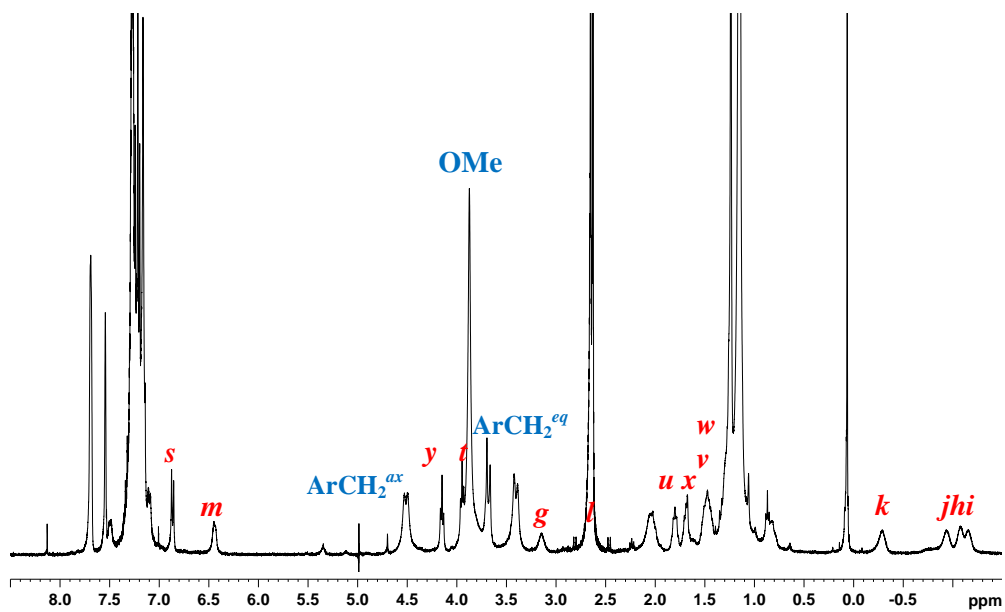


Figura 64. Spettro ¹H NMR del [2]rotassano II (400 MHz, CDCl₃, 253 K).

Spettro 2D COSY del [2]rotassano neutro II.

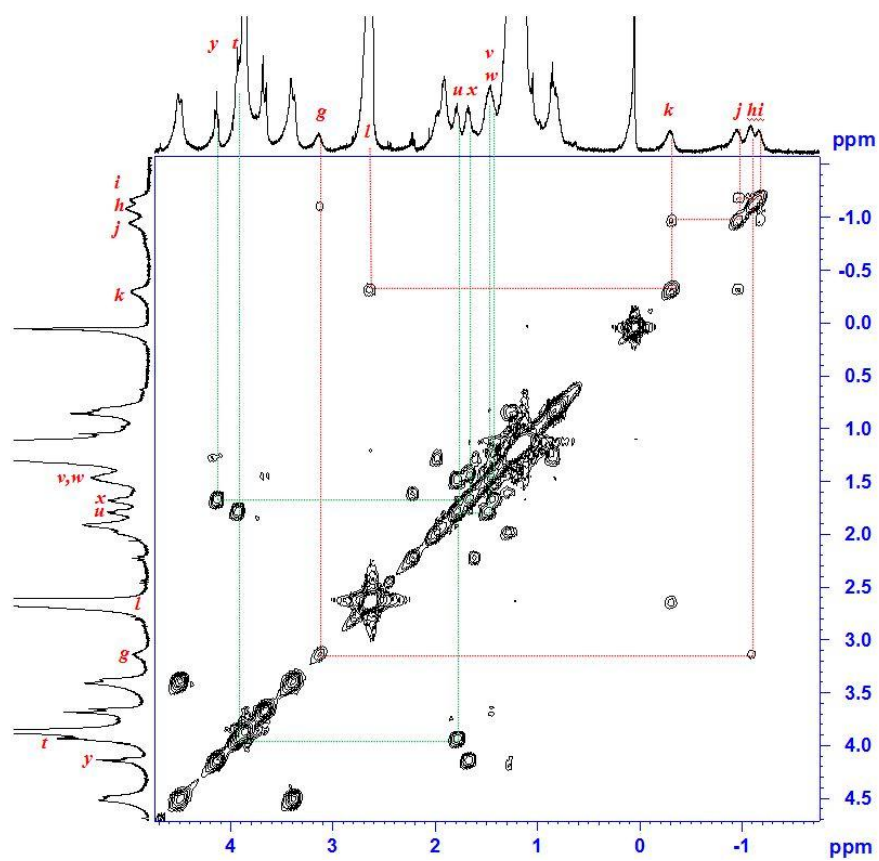


Figura 65. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [2]rotassano II (400 MHz, CDCl₃, 263 K).

Spettro 2D EXSY/ROESY del [2]rotassano neutro II.

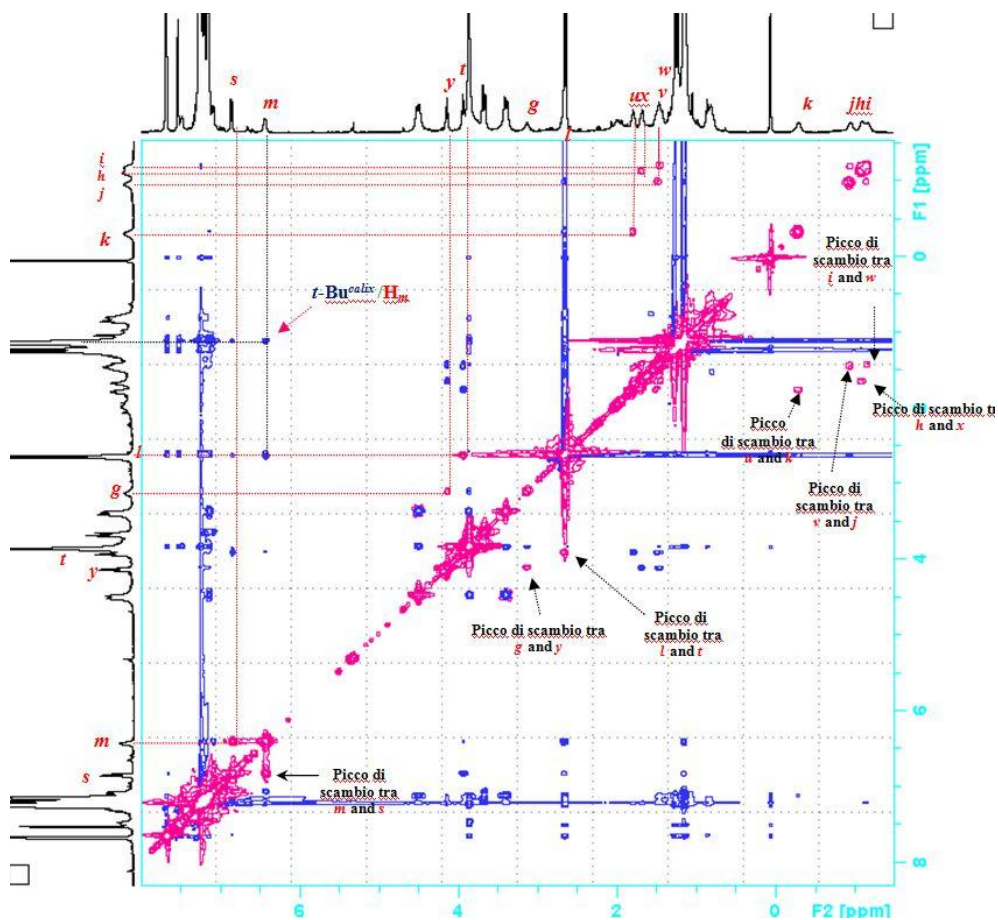
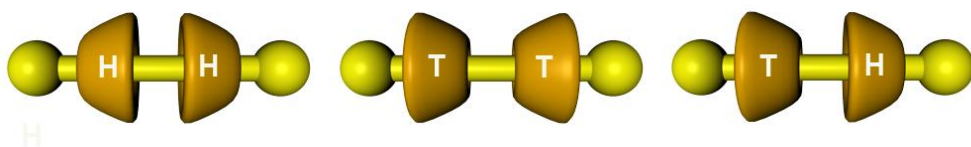


Figura 66. Spettro 2D EXSY-ROESY del [2]rotassano II (400 MHz, CDCl₃, 263 K). I picchi di scambio sono mostrati in magenta mentre i cross-peaks ROESY sono in azzurro.

CAPITOLO V

STEREOISOMERISMO SEQUENZIALE IN SISTEMI [3]PSEUDOROTASSANICI CALIXARENICI.



V.I Introduzione

L' isomerismo sequenziale è quel tipo di isomeria in cui due o più specie differiscono per la diversa sequenza con la quale sono disposte tra loro le unità fondamentali che compongono il sistema. La maggior parte dei sistemi supramolecolari trae ispirazione da quelli naturali,⁶⁸ nel caso specifico, l'isomeria sequenziale viene di fatto utilizzata in natura per depositare e leggere le informazioni genetiche nel caso del DNA, dove le possibili combinazioni (e quindi sequenze) di soli quattro nucleotidi codificano tutte le informazioni che sono alla base dell'intero genoma umano (Figura 67).

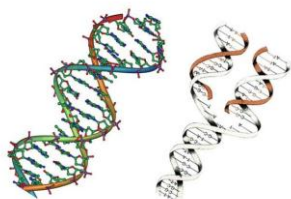


Figura 67. Isomerismo sequenziale nel DNA

Sono studiati in letteratura pochissimi esempi di “isomerismo di sequenza” (o isomerismo sequenziale) per i sistemi supramolecolari quali pseudorotassani e rotassani. In particolare di recente Leigh⁶⁹ e collaboratori hanno riportato il primo esempio di isomeria sequenziale per sistemi [n]rotassanici in cui sono presenti due differenti tipi di macrocicli disposti con un differente ordine lungo il sistema lineare. Prerogativa essenziale per avere isomeria sequenziale in sistemi di questo genere è che le diverse unità cicliche non possano interscambiarsi di posizione tra loro. Nel caso, invece, di rotassani con assi simmetrici, affinché ci sia isomeria di sequenza sono necessari tre macrocicli di due tipi differenti (Figura 68). Nel caso invece in cui gli assi siano asimmetrici, dotati cioè di direzionalità, sono necessari solo due macrocicli di natura diversa (Figura 69).

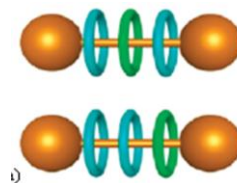


Figura 68. Isomeri sequenziali con asse simmetrico

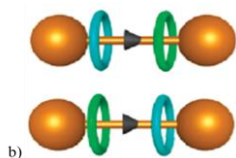


Figura 69. Isomeri sequenziali con asse asimmetrico

Controllare la sequenza con la quale si dispongono i macrocicli in sistemi interbloccati è un requisito fondamentale se si vuole pensare di sviluppare sistemi informativi basati sull'isomeria sequenziale. Potrebbe essere molto interessante, quindi creare dei sistemi artificiali in grado di mostrare questo tipo di isomeria sequenziale, ma ancora più interessante sarebbe riuscire a controllare perfettamente l'ordine di “infilamento” e

⁶⁸ J. W. Steed, L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley 2000.

⁶⁹ A. L. Fuller, D. A. Leigh, P. J. Lusby, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4954.

quindi la sequenza dei macrocicli lungo un asse in modo da poter scrivere lungo lo stesso informazioni artificiali che potrebbero essere lette “chimicamente”.

I macrocicli calixarenici sono ottimi candidati per ottenere isomeri sequenziali. Infatti, nella loro struttura tridimensionale presentano un bordo superiore diverso da quello inferiore, per cui, come mostrato in **Figura 70**, possono presentare isomeria di sequenza quando vengono impilati lungo un asse a formare [3-4]pseudorotassanici. In particolare, potremmo

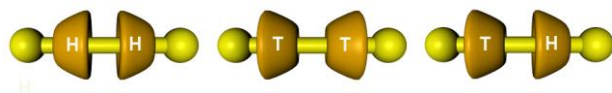


Figura 70. Possibili stereoaddoti [3]pseudorotassanici basati su macrocicli calixarenici. Il cartoon arancione è una schematizzazione del macrociclo calixarenico.

definire questa nuovissima forma di isomeria come “stereoisomeria sequenziale” poiché nasce dalla differente orientazione spaziale nella sequenza dei calixareni lungo l’asse. Questo tipo di isomerismo è senza precedenti in letteratura: non a caso può essere ottenuto solo con macrocicli che come i calixareni presentano due bordi differenti dal punto di vista strutturale. Nella parte introduttiva di questo elaborato è stato descritto lo studio del “*threading* direzionale”⁷⁰ di cationi alchilbenzilammonio attraverso la cavità di derivati calix[6]arenici, evidenziando la possibilità di controllare la direzionalità del *threading* e, quindi la stereochimica di formazione di sistemi [2]pseudorotassanici calixarenici. Infatti, tra i due possibili stereoaddoti ottenibili è possibile osservare una netta preferenza verso l’addotto alchilendo, che reca la catena alchilica all’interno della cavità del macrociclo. È stato visto che, la stereoselezione supera il 95% con gruppi alchilici corti come il butile. A partire da questi risultati, nello studio successivamente riportato è stata valutata la possibilità di estendere lo studio a derivati dicationici portante una differente sequenza dell’unità di controllo alchilbenzilica con con lo scopo di vagliare la possibilità di ottenere i primi esempi di sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici e di controllare in quest’ultimi la stereosequenza di infilamento lungo il sistema lineare. Nello specifico, considerando un sistema lineare bisammonico simmetrico il suo *threading* attraverso macrocicli calixarenici può dar luogo, in linea teorica, alla formazione di tre differenti specie [3]pseudorotassaniche

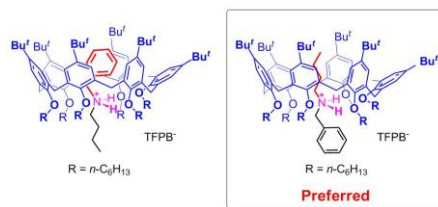


Figura 71. Stereoisomeri [2]pseudorotassanici calixarenici

⁷⁰ C. Gaeta, F. Troisi, P. Neri, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2095.

diastereomeriche; che abbiamo definito: coda-coda, testa-testa e testa-coda (Figura 71), considerando l'orientazione reciproca di un calixarene rispetto all'altro.

A partire da questa considerazione, sono stati progettati (Figura 72) cinque differenti derivati dicationici recanti una differente sequenza dell'unità di controllo alchilbenzilica, in particolare il derivato **12a**, recante due unità benziliche all'estremità e la porzione alchilica interna rispetto ai due siti ammoniaci, il derivato **12b** che presenta le porzioni alchiliche esterne e le unità benziliche interne ai siti ammoniaci, la specie asimmetrica **12c** presenta, invece un'unità alchilica ed una benzilica esterna ed infine i derivati **12d** e **12e** che presentano rispettivamente due unità dibenzilammoniche e due unità dialchilammoniche.

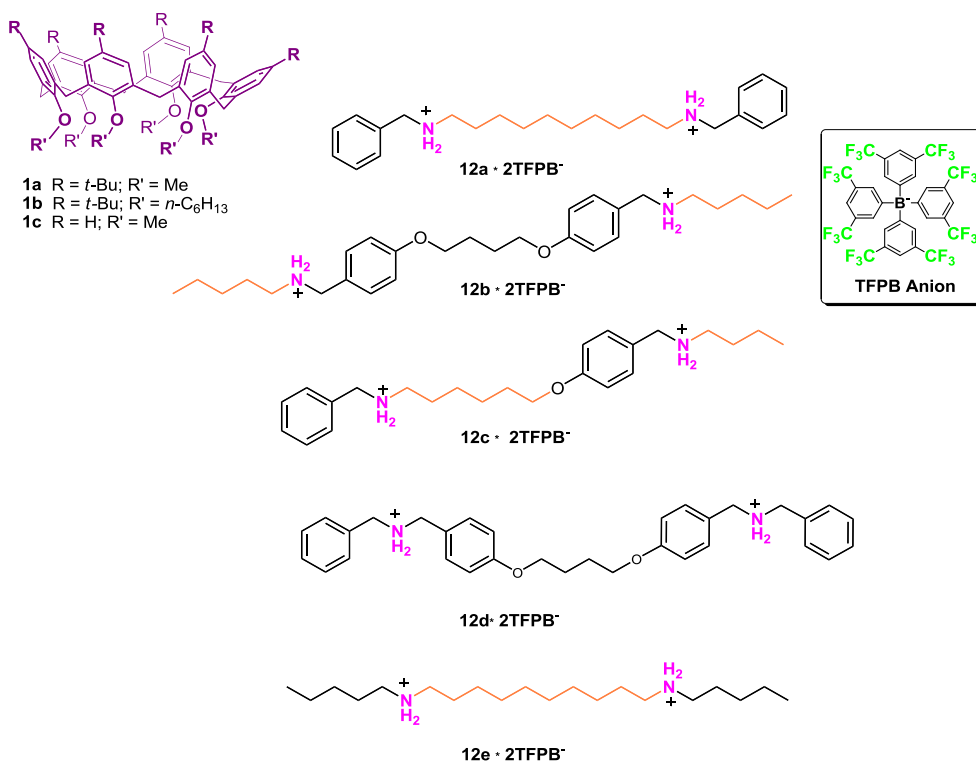


Figura 72 Derivati bisammonici programmati per lo studio del *threading* direzionale in sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici.

In questo caso ci si attende che se la direzionalità nel *threading* venisse mantenuta per i sistemi diammonici allora potrebbero venirsi a formare specificamente solo [3]pseudorotassani a stereochimica ben definita. In particolare, in Figura 73, sono riportati i diversi stereoaddotti che in linea teorica sarebbe possibile osservare.

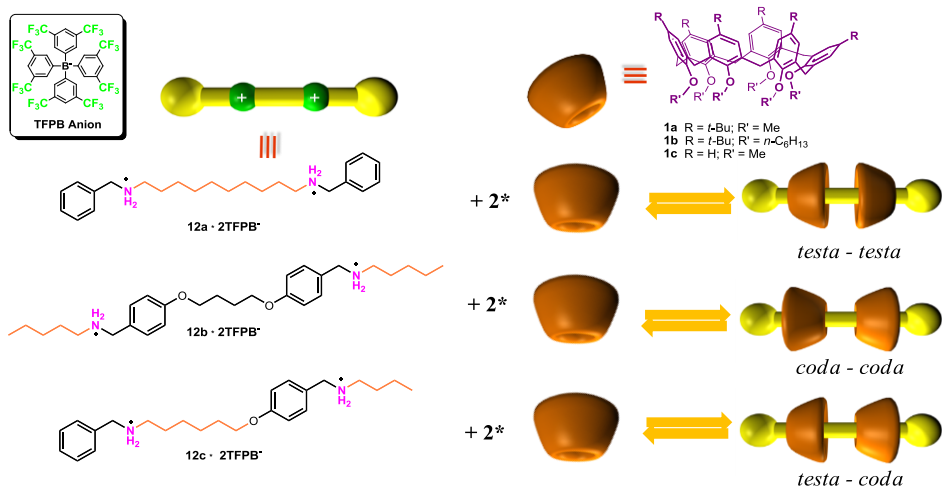
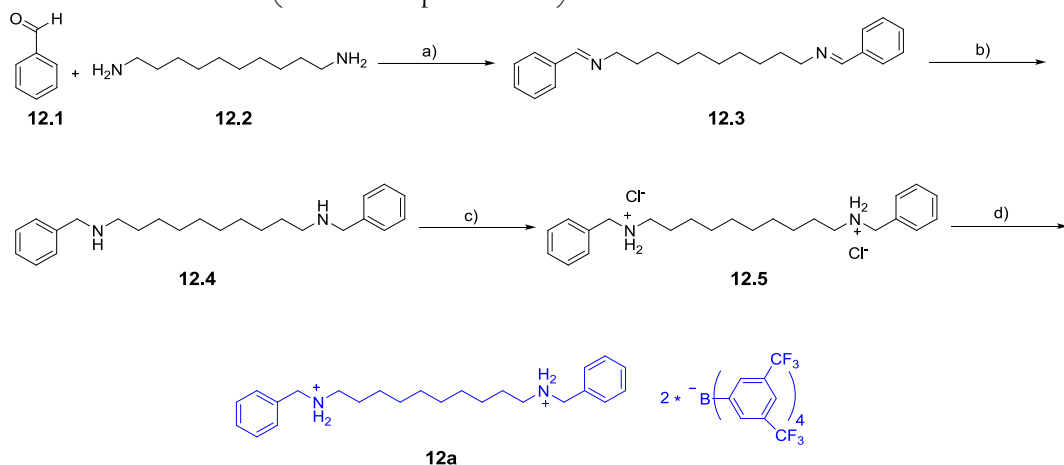


Figura 73. Stereoaddotti [3]pseudorotassanici prevedibili sulla base del *threading* alchil-endo.

V.2 Sintesi e studio di *threading* dell'asse I2a.

Nello **Schema I3**, è riportata la strategia sintetica adoperata per la sintesi del derivato **I2a**, in particolare in prima istanza è stato effettuato il *coupling* dell'I,10-diamminodecano con la benzaldeide. Il derivato imminico (**I2.3**) ottenuto è stato successivamente ridotto con boridruro di sodio in metanolo a temperatura ambiente per dare la diammina **I2.4**. Una soluzione eterea di **I2.4** è stata acidificata mediante acido cloridrico per dare il cloruro **I2.5**, da cui è stato ottenuto il derivato **I2a** per trattamento con il sale sodico del TFPB. Tutti gli intermedi sono stati isolati e caratterizzati mediante ¹H NMR, ¹³C NMR ed ESI-MS (vedi Parte Sperimentale).



Schema I3. Sintesi del derivato **I2a**. Reagenti e condizioni: a) CHCl_3 , temperatura ambiente; b) NaBH_4 , CH_3OH anidro, temperatura ambiente, 1 h; c) HCl , Et_2O , temperatura ambiente, 30 min; d) TFPBNa, CH_3OH anidro, temperatura, 12h.

Sulla base delle considerazioni fatte precedentemente, è stato intrapreso uno studio iniziale del *threading* tra il derivato dicationico **I2a** e l'esametossi-*p*-H-calix[6]arene **Ic** (nella Figura a sinistra è riportata la struttura chimica e la sua schematizzazione cartoon a cono arancione).



Lo studio del *threading* è stato condotto mediante spettroscopia NMR su una miscela costituita dall'asse **I2a** (3 mM) e dal derivato calixarenico **Ic** (6 mM) adoperando un rapporto molare di 1:2 (**Figura 74**).

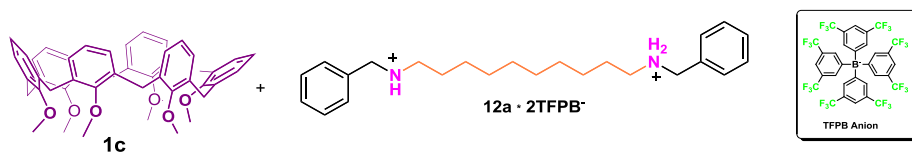


Figura 74

In particolare, l'avvenuta formazione della specie [3]pseudorotassanica è inizialmente confermata dallo spettro di massa ESI(+), riportato in **Figura 75**, dove è ben evidente un picco a 898.46 m/z corrispondente ad $(M+2H^+)/2$. In **Figura 76** è riportato lo studio 1H NMR effettuato in $CDCl_3$ (400 MHz) a 298 K, dove lo spettro in basso si riferisce alla sola specie calixarenica, mentre quello in alto è relativo alla miscela delle due specie (**12a** e **1c**).

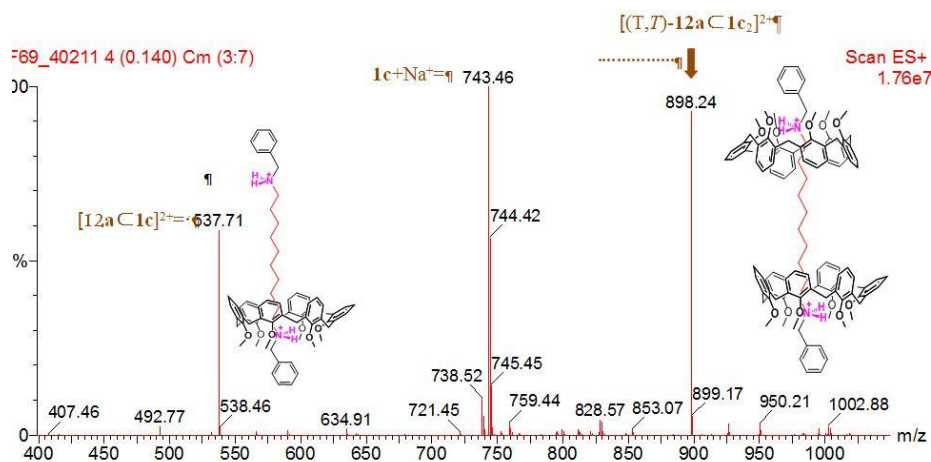


Figura 75. Spettro ESI(+)-MS della miscela 1:2 di **12a** (3mM) e **1c** (6mM).

In particolare, in quest'ultimo, è possibile osservare la presenza di un sistema AX relativo ai protoni degli $ArCH_2Ar$ calixarenici. La presenza di tale sistema è indicativa del fatto che il macrociclo calixarenico viene bloccato nella conformazione a cono nell'atto del *threading*. La presenza di un unico *pattern* del sistema AX suggerisce la formazione di un solo stereoisomero rispetto ai 3 possibili indicati in **Figura 77**, questo è ulteriormente confermato dalla presenza di un solo segnale relativo ai metossili del calixarene complessato.

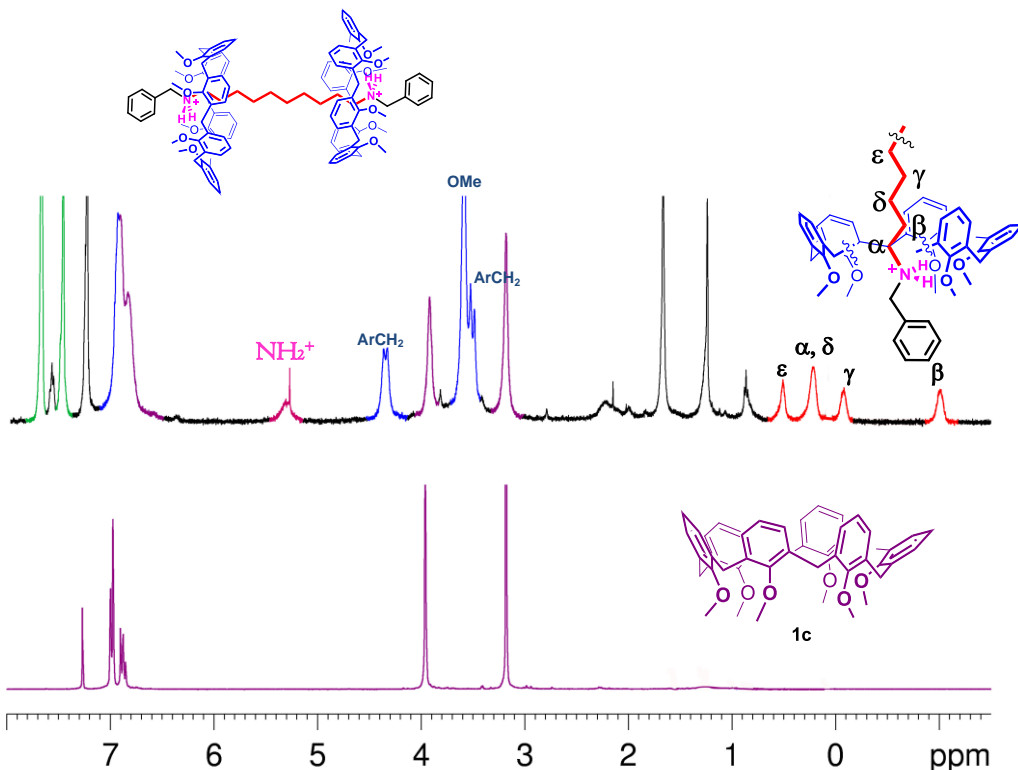


Figura 76. Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) di una soluzione di **I2a** e di **Ic**, rispettivamente in rapporto 1:2.

Ad una prima analisi, l'assenza di segnali relativi alle unità benziliche schermate nella zona tra 4 e 6 ppm, ci consente di escludere la formazione di due possibili stereoisomeri: l'addotto coda-coda (C, C)-**I2a**⋯**Ic** e l'addotto coda-testa (C, T)-**I2a**⋯**Ic** (Figura 77). Mentre, la presenza nello spettro di un *pattern* (in rosso) a valori di *chemical shift* negativi, imputabile alla presenza di protoni alifatici schermati dalla cavità calixarenica, ci conferma l'avvenuta formazione della specie [3]pseudorotassanica a stereochimica testa-testa (T, T)-**I2a**⋯**Ic**.

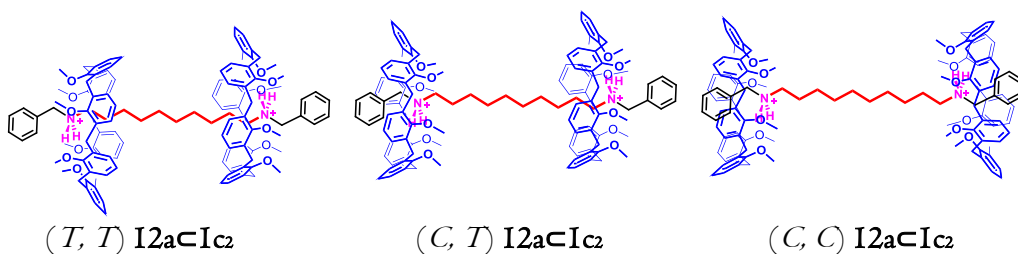


Figura 77. Possibili diastereoisomeri pseudo[3]rotassanici ottenibili per combinazione del derivato **I2a** con il macrociclo **Ic**.

La stereochimica attribuita è stata ulteriormente confermata da studi di spettroscopia bidimensionale NMR. In particolare, uno studio 2D COSY (Figura 78), ha consentito una completa attribuzione di tutti i segnali presenti a campi alto dello spettro protonico relativi alla specie pseudo[3]rotassanica (*T, T*)-**I2a**·**Ic**₂. In dettaglio, il gruppo NH₂⁺ risuonante a 5.34 ppm presenta un accoppiamento con i protoni del metilene in α a 0.22 ppm, i quali, a loro volta, mostrano un accoppiamento con i protoni metilenici β a -0.96 ppm, accoppiati anch'essi ai protoni γ a -0.06 ppm. Questi ultimi sono accoppiati con i metileni δ a 0.22 ppm che a loro volta presentano un accoppiamento con i protoni ε a 0.51 ppm

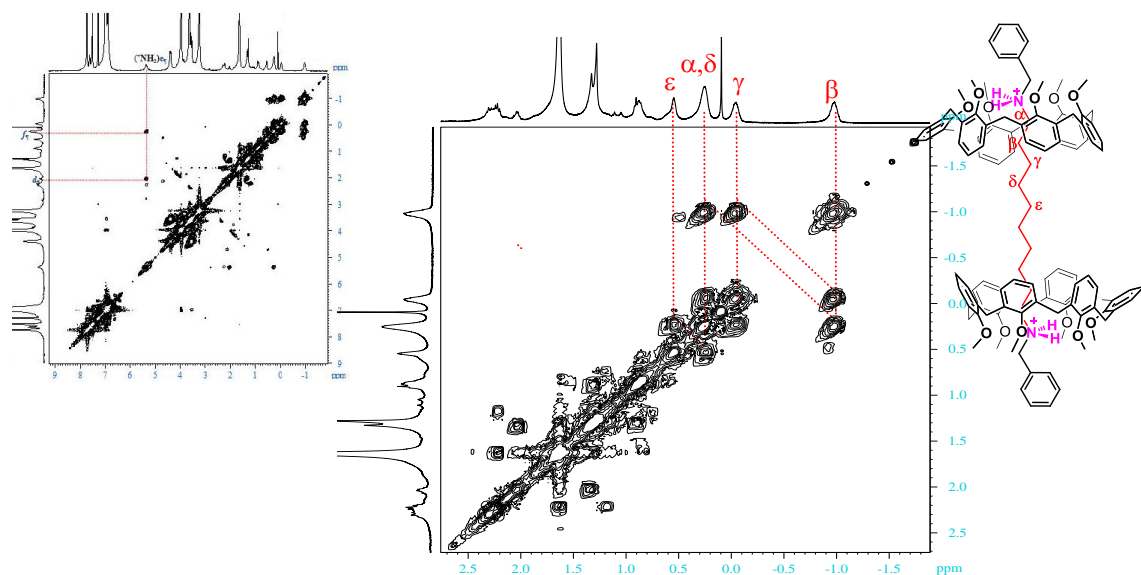


Figura 78. Espansione dello spettro 2D COSY-45 della miscela 1:2 di **I2a** ($2.5 \cdot 10^{-3}$ M) e **Ic** ($5.0 \cdot 10^{-3}$ M) in CDCl₃.

Un'ulteriore conferma arriva dallo spettro 2D ROESY (Figura 79) nel quale diagnostici sono le correlazioni presenti tra i protoni schermati α-ε ed i segnali relativi ai protoni aromatici dei due *scaffolds* calixarenici equivalenti, così come le interazioni tra i protoni dei metossili presenti al *lower rim* calixarenico ed i protoni aromatici dell'unità benziliche del sistema lineare.

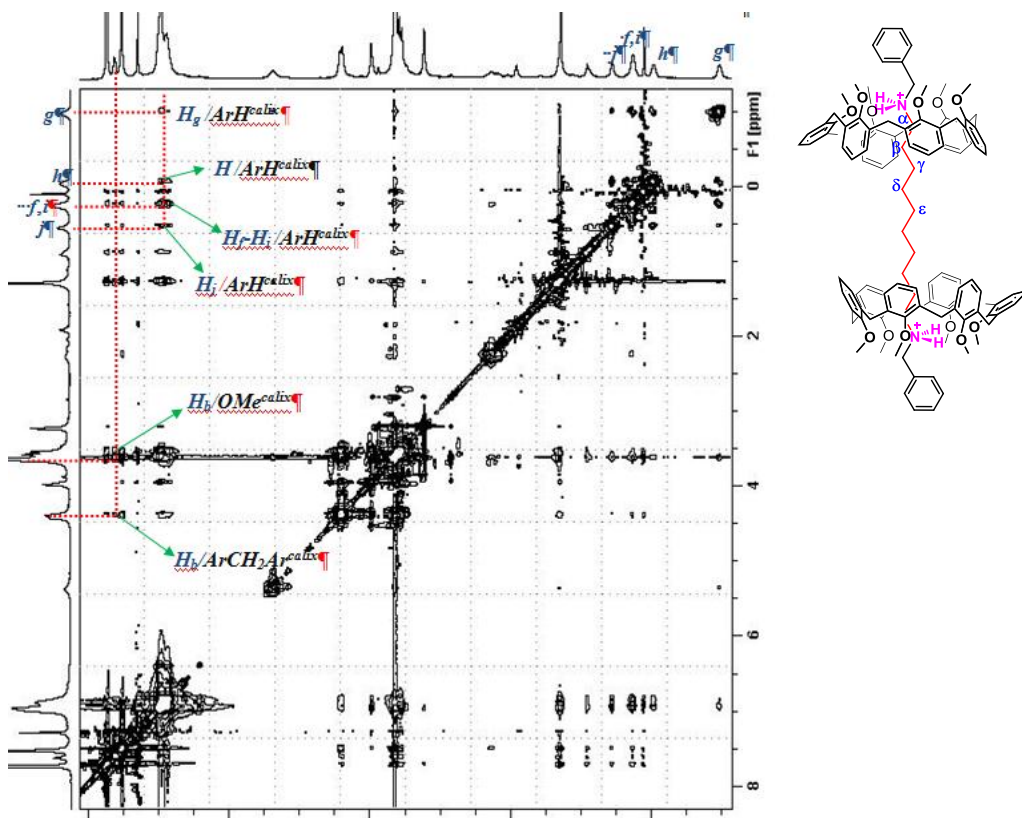


Figura 79. Spettro 2D ROESY (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) della miscela di **I2a** ($2.5 \cdot 10^{-3}$ M) e **Ic** ($5.0 \cdot 10^{-3}$ M) in $CDCl_3$.

La preferenza sulla stereochimica di formazione è stata, ulteriormente confermata anche da calcoli di meccanica molecolare (campo di forza OPLS, solvente $CHCl_3$, modello GB/SA), che indicano lo stereoisomero testa-testa come quello ad energia minore rispetto agli addotti testa-coda e coda-coda rispettivamente di 3,6 e 4,3 kcal/mol (Figura 80).

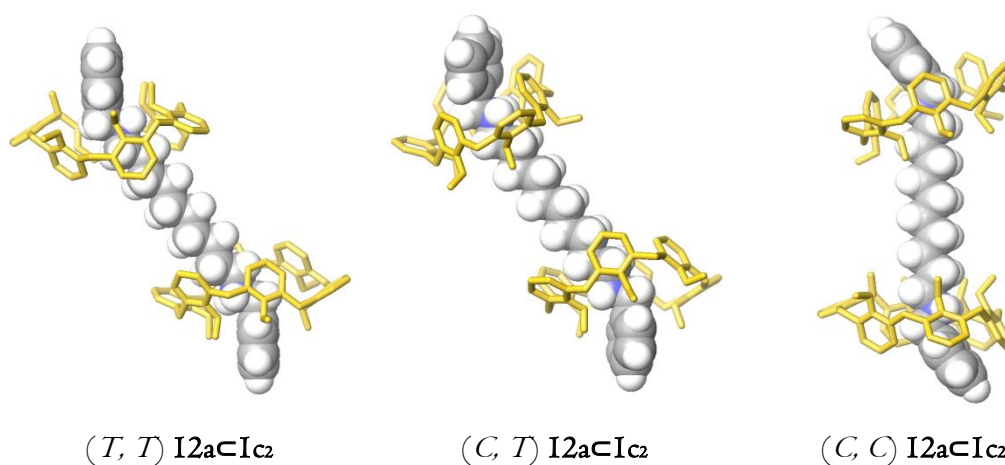


Figura 80. Strutture di minima energie (campo di forze OPLS, CHCl₃, modello GB/SA) dei tre possibili stereoisomeri **2a⊂Ic₂**.

I risultati ottenuti con questa prima prova di *threading* sono emblematici della potenzialità che l'approccio dell'anione debolmente coordinante ha nella formazione di specie pseudorotassaniche calixareniche. Infatti, nello specifico è possibile ottenere sistemi [3]pseudorotassanici in cui l'unità di controllo alchilbenzilammonica è in grado di dirigere la stereochimica verso la selettiva formazione di un diastereoisomero sui tre possibili (Figura 8I).

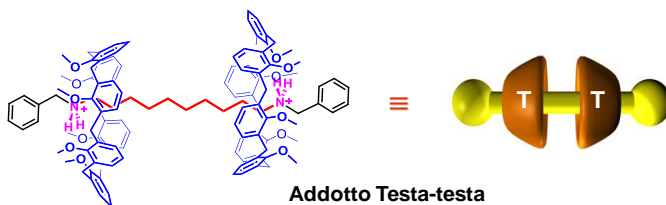


Figura 8I. Stereoisomero [3]pseudorotassanico ottenuto per *threading* dell'asse **12a** attraverso la cavità di **Ic**.

Generalmente, la costante di associazione (K_a) per sistemi [3]pseudorotassanici (H_2G) è determinata mediante integrazione assoluta dei segnali ¹H NMR della specie libera e di quella complessata (H ed H_2G) quando sono note le concentrazioni delle specie che compongono la miscela iniziale (H e G), adoperando la seguente equazione:

$$K_a = K_1 K_2 = \frac{[H_2G]}{[H]^2[G]}$$

dove

$$[G] = [G]_i - [H_2G]$$

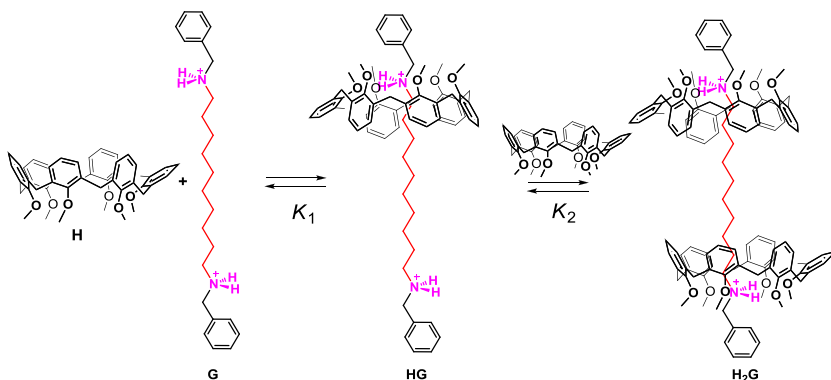


Figura 82. Equilibrio di formazione della specie pseudo[3]rotassanica

La formazione della specie [3]pseudorotassanica (*T,T*)-**I2aC-Ic2** avviene con elevata efficienza; per cui in miscela si osserva la presenza di una minima quantità di macrociclo calixarenico non complessato, mentre la specie ammonica lineare libera è al di sotto del limite di rilevabilità.

In queste condizioni la costante di associazione non può essere definita con semplici metodi di integrazione; è necessario, infatti, far ricorso ad esperimenti di diluizione in cui spettri ¹H NMR della miscela 1:2 sono registrati a varie concentrazioni. Per ogni spettro, la concentrazione totale di specie complessata è stata diagrammata in funzione della concentrazione di macrociclo libero. I punti ottenuti sono stati elaborati mediante una procedura iterativa che ha previsto l'utilizzo dell'equazione **1** di seguito riportata.

$$[HG] + 2[H_2G] = \frac{K_1[H]^2(2K_2[H] + 1)}{K_1[H] + 2} \quad (1)$$

Il fitting dei risultati ottenuti ha portato ad un valore di 16.923 ± 2599 e $342 \pm 30 \text{ M}^{-1}$ rispettivamente per la prima (K_1) e la seconda (K_2) costante di associazione, in buon accordo con i valori di costante di complessazione riscontrati per i sistemi monoammonici.⁵¹

V.3 Sintesi e studio di *threading* dell'asse I2b.

Alla luce del risultato precedentemente riportato, il passo successivo è stato quello di sintetizzare e studiare un secondo sistema dicationico con caratteristiche strutturali opposte rispetto al derivato **I2a** (Figura 83). In questo caso le porzioni alifatiche, delle unità alchilbenziliche, sono rivolte verso l'esterno del sistema lineare mentre, i siti benzilici costituiscono il core centrale del derivato. La natura del sistema, così programmato, dovrebbe in questo caso dirigere il *threading* verso la formazione del diastereoisomero a stereochimica coda-coda.

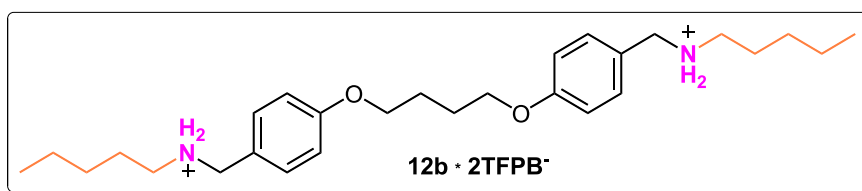
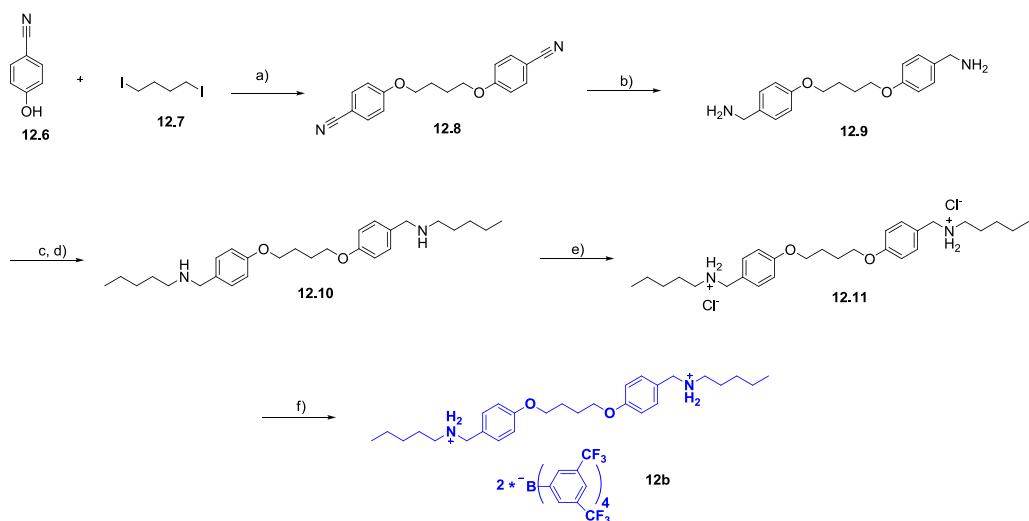


Figura 83. Derivato **I2b**.

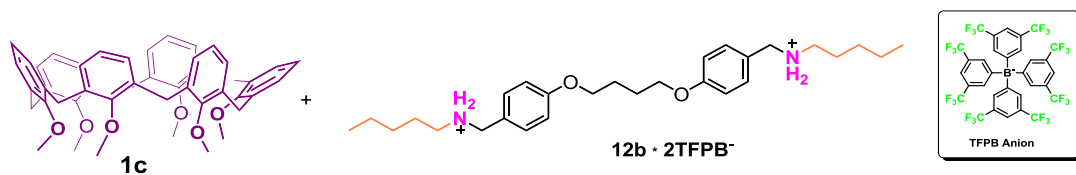
La strategia sintetica adoperata per la costruzione del derivato **I2b**, (Schema 14) ha previsto una prima reazione tra il dialogenuro **I2.7** con il composto **I2.6**, utilizzando come base Cs_2CO_3 in acetone. Tale reazione di sostituzione nucleofila porta alla formazione di un derivato dietereo **I2.8** recante alle estremità due ciano-gruppi, che sono stati successivamente ridotti a gruppi amminici primari adoperando come riducente litioalluminio idruro. Lo *step* successivo ha previsto la reazione di *coupling* ammino-aldeide tra il derivato diamminico **I2.9** e la pentanale con relativa formazione del derivato diimminico che è stato poi ridotto mediante boroidruro di sodio. La diammina secondaria **I2.10** risultante è stata trattata con HCl al 37% in etere etilico, in modo da protonare i due gruppi amminici ed ottenere il corrispondente cloridrato. Tale cloruro, infine, subisce reazione di scambio, mediante trattamento con il sale sodico del tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato, portando alla formazione del derivato **I2b**.

Il derivato **I2b** e tutti i prodotti intermedi sono stati caratterizzati mediante spettroscopia ^1H e ^{13}C NMR (vedi Parte Sperimentale per ulteriori informazioni).



Schema I4. Sintesi del derivato **12b**. Reagenti e condizioni: a) Cs_2CO_3 , acetone, riflusso, 24 h; b) LiAlH_4 , THF anidro, temperatura ambiente, 4 h; c) pentanale, CHCl_3 , 25 °C, 30 min; d) NaBH_4 , CH_3OH anidro, 25 °C, 1 h; e) HCl , Et_2O , temperatura ambiente, 30 min; f) TFPBNa , CH_3OH anidro, temperatura ambiente, 12h.

Sintetizzato e caratterizzato l'asse **12b** è stato effettuato lo studio del *threading* attraverso il macrociclo **1c**. Analogamente a quanto fatto precedentemente, la prova è stata condotta mediante spettroscopia NMR su una miscela costituita dall'asse **2b** (3 mM) e dal derivato calixarenico **1c** (6 mM) in un rapporto molare di 1:2.



L'avvenuto *threading*, con relativa formazione della specie [3]pseudorotassanica, è stato confermato sia da spettrometria ESI-MS che da studi NMR. Analogamente al caso precedente, si è osservata la formazione di uno dei tre possibili addotti diastereoisomerici come è facilmente deducibile dallo spettro ^1H NMR (**Figura 84**) per la presenza di un unico segnale AX relativo ai metileni a ponte dei due macrocicli calixareni simmetricamente equivalenti.

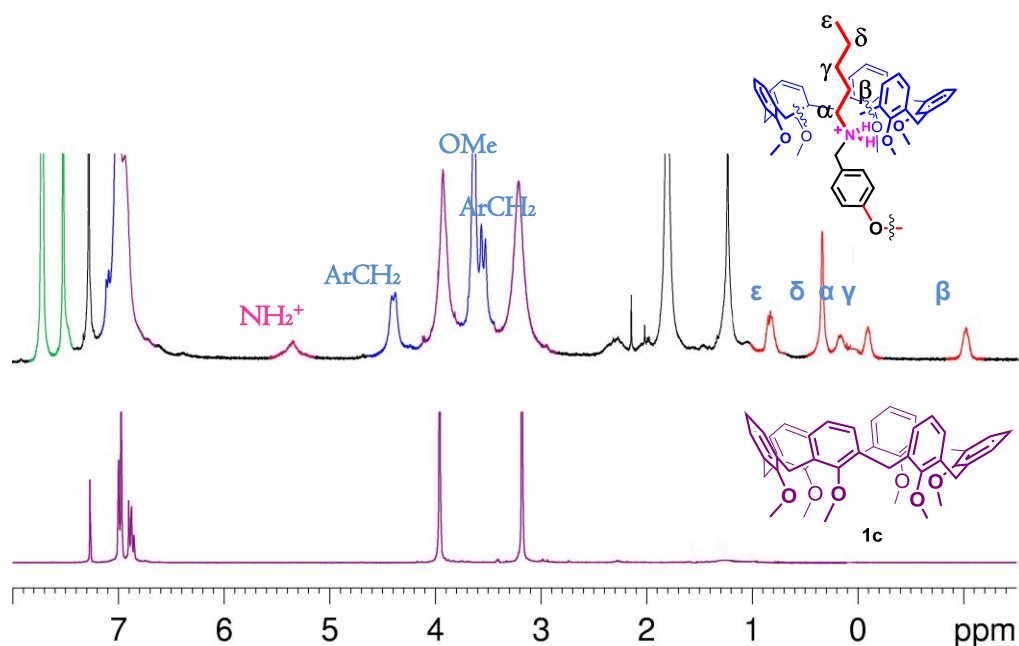


Figura 84. Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) di una soluzione di **12b** e di **1c**, rispettivamente in rapporto 1:2.

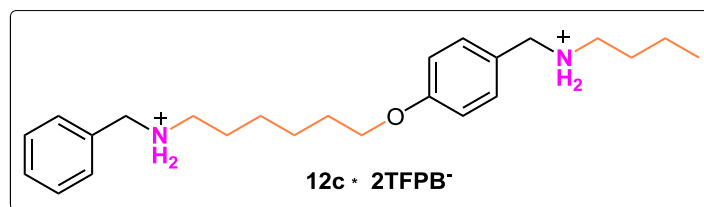
La presenza di segnali a campi alti relativo alle catene alifatiche ospitate dal macrociclo, unita all'assenza di segnali relativi ai protoni benilici schermati nella zona compresa tra 4 e 6 ppm, ci conferma l'avvenuta formazione del diastereoisomero a stereochimica coda-coda (*C,C*)-**12b****c****1c**. La stereochimica del sistema è ulteriormente confermata da studi⁷¹ 2D COSY e 2D ROESY.

In questo caso, i valori delle costanti di associazione parziali (K_1 e K_2) per ogni singolo stadio di complessazione, vista la minore efficienza del *threading*, non possono essere determinati da esperimenti di diluizione. Quindi, è stata valutata solamente la costante di associazione totale ($K_{\text{tot}} = K_1 \cdot K_2$) mediante integrazione dei segnali NMR. Il valore determinato è di $7,4 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$, che risulta essere inferiore al valore della K_{tot} riscontrata per il sistema (*T,T*)-**12a****c****1c** pari a $5,8 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$.

⁷¹ Tutti i dettagli sono riportati nella parte sperimentale.

V.4 Sintesi e studio di *threading* dell'asse I2c.

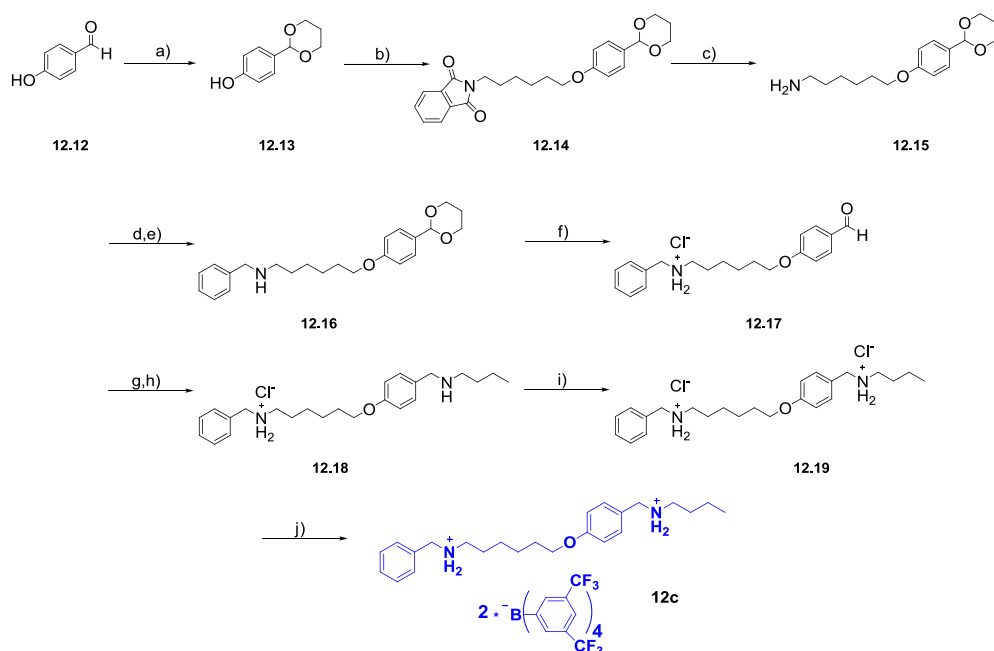
Successivamente è stato investigato un terzo derivato bis-ammonico **I2c**, recante alle estremità sia una porzione benzilica che una alchilica. L'asse è stato programmato in modo che la direzionalità nel *threading* osservata negli esempi precedenti possa portare alla formazione della addotto testa-coda.



La sintesi (**Schema 15**) dell'asse asimmetrico **I2c** ha previsto l'utilizzo della *p*-idrossibenzaldeide (**I2.12**) come materiale di partenza, che, in otto passaggi ed attraverso l'isolamento e caratterizzazione di sette intermedi, è stata trasformata nel composto desiderato. In un primo *step* è stata mascherata la funzione aldeidica sotto forma di acetale ciclico. La reazione di protezione è stata condotta in presenza di trietilcloroformiato, tetrabutylammonio tribromuro e 1,3-propandiolo.

Il derivato **I2.13** così ottenuto è stato successivamente fatto reagire con un opportuno derivato ftalimmidico. La reazione è stata condotta in acetonitrile ed ha previsto l'utilizzo del carbonato di potassio per generare l'agente nucleofilo: l'anione fenossido. Il prodotto di sostituzione ottenuto (**I2.14**) è stato successivamente, trattato con idrazina in etanolo a riflusso con relativa formazione dell'ammina primaria (**I2.15**). Il *coupling* del derivato **I2.15** con benzaldeide seguita dalla riduzione dell'immina ottenuta (non isolata) con boroidruro di sodio in metanolo anidro, porta alla formazione di una prima ammina secondaria (**I2.16**).

La successiva reazione ha previsto il ripristino della funzione aldeidica, mediante trattamento acido, con relativa formazione del derivato **I2.17**. Il *coupling* di **I2.17** con valeraldeide, seguito dalla riduzione dell'immina con boroidruro di sodio in metanolo anidro, porta alla formazione di una seconda funzione amminica secondaria (**I2.18**). Un ulteriore trattamento di quest'ultimo derivato con acido cloridrico consente la formazione del derivato **I2.19**. Infine, l'ultimo step, comune a tutte le strategie sintetiche riportate, ha previsto una reazione di scambio ionico per trattamento del cloruro ammonico con il sale sodico del TFPB per dare il derivato **I2c**. Tutti gli intermedi di sintesi sono stati isolati e caratterizzati sia mediante spettrometria di massa che per spettroscopia NMR.



Schema 15. Sintesi del derivato **12c**. Reagenti e condizioni: a) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, TBATB, 1,3-propandiolo, 2 h, temperatura ambiente; b) N-(6-bromoetil)ftalamide, K_2CO_3 , CH_3CN , refluxo, 12h; c) NH_2NH_2 , etanolo, refluxo, 3 h; d) benzaldeide, CHCl_3 , temperatura ambiente, 30 min; e) NaBH_4 , CH_3OH anidro, temperatura ambiente, 1 h; f) HCl , CHCl_3 , 70 °C, 3 h; g) n-butilamina, CHCl_3 , temperatura ambiente, 30 min; h) NaBH_4 , CH_3OH anidro, 40 °C, 3 h; i) HCl , Et_2O , temperatura ambiente, 30 min; j) TFPBNa, CH_3OH anidro, 25 °C, 12h

L'analisi NMR della miscela cloroformica del derivato **12c** e del macrociclo **1c** conferma l'avvenuta formazione del solo addotto a stereochimica testa-coda (*T,C*)-**12c**•**1c**. Questo è comprovato dalla contemporanea presenza nello spettro protonico di due differenti *pattern* relativi a due differenti catene alifatiche incluse nella cavità del macrociclo. Inoltre, l'assenza di protoni benilici schermati risonanti a campi alti dello spettro (4-6 ppm), è una chiara indicazione che gli isomeri sequenziali testa-testa e coda-coda non sono stati formati. Studi NMR bidimensionali hanno consentito la completa caratterizzazione strutturale della specie [3]pseudorotassanica confermando, ulteriormente, la selettiva formazione di un unico stereoaddotto. Fondamentale si è rilevato l'accoppiamento scalare osservato nello spettro COSY-45 (**Figura 85**) tra i protoni dell' NH_2^+ ammoniacali e i due metileni delle unità alifatiche ad essi connessi (f e p) rendendo così semplice l'assegnazione di entrambe le due catene alifatiche. Inoltre, la presenza della specie [3]pseudorotassanica è stata confermata dal picco a 906 *m/z* nello spettro di massa ESI(+), corrispondente allo ione supramolecolare doppiamente carico.

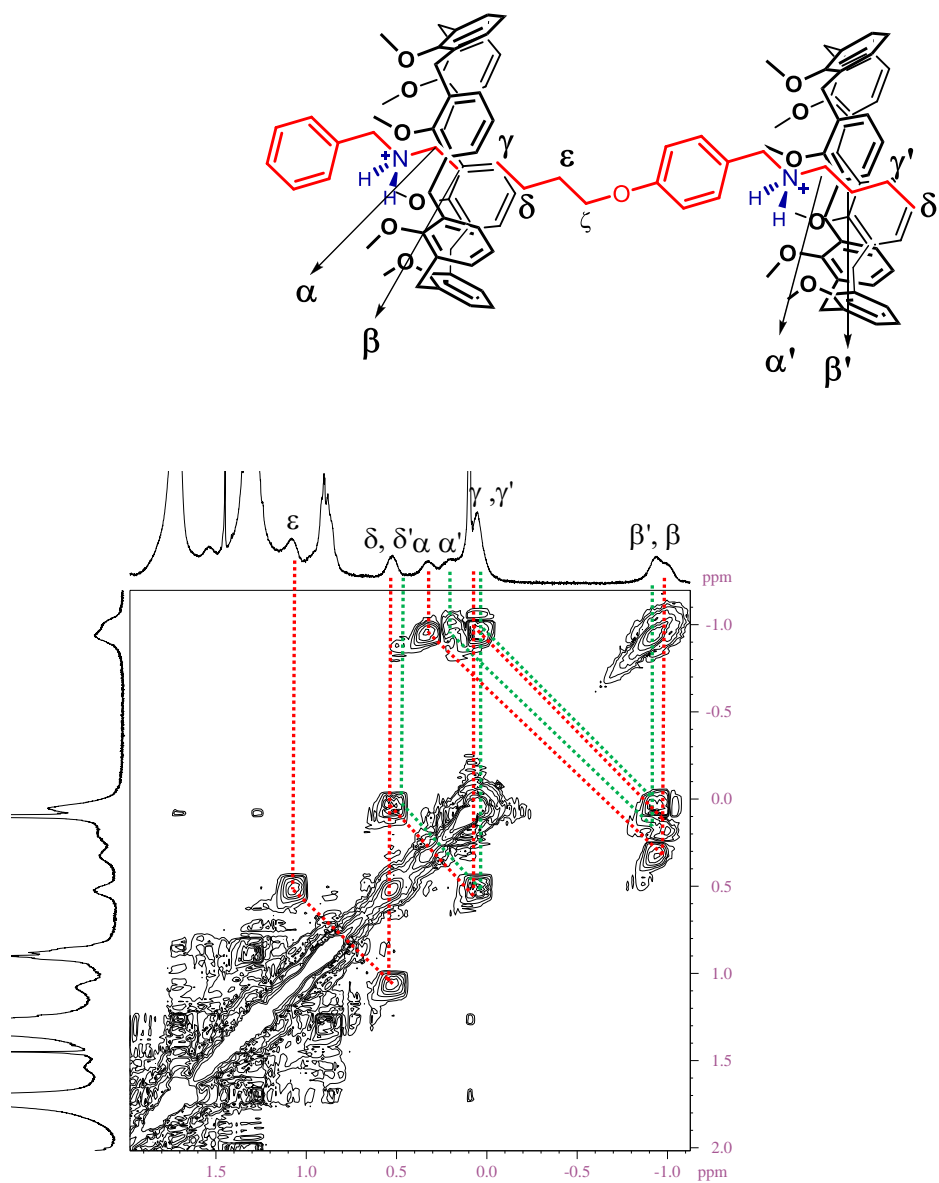


Figura 85. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) della miscela 1:2 dei derivati **I2c** (3×10^{-3} M) e **Ic** (6×10^{-3} M)

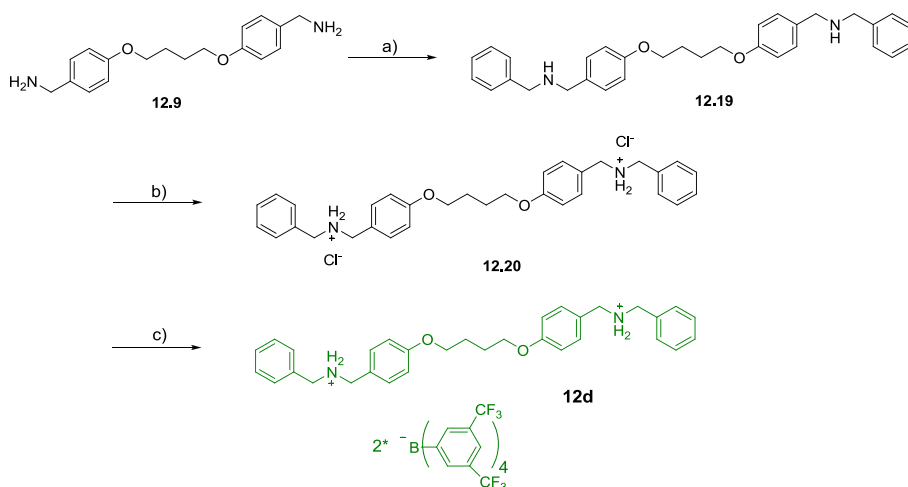
V.5 Sintesi e studio di *threading* degli assi I2d e I2e.

Con lo scopo di completare esaurientemente lo studio sulla formazione di specie [3]pseudorotassaniche calixareniche sono stati sintetizzati altri due assi dicationici di cui



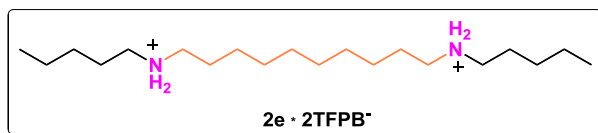
uno recante unità benziliche sia nella parte centrale rispetto ai due gruppi ammoniaci che nella parte terminale ed uno in cui sono presenti solo sistemi alifatici, senza gruppi benzilici.

Per la sintesi del derivato **I2d** è stata ripreparata la diammina **I2.9** come descritto precedentemente nello **Schema I6**. Quest'ultima ha dato una reazione di bis-imminazione per addizione della benzaldeide in assenza di solvente. Il prodotto ottenuto ha subito una riduzione con NaBH₄ in metanolo anidro generando la diammina **I2.19** corrispondente, che è stata trattata con una soluzione di HCl al 37% per ottenere il cloridrato **I2.20**. Tale cloruro, infine, ha subito una reazione di scambio, mediante trattamento con il sale sodico del tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato, per ottenere il sale **I2d** e il sottoprodotto NaCl, successivamente allontanato mediante lavaggio con acqua deionizzata. Il prodotto **I2d**, così come tutti gli intermedi di sintesi sono stati caratterizzati mediante spettroscopia ¹H e ¹³C NMR (vedi Parte Sperimentale per ulteriori informazioni).



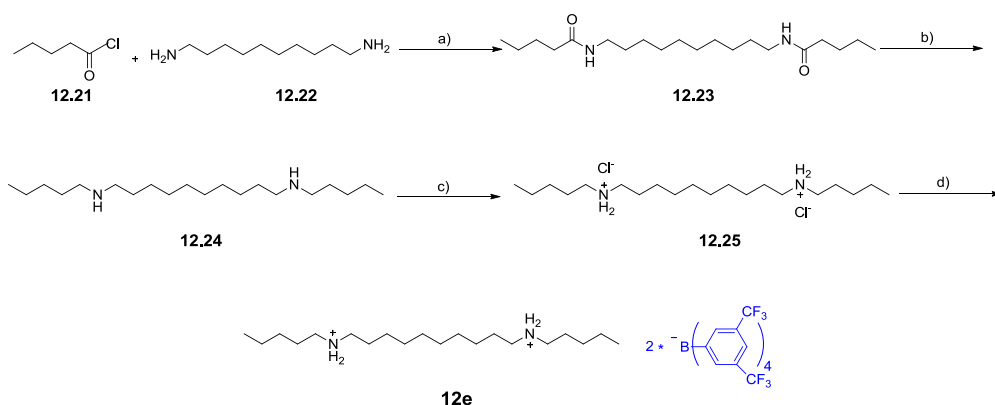
Schema I6. Sintesi del derivato **I2d**. Reagenti e Condizioni: a) 1) Benzaldeide, CHCl₃, temperatura ambiente, 30min, 2) NaBH₄, MeOH anidro, da 0°C a temperatura ambiente, 1h, b) HCl, Et₂O, da 0°C a temperatura ambiente, 30min, c) TFPBNa, CH₃OH anidro, RT, 12h.

L'ultimo derivato sintetizzato, il sistema tetraalchildiammonio, **12e** (sintesi riportata nello



Schema 17), ha previsto un prima reazione tra il cloruro acilico **12.21** e la diammina **12.22** in presenza di trietilammina (Et_3N) e cloroformio anidro. La diammide **12.23** ottenuta,

è stata ridotta a diammina **12.24** mediante trattamento con LiAlH_4 in THF anidro. La diammina è stata trasformata nel corrispondente cloruro **12.25**, per reazione con HCl al 37% ed infine, per reazione di scambio con il sale sodico del tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato, si ottiene il sale **2e**. Il prodotto **12e** e tutti i prodotti intermedi sono stati caratterizzati mediante spettroscopia ^1H e ^{13}C NMR (vedi Parte Sperimentale per ulteriori informazioni).



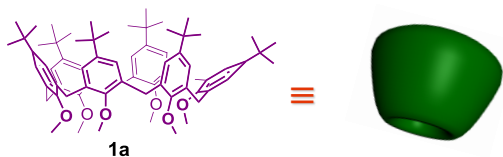
Schema 17. Sintesi del derivato **12e**. Reagenti e Condizioni: a) 1) NEt_3 , CHCl_3 anidro, temperatura ambiente, 5h, b) LiAlH_4 , THF anidro, temperatura ambiente, 12h, c) HCl, Et_2O , da 0°C a temperatura ambiente, 30min, c) TFPBNa, CH_3OH anidro, RT, 12h

Lo studio del *threading* dei due assi **12d** e **12e** attraverso la cavità del calixarene **1c**, condotto mediante ^1H NMR in condizioni identiche a quelle precedentemente descritte, ha evidenziato una scarsa attitudine da parte dei due sistemi lineari ad infilarsi nel macrociclo e dar luogo così alla formazione di specie pseudorotassaniche.

Con il fine di migliorare, l'efficienza di questi sistemi sono stati effettuati diversi studi variando il solvente (TCDE, toluene, benzene), la temperatura ed i rapporti stechiometrici (in particolare è stato adoperato un eccesso del macrociclo calixarenico). Questo non ha però portato a netti miglioramenti in termini di efficienza di complessazione.

V.6 Threading del macrociclo esametossi-*p*-*terz*-butilcalix[6]arene **Ia**

I risultati ottenuti dallo studio del *threading* tra gli assi **I2a**, **I2b** e **I2c** e il macrociclo **Ic** hanno confermato che è possibile effettuare un controllo sulla stereochimica di formazione di sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici. In particolare, programmando derivati lineari recanti una differente sequenza dell'unità di controllo alchilbenzilica è possibile controllare lo stereoisomerismo sequenziale in sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici. Sulla base di questo successo si è deciso di intraprendere uno studio indirizzato a valutare se sia possibile controllare lo stereoisomerismo sequenziale anche andando a variare la natura del macrociclo calixarenico. In particolare, è stato deciso di studiare il macrociclo **Ic** recante all'*upper rim* dei gruppi ingombranti come quelli *terz*-butilici (nella figura a sinistra è riportata la struttura chimica e la sua schematizzazione cartoon a cono verde).



In prima istanza è stato indagato l'asse bis-benzilalchilidendiammonio **I2a** il cui *threading* attraverso l'esametossi-*p*-H-calix[6]arene **Ic** conduceva alla selettiva formazione dell'addotto a stereochimica testa-testa. In

questo stereoisomero gli *upper rim* delle due unità calix[6]areniche sono orientate *sin*, verso il centro dell'asse. Chiaramente, la presenza di gruppi ingombranti come i *terz*-butili di **Ia** potrebbe destabilizzare questa orientazione in favore di un altro possibile stereoaddotto. Analogamente ai casi precedenti, lo studio del *threading* è stato condotto mediante spettroscopia NMR su una miscela costituita dall'asse **I2a** (3 mM) e dal macrociclo calixarenico **Ia** (6 mM) adoperando un rapporto molare di 1:2.

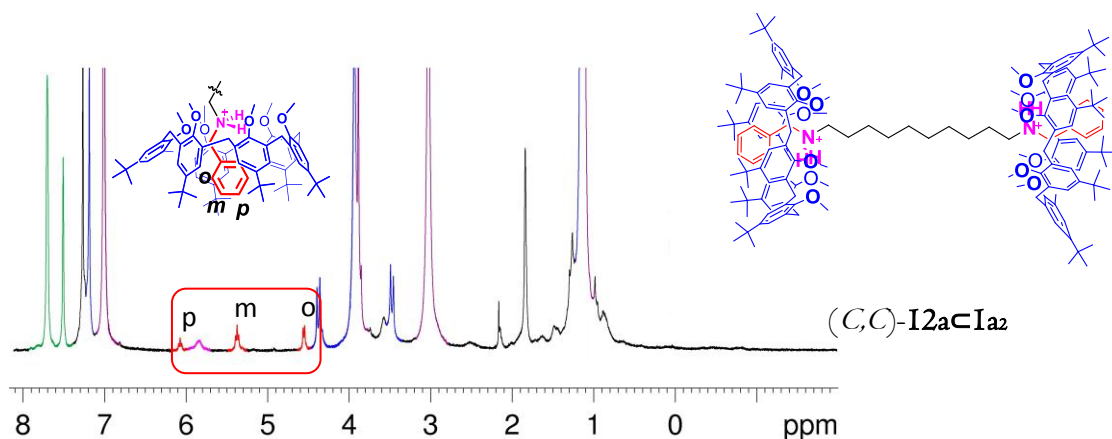


Figura 86. Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) di una soluzione di **I2a** e del macrociclo **Ia**, rispettivamente in rapporto 1:2.

Nello spettro ^1H NMR (Figura 86) i segnali diagnostici per l'attribuzione della stereochimica sono quelli presenti a valori di *chemical shift* compresi tra 4-6 ppm attribuibili ai protoni *orto*, *meta* e *para* dell'unità aromatica presente all'interno della cavità calix[6]arenica. Infatti, in questo caso non si osserva la presenza di protoni alifatici schermati a campi alti dello spettro protonico.

In virtù di questa osservazione è possibile affermare che anche in questo caso si osserva un'elevatissima diastereoselezione che porta alla esclusiva formazione del solo addotto a stereochimica coda-coda (Figura 87).

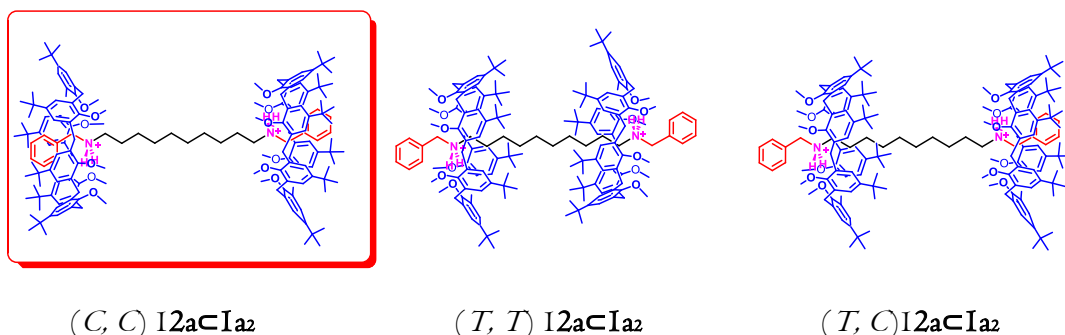


Figura 87. Possibili addotti pseudo[3]rotassanici ottenibili per combinazione del derivato **12a** con il macrociclo **Ia**.

Come nei casi precedenti, la formazione della specie pseudo[3]rotassanica è stata confermata dalla presenza del picco a 1235 m/z nello spettro ESI(+) MS relativo allo ione a doppia carica della specie supramolecolare. Inoltre, per tale specie è stata determinata una costante di associazione totale di $2,5 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$ mediante integrazione dei segnali.

La stereoselezione osservata è stata inoltre confermata da studi di meccanica molecolare (campo di forze AMBER) dai quali (Figura 88) la specie diastereoisomerica coda-coda risulta essere quella ad energia più bassa.

Le energie relative vedono l'addotto coda-coda favorito rispetto a quello testa-testa di 10 Kcal/mol, mentre la differenza di energia con il diastereoisomero coda-testa risulta essere di 4 Kcal/mol. Quindi, dal confronto del *threading* della specie **12a** con i due differenti *host* calixarenici **Ia** e **Ic** è possibile concludere che quando l'*host* calixarenico non presenta gruppi ingombranti all'upper rim (derivato **Ic**) la specie risultante è lo stereoisomero *testa-testa*, mentre utilizzando un *host* calixarenico ingombrato all'*upper rim* (macrociclo **Ia**) si ottiene lo stereoisomero *coda-coda*. In sintesi è possibile, a parità di sistema lineare, governare la stereochimica di formazione di [3]pseudorotassani calixarenici andando a mutare la natura del macrociclo calixarenico.

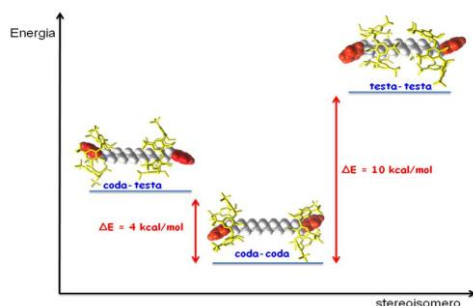


Figura 88. Studi di Meccanica Molecolare. Campo di Forze AMBER, Solvente CHCl_3 . Confronto fra i tre diastereoisomeri [3]pseudorotassanici, ottenuti tra l'asse **12a** ed il macrociclo **1a**.

Questo risultato ci ha spinto a condurre un analogo studio sul *threading* degli assi **12b**, **12c**, **12d** e **12e** attraverso il macrociclo **1a**. In **Figura 89** sono riportati gli spettri $^1\text{H-NMR}$ relativi ai diversi pseudo[3]rotassani ottenuti. In tutti i casi, eccetto per il derivato **12e**, gli studi hanno evidenziato la formazione degli addotti a stereochimica coda-coda (C,C)-**12b****1a**₂, (C,C)-**12c****1a**₂ e (C,C)-**12d****1a**₂, confermando il forte ruolo svolto dai gruppi *terz*-butilici del derivato **1a**.

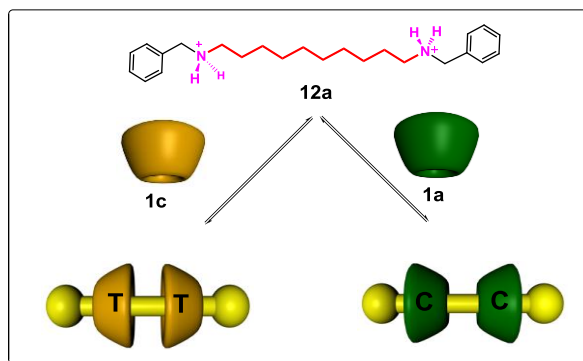


Figura 89. Rappresentazione *cartoon* dello stereoisomero testa-testa (a sinistra) e coda-coda (a destra) ottenuti, rispettivamente, dopo *threading* tra l'asse **12a** e i macrocicli **1a** e **1c**.

La tendenza ad assumere la stereochimica coda-coda comporta nel caso del derivato **12b** l'inclusione dell'unità alchiliche nella cavità del macrociclo. Questo è confermato dai diagnostici segnali a *chemical shift* negativi, dall'elevata simmetria dello spettro ed

all'assenza di protoni aromatici schermati.. Spettri⁷² 2D COSY ed 2D ROESY hanno consentito l'eshaustiva caratterizzazione della specie ottenuta.

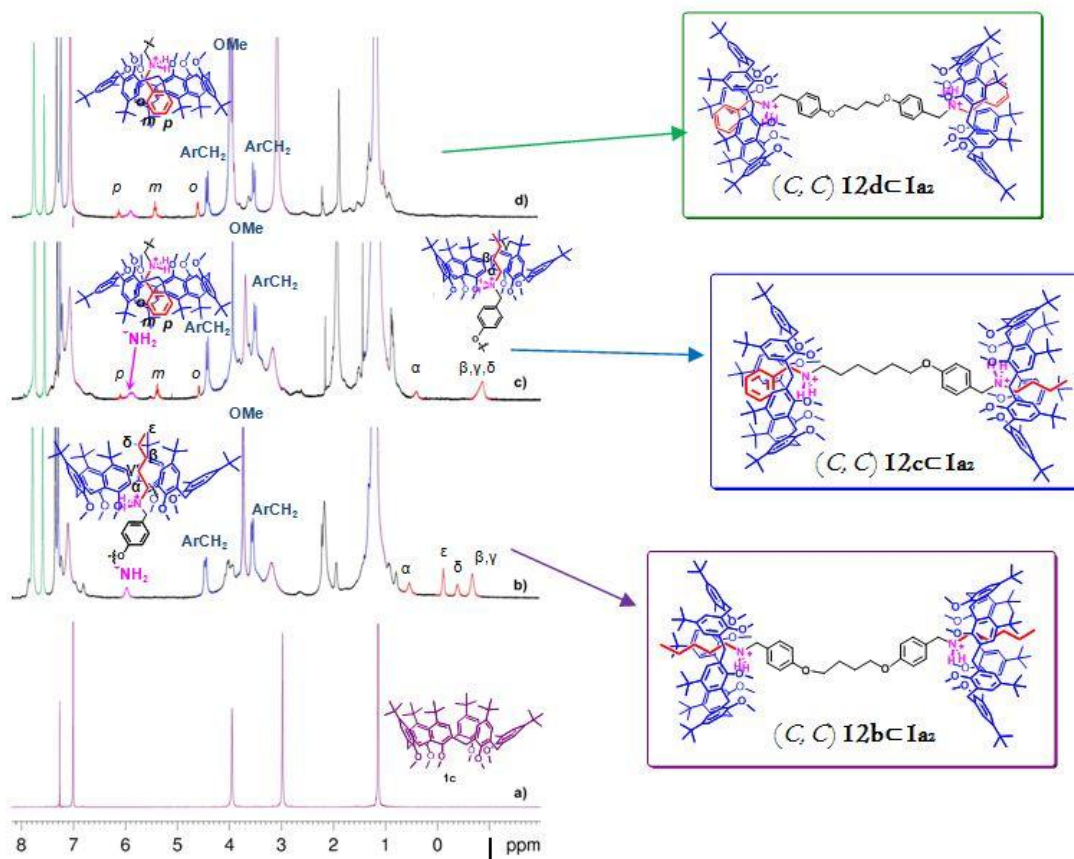


Figura 90. Spettro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) of: (a) **Ia**; (b) miscela 1 a 2 di **I2b** e **Ia**; (c) miscela 1 a 2 di **I2c** e **Ia**; (d) miscela 1 a 2 di **I2d** e **Ia**.

Particolare è il caso del derivato **I2c**, in cui coesistono nello spettro segnali schermati sia relativi alle unità alifatiche che alle unità benziliche. L'analisi del sistema mediante spettroscopia NMR bidimensionale ha evidenziato che è interessata dal *threading* la porzione alchilica esterna del derivato lineare mentre, la correlazione tra i protoni *orto*, *meta* e *para* conferma l'inclusione dell'unità benzilica esterna (Figura 90).

L'elevata simmetria dello spettro insieme alla presenza del *pattern* degli aromatici schermati, sono indicativi della formazione dell'addotto a stereochimica coda-coda anche per il derivato **I2d**, che, contrariamente a quanto osservato per il macrociclo **Ic**, riesce ad infilarsi

⁷² Ulteriori dettagli sono riportati nella sezione sperimentale di questo capitolo.

con elevata efficienza e stereocontrollo nella cavità del derivato **Ia**. Questo potrebbe essere giustificato dalla maggiore preorganizzazione che i gruppi *terz*-butilici garantiscono al derivato **Ia**.

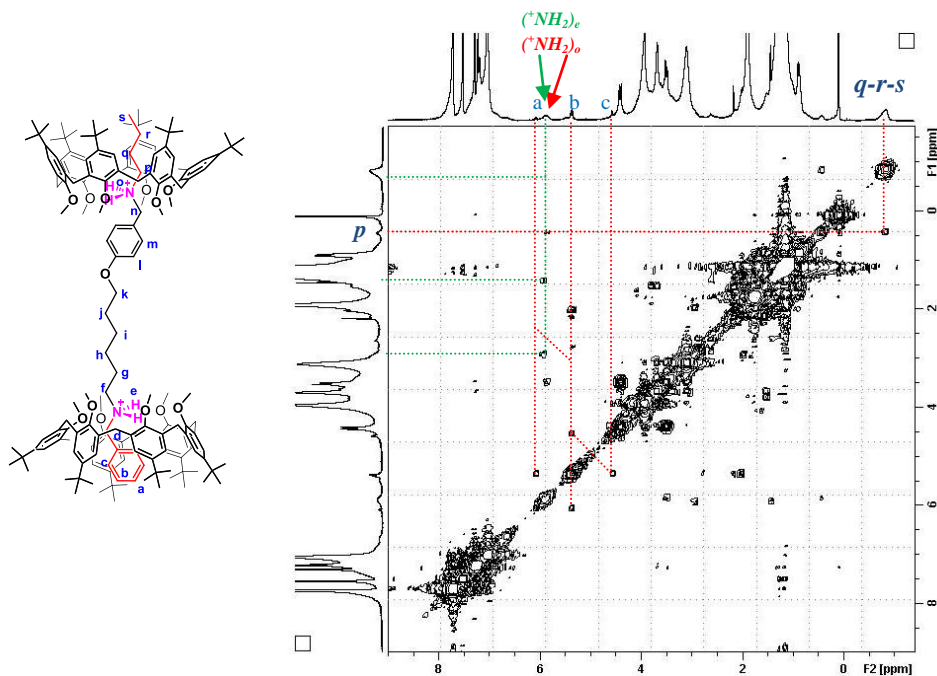


Figura 9I. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) della miscela **I a 2** di **2c** ($2.5 \cdot 10^{-3}$ M) e **Ic** ($5.0 \cdot 10^{-3}$ M).

Nel caso del derivato **I2e** il *threading* attraverso il derivato **Ia** non ha fornito risultati interessanti (come per il macrociclo **Ic**). In pratica si ottengono spettri con segnali *broad*, che presentano anche picchi a valori di *chemical shift* negativi, ma che non indicano la formazione di specie ben definite.

V.7 Conclusioni

In conclusione, mediante il *threading* di sali dicationici del TFPB attraverso macrocicli calixarenici sono stati ottenuti i primi esempi di pseudo[3]rotassani basati sui calixareni⁷³. Inoltre, è stato messo a punto un efficiente e razionale controllo dello stereoisomerismo sequenziale giocando sulla natura del sistema lineare. In particolare, adoperando come linguaggio di base l'unità alchilbenzilammonica sono stati ottenuti diversi isomeri sequenziali. Sistemi di questa natura possono essere considerati come dei mini-sistemi informativi artificiali nei quali l'informazione "scritta" lungo il sistema lineare viene trasferita, nell'atto del *threading*, al macrociclo che verrà ad orientarsi con una specifica stereosequenza. A parità di informazione scritta, abbiamo inoltre visto come una variazione sull'unità di lettura (macrociclo calixarenico) consente di direzionare verso la formazione una stereosequenza differente (Figura 92).

In analogia ai sistemi informativi naturali, come il DNA in cui la sequenza delle quattro basi nucleiche codifica tutte le informazioni genetiche, il controllo della (stereo)-sequenza in strutture interbloccate, come rotassani e pseudorotassani, potrebbe consentire la progettazione di "dispositivi informativi" in cui a ciascun isomero di sequenza corrisponda una specifica risposta chimico-fisica.

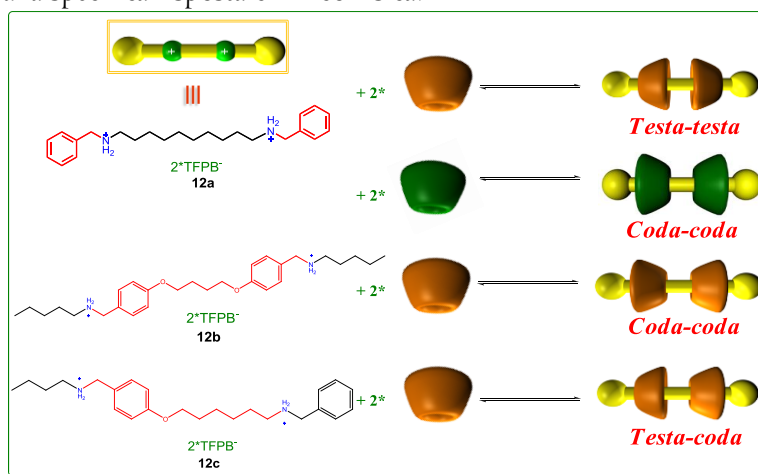


Figura 92. Stereoisomeri sequenziali generate dal *threading* tra gli assi **12a-c** e gli *hosts* calix[6]arenici **Ia** e **Ic**.

⁷³ C.Talotta, C. Gaeta, T. Pierro, P. Neri *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2098.



V.8 Parte sperimentale

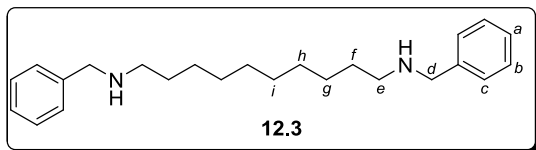
Le misure ESI(+)-MS sono state effettuate con l'ausilio di uno spettrometro di massa Micromass Bio-Q a triplo quadrupolo equipaggiato con una sorgente ESI, usando una miscela di H₂O/CH₃CN (1:1) ed il 5% HCOOH come solvente. Le reazioni in condizioni anidre sono state condotte sotto atmosfera inerte (azoto, argon) utilizzando solventi anidrificati mediante distillazione in presenza di agenti anidrificanti e fiammeggiando la vetreria sotto vuoto al momento dell'uso. I prodotti commerciali sono stati acquistati da Aldrich e Fluka e sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione. Sono stati adoperati setacci molecolari da 3Å, attivati sotto vuoto per una notte a 250 °C e conservati sotto argon. Le reazioni sono state controllate mediante cromatografia su strato sottile (TLC) con lastre Macherey-Nagel rivestite di gel di silice (0.25 mm.) con indicatore di fluorescenza UV₂₅₄, e visualizzate usando luce UV e nebulizzazione con soluzioni indicatrici di H₂SO₄-Ce (SO₄)₂. Le temperature di reazione sono state misurate esternamente. I prodotti di reazione sono stati purificati mediante cromatografia su gel di silice Macherey-Nagel (60, 70-230 mesh). Le rese si riferiscono ai prodotti cromatograficamente e spettroscopicamente puri (¹H-NMR). Gli spettri NMR sono stati registrati a 25°C ed ottenuti mediante spettrometri **Bruker Avance-250** (250.13 MHz per ¹H e 62.89 per ¹³C), **Bruker Avance-300** (300.13 MHz per ¹H; 75.48 MHz per ¹³C) **Bruker Avance-400** (400.135 MHz per ¹H e 100.57 per ¹³C) del Dipartimento di Chimica dell'Università di Salerno. I chemical shifts sono dati in ppm (δ) ed i riportati in relazione al picco del sovente residuo (CHCl₃: δ 7.26, CDCl₃: δ 77.23; CD₃OH: δ 4.87, CD₃OD: δ 49.0). Le molteplicità sono riportate come *s* singoletto, *d* doppietto, *t* tripletto, *dd* doppio doppietto, *m* multipletto e le costanti di accoppiamento *J* in Hertz. Standard pulse programs, provided by the manufacturer, were used for 2D COSY and 2D ROESY experiments. Le ricerche conformazionali MonteCarlo (10000 *steps*) sono state effettuate con il programma MacroModel-9/Maestro-4.1⁷⁴ usando OPLS come campo di forze e CHCl₃ come solvente (GB/SA model).

⁷⁴ F.; Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C Still *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440

V.8.I Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2a e dei suoi precursori.

Derivato I2.4

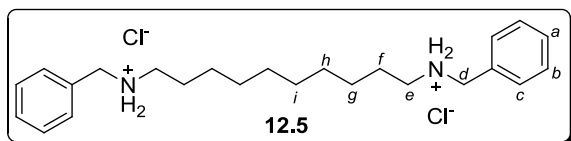
Ad una soluzione di benzaldeide **I2.1** (3.0 g, 2.9 mL, 28.3 mmol) in CHCl_3 (5 mL) è stato aggiunto l'1,10-diamminodecano **I2.2** (2.4 g, 14.2 mmol). La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 30 min. Il solvente allontanato a pressione ridotta per dare l'intermedio imminico sotto



forma di un solido giallo che è stato adoperato per lo *step* successivo senza ulteriori purificazioni. L'immina **I2.3** è stata disciolta in metanolo anidro (35 mL) raffreddata a 0°C ed NaBH_4 (1.1 g, 28.2 mmol) addizionato in piccole porzioni. La miscela di reazione è portata a temperatura ambiente è lasciata sotto agitazione per 1h. Successivamente il solvente allontanato previa rotavapor e il residuo recuperato con Et_2O (150 mL) ed una soluzione satura di NaHCO_3 (150 mL). La fase organica anidrificata con MgSO_4 , filtrate ed il solvente allontanato a pressione ridotta. Il derivato **I2.3** è stato ottenuto come un solido bianco con una resa dell' 83%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.32 (sovrapposti, 12H, $\text{H}_i + \text{H}_h + \text{H}_g$), 1.54 (m, 4H, H_f), 2.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H, H_e), 3.75 (s, 4H, H_a), 7.35 (sovrapposti, 10H, $\text{H}_a + \text{H}_b + \text{H}_c$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 28.4, 30.4, 30.6, 50.0, 54.4, 128.1, 129.4, 129.5, 140.7.

Derivato I2.5

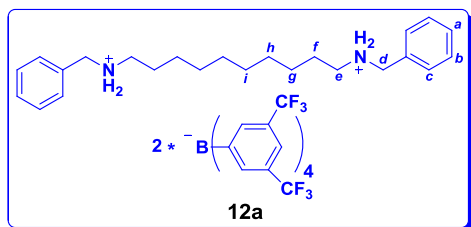
Il derivato **I2.4** ottenuto (4.0 g, 11.8 mmol) è stato disciolto in Et_2O (20 mL) a temperatura ambiente ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 1 mL) è stata lentamente aggiunta. La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15min. Si è osservato la formazione di



un precipitato bianco che è stato filtrato, lavato con MeOH (10 mL) e CH_3CN (10 mL), asciugato in vuoto per dare il derivato **I2.5** come un solido bianco (1.4 g, 3.3 mmol, 28%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.38 (sovrapposti, 12H, $\text{H}_i + \text{H}_h + \text{H}_g$), 1.74 (m, 4H, H_f), 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, H_e), 4.2 (s, 4H, H_a), 7.49 (m, 10H, $\text{H}_a + \text{H}_b + \text{H}_c$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 27.2, 30.2, 30.3, 47.3, 51.0, 130.3, 130.7, 130.9, 132.7.

Derivato I2a

Il derivato **I2.5** (0.1 g, 0.23 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro(4 mL), alla soluzione ottenuta è stata lentamente addizionata una soluzione di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (0.45 g, 0.51 mmol) in 2 mL di MeOH anidro. La miscela è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 12h. Successivamente, il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. Il solido marrone è stato trattato con acqua deionizzata,

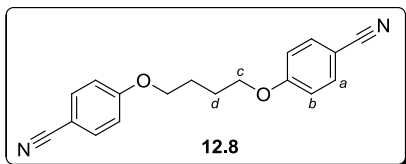


filtrato ed asciugato a pressione ridotta per 48h. Il derivato **I2a** (solido marrone chiaro) è stato recuperato con una resa dell'83% (0.40 g, 0.19 mmol). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.33 (sovrapposti, 12H, H_i \neq H_b \neq H_g), 1.66 (m, 4H, H_j), 2.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, H_e), 4.15 (s, 4H, H_d), 7.43 (m, 10H, H_a \neq H_b \neq H_c), 7.56 (sovrapposti, ArH_{TTPB} , 24 H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 25.9, 26.4, 29.0, 29.2, 50.1, 51.1, 117.2, 119.1, 122.7, 126.3, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 129.9, 131.2, 134.6, 160.7, 161.3, 162.0, 162.7.

V.8.2 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2b e dei suoi precursori.

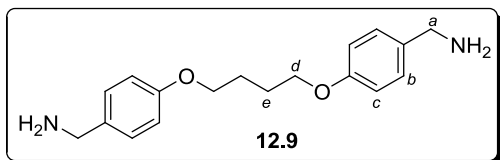
Derivato I2.8

Una miscela di 4-idrossibenzonitrile **I2.6** (5.0 g, 42.0 mmol), 1,4-diiodobutano **I2.7** (3.25 g, 10.49 mmol) e Cs₂CO₃ (17.1 g, 52.5 mmol) in 100 mL of acetone è stata riflussata per 24 h. Successivamente, la soluzione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il residuo recuperato con AcOEt (60 mL) ed una soluzione satura di NaHCO₃ (100 mL). La fase organica separata è stata anidrificata con MgSO₄, filtrata ed il solvente allontanato per dare il derivato **I2.8** come un solido bianco (1.5 g, 49%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 2.00 (br s, 4H, H_d), 4.08 (br s, 4H, H_c), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H_b), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 4H, H_a); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 25.8, 67.8, 104.2, 115.3, 119.4, 134.2, 162.4.



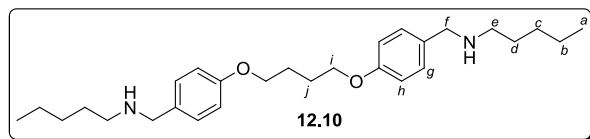
Derivato I2.9

Una sospensione di LiAlH₄ (9.70 g, 0.25 mol) in THF anidro (60 mL) è stata lentamente aggiunta ad una soluzione di derivato **I2.8** (1.5 g, 5.1 mmol) in THF anidro (60 mL). L'aggiunta è stata effettuata a 0° C. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione in atmosfera inerte per 4h. A bassa temperatura e sotto flusso di N₂, sono stati aggiunti alla miscela di reazione AcOEt (100 mL) e H₂O (200 mL). Le due fasi sono state separate e la fase organica lavata con una soluzione satura di cloruro di sodio e acqua. In seguito la soluzione organica è stata anidrificata su MgSO₄, filtrata ed evaporata a pressione ridotta per dare **I2.9** come un solido bianco (1.1 g, 71%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.83 (s, 4H, H_c), 3.61 (s, 4H, H_a), 3.97 (s, 4H, H_d), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 4H, H_c), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 4H, H_b); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 25.6, 44.9, 67.0, 114.3, 128.0, 135.9, 157.3.



Derivato 12.10

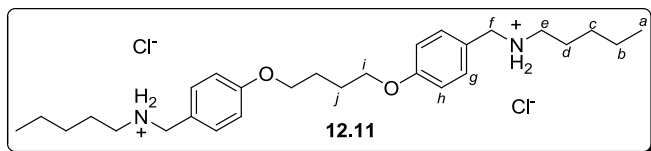
Ad una soluzione di valeraldeide (0.018 g, 0.018 mL, 0.21 mmol) in CHCl_3 (1 mL) è stato aggiunto il derivato **12.9** (0.03 g, 0.10 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione per 30 min a temperatura ambiente. Successivamente il solvente è stato



allontanato a pressione ridotta per dare l'intermedio imminico, come un solido giallo, con una resa quantitativa. Il derivato ottenuto è stato adoperato nello *step* successivo

senza ulteriori purificazioni. L'immina è stata, quindi, disciolta in MeOH anidro (10 mL), sotto atmosfera inerte, e il NaBH_4 (0.01 g, 0.3 mmol) addizionato a 0° C in piccole porzioni. La miscela di reazione è stata portata a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per 3h. Allontanato il solvente al rotavapor, il residuo è stato recuperato con AcOEt (50 mL) e la fase organica è stata lavata con una soluzione satura di NaHCO_3 (100 mL). La fase organica è stata, successivamente anidrificata su MgSO_4 , filtrata ed il solvente rimosso a pressione ridotta, per dare il derivato **12.10** come un solido bianco (0.015 g, 35%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 0.96 (*broad*, 6H, H_a), 1.31-1.39 (sovrapposti, 12H, $H_b + H_c + H_d$), 2.02 (*broad*, 4H, H_j), 2.6 (m, 4H, H_e), 3.4 (*broad*, 4H, H_i), 4.09 (*broad*, 4H, H_i), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, H_h), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, H_g).

Derivative 12.11

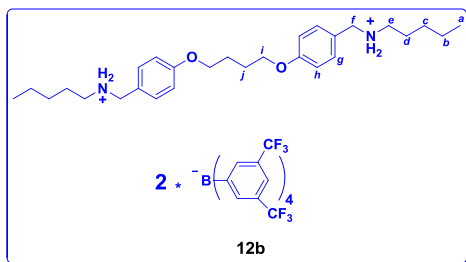


Il derivato **12.10** (0.015 g, 0.035 mmol) è stato disciolto in Et₂O (20 mL) la miscela è stata raffreddata a 0°C ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 1 mL) è stata lentamente

gocciolata. La miscela è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente fino alla comparsa di un copioso precipitato bianco. Il solido ottenuto è stato filtrato, lavato con MeOH (15 mL) and CH_3CN (15 mL) ed asciugato a pressione ridotta, per dare il derivato **12.11** come un solido bianco (0.018 g, 99%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 0.96 (*broad*, 6H, H_a), 1.31-1.39 (sovrapposti, 12H, $H_b + H_c + H_d$), 2.02 (*broad*, 4H, H_j), 3.02 (m, 4H, H_e), 4.09 (*broad*, 4H, H_i), 4.13 (*broad*, 4H, H_i), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H, H_h), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, H_g).

Derivato **12b**

Il derivato **12.II** (0.018 g, 0.035 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (2 mL), alla



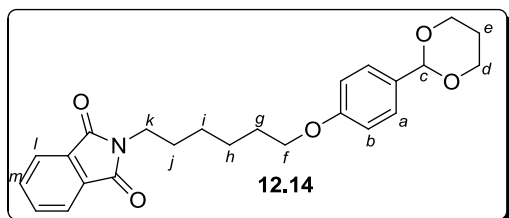
soluzione ottenuta è stata lentamente addizionata una soluzione di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (0.076 g, 0.08 mmol) in 2 mL di MeOH anidro. La miscela è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 12h. Successivamente, il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. Il solido marrone è stato trattato con acqua deionizzata,

filtrato ed asciugato a pressione ridotta per 48h. Il derivato **12b** (solido marrone chiaro) è stato recuperato con una resa del 40% (0.03 g, 0.014 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 0.96 (*broad*, 6H, H_i), 1.31-1.39 (sovrapposti, 12H, H_b \neq H_c \neq H_d), 2.02 (*broad*, 4H, H_j), 3.02 (m, 4H, H_e), 4.09 (*broad*, 4H, H_l), 4.13 (*broad*, 4H, H_i), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H_b), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, H_g), 7.60 (sovrapposti, 24H, ArH^{TfPB}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K): δ 12.5, 12.8, 21.7, 21.8, 25.3, 25.6, 28.2, 50.4, 67.3, 114.6, 116.9, 118.9, 122.5, 122.7, 126.1, 128.3, 128.7, 129.2, 129.7, 131.0, 134.3, 160.1, 160.4, 161.1, 161.7, 162.4.

V.8.3 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2c e dei suoi precursori.

Derivato I2.I4

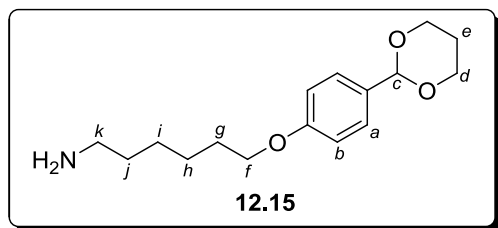
Una sospensione del derivato **I2.I3** (0.30 g, 1.66 mmol), N-(6-Bromoetil)ftalimide (0.62 g, 1.99 mmol) e K₂CO₃ (0.92 g, 6.64 mmol) in CH₃CN (30 mL) è stata riscaldata ad 80° C per 16 h. Successivamente, la soluzione è stata portata a temperatura ambiente ed il solvente di reazione allontanato a pressione ridotta. Il residuo recuperato con AcOEt (50 mL) e



acqua (50 mL), le due fasi separate e in seguito la fase organica anidrificata su MgSO₄, filtrata ed il solvente evaporato a pressione ridotta. Il grezzo di reazione è stato purificato mediante flash cromatografia su gel di silice adoperando come fase mobile CH₂Cl₂, per dare il derivato **I2.I4** come un solido bianco (0.20 g, 29%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.40-1.50 (sovrapposti, 4H, H_i+H_h), 1.65 (m, 2H, H_j), 1.50 (m, 1H, H_c), 1.85 (m, 2H, H_g), 2.21 (m, 1H, H_e), 3.67 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H_k), 3.96 (t, 2H, J = 7.3 Hz, H_f), 3.98 (m, 2H, H_d), 4.24 (m, 2H, H_a), 5.45 (s, 1H, H_c), 6.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_b), 7.4 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_a), 7.70-7.99 (sovrapposti, 4H, H_m+ H_n); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 26.8, 29.4, 29.9, 33.8, 42.29, 67.5, 68.1, 101.8, 114.4, 127.4, 131.3, 159.6.

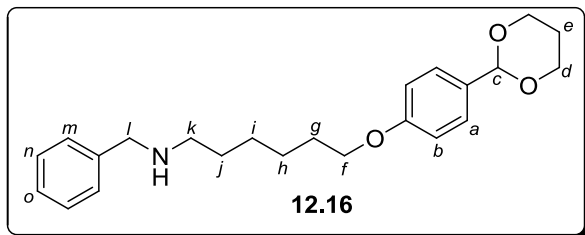
Derivato I2.I5

Una soluzione di derivato **I2.I4** (0.20 g, 0.48 mmol) e idrazina (73.3 mmol, 4.6 mL, 50-60% v/v soluzione in H₂O) in EtOH (10 mL) è stata posta a riflusso per 1h sotto atmosfera di N₂. La soluzione è stata in seguito portata a temperatura ambiente e 100 mL di acqua sono stati addizionati. La miscela è stata lasciata sotto vigorosa agitazione per 1h. Il prodotto è stato estratto con CH₂Cl₂ (3×80 mL) e le fasi organiche riunite sono



state anidificate su MgSO₄, filtrate ed evaporate a pressione ridotta, per dare il derivato **I2.I5** sotto forma di un solido bianco (0.13 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): 1.40-1.50 (sovrapposti, 6H, H_i+H_h+H_j), 1.53-2.21 (sovrapposti, 4H, H_e+H_g), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz, H_k), 3.96 (t, 2H, J = 7.3 Hz, H_f), 3.98 (m, 2H, H_d), 4.24 (m, 2H, H_a), 5.45 (s, 1H, H_c), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_b), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_a); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 25.7, 26.7, 28.6, 29.3, 29.8, 33.8, 42.3, 67.5, 68.0, 101.8, 114.4, 127.4, 131.3, 159.6.

Derivato 12.16

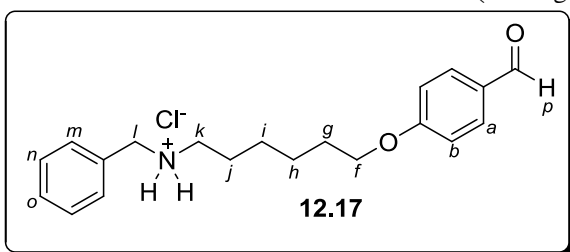


Una miscela di benzaldeide (0.071 mL, 0.86 mmol) e del derivato **12.15** (0.13 g, 0.044 mmol) in CHCl_3 (5 mL) è stata posta sotto agitazione per 30 minuti. Successivamente, il solvente è stato allontanato, previa rotavapor, per dare l'intermedio imminico sotto

forma di un olio viscoso giallo, con una resa quantitativa. L'intermedio così ottenuto è stato disciolto in MeOH anidro (20 mL), e boroidruro di sodio (0.12 g, 3.20 mmol) è stato aggiunto a 0 °C. In seguito, la miscela è stata equilibrata a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per 3 h. Il solvente è stato, poi, rimosso a pressione ridotta ed il residuo recuperato con AcOEt (50 mL) ed una soluzione satura di NaHCO_3 (100 mL). Le due fasi sono state separate e la porzione organica lavata per due volte con acqua, anidrificata su MgSO_4 , filtrata ed il solvente rimosso al rotavapor. Il derivato **12.16** è stato recuperato come un solido bianco (0.15 g, 45%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 298 K): 1.35-1.55 (sovrapposti, 6H, $\text{H}_i + \text{H}_h + \text{H}_j$), 1.65-2.22 (sovrapposti, 4H, $\text{H}_g + \text{H}_e$), 2.77 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, H_k), 3.70 (s, 2H, H_l), 3.96 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_f), 3.98 (m, 2H, H_d), 4.43 (m, 2H, H_a), 5.55 (s, 1H, H_c), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_b), 7.3 (sovrapposti, 7H, $\text{H}_a + \text{H}_m + \text{H}_n + \text{H}_o$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 25.7, 26.7, 28.6, 29.1, 37.9, 67.4, 67.8, 101.7, 114.3, 123.2, 127.3, 131.2, 133.9, 159.4, 168.5.

Derivato 12.17

Ad una soluzione di derivato **12.16** (0.15 g, 0.21 mmol) in CHCl_3 (5 mL) è stata

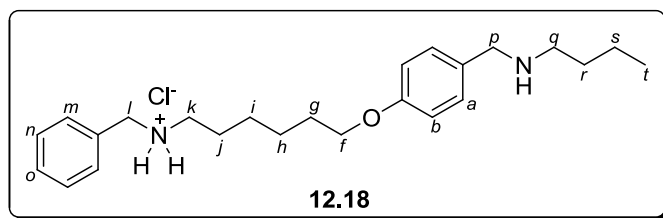


lentamente aggiunta una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 15 mL). La miscela è stata lasciata sotto agitazione, per 12h, a 70° C. In seguito il solvente è stato allontanato a pressione ridotta ed il residuo recuperato con AcOEt (50 mL) e H_2O (100 mL). La fase organica è stata

anidrificata su MgSO_4 , filtrata e concentrata mediante rotavapor. Il derivato **12.17** è stato ottenuto come un olio giallo, con una resa quantitativa (0.14 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): 1.35-1.55 (m, 4H, H_i+H_h), 1.75-2.08 (sovrapposti, 4H, H_g+H_j), 2.77 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, H_k), 3.70 (s, 2H, H_l), 3.96 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H_f), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_b), 7.35-7.43 (sovrapposti, 3H, H_m+H_o), 7.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H_n), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_a), 9.89 (s, 1H, H_p).

Derivato 12.18

Una miscela di derivato **12.17** (0.13 g, 0.30 mmol) and n-butilammina (0.050 g, 0.050

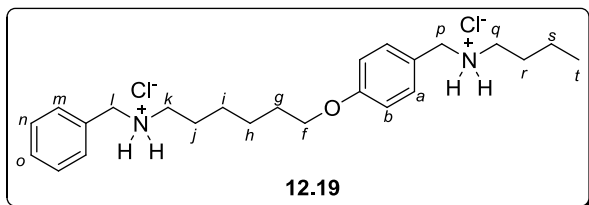


mL, 0.47 mmol) in CHCl_3 (3 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta con relativa formazione dell'intermedio imminico, in

resa quantitativa. L'intermedio imminico è stato adoperato per lo *step* di reazione successivo senza ulteriori purificazioni. L'immina è stata, quindi, disciolta in MeOH anidro (10 mL) e poi lentamente addizionato NaBH_4 (0.073 g, 1.90 mmol) a 0 °C. In seguito, la miscela è stata lentamente riscaldata a 40° C e lasciata sotto agitazione per 3 h. Successivamente il solvente è stato rimosso a pressione ridotta ed il residuo recuperato con AcOEt (50 mL) ed una soluzione satura di NaHCO_3 (50 mL). Le due fasi sono state separate e la porzione organica anidrificata su MgSO_4 , filtrata e concentrata a pressione ridotta per dare il derivato **12.18** (0.15 g, 97%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): 0.94 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H_t), 1.34-1.59 (sovrapposti, 10H, $\text{H}_j+\text{H}_i+\text{H}_h+\text{H}_r+\text{H}_s$), 1.78-1.81 (m, 2H, H_g), 2.77 (sovrapposti, 4H, H_k+H_q), 3.71 (s, 2H, H_l), 3.75 (s, 2H, H_p), 3.96 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H_f), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_b), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_a), 7.3 (sovrapposti, 5H, $\text{H}_m+\text{H}_n+\text{H}_o$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ 14.1, 20.5, 26.1, 27.2, 29.3, 30.1, 32.2, 49.1, 49.4, 53.5, 54.1, 67.9, 114.4, 126.9, 128.2, 128.4, 129.3, 132.5, 140.5, 158.1.

Derivato 12.19

Il derivato **12.18** (0.15 g, 0.38 mmol) è stato disciolto in MeOH (20 mL) la miscela è stata raffreddata a 0°C ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 0.05 mL) è stata

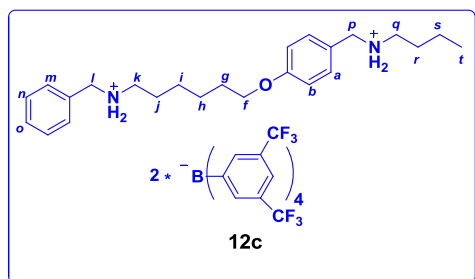


lentamente gocciolata. La soluzione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente fino alla comparsa di un copioso precipitato bianco. Il solido ottenuto è stato filtrato, lavato con MeOH (5 mL) and CH₃CN (5

mL) ed asciugato a pressione ridotta, per dare il derivato **12.19** come un solido bianco (0.15 g, 97%). ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, 298 K): 1.02 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H_t), 1.35-1.55 (sovrapposti, 10H, H_i+H_h+H_j+H_r+H_s), 1.65-2.22 (m, 2H, H_g), 3.1 (sovrapposti, 4H, H_k+H_q), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_f), 4.15 (s, 2H, H_i), 4.24 (s, 2H, H_p), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_b), 7.40-7.50 (sovrapposti, 7H, H_a+H_m+H_n+H_o); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 13.8, 20.8, 26.7, 27.1, 27.3, 29.1, 30.0, 30.7, 51.8, 52.3, 68.9, 116.0, 124.3, 130.3, 130.6, 130.9, 132.5, 161.5.

Derivato 12c

Il derivato **12.19** (0.15 g, 0.38 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (25 mL), alla



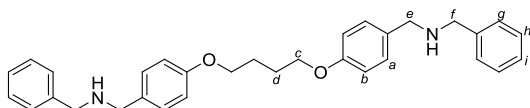
soluzione ottenuta è stata lentamente addizionata una soluzione di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil) fenil] borato (0.75 g, 0.85 mmol) in 5 mL di MeOH anidro. La miscela è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 12h. Successivamente, il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. Il solido marrone è statottrattato con acqua

deionizzata, filtrato ed asciugato a pressione ridotta per 48h. Il derivato **12c** (solido marrone chiaro) è stato recuperato con una resa del 38% (0.3 g, 0.14 mmol). ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, 298 K): 0.85-1.65 (sovrapposti, 13H, H_j+H_h+H_i+H_r+H_s), 1.65-1.91 (m, 2H, H_g), 3.10 (sovrapposti, 4H, H_k+H_q), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, H_f), 4.08 (s, 2H, H_i), 4.16 (s, 2H, H_p), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_b), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_a), 7.44 (sovrapposti, 5H, H_m+H_n+H_o), 7.60 (sovrapposti, 2H, ArH^{TFPB}); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ 12.3, 19.3, 25.2, 25.6, 25.9, 27.6, 28.6, 29.2, 50.4, 50.9, 59.1, 67.3, 114.5, 116.9, 122.5, 126.1, 128.4, 128.8, 129.2, 129.3, 129.7, 131.0, 134.3, 160.4, 161.0, 161.7, 162.4.

V.8.4 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2d e dei suoi precursori.

Derivato I2.19

Ad una soluzione di benzaldeide (0.2 g, 0.20 mL, 1.99 mmol) in CHCl_3 (5 mL) è stato

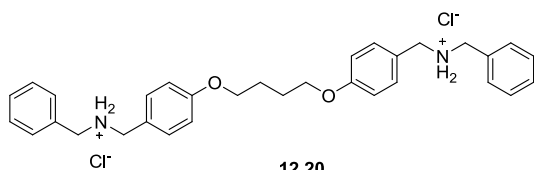


12.19

aggiunto il derivato **I2.9** (0.3 g, 0.9 mmol). La miscela è lasciata sotto agitazione per 30 minuti. Il solvente è stato, in seguito allontanato a pressione ridotta con conseguente formazione quantitativa dell'intermedio imminico

(solido giallo). Questo intermedio è stato disciolto in MeOH (35 mL), e successivamente NaBH_4 (0.2 g, 2.0 mmol) è stato aggiunto in piccole porzioni, a 0°C . Il sistema è portato a temperatura ambiente e lasciato sotto agitazione per 3h. Previa rotavapor è stato allontanato il solvente di reazione ed il residuo ottenuto è stato recuperato con AcOEt (50 mL) ed una soluzione satura di NaHCO_3 (100 mL); la fase acquosa è stata estratta con AcOEt (4×20 mL) e le fasi organiche riunite sono state anidrificate su MgSO_4 , filtrate e concentrate per dare il derivato **I2.19** come un solido giallino (0.35 g, 0.72 mmol, 80%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD, 298 K): 1.98 (*broad*, 4H, H_d), 3.69 (s, 2H, H_c), 3.75 (s, 2H, H_f), 4.06 (*broad*, 4H, H_e), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, H_a), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, H_b), 7.34 (sovrapposti, 10H, H_{g+h+i}). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, MeOD, 298 K): 25.7, 51.3, 52.1, 67.9, 114.3, 126.8, 128.7, 129.7, 131.1, 139.1, 158.8.

Derivato I2.20

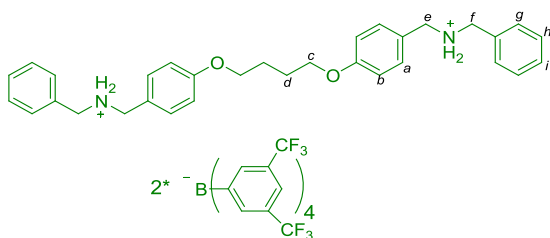


12.20

Il derivato **I2.19** ottenuto (1.00 g, 2.1 mmol) è stato disciolto in Et_2O (20 mL) a temperatura ambiente ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 1 mL) è stata lentamente aggiunta. La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15min. Si è osservato la formazione di un precipitato

bianco che è stato filtrato, lavato con MeOH (10 mL) e CH_3CN (10 mL), asciugato in vuoto per dare il derivato **I2.20** come un solido bianco (0.32 g, 0.58 mmol, 28%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD, 298 K): 1.61 (*broad*, 4H, H_d), 4.09 (*broad*, 4H, H_c), 4.13 (s, 2H, H_f), 4.16 (s, 2H, H_e), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H_a), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, H_b), 7.60 (m, 10H, H_{g+h+i}). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, MeOD, 298 K): 28.6, 53.2, 53.4, 70.4, 117.6, 131.8, 132.0, 132.4, 134.0, 136.1, 140.5, 162.9.

Derivato I2d



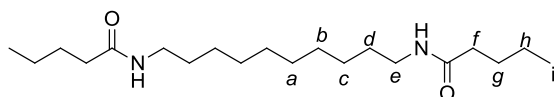
I2d

Il derivato **I2.20** (0.1 g, 0.18 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (4 mL), alla soluzione ottenuta è stata lentamente addizionata una soluzione di sodio tetradi [3,5-bis (trifluorometil) fenil]borato (0.32 g, 0.36 mmol) in 2 mL di MeOH anidro. La miscela è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 12h. Successivamente, il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. Il solido marrone è stato

trattato con acqua deionizzata, filtrato ed asciugato a pressione ridotta per 48h. Il derivato **I2d** (solido marrone chiaro) è stato recuperato con una resa dell'83% (0.64 g, 0.29 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO, 298 K): 1.87 (*broad*, 4H, H_a), 4.05 (*broad*, 4H, H_c), 4.11 (s, 4H, H_i), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H_a), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, H_b), 7.60 (sovrapposti, 10H, H_{g+h+i}), 7.61 (s, 16H, ArH TFPB), 7.73 (s, 8H, ArH TFPB). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 298 K): 26.9, 51.4, 51.6, 68.6, 116.0, 118.4, 121.6, 123.8, 124.3, 127.0, 129.6, 129.8, 130.1, 130.5, 131.0, 132.2, 132.4, 135.7, 161.4, 161.9, 162.4, 163.0, 163.5.

V.8.5 Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2e e dei suoi precursori.

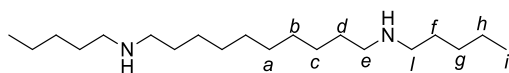
Derivato I2.23



12.23

Il derivato **I2.22** (1.0 g, 6.9 mmol) è sciolto, insieme alla trietilammina (2.12 g, 21 mmol, 2.9 mL) in CHCl_3 anidro (100 mL) e a questi viene aggiunto, lentamente per 20 minuti, il butirrilcloruro **I2.21** (2.22 g, 21 mmol, 2.2 mL), la miscela è lasciata in agitazione per 3 h. Si allontana il solvente, si aggiunge H_2O (70 °C) ed il precipitato bianco che si forma, viene filtrato e lavato con H_2O e CH_3CN . Il prodotto è stato ottenuto con una resa del 80% e si presenta come un solido bianco (1.8 g, 5.52 mmol). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 0.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 6H, H_i), 1.28-1.33 (sovrapposti, 16H, $\text{H}_{a+b+c+h}$), 1.52 (sovrapposti, 8H, H_{d+g}), 2.13 (broad, 4H, H_j), 3.02 (broad, 4H, H_c); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 13.8, 19.8, 25.6, 28.6, 28.9, 32.2, 36.5, 38.9, 172.8.

Derivato I2.24

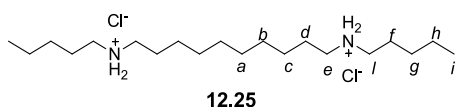


12.24

Una sospensione di LiAlH_4 (2.1 g, 55.2 mol) in THF anidro (60 mL) è stata lentamente aggiunta ad una soluzione di derivato **I2.23** (1.8 g, 5.52 mmol) in THF anidro (60 mL). L'aggiunta è stata effettuata a 0° C. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione in atmosfera inerte per 4h. A bassa temperatura e sotto flusso di N_2 , sono stati aggiunti alla miscela di reazione AcOEt (100 mL) e H_2O (200 mL). Le due fasi sono state separate e la fase organica lavata con una soluzione satura di cloruro di sodio e acqua. In seguito la soluzione organica è stata anidrificata su MgSO_4 , filtrata ed evaporata a pressione ridotta per dare **I2.24** come un solido bianco (1.2 g, 71%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 0.92 (t, $J = 8.8$ Hz, 6H, H_i), 1.28-1.33 (sovrapposti, 16H, $\text{H}_{a+b+c+h}$), 1.52 (sovrapposti, 8H, H_{d+g}), 2.13 (broad, 4H, H_j), 3.02 (broad, 4H, H_c), 3.02 (broad, 4H, H_i); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 13.8, 20.1, 27.0, 29.3, 29.6, 30.5, 32.7, 49.6, 49.9.

Derivato I2.25

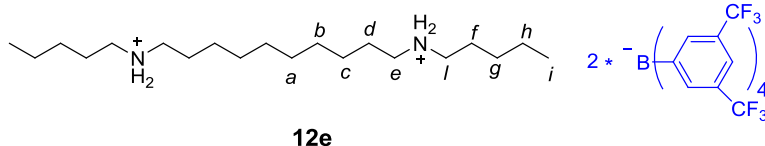
Il derivato **I2.24** ottenuto (0.60 g, 1.9 mmol) è stato disciolto in Et_2O (20 mL) a temperatura ambiente ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 0.5 mL) è stata lentamente aggiunta. La miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15min. Si è osservato la formazione di un precipitato bianco che è stato filtrato, lavato con MeOH (10 mL) e CH_3CN (10 mL), asciugato in vuoto per dare il derivato **I2.25** come un solido bianco (0.42 g, 1.1 mmol, 55%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 0.91 (t, $J = 8.9$ Hz, 6H, H_i), 1.26-1.31



12.25

(sovrapposti, 16H, $H_{a+b+c+h}$), 1.53 (sovrapposti, 8H, H_{d+g}), 2.13 (*broad*, 4H, H_i), 3.12 (*broad*, 4H, H_e), 3.24 (*broad*, 4H, H_l); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 13.8, 20.3, 27.0, 29.3, 29.8, 30.5, 32.7, 50.1, 50.4.

Derivato 12e



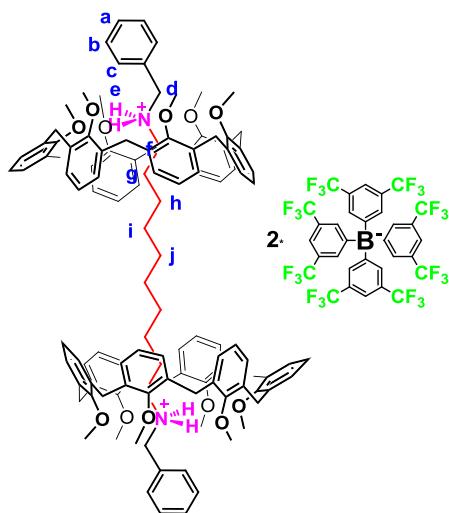
Il derivato **12.25** (0.1 g, 0.26 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (3 mL), alla soluzione ottenuta è stata lentamente

addizionata una soluzione di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (0.51 g, 0.51 mmol) in 1 mL di MeOH anidro. La miscela è lasciata sotto agitazione, a temperatura ambiente, per 12h. Successivamente, il solvente è stato allontanato a pressione ridotta. Il solido marrone è stato trattato con acqua deionizzata, filtrato ed asciugato a pressione ridotta per 48h. Il derivato **12e** (solido marrone chiaro) è stato recuperato con una resa del 65% (0.35 g, 0.17 mmol). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 6H, H_i), 1.28-1.30 (sovrapposti, 16H, $H_{a+b+c+h}$), 1.53 (sovrapposti, 8H, H_{d+g}), 2.13 (*broad*, 4H, H_i), 3.12 (*broad*, 4H, H_e), 3.24 (*broad*, 4H, H_l) 7.60 (sovrapposti, 24H, ArH^{TPB}).

V.8.6 Procedura generale per la formazione dei sistemi pseudo[3]rotassanici

Il derivato calixarenico Ib-c (2,0 x 10⁻³ mmoli) è stato disciolto in 0,4 ml di CDCl₃ (soluzione: 5 mM). In seguito, è stata aggiunta una soluzione del sale dicationico del TFPB 3a-ed in CDCl₃ (1,0 x 10⁻³ mmol, 2,5 mM) e la miscela è stata agitata per 15 min a 40 °C. Dopo raffreddamento, la soluzione è stata trasferita in un tubo NMR per l'acquisizione degli spettri 1D e 2D NMR.

Caratterizzazione delle specie pseudo[3]rotassaniche.



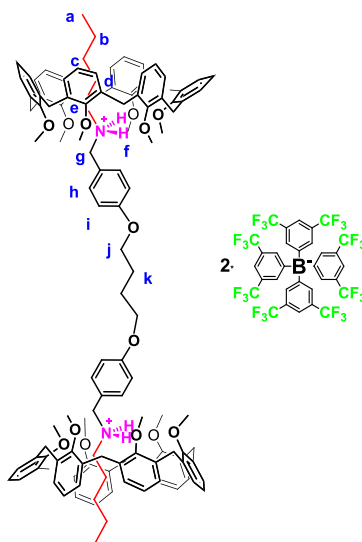
Pseudo[3]rotassano (*T,T*)I2a ⊂ I_{c2}. ESI(+)

MS: $m/z = 898$ [(*T,T*)I2a ⊂ I_{c2}]²⁺. ¹H

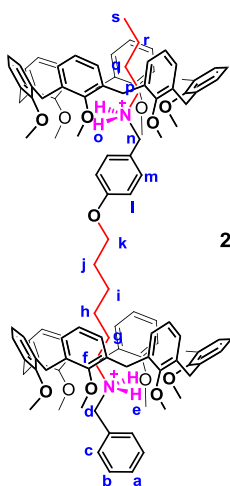
NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -0.96 [broad, (CH₂)_g, 4H], -0.06 [broad, (CH₂)_b, 4H], 0.22 [broad, (CH₂)_f + (CH₂)_i, 8H], 0.51 [broad, (CH₂)_j, 4H], 3.52 and 4.36 (AX, ArCH₂Ar, $J = 12.6$ Hz, 12H), 3.60 (s, OCH₃, 36H), 5.34 [broad, (NH⁺)_e, 4H], 6.84-6.95 (sovrapposti, ArH_{calix}, 36H), 7.49 (s, ArH_{TFPB}, 8H), 7.59 (dd, ArH_b, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, 4H), 7.70 (s, ArH_{TFPB}, 16H).

Pseudo[3]rotassano (*C,C*)I2b ⊂ I_{c2}. ESI(+)

MS: $m/z = 942$ [(*C,C*)-I2b ⊂ I_{c2}]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -0.97 [broad, (CH₂)_d, 4H], -0.03 [broad, (CH₂)_e, 4H], 0.21 [broad, (CH₂)_e, 4H], 0.39 [broad, (CH₂)_b, 4H], 0.90 [broad, (CH₂)_a, 4H], 1.83 [(CH₂)_k, 4H], 2.21 [(CH₂)_g, 4H], 3.58 and 4.42 (AX, ArCH₂Ar, $J = 12.5$ Hz, 12H), 3.66 (s, OCH₃, 36H), 3.97 [(CH₂)_j, 4H], 5.37 [broad, (NH⁺)_f, 4H], 6.94-7.0 (sovrapposti, ArH_{calix}, 36H), 7.53 (s, ArH_{TFPB}, 8H), 7.69 (s, ArH_{TFPB}, 16H).



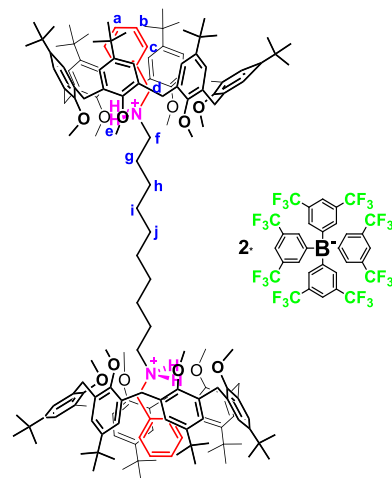
Pseudo[3]rotassano (*T,C*)I2c ⊂ I2c. ESI(+)-MS: $m/z = 906$ [*(T,C)*I2c ⊂ I2c]²⁺. ¹H



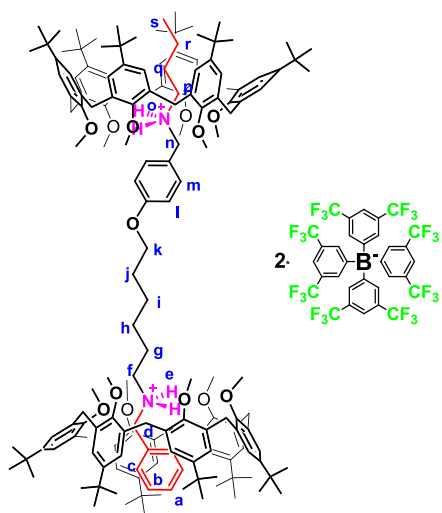
NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -1.01 [*broad*, (CH₂)_g, 2H], -0.96 [*broad*, (CH₂)_g, 2H], 0.01 [*broad*, (CH₂)_r+(CH₂)_h, 4H], 0.16 [*broad*, (CH₂)_p, 2H], 0.29 [*broad*, (CH₂)_l, 2H], 0.48 [*broad*, (CH₂)_i + (CH₂)_o, 4H], 1.05 [*broad*, (CH₂)_j, 2H], 3.45-4.04 (sovrapposti, OCH₃ + ArCH₂Ar, 48H), 3.50 [(CH₂)_k, 2H], 4.36 (AX, ArCH₂Ar, $J = 11.6$ Hz, 12H), 5.31 [sovrapposti, (NH₂)_e+(NH₂)_o, 4H], 6.5-7.2 (sovrapposti, ArH_{calix}, 36H), 7.37 (dd, ArH_b, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 7.50 (s, ArH_{TTPB}, 8H), 7.70 (s, ArH_{TTPB}, 16H).

Pseudo[3]rotassano (*C,C*)I2a ⊂ I2a.

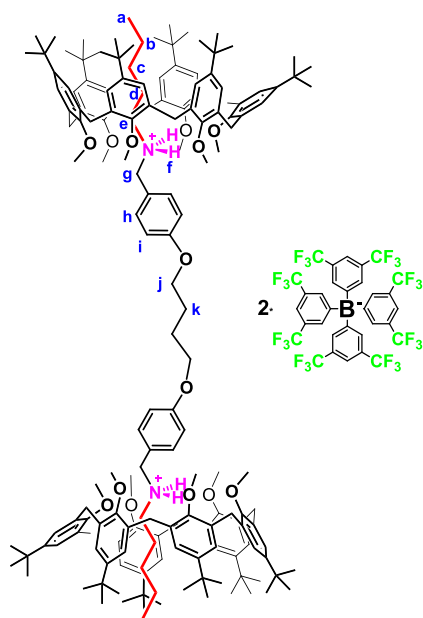
ESI(+)-MS: $m/z = 1235$ [(*C,C*)I2a ⊂ I2a]²⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.17 (s, Bu^t, 108H), 1.28 [(CH₂)_j, 4H], 1.45 [(CH₂)_d, 4H], 1.49 [(CH₂)_i, 4H], 1.66 [(CH₂)_h, 4H], 1.92 [(CH₂)_g, 4H], 2.94 [(CH₂)_l, 4H], 3.51 and 4.40 (AX, ArCH₂Ar, $J = 13.6$ Hz, 12H each), 3.86 (s, OCH₃, 36H), 4.54 (d, ArH_e, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.34 (dd, ArH_b, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, 4H), 5.82 (*broad*, NH₂⁺, 4H), 6.05 (t, ArH_a, $J_1 = 7.6$ Hz, 4H), 7.01 (s, ArH_{calix}, 24H), 7.48 (s, ArH_{TTPB}, 8H), 7.71 (ArH_{TTPB}, 16H).



Pseudo[3]rotassano (C,C)I2c⊂Ia2.



ESI(+) MS: $m/z = 1243$
 $[(C,C)I2c⊂Ia2]^{2+}$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ :-0.91 [sovrapposti, $(CH_2)_q + (CH_2)_r + (CH_3)_s$, 6H], 0.40 [br s, $(CH_2)_p$, 6H], 1.10 [$(CH_2)_i$, 2H], 1.15 (s, Bu^t, 108H), 1.43 [$(CH_2)_d$, 2H], 1.52 [$(CH_2)_j$, 2H], 2.94 [$(CH_2)_f$, 2H], 3.47 and 4.38 (AX, ArCH₂Ar, $J = 14.4$ Hz, 12H each), 3.48 [$(CH_2)_n$, 2H], 3.75 [$(CH_2)_k$, 2H], 3.90 (s, OCH₃, 36H), 4.56 (d, ArH_c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.34 (dd, ArH_b, $J_1 = J_2 = 7.6$ Hz, 4H), 5.86 [broad, (NH₂⁺)_o, 2H], 5.93 [broad, (NH₂⁺)_e, 2H], 6.10 (t, ArH_a, $J_1 = 7.6$ Hz, 4H), 7.11 (sovrapposti, ArH_{calix}, 24H), 7.50 (s, ArH_{TFPB-}, 8H), 7.71 (s, ArH_{TFPB-}, 16H).



Pseudo[3]rotassano (C,C)I2b⊂Ia2. ESI(+) MS: $m/z = 1279$ $[(C,C)I2b⊂Ia2]^{2+}$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ -0.71 [sovrapposti, $(CH_2)_c$ and $(CH_2)_d$, 8H], -0.44 [broad, $(CH_2)_b$, 4H], -0.16 [broad t, $(CH_2)_a$, 4H], 1.15 (s, Bu^t, 108H), 1.89 [$(CH_2)_k$, 2H], 3.48 and 4.42 (AX, ArCH₂Ar, $J = 13.0$ Hz, 12H each), 3.68 (s, OCH₃, 36H), 3.99 [$(CH_2)_j$, 2H], 5.93 [broad, (NH₂⁺)_f, 4H], 7.17 and 7.79 (AB, ArH_i and ArH_h, $J = 7.4$ Hz, 8H), 7.10 (s, ArH_{calix}, 24H), 7.50 (s, Ar_{TFPB-}, 8H), 7.80 (s, ArH_{TFPB-}, 16H).

V.8.7 2D NMR dei sistemi pseudo[3]rotassanici

Spettri 2D COSY e 2D ROESY dello pseudo[3]rotassano (*T,T*)I2a \subset Ic₂.

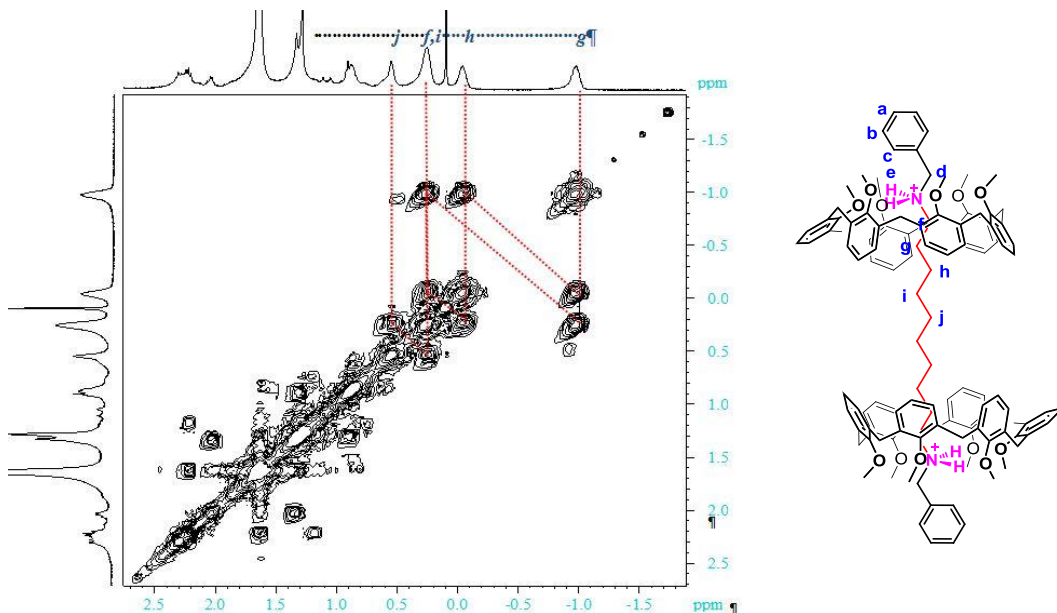


Figura 93. Porzione di spettro 2D COSY-45 del [3]pseudorotassano (*T,T*)I2a \subset Ic₂ (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

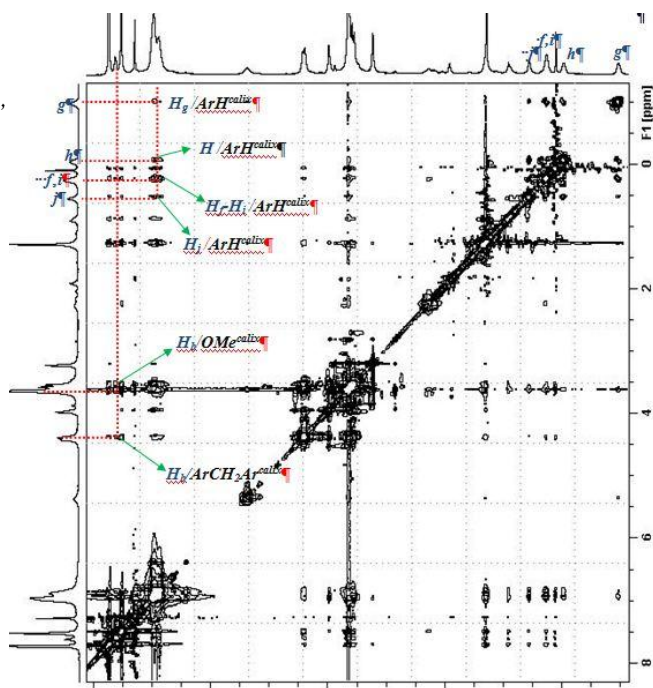


Figura 94. Spettro 2D ROESY-45 del [3]pseudorotassano (*T,T*)I2a \subset Ic₂ (400 MHz, CDCl₃, 298 K).

Spettro 2D COSY dello pseudo[3]rotassano (C,C)I2b ⊂ Ic₂.

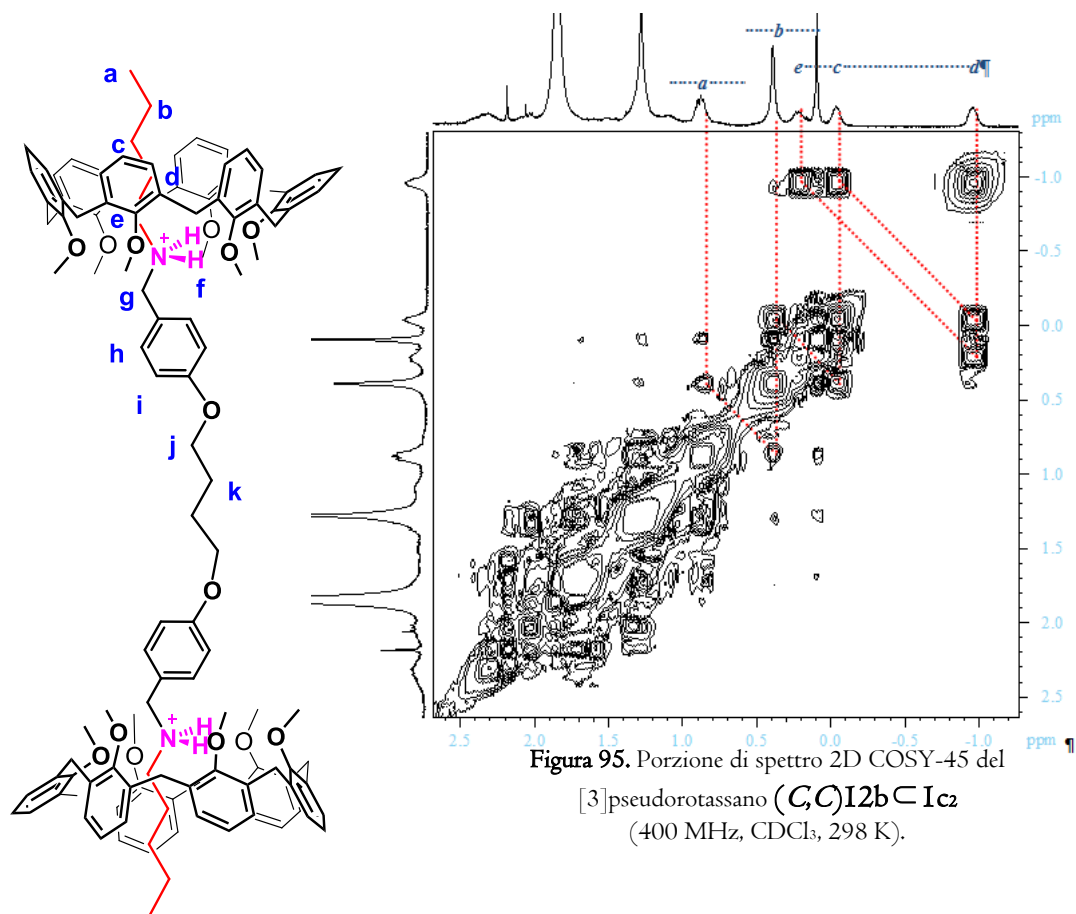


Figura 95. Porzione di spettro 2D COSY-45 del
[3]pseudorotassano (C,C)I2b ⊂ Ic₂
(400 MHz, CDCl₃, 298 K).

Spettro 2D COSY dello pseudo[3]rotassano (C,C)I2b ⊂ Ia₂

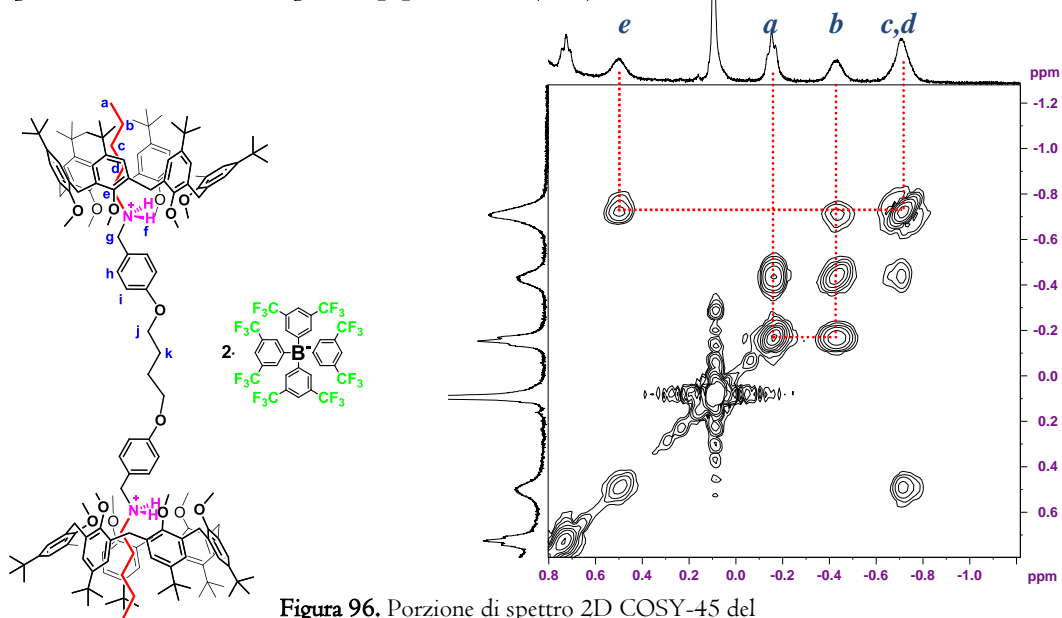


Figura 96. Porzione di spettro 2D COSY-45 del
[3]pseudorotassano (C,C)I2b ⊂ Ia₂
(400 MHz, CDCl₃, 298 K).

Spettro 2D COSY dello pseudo[3]rotassano (C,C)I2a ⊂ Ia₂.

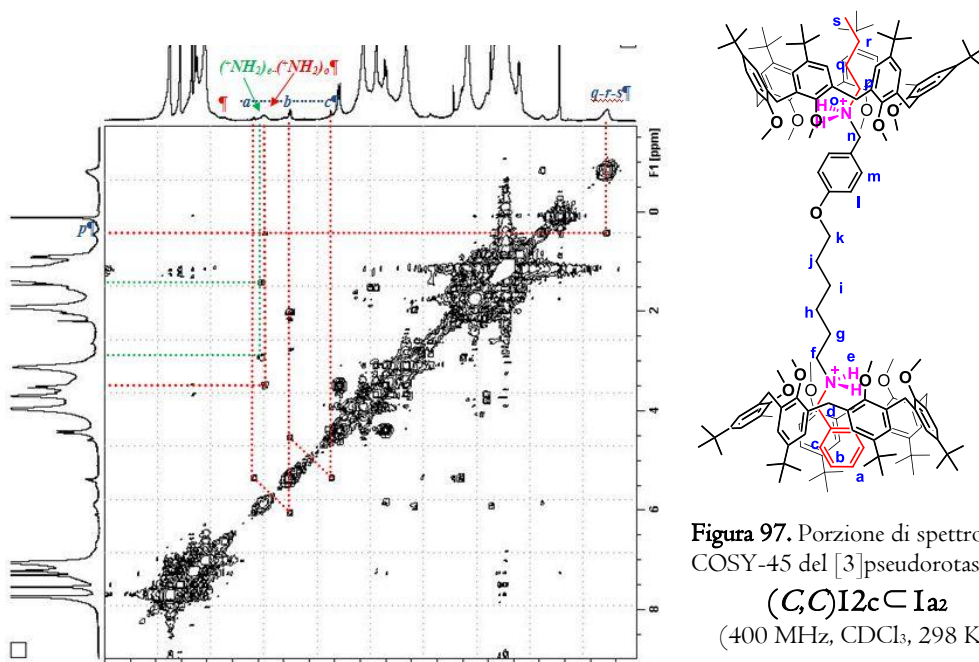


Figura 97. Porzione di spettro 2D
COSY-45 del [3]pseudorotassano
(C,C)I2a ⊂ Ia₂
(400 MHz, CDCl₃, 298 K).

V.8.8 Determinazione della costante di stabilità degli pseudo[3]rotassani.

Le costanti di associazione K_1 e K_2 per la specie pseudo[3]rotassanica (T,T)**I2a** \subset **Ic** sono state determinate mediante esperimenti di diluizione; in particolare sono stati registrati spettri ^1H NMR in CDCl_3 di una miscela del derivato ciclico **Ic** e del derivato lineare **I2a** in rapporto 2:1 a diverse concentrazioni. Da ogni singolo spettro è stata determinata la concentrazione di *host* complessato e di *host* libero. Le concentrazioni dell' *host* complessato sono state graficate in funzione della concentrazione dell' *host* libero. I punti ottenuti sono stati "fittati" adoperando l'equazione **I**.

$$[\text{HG}] + 2[\text{H}_2\text{G}] = \frac{K_1[\text{H}]^2(2K_2[\text{H}] + 1)}{K_1[\text{H}] + 2} \quad (1)$$

La derivazione ⁷⁵ dell'equazione **I** è di seguito riportata

$$K_1 = \frac{[\text{HG}]}{[\text{H}][\text{G}]} \quad (2)$$

$$K_2 = \frac{[\text{H}_2\text{G}]}{[\text{HG}][\text{H}]} \quad (3)$$

Riarrangiando (2) si ha:

$$[\text{HG}] = K_1[\text{H}][\text{G}] \quad (4)$$

Riarrangiando (3) si ha:

$$[\text{H}_2\text{G}] = K_2[\text{HG}][\text{H}] \quad (5)$$

La concentrazione di asse totale sarà $[\text{G}]_{\text{tot}}$:

$$[\text{G}]_{\text{tot}} = [\text{G}] + [\text{HG}] + [\text{H}_2\text{G}] \quad (6)$$

La concentrazione di calixarene totale sarà $[\text{H}]_{\text{tot}}$:

$$[\text{H}]_{\text{tot}} = [\text{H}] + [\text{HG}] + 2[\text{H}_2\text{G}] \quad (7)$$

Per una miscela 2:1 di *Host* e *Guest*:

$$[\text{H}]_{\text{tot}} = 2[\text{G}]_{\text{tot}} \quad (8)$$

Combinando (6), (7) e (8)

$$[\text{HG}] = [\text{H}] - 2[\text{G}] \quad (9)$$

Combinando (4) e (9)

$$K_1[\text{H}][\text{G}] = [\text{H}] - 2[\text{G}] \quad (10)$$

⁷⁵ A. M. Elizarov, S.-H. Chiu, P. T. Glink, J. F. Stoddart *Org. Lett.* **2002**, *4*, 679.

Riarrangiando (10) si ha:

$$[G] = \frac{[H]}{K_1[H] + 2} \quad (11)$$

Sostituendo [G] in (4):

$$[HG] = \frac{K_1[H]^2}{K_1[H] + 2} \quad (12)$$

Sostituendo [HG] in (5):

$$[H_2G] = \frac{K_1K_2[H]^3}{K_1[H] + 2} \quad (13)$$

La concentrazione di Host totale complessato sarà:

$$[HG] + 2[H_2G] = \frac{K_1[H]^2}{K_1[H] + 2} + \frac{2K_1K_2[H]^3}{K_1[H] + 2} \quad (14)$$

Semplificando (14) si ha l'equazione I:

$$[HG] + 2[H_2G] = \frac{K_1[H]^2(2K_2[H]+1)}{K_1[H]+2} \quad (1)$$

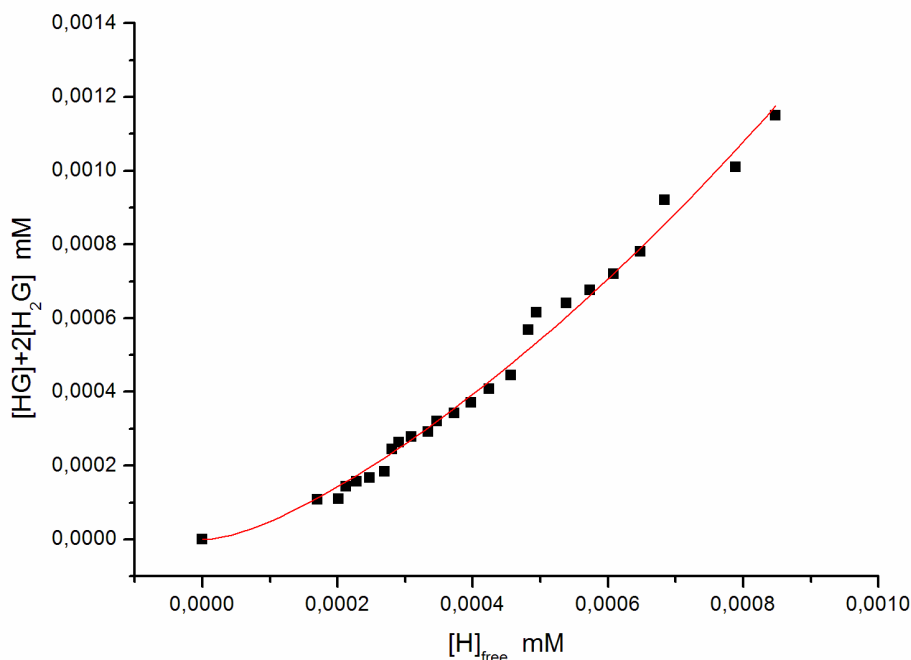
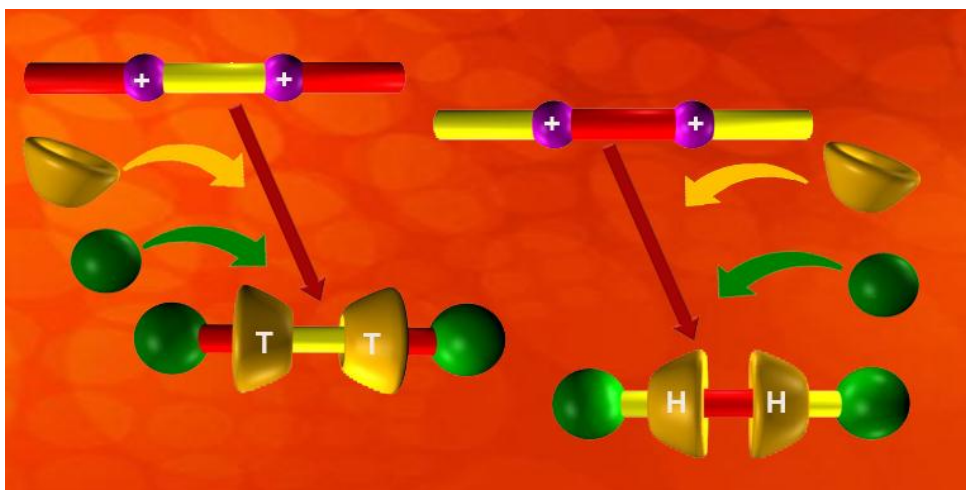


Figura 98. *Fitting* mediante l'equazione I dei dati ottenuti.

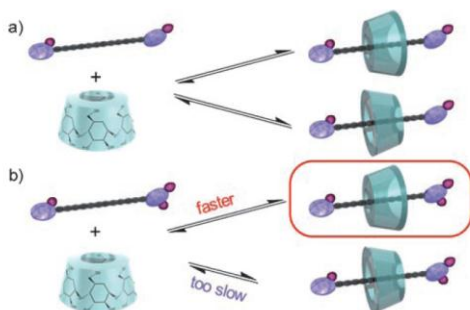
CAPITOLO VI

SINTESI STEREOPROGRAMMATA DI SISTEMI [3]ROTASSANICI CALIXARENICI



VI.I Introduzione

L'approccio *bottom-up*⁷⁶ si basa sul controllo dell'auto-assemblaggio⁷⁷ di componenti molecolari con lo scopo di costruire dispositivi molecolari di dimensioni nanometriche capaci di svolgere determinate funzioni come ad esempio memorizzare, elaborare e interpretare informazioni.⁷⁸ Tra i possibili candidati a tale approccio vi sono i sistemi [n]rotassanici che sono particolarmente interessanti viste le possibili co-conformazioni che possono adottare.



Negli ultimi anni è stata dedicata una certa attenzione ai sistemi [3]rotassanici per le loro maggiori dimensioni rispetto ai [2]rotassani più attivamente studiati in precedenza. Per la realizzazione di tali sistemi sono stati ampiamente adoperati macrocicli planari o simmetrici, come eteri corona,⁷⁹ e cucurbiturili,⁸⁰ mentre macrocicli non simmetrici - come calixareni e ciclodestrine - sono stati

poco studiati probabilmente a causa dell'insita difficoltà di controllare il loro orientamento. In particolare, alcuni esempi di sistemi [3]rotassanici costituiti da anelli ciclodestrinici sono stati riportati,⁸¹ in questi casi la direzionalità del *threading* è controllata da fattori cinetici grazie a variazioni strutturali del sistema lineare. Il processo consente la formazione stereocontrollata di un solo stereoisomero rotassanico che in seguito a combinazione con



⁷⁶ R. P. Feymann, *Eng & Science*, **1960**, *23*, 22; K. E. Drexler, *Science*, **1992**, *255*, 268.

⁷⁷ D. A. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *35*, 1154.

⁷⁸ V. Balzani, A. Credi and M. Venturi, in *Molecular Devices and Machines—A Journey into the Nano World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

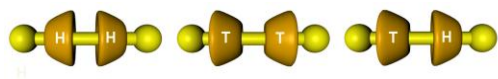
⁷⁹ P.-N. Chen, C.-C. Lai, S.-H. Chiu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4660.

⁸⁰ a) J. B. Wittenberg, M. G. Costales, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9420; b) D. Tuncel, M. Katterle, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4110; c) D. Tuncel, Ö. Özsar, H. B. Tiftik, B. Salih, *Chem. Commun.* **2007**, 1369.

⁸¹ a) A. G. Cheetham, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 457. A single directional isomer of a cyclodextrin-based pseudo[3]rotaxane was obtained under kinetic control: b) T. Oshikiri, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7091.

un altro sistema porta alla formazione stereocontrollata di un sistema [3]rotassanico ciclodestrinico.

In questo capitolo verrà descritto il primo esempio di sintesi di sistemi [3]rotassanici calixarenici in cui viene razionalmente programmato l'orientamento relativo delle due unità cicliche. Questo approccio nasce dalla peculiare capacità del macrociclo calixarenico di



ospitare in maniera selettiva la subunità alchilica rispetto a quella benzilica già evidenziata con i sistemi benzilalchilammonici.⁵¹

Questa peculiarità, unita al design di assi bis-ammonici recanti una differente sequenza dell'unità di controllo di base, ha consentito di controllare in maniera stereoselettiva la formazione di [3]pseudorotassani calixarenici.

VI.2 Sintesi stereoprogrammata del [3]rotassano I5²⁺.

Quindi, in prima istanza, è stato programmato un asse diammonico I3²⁺ recante alle estremità dei gruppi funzionali ossidrilici, un'unità alchilica interna rispetto ai due siti ammonici e due unità benziliche esterne a quest'ultimi (Figura 99).

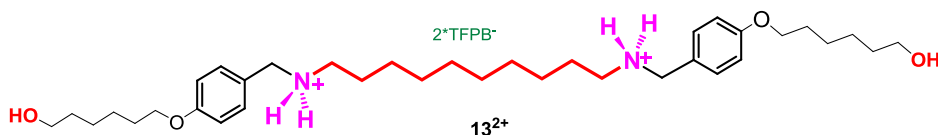
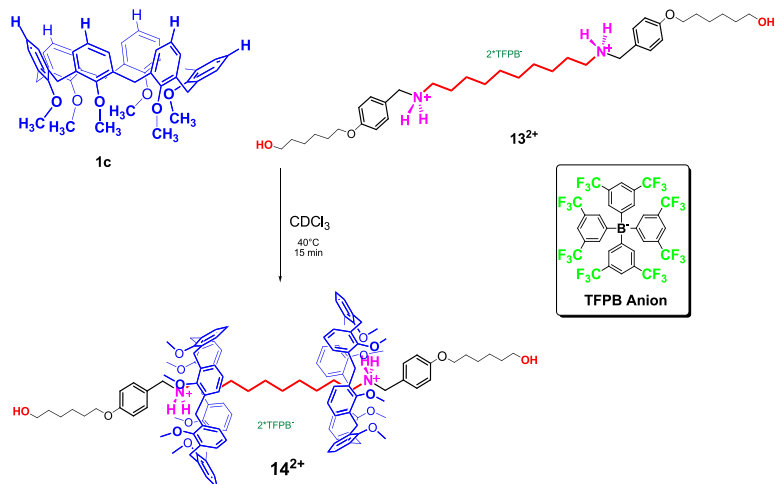


Figura 99. Derivato lineare bisammonico I5²⁺.

Vista la sequenza programmata per tale derivato, in analogia con i sistemi diammonici non funzionalizzati riportati nel capitolo IV, ci si attende, nell'atto del *threading* attraverso la specie calixarenica, la formazione dell'addotto a stereochimica testa-testa.

Sintetizzato e caratterizzato⁸² il derivato I3²⁺, con una strategia analoga a quella riportata per i sistemi bis-ammonici precedentemente descritti, è stato in prima istanza effettuato uno studio del *threading* attraverso la cavità del calixarene **Ic**. Tale investigazione è stata effettuata in soluzione cloroformica adoperando il derivato I3²⁺ ed il macrociclo **Ic** in rapporto 1:2 (Schema I8).

⁸² Si rimanda alla parte sperimentale del presente capitolo per i dettagli sintetici su tale derivato.



Schema 18. Threading del derivato 13^{2+} attraverso la cavità del macrociclo calixarenico $1c$.

L'avvenuta formazione della specie [3]pseudorotassanica è stata confermata da un picco significativo a $1014\ m/z$ nello spettro ESI(+) MS, corrispondente allo ione molecolare doppiamente carico. Un'ulteriore conferma arriva dallo spettro $^1H\ NMR$ (Figura 100) in cui è ben evidente la presenza di protoni alifatici a campi alti (da 1,0 a -1,2 ppm) caratteristici della presenza di catene alchiliche schermate dalla cavità calixarenica. Quest'ultima osservazione, unita all'assenza segnali relativi ai protoni benilici schermati nella zona tra 4 e 6 ppm, è tipica di un'inclusione alchil-*endo* ed è una ben evidente indicazione dell'esclusiva formazione dell'addotto a stereochimica testa-testa.

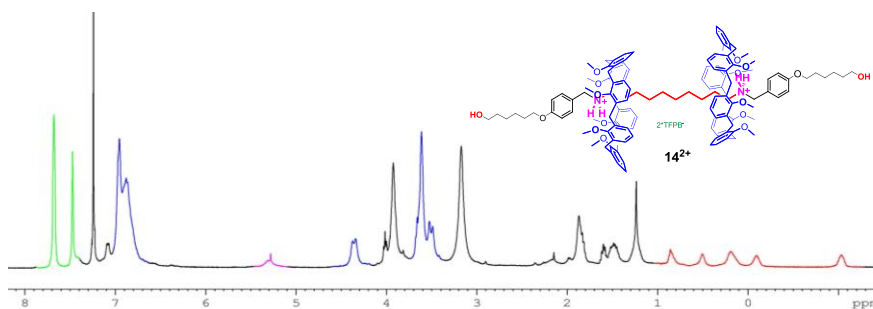
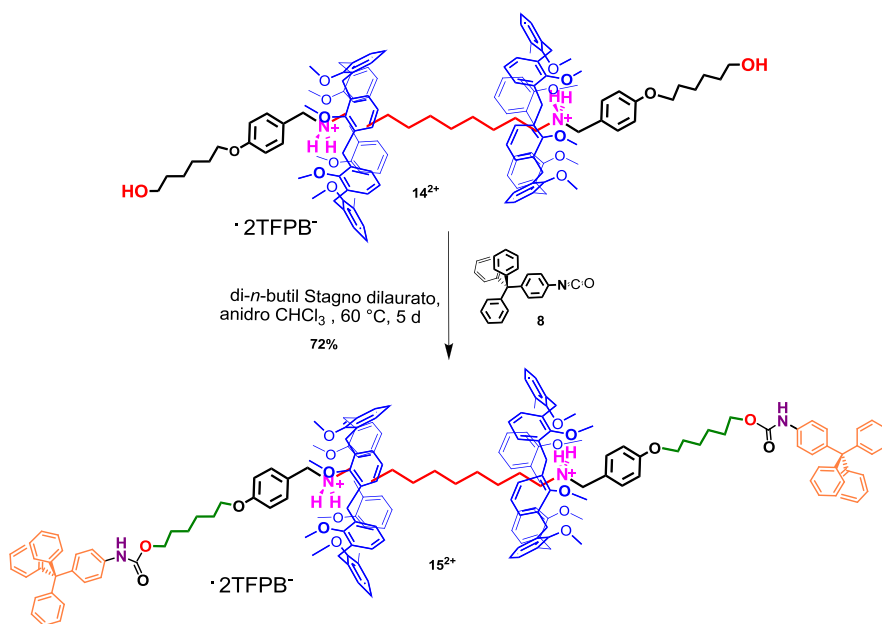


Figura 100. Spettro $^1H\ NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) del [3]pseudorotassano 14^{2+} .

La specie interpenetrata ottenuta presenta una percentuale di formazione del 68% ed una costante di associazione pari a $6,3 \pm 0,4 \times 10^6\ M^{-2}$ ($K_{tot} = K_1 \cdot K_2$).

Quest'ultimo parametro è stato determinato mediante integrazione dei segnali ^1H NMR della miscela di I3^{2+} e Ic (1,5 e 3,0 mM, rispettivamente).

Accertata la formazione stereoselettiva del [3]pseudorotassano I4^{2+} , il passo successivo è stato quello di effettuarne lo *stopping* con gruppi tritilfenilici (derivato **8** capitolo IV), al fine di interbloccarlo a sistema [3]rotassanico (Schema 19).



Schema 19. Sintesi del sistemi [3]rotassanico I5^{2+} .

In particolare, la reazione è stata condotta in presenza di di-*n*-butilstagno dilaurato, a 60 °C per 5 giorni, portando al sistema interbloccato I5^{2+} con una resa del 72%, in seguito a purificazione cromatografica.

La formazione del [3]rotassano I5^{2+} è stata confermata dal picco a 1375 m/z nello spettro ESI(+) MS, corrispondente allo ione molecolare doppiamente carico. Inoltre, studi di spettroscopia NMR confermano l'avvenuta formazione della specie interbloccata e danno informazioni essenziali sulla stereosequenza del sistema ottenuto.

In **Figura 10I** è riportato lo spettro ^1H NMR del sistema rotassanico ottenuto, nel quale diagnostici sono i segnali relativi ai metileni a ponte dell'unità calixarenica risuonanti come due doppietti distanziati di 1 ppm ed indicativi della sua conformazione a cono (evidenziati in blu). Altrettanto diagnostici sono i protoni alifatici schermati dal macrociclo a *chemical shift* negativi (in rosso), i segnali relativi alle catene alifatiche dell'asse (in verde) ed infine i segnali del gruppo tritilico nella zona aromatica (in arancio).

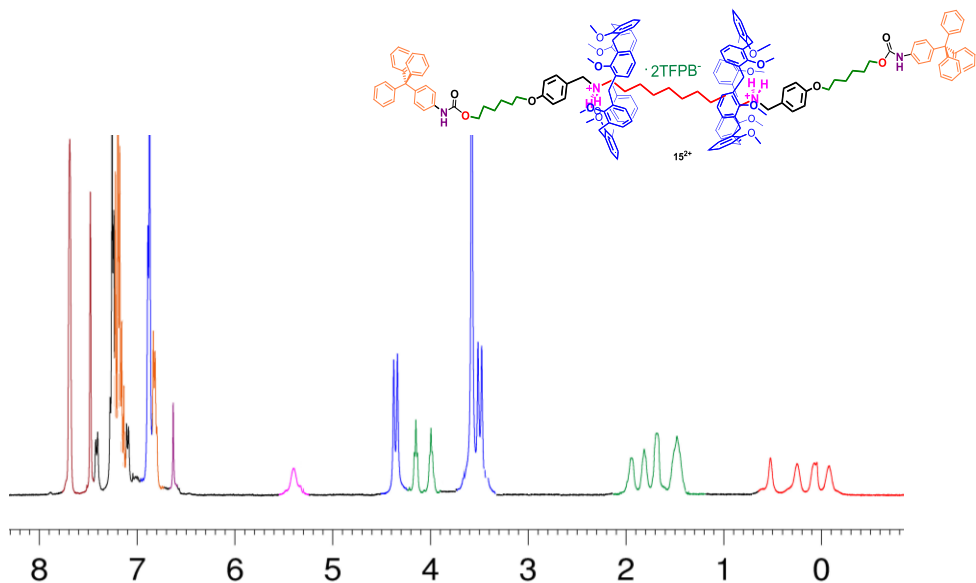


Figura IOI. Spettro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) del [3]rotassano **15²⁺**.

Anche in questo caso, l'assenza di eventuali protoni benzilici schermati nella zona tra 4 e 6 ppm indica l'avvenuta formazione del solo stereoisomero *testa-testa*.

La caratterizzazione completa del sistema interbloccato è stata effettuata mediante studi 2D COSY e 2D ROESY ed è dettagliatamente riportata nella parte sperimentale di questo capitolo.

VI.3 Sintesi stereoprogrammata del [3]rotassano I8²⁺.

Con il fine di preparare un secondo derivato [3]rotassanico con una stereosequenza *coda-coda*, è stato progettato un secondo derivato lineare sempre funzionalizzato con gruppi ossidrilici terminali, ma recante le unità alchiliche esterne rispetto ai gruppi benzilammonio.

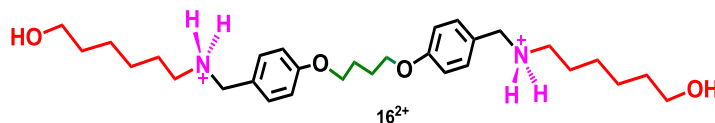


Figura I02. Derivato lineare I6²⁺.

Analogamente a quanto precedentemente effettuato, il primo passo è stato quello di valutare l'efficacia e la selettività del *threading* di tale derivato lineare attraverso la cavità calixarenica. Lo studio ¹H NMR di una soluzione cloroformica della miscela 1:2 del derivato I6²⁺ e del macrociclo Ic ha nuovamente evidenziato la presenza di segnali schermati a valori negativi tipici di un'inclusione alchile-*endo* confermando la formazione esclusiva di un addotto [3]pseudorotassanico a stereochimica *coda-coda* I7²⁺ (Schema 20). La specie [3]pseudorotassanica è stata ottenuta con una percentuale del 53% e l'equilibrio di formazione presenta una K_{tot} ⁸³ di $5,4 \pm 0,3 \times 10^4 \text{ M}^{-2}$ in CDCl₃, significativamente inferiore rispetto a quella della specie pseudo[3]rotassanica I4²⁺ ($K_{tot} = 6,3 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$). Anche in questo caso lo spettro ESI(+) MS ha confermato la formazione della specie interpenetrata.

Successivamente, la specie pseudorotassanica I7²⁺, è stata trattata con il 4-tritilfenilisocianato 8 per dare il derivato [3]rotassanico a stereochimica *coda-coda* I8²⁺ con una resa del 52% (Schema 20).

La conferma dell'avvenuta formazione del sistema interbloccato arriva, anche per questo caso, dallo spettro ESI(+) MS dove è ben evidente il picco a 1334 *m/z*, relativo allo ione molecolare doppiamente carico (Figura I03).

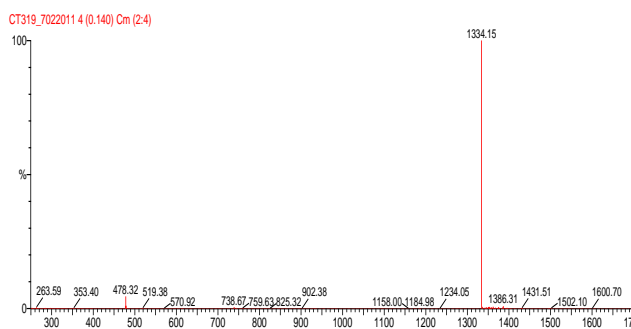
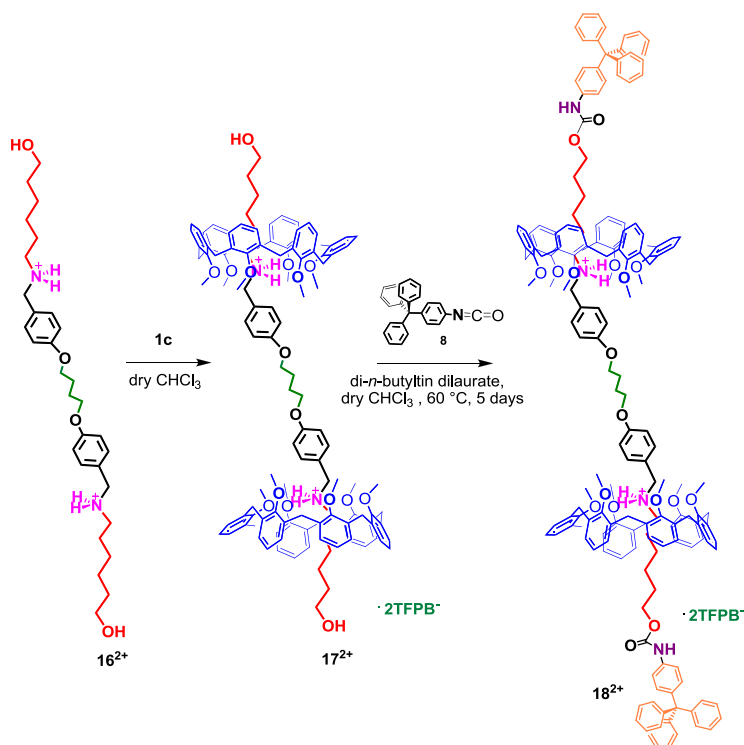


Figura I03

⁸³ Tale parametro è stato determinato mediante integrazione dei segnali NMR relativi al macrociclo calixarenico libero ed a quello complessato.



Schema 20. Sintesi del sistemi [3]rotassanico **18²⁺**.

La stereochimica *coda-coda* di **17²⁺** viene conservata anche in seguito alla reazione di chiusura come confermato dallo spettro ¹H NMR (**Figura I04**) nel quale sono ben evidenti i segnali a *chemical shift* negativi (evidenziati in rosso) indice della presenza delle catene alifatiche incluse nell'unità calixarenica, i segnali relativi ai metileni a ponte del macrociclo (evidenziati in blu) ed i segnali relativi alle unità tritiliche (in arancione).

In aggiunta, calcoli di meccanica molecolare hanno dimostrato che in entrambi i sistemi [3]rotassanici ottenuti le diverse subunità sono tenute insieme grazie alla formazione di legami ad idrogeno tra gli ossigeni del *lower rim* calixarenico ed gli idrogeni ammonici presenti sul sistema lineare. La presenza di tale tipo di interazione secondaria contribuisce fattivamente a stabilizzare le due unità calix[6]areniche in una conformazione a cono, come dimostrato dalla presenza nello spettro protonico di un sistema AX relativo agli ArCH₂Ar. Infine, i modelli molecolari CPK delle due strutture [3]rotassaniche **15²⁺** e **18²⁺**, hanno chiaramente mostrato la dimensione nanometrica di queste strutture interbloccate, che hanno una lunghezza molecolare stimata di 7,0 e 6,0 nm, rispettivamente (**Figura I05**).

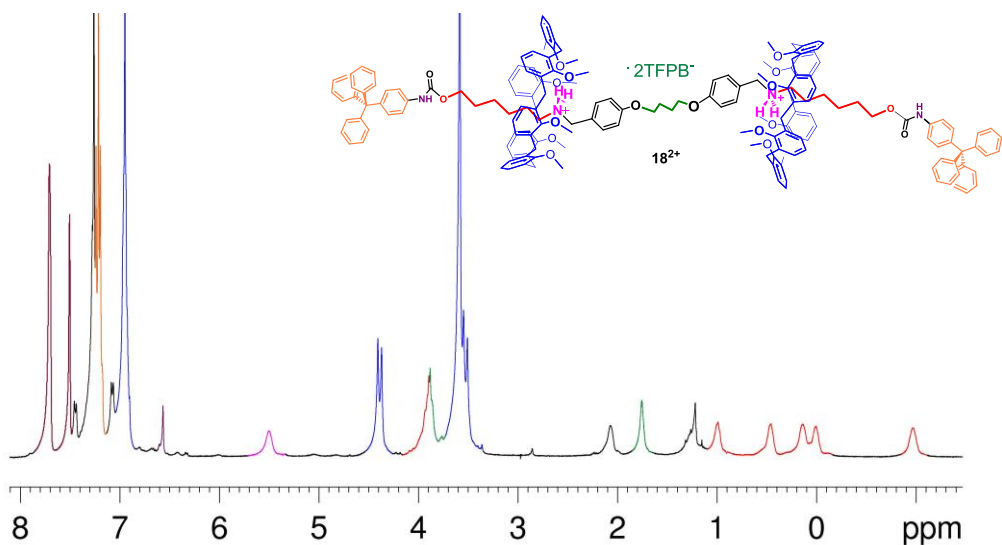


Figura I04. Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) del [3]rotassano $\mathbf{18}^{2+}$.

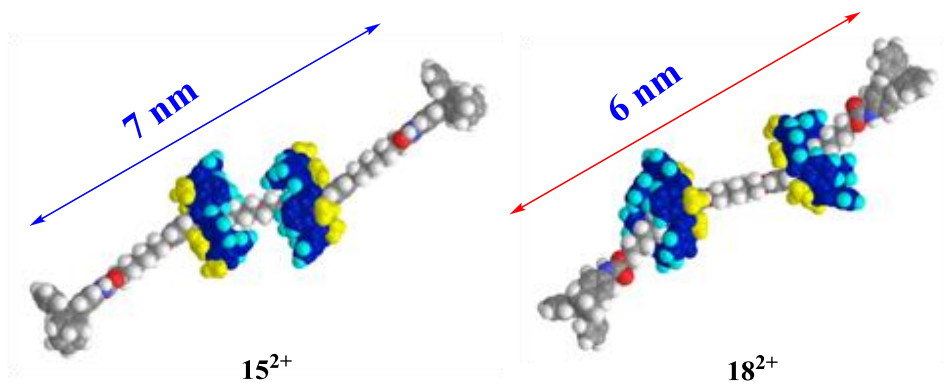
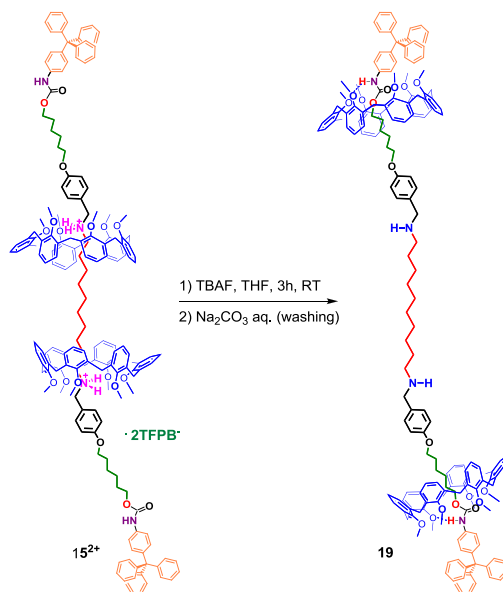


Figura I05. Modelli molecolari CPK delle due strutture [3]rotassaniche $\mathbf{15}^{2+}$ e $\mathbf{18}^{2+}$.

VI.6 Navette supramolecolari basate su sistemi [3]rotassanici calixarenici

Al fine di studiare il movimento del macrociclo lungo il sistema lineare, è stata effettuata una deprotonazione dei centri ammoniacali del derivato rotassanico **I5²⁺** seguendo il metodo dello scambio del controione di recente riportato da Takata e collaboratori.⁸⁴ In tal modo è stato possibile ottenere il [3]rotassano neutro **I9** (Schema 2I).



Schema 2I. Neutralizzazione del [3]rotassano **I5²⁺**.

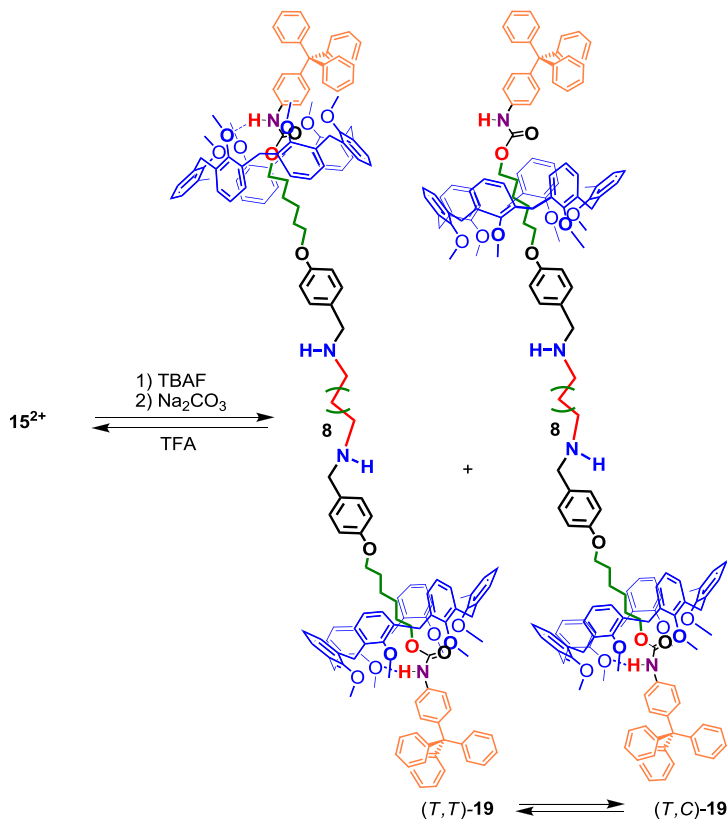
Studi NMR condotti sulla specie **I9**, hanno evidenziato che in seguito a deprotonazione le ruote calixareniche si muovono dalle due iniziali stazioni alchilbenzilammoniche a due nuove posizioni in cui ancora una volta delle catene alifatiche sono presenti all'interno della cavità del macrociclo.

Considerando i tre siti alifatici diversi lungo l'asse e le tre possibili orientazioni relative dei due macrocicli calixarenici, sarebbero possibili, in linea teorica, sette isomeri traslazionali. Uno studio combinato 2D NMR⁸⁵ (COSY-45, EXSY, e ROESY, in CDCl₃ a 253 K) ha evidenziato la presenza di due soli co-conformeri ed in particolare l'isomero (*T,T*)-**I9** e (*T,C*)-**I9** (Schema 22) in rapporto 6:4 tra loro.

⁸⁴ K. Nakazono, T. Takata, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13783.

⁸⁵ Tali studi sono riportati nella parte sperimentale del presente capitolo.

Questo è imputabile ad un movimento combinato di traslazione seguita da un'inversione del cono calixarenico, in stretta analogia con i sistemi [2]rotassanici precedentemente descritti (**capitolo IV**).



Schema 22. Co-conformeri (T, T)-19 e (T, C)-19.

La maggiore stabilità di questi due isomeri traslazionali (co-conformeri) è in accordo con ricerche conformazionali Monte Carlo i quali evidenziano le specie (T, T)-19 e (T, C)-19 come gli isomeri a minore energia (0,00 e 0,72 Kcal/mol rispettivamente). Inoltre, tali studi hanno evidenziato che le due nuove posizioni “favorite” dai macrocicli calixarenici sono quelle delle catene alchiliche esterne, poiché stabilizzate dalla formazione di legami ad idrogeno tra gli ossigeni del *lower rim* calixarenico e gli NH dei gruppi carbammici della subunità lineare.

L'influenza di tale tipo di interazione è stata inoltre provata anche mediante studi VT-NMR⁸⁶ condotti in THF-*d*₈, un solvente competitivo accettore di legami ad idrogeno. In questo caso, è stato osservato un complesso *pattern* di segnali, sia per i protoni alchilici schermati che per i metileni a ponte dei macrocicli calixarenic, che è indicativo della presenza di quantità comparabili di diversi co-conformeri di stabilità simile.

Il comportamento di navetta delle due unità cicliche nel sistema calix[3]rotassanico **15**²⁺ è stato confermato anche da uno studio di simulazione di dinamica molecolare (MD).

In particolare, alcuni parametri geometrici, come la distanza d (Å) tra i due macrocicli, il numero di legami ad idrogeno ed il numero di anelli aromatici calixarenic invertiti sono stati monitorati in funzione del tempo.

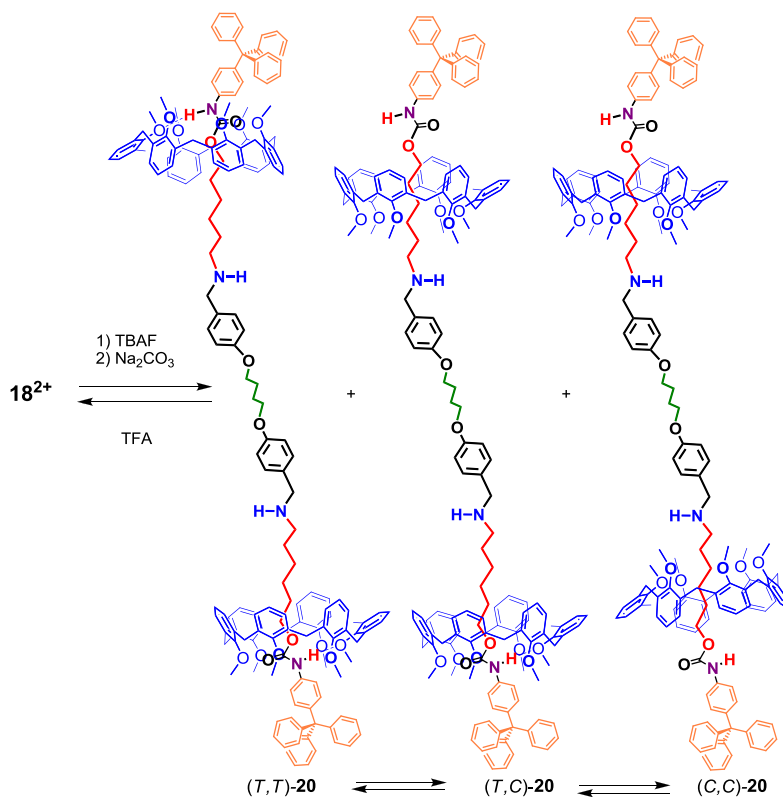
L'analisi della distanza d tra i due calixareni è ampiamente rappresentativa del moto di traslazione dei due macrocicli rispetto alla subunità lineare. In particolare, i dati ottenuti da una simulazione a 313 K hanno chiaramente evidenziato che la distanza tra i due macrocicli varia da un valore minimo di 8 Å a un valore massimo di 35 Å, confermando così il movimento di traslazione delle due ruote. È interessante sottolineare che circa il 60% dei co-conformeri campionati durante l'intera simulazione (30000 ps) mostra una distanza d nell'intervallo di 30-40 Å rivelando così una chiara tendenza delle due ruote calixareniche a rimanere vicino alla stazione uretanica.

Questa preferenza è stata confermata anche grazie al monitoraggio della presenza di legami ad idrogeno nel sistema. In particolare, sono state osservate variazioni nel numero di queste interazioni durante la simulazione di dinamica molecolare ed è interessante notare come circa il 76% delle strutture campionate presenta un'interazione del tipo CONH • • • O, confermando così il decisivo contributo alla stabilità di ciascuna struttura supramolecolare da parte di questo tipo di interazione.

Un altro aspetto considerato durante le simulazioni MD è stato quello dell'inversione del cono calixarenico, in tal caso, le simulazioni effettuate sia a 313 e 450 K hanno mostrato diverse inversioni degli anelli aromatici calixarenic, con la prima che avviene dopo ca. 5000 ps. Il trattamento acido del sistema interbloccato **15**²⁺ consente di ripristinare totalmente la stereochimica di partenza, ciò conferma che tale sistema agisce da navetta molecolare di dimensioni nanometriche in cui i sistemi ciclici si muovono lungo un binario costituito da tre differenti stazioni.

Il movimento delle due *ruote* calixareniche è stato, inoltre, studiato per la specie [3]rotassanica **18**²⁺ che è stata neutralizzata anch'essa con il metodo dello scambio del controione per dare il derivato interbloccato neutro **20**.

⁸⁶ Lo studio è riportato nella parte sperimentale del presente capitolo.



Schema 23. Co-conformeri (*T, T*)-20, (*T, C*)-20 e (*C, C*)-20.-

In analogia a quanto descritto per il sistema precedente, anche in questo caso studi di spettroscopia NMR combinati a studi di dinamica molecolare condotti sul derivato **20**, hanno dimostrato che i due macrocicli calixarenici si spostano dalle stazioni alchilbenzilammoniche originarie in due nuove posizioni, in cui ancora una volta sono incluse nella cavità calixarenica delle catene alchiliche.

Un complesso studio 2D NMR (COSY-45, EXSY, e ROESY, effettuato in CDCl₃ a 253 K) ha evidenziato la presenza di tre differenti isomeri traslazionali (*T, T*)-**20**, (*T, C*)-**20** e (*C, C*)-**20** (Schema 23) in un rapporto di 55:25:20, rispettivamente.

Inoltre, ricerche conformazionali Monte Carlo hanno confermato l'ordine di stabilità osservato riscontrando dei valori di energia per i tre sistemi rispettivamente pari a 0,00, 0,54 e 0,76 kcal/mol (energie relative), valori nettamente inferiori a quelle calcolate per gli altri possibili co-conformeri. È importante sottolineare che, in questo caso, le interazioni di legame ad idrogeno tra gli ossigeni del *lower rim* calixarenico ed l'NH uretanico possono aver luogo solo in seguito ad inversione della ruota calixarenica.

Ciò comporta un passaggio dall'iniziale orientamento *coda-coda* ad uno di tipo *testa-testa*. I dati sperimentali acquisiti sono stati confermati da studi di dinamica molecolare (10000 ps, 313 K), che hanno dato risultati molto simili a quelli relativi al derivato **19**, evidenziando il movimento di traslazione e di inversione delle due ruote calixareniche e la loro tendenza ad interagire con la stazione uretanica.

Infine, il trattamento acido del [3]rotassano neutro **20**, ha consentito il completo ripristino del sistema originario dimostrando la completa reversibilità dell'intero processo.

VI.7 Conclusioni

In conclusione, in questo capitolo è stato descritto lo studio del *threading* di derivati bis-ammonici alchilbenzilici, opportunamente funzionalizzati alle estremità, attraverso la cavità di macrocicli calixarenici. Le specie pseudorotassaniche ottenute sono state poi interbloccate a sistemi rotassanici mediante l'introduzione di *stoppers* alle estremità.

Sia nell'atto iniziale dell'infilamento che in seguito a reazione di *stopping* è stato sempre osservato un'elevato stereocontrollo sui sistemi supramolecolari studiati. Questo, unito alla progettazione di opportuni derivati lineari, ha consentito la sintesi stereoprogrammata dei primi esempi di sistemi [3]rotassanici calixarenici.

In aggiunta, il trattamento acido/base di tali sistemi ha dimostrato che quest'ultimi si comportano come navette molecolari, che si muovono su scala nanometrica.

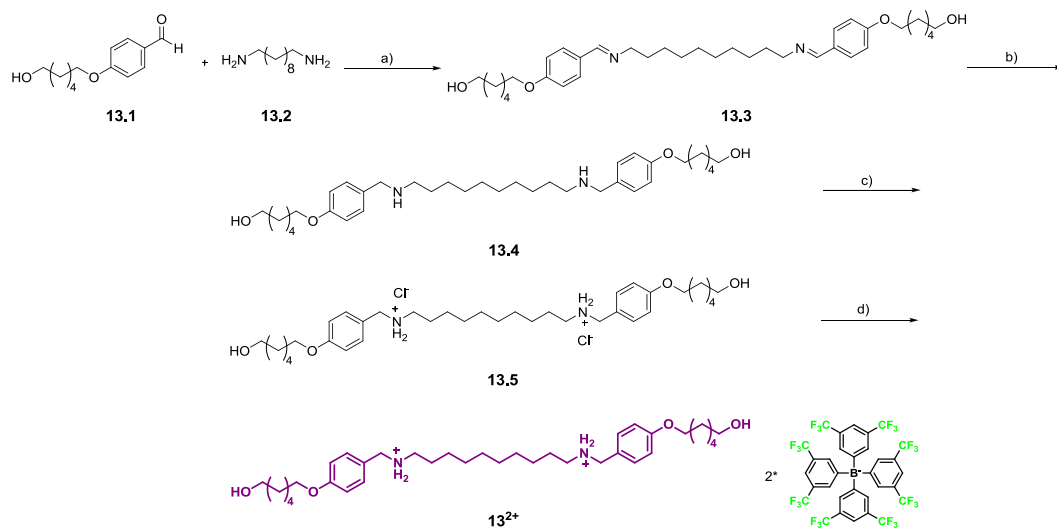
Una variazione dell'orientamento relativo tra le due unità cicliche, attualmente senza precedenti in letteratura, è stata osservata per i [3]rotassani neutri. Ciò è dovuto alle ridotte dimensioni dei sostituenti *O*-metilici calixarenici ed alla stabilizzazione mediante legami ad idrogeno con i siti uretanici del sistema lineare. In ogni caso, l'originale stereochimica di programmazione è stata sempre ricostituita dopo riprotonazione dei siti amminici neutri.

VI.8 Sezione sperimentale

Le misure ESI(+)-MS sono state effettuate con l'ausilio di uno spettrometro di massa Micromass Bio-Q a triplo quadrupolo equipaggiato con una sorgente ESI, usando una miscela di H₂O/CH₃CN (1:1) ed il 5% HCOOH come solvente. Le reazioni in condizioni anidre sono state condotte sotto atmosfera inerte (azoto, argon) utilizzando solventi anidrificati mediante distillazione in presenza di agenti anidrificanti e fiammeggiando la vetreria sotto vuoto al momento dell'uso. I prodotti commerciali sono stati acquistati da Aldrich e Fluka e sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione. Sono stati adoperati setacci molecolari da 3Å, attivati sotto vuoto per una notte a 250 °C e conservati sotto argon. Le reazioni sono state controllate mediante cromatografia su strato sottile (TLC) con lastre Macherey-Nagel rivestite di gel di silice (0.25 mm.) con indicatore di fluorescenza UV₂₅₄, e visualizzate usando luce UV e nebulizzazione con soluzioni indicatrici di H₂SO₄-Ce (SO₄)₂. Le temperature di reazione sono state misurate esternamente. I prodotti di reazione sono stati purificati mediante cromatografia su gel di silice Macherey-Nagel (60, 70-230 mesh). Le rese si riferiscono ai prodotti cromatograficamente e spettroscopicamente puri (¹H-NMR). Gli spettri NMR sono stati registrati a 25°C ed ottenuti mediante spettrometri **Bruker Avance-250** (250.13 MHz per ¹H e 62.89 per ¹³C), **Bruker Avance-300** (300.13 MHz per ¹H; 75.48 MHz per ¹³C) **Bruker Avance-400** (400.135 MHz per ¹H e 100.57 per ¹³C) del Dipartimento di Chimica dell'Università di Salerno. I *chemical shifts* sono dati in ppm (δ) ed i riportati in relazione al picco del sovente residuo (CHCl₃: δ 7.26, CDCl₃: δ 77.23; CD₃OH: δ 4.87, CD₃OD: δ 49.0). Le molteplicità sono riportate come *s* singoletto, *d* doppietto, *t* tripletto, *dd* doppio doppietto, *m* multipletto e le costanti di accoppiamento *J* in Hertz. Standard pulse programs, provided by the manufacturer, were used for 2D COSY and 2D ROESY experiments. Le ricerche conformazionali MonteCarlo (10000 *steps*) sono state effettuate con il programma MacroModel-9/Maestro-4.1⁸⁷ usando OPLS come campo di forze e CHCl₃ come solvente (GB/SA model).

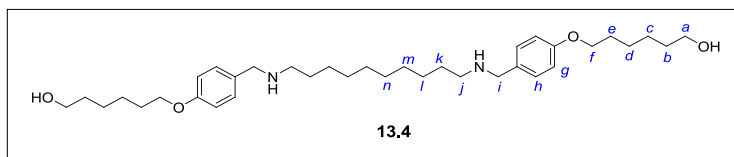
⁸⁷ F.; Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440

VI.8.1 Sintesi e caratterizzazione del derivato $I3^{2+}$ e precursori



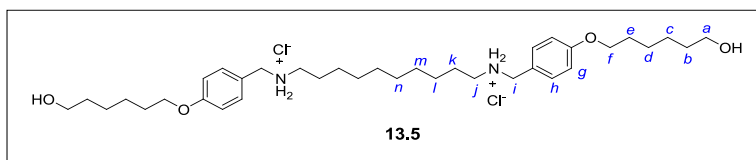
Schema 24. Sintesi del derivato $I3^{2+}$. Reagenti e condizioni: a) $CHCl_3$, 25 °C; b) $NaBH_4$, anidro MeOH, 25 °C, 2 h; c) HCl, Et $_2$ O, 25 °C, 30 min; d) TFPBNa, dry MeOH, 25 °C, 12h.

Derivato 13.4



Ad una soluzione di **13.1**⁸⁸ (2.00 g, 9.00 mmol) in CHCl_3 (5 mL) è stato addizionato 1,10-diaminododecano **13.2** (0.78 g, 4.50 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione per 30 minuti a temperatura ambiente. In seguito il solvente è stato allontanato a pressione ridotta per dare l'intermedio immiccico **13.3** (solido giallo) in resa quantitativa. Tale intermedio è stato adoperato per il successo step sintetico senza ulteriori purificazioni. L'immina **13.3** è stata disciolta in MeOH anidro (50 mL) e piccole porzioni di NaBH_4 (1.70 g, 45.0 mmol) sono state addizionate a 0 °C. La miscela è portata a temperatura ambiente e lasciata sotto agitazione per 2h. Allontanato il solvente a pressione ridotta, il residuo ottenuto è stato disciolto in CH_2Cl_2 (50 mL) e la fase organica è stata lavata con una soluzione satura di NaHCO_3 (50 mL) e H_2O (50 mL). Dopo acidificazione su MgSO_4 , il solvente è stato allontanato previa rotavapor ed il derivato **13.4** è stato ottenuto come un solido giallino. (2.39 g, 4.01 mmol, 91%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.28-1.77 (sovrapposti 32H, $\text{H}_{b+c+d+e} + \text{H}_{k+l+m+n}$), 2.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H, H_f), 3.54 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H, H_a), 3.64 (s, 4H, H_i), 3.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H, H_j), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, H_g), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, H_h); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 26.7, 27.0, 28.4, 30.3, 30.4, 30.6, 33.6, 49.8, 53.9, 62.9, 68.9, 115.5, 130.8, 132.5, 159.9. Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 73.93; H, 10.34; N, 4.79. Found: C, 74.02; H, 10.25; N, 4.85.

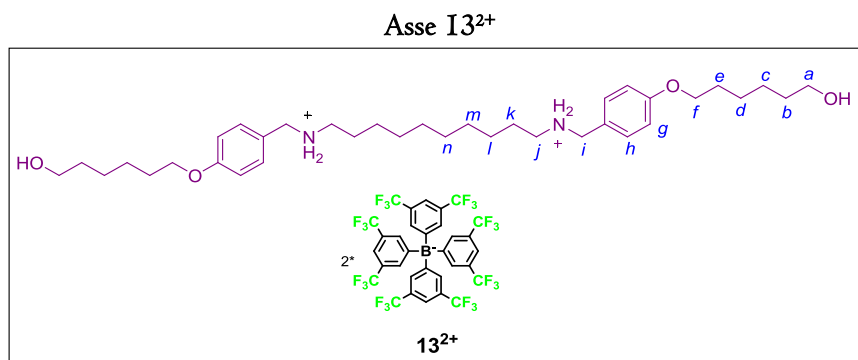
Derivato 13.5



Al derivato **13.4** (1.00 g, 1.71 mmol) disciolto in Et_2O (50 mL) è stata gocciolata una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 1 mL) a 0° C. La miscela è lasciata, a temperatura ambiente, sotto agitazione fino alla comparsa di un copioso precipitato bianco. Il solido ottenuto è stato filtrato, lavato con MeOH (10 mL) e CH_3CN (10 mL) ed asciugato in

⁸⁸ T. Pierro, C. Gaeta, C. Talotta, A. Casapullo, P. Neri, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2650.

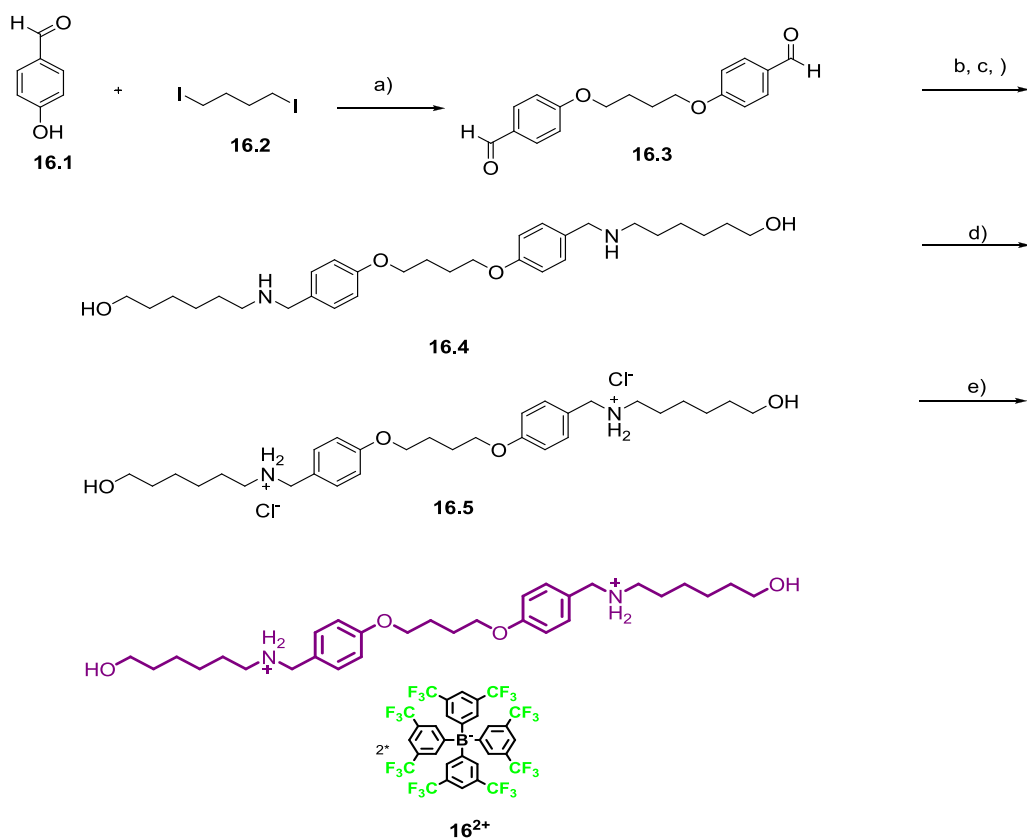
vuoto. Il derivato **I3.5** si presenta come un solido bianco (1.02 g, 1.56 mmol, 91%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.37-1.83 (overlapped, 32H, $\text{H}_{b+c+d+e} + \text{H}_{k+l+m+n}$), 3.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, H_j), 3.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, H_a), 4.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, H_f), 4.14 (s, 4H, H_i), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, H_g), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, H_h); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 26.8, 27.0, 27.2, 27.7, 30.2, 30.3, 30.4, 33.6, 52.2, 62.9, 69.4, 116.2, 124.1, 132.8, 162.0. Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.73; H, 9.50; N, 4.26. Found: C, 65.63; H, 9.59; N, 4.36.



Il derivato **I3.5** (0.50 g, 0.76 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (20 mL), te successivamente è stata addizionata alla miscela una soluzione di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato⁸⁹ (1.48 g, 1.67 mmol in 10 mL di MeOH anidro) La miscela è lasciata, al buio, sotto agitazione per tutta la notte. in seguito il solvente di reazione è sttao allontanato a pressione ridotta ed il solido ottenuto è stato trattato con una acqua deionizzata. Il solido ottenuto è sttao asciugato in vuoto e previa liofilizzatore per 48h. Il derivato **I3²⁺** si presenta come un solido marroncino ed è stato ottenuto con l' 89% di resa (1.56 g, 0.67 mmol). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.27-1.80 (sovrapposti, 32H, $\text{H}_{b+c+d+e} + \text{H}_{k+l+m+n}$), 2.97 (t, $J = 7.75$ Hz, 4H, H_j), 3.54 (t, $J = 6.25$ Hz, 4H, H_a), 3.98 (t, $J = 6.25$ Hz, 4H, H_f), 4.09 (s, 4H, H_i), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, H_g), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, H_h), 7.58 (sovrapposti, ArH_{TPPB} , 24 H); $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 26.7, 27.0, 27.2, 27.7, 30.2, 30.3, 30.5, 33.5, 51.9, 62.9, 69.1, 116.1, 118.3, 118.4, 118.5, 118.5, 119.3, 123.6, 124.1, 127.9, 129.4, 129.6, 129.7 (sovrapposti, 2C), 129.8, 130.1, 130.2 (sovrapposti, 2C), 130.3, 130.6, 130.7 (sovrapposti, 2C), 130.8, 131.2, 131.7, 132.3, 132.4, 135.8, 160.9, 161.7, 162.5, 163.3, 164.1. Anal. Calcd for $\text{C}_{100}\text{H}_{86}\text{B}_2\text{F}_{48}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 51.92; H, 3.75; N, 1.21; Found: C, 52.83; H, 3.84; N, 1.33.

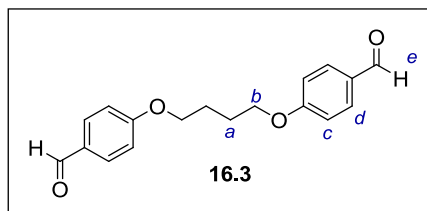
⁸⁹ H. Nishida, N. Takada, M. Yoshimura, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2600.

VI.8.2 Sintesi e caratterizzazione del derivato $I6^{2+}$ e precursori



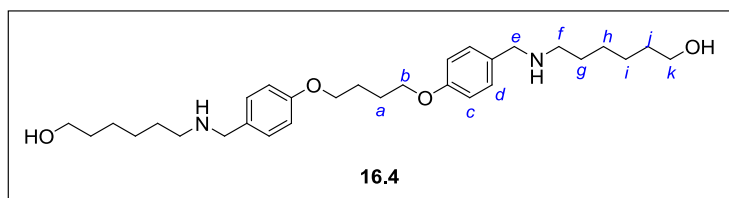
Schema 25. Sintesi del derivato $I6^{2+}$. Reagenti e condizioni: a) CS_2CO_3 , CH_3CN , riflusso, 24 h; b) 6-amminoesan-1-olo, $CHCl_3$, 25 °C, 30 min; c) $NaBH_4$, anidro MeOH, 25 °C, 2 h; d) HCl, Et_2O , 25 °C, 30 min; e) TFPBNa, dry MeOH, 25 °C, 12h.

Derivato **I6.3**



Una miscela di 4-idrossibenzaldeide **I6.1** (1.62 g, 13.3 mmol), 1,4-diiodobutano **I6.2** (1.03 g, 3.32 mmol) e K_2CO_3 (2.29 g, 16.6 mmol) in 30 mL di acetonitrile è stata riflussata per 24 h. la soluzione è raffreddata a temperatura ambiente ed il solvente allontanato previa rotavapor. Il residuo ottenuto parzionato tra CH_2Cl_2 (30 mL) e H_2O (30 mL). La fasi organiche sono state anidrificate su $MgSO_4$, filtrate ed in seguito ad allontanamento del solvente previa rotavapor è stato ottenuto il derivato **I6.3** come un solido bianco (0.79 g, 2.65 mmol, 80%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 2.05 (br s, 4H, H_a), 4.14 (br s, 4H, H_b), 6.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H, H_c), 7.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H, H_d), 9.89 (s, 2H, H_e); ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 26.3, 68.3, 115.2, 130.4, 132.6, 164.5, 191.4; Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}O_4$: C, 72.47; H, 6.08. Found: C, 72.56; H, 5.99.

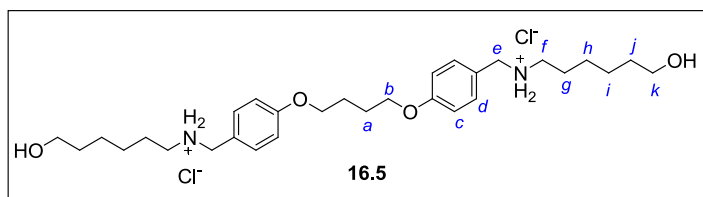
Derivato **I6.4**



Ad una soluzione di 6-ammino-1-esanolo (0.12 g, 1.00 mmol) in $CHCl_3$ (2 mL) è stato addizionato il derivato **I6.3** (0.15 g, 0.50 mmol). La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione per 30 minuti ed in seguito il solvente allontanato previa rotavapor. L'intermedio imminico, ottenuto quantitativamente, si presenta come un solido giallo ed è stato utilizzato per il successivo *step* di reazione senza ulteriori purificazioni. Successivamente l'immina è stata disciolta in MeOH anidro (5 mL) ed in atmosfera inerte è stato addizionato in piccole porzioni $NaBH_4$ (0.09 g, 2.5 mmol); la soluzione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 h. Il solvente, è stato quindi allontanato dalla miscela ed il solido ottenuto parzionato tra AcOEt (20 mL) ed una soluzione acquosa di $NaHCO_3$ (50 mL). Le fasi organiche sono state anidrificate su $MgSO_4$ ed il solvente allontanato a pressione ridotta. Il derivato **I6.4** si presenta come un solido bianco (0.23 g, 0.45 mmol, 90%). 1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.36-1.57 (overlapped, 16H, $H_{g,+h,+i,+j}$), 1.97 (broad, 4H, H_a), 2.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, H_f), 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H, H_k), 3.66 (broad, 4H, H_l), 3.69 (s,

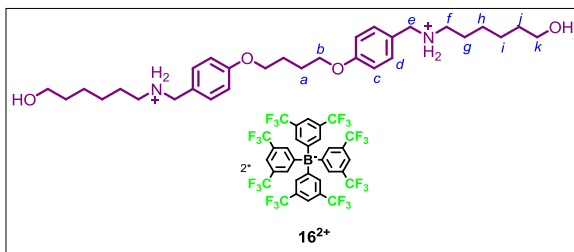
4H, H_c), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, H_c), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, H_c); ¹³CNMR (100 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 26.8, 27.2, 28.3, 30.3, 33.6, 49.8, 53.8, 62.9, 68.7, 115.4, 130.8, 132.6, 159.7; Anal. Calcd for C₃₀H₄₈N₂O₄: C, 71.96; H, 9.66; N, 5.59. Found: C, 72.14; H, 9.57; N, 5.69.

Derivato 16.5



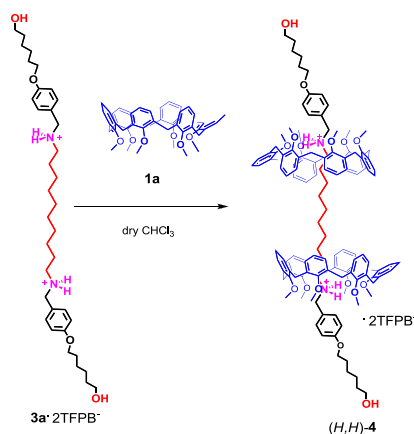
Il derivato **16.4** (0.150 g, 0.30 mmol) è stato disciolto in Et₂O (30 mL) ed una soluzione acquosa di HCl (37% *w/w*, 2 mL) è stata lentamente gocciolata. La miscela è lasciata sotto agitazione fino alla formazione di un precipitato bianco, il solido formato è stato filtrato, lavato con MeOH (10 mL) e CH₃CN (10 mL) ed asciugato in vuoto. Il derivato **16.5** si presenta come un solido bianco (0.17 g, 0.28, 95%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 298 K): 1.42-1.75 (overlapped, 16H, H_{g,+h+,i+,j}), 2.00 (broad, 4H, H_a), 3.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, H_l), 3.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H, H_k), 4.10-4.15 (overlapped, 8H, H_{b+c}), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, H_c), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, H_d); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 26.6, 27.2, 27.3, 27.5, 33.4, 48.4, 52.0, 62.8, 68.9, 116.2, 124.5, 132.7, 161.6; Anal. Calcd for C₃₀H₅₀Cl₂N₂O₄: C, 62.81; H, 8.79; N, 4.88. Found: C, 62.90; H, 8.70; N, 4.98.

Asse I6²⁺



Il derivato **I6.5** (0.20 g, 0.35 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (20 mL) e successivamente è stata addizionata una soluzione metanolica (20 mL) di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (0.62 g, 0.70 mmol). La miscela è lasciata sotto agitazione al buio per 12 h. Successivamente è stato allontanato a pressione ridotta il solvente di reazione ed il solido ottenuto è stato lavato con acqua deionizzata, il solido ottenuto è stato asciugato in vuoto e liofilizzato per 48 h. Il derivato **I6²⁺** è un solido marrone (0.62 g, 0.28 mmol, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 1.30-1.73 (overlapped, 16H, H_{g,+h+i+j}), 1.98 (broad, 4H, H_a), 3.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_f), 3.59 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H, H_k), 4.08-4.14 (overlapped, 8H, H_{b+c}), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H_c), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H_d), 7.63 (overlapped, 24H, ArH_{TFPB}); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 26.6, 27.3, 27.6, 30.8, 33.5, 48.5, 52.1, 62.8, 69.0, 116.0, 118.7, 124.4, 124.66, 127.7, 132.0, 130.4, 130.8, 131.4, 132.6, 135.9, 161.7, 162.0, 162.8, 163.4, 164.0; Anal. Calcd for C₉₄H₇₄B₂F₄₈N₂O₄: C, 50.65; H, 3.35; N, 1.26. Found: C, 50.75; H, 3.26; N, 1.36.

VI.8.3 Preparazione della specie pseudorotassanica I4²⁺.



L' esametossi-*p-H*-calix[6]arene **Ic** (0.063 g, 0.088 mmol) è stato disciolto in 15 mL in CHCl₃ anidro. In seguito una soluzione dell'asse **I3²⁺** (0.100 g, 0.044 mmol) in CHCl₃ anidro (15mL) è stata aggiunta e la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15 min a 40 °C. la reazione è stata monitorata mediante ¹H NMR e la specie [3]pseudorotassanica **I4²⁺** ottenuta utilizzata senza ulteriori purificazioni per la successiva reazione di *stoppering*.

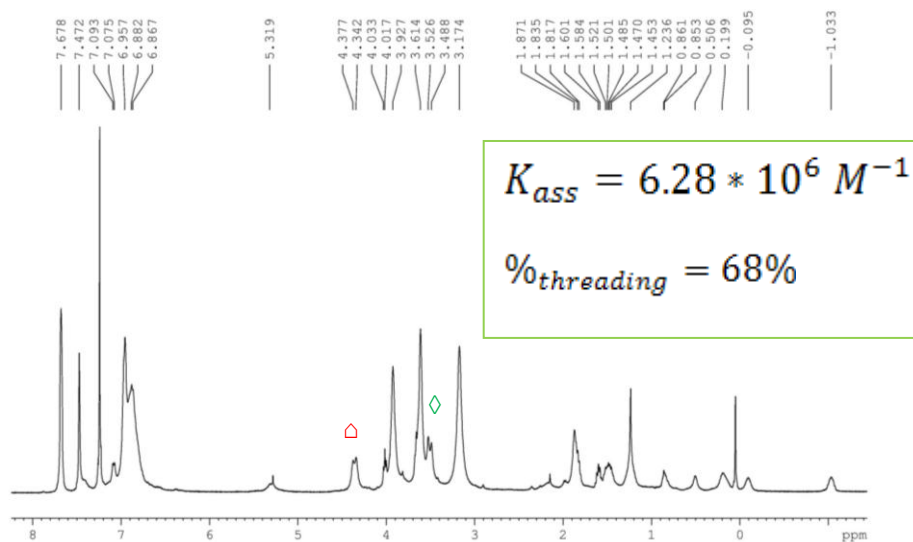
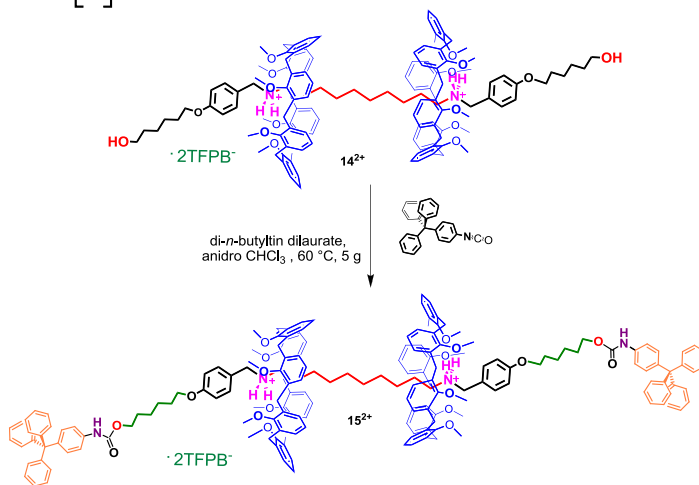


Figura 106. Spettro ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) di una soluzione 1:2 di **I3²⁺** (1.5 mM) e **Ic** (3.0 mM). La costante di associazione K_{ass} è stata calcolata mediante integrazione dei segnali relativi ai metileni a ponte della specie complessata \triangle e di quella libera \diamond di **Ic** ($K_{ass} = 6.3 \pm 0.4 \times 10^6 M^{-2}$).

VI.8.4 Sintesi del [3]rotassano $I5^{2+}$



Il di-*n*-butilstagno dilaurato (3 gocce) è stato aggiunto alla soluzione cloroformica del [3]pseudorotassano $I4^{2+}$ a temperatura ambiente, successivamente è stato aggiunto il 4-tritilfenilisocianato (0.071 g, 0.180 mmol). La reazione è lasciata sotto agitazione a 60 °C per 5 giorni. Il solvente di reazione è stato allontanato a pressione ridotta ed il solido ottenuto purificato mediante colonna cromatografica (SiO₂; Esano/CH₂Cl₂ 2/8) per dare il [3]rotassano $I5^{2+}$ come un solido bianco (0.141 g, 72%). **ESI⁺ MS:** $m/z = 1375$ ($M^{2+}/2$); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): -1.02 (m, 4H, H_d), -0.08 (m, 4H, H_e), 0.21 (broad t, 4H, H_c), 0.21 (m, 4H, H_b), 0.52 (m, 4H, H_a), 1.49 (m, 4H, H_i), 1.54 (m, 4H, H_k), 1.70 (m, 4H, H_m), 1.84 (m, 4H, H_j), 3.51 and 4.38 [AX, 24H, (ArCH₂Ar)_{calix}, $J = 11.9$ Hz], 3.67 [s, 36H, (OCH₂)_{calix}], 4.01 (t, 4H, H_n, $J = 6.3$ Hz), 4.15 (t, 4H, H_l, $J = 7.0$ Hz), 5.29 (broad, 4H, NH₂⁺), 6.49 (s, 2H, NHCO), 6.89 [overlapped, 36H, (ArH)_{calix}], 7.10 (d, 4H, H_g, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (overlapped, 38H, H_{o+p+q+r+s}), 7.44 (broad, 4H, H_h), 7.48 [s, 8H, (ArH)_{TFPB}], 7.69 [s, 16H, (ArH)_{TFPB}]; **¹³C NMR** (100 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 24.1, 25.8, 25.9, 29.0, 29.7, 47.8, 53.6, 61.5, 64.6, 65.2, 68.4, 115.2, 117.6, 120.6, 123.4, 124.8, 126.1, 127.7, 128.9, 129.2, 129.7, 131.2, 132.0, 132.4, 133.5, 134.9, 135.8, 146.9, 155.4, 160.8, 161.6, 162.1, 162.6.

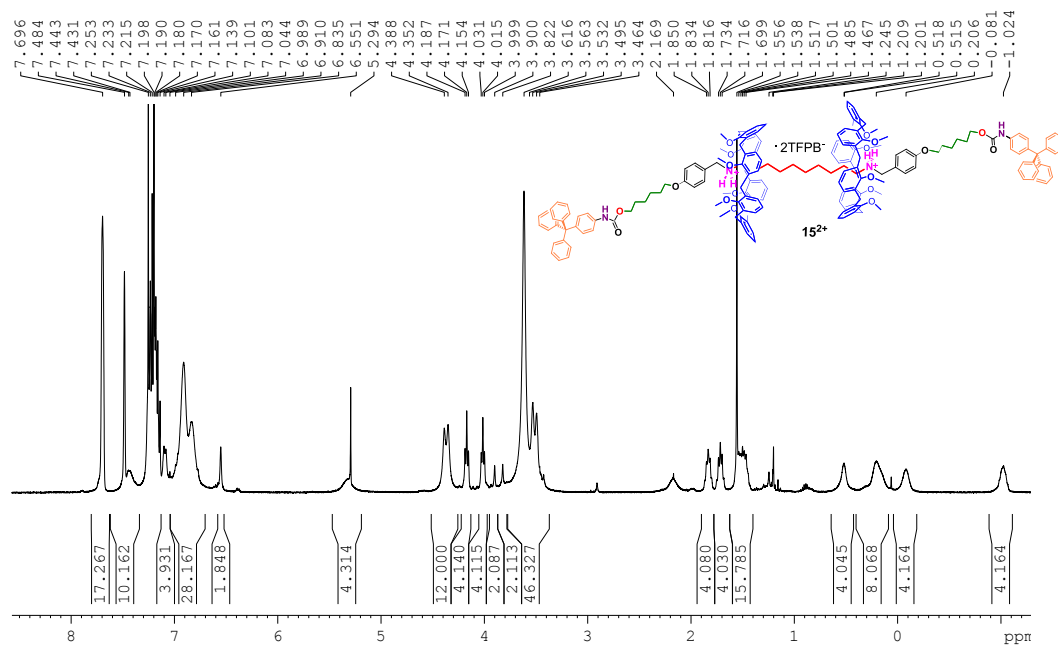


Figura I07. Spettro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) del [3]rotassano $\mathbf{15}^{2+}$.

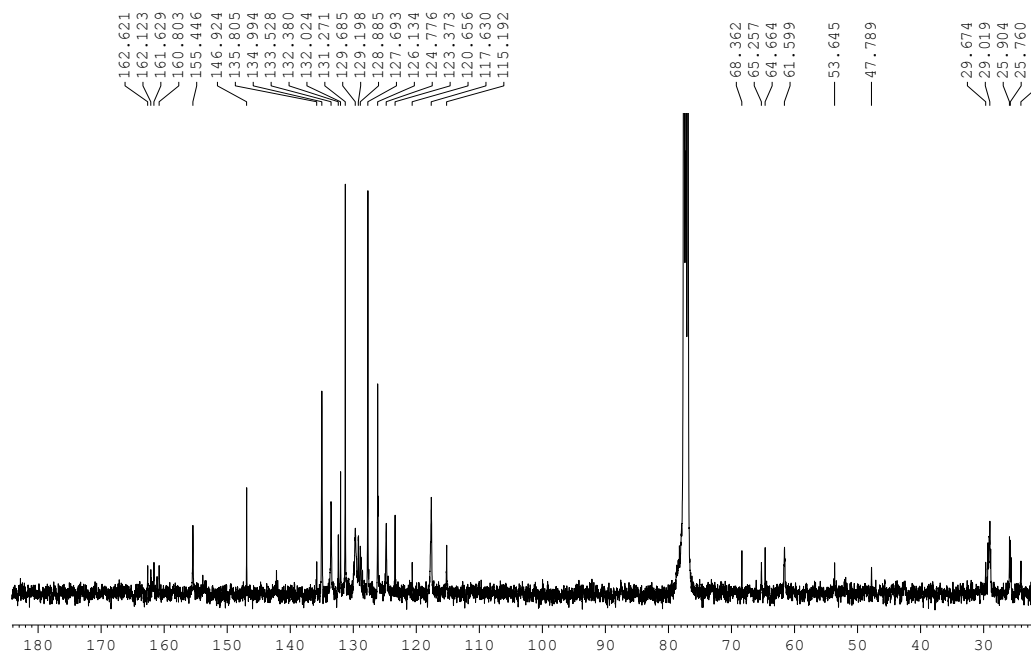


Figura I08. Spettro ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) del [3]rotassano $\mathbf{15}^{2+}$.

Spettro 2D COSY del [3]rotassano I5²⁺

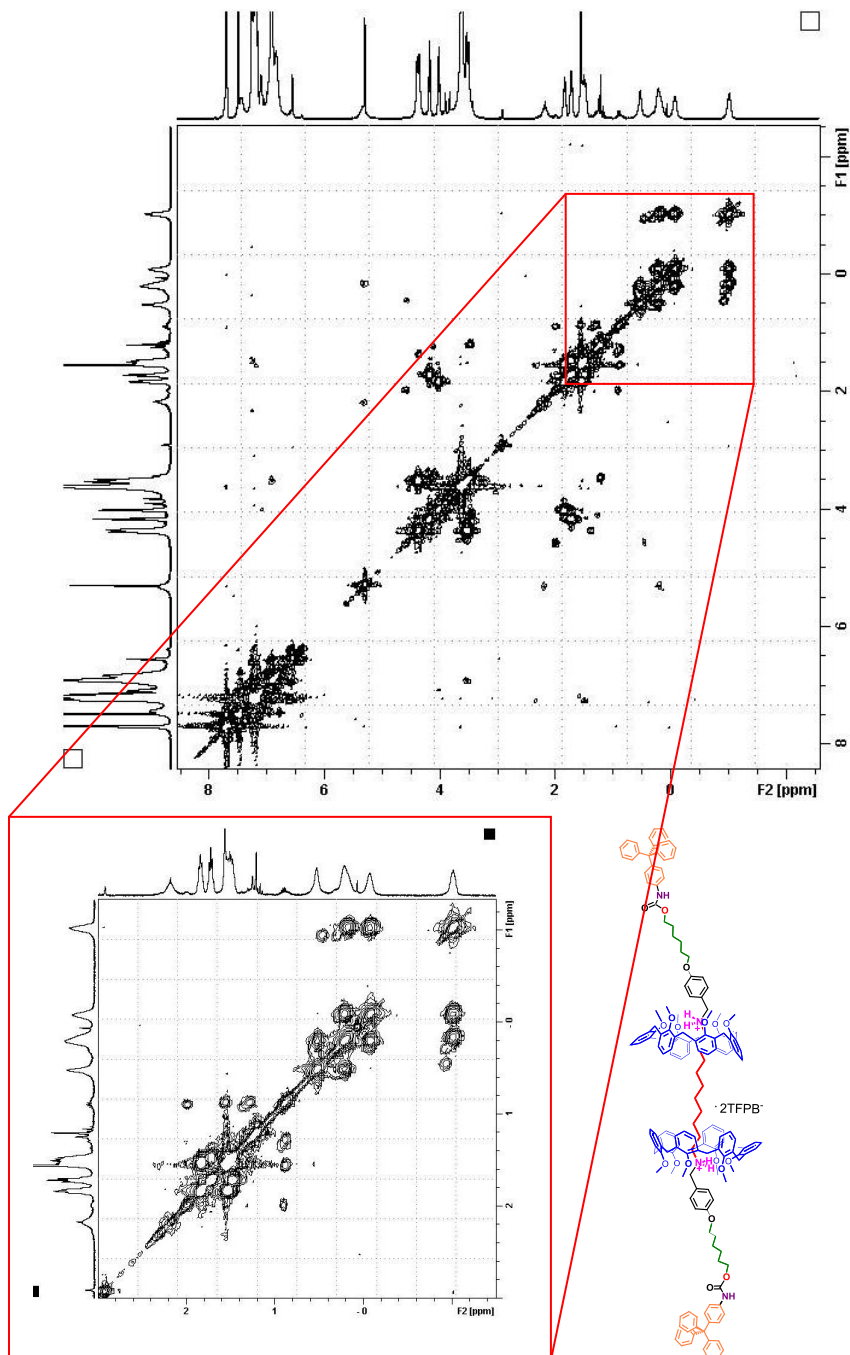


Figura I09. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [3]rotassano I5²⁺.

Spettro 2D ROESY del [3]rotassano $I5^{2+}$

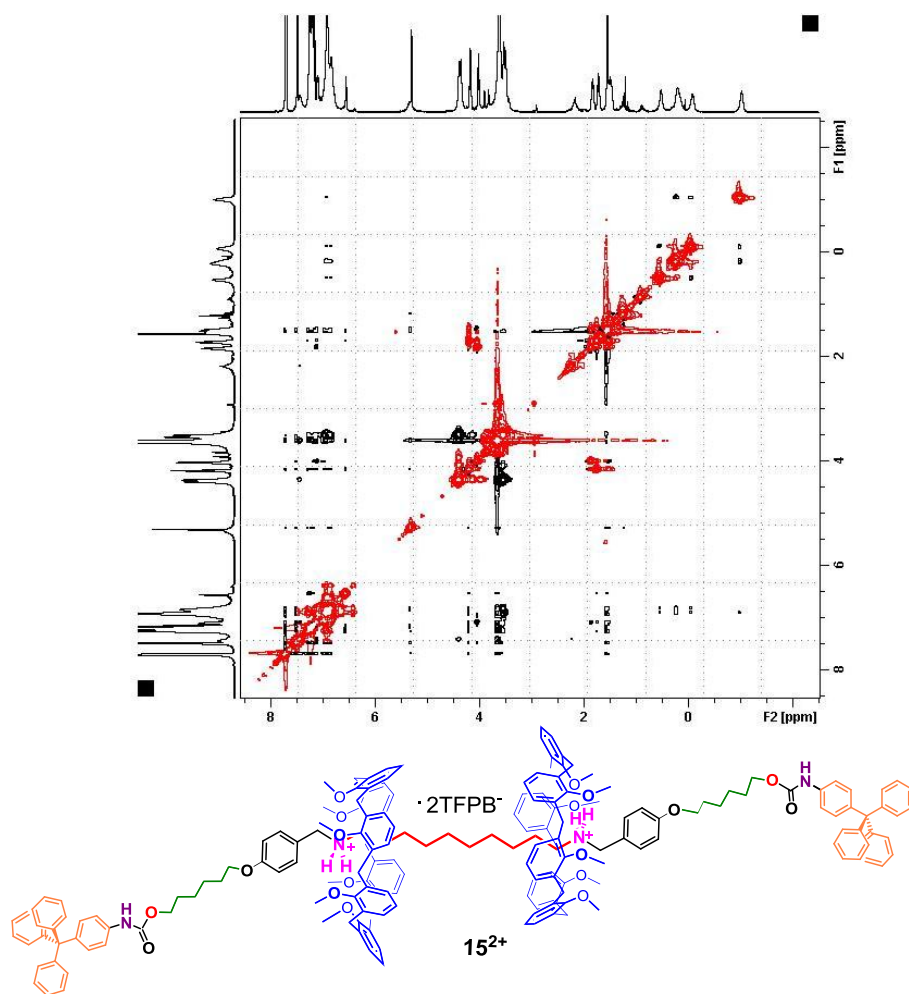


Figura I10. Spettro 2D ROESY (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) del [3]rotassano $I5^{2+}$.

Spettro ESI(+) MS del [3]rotassano I5²⁺

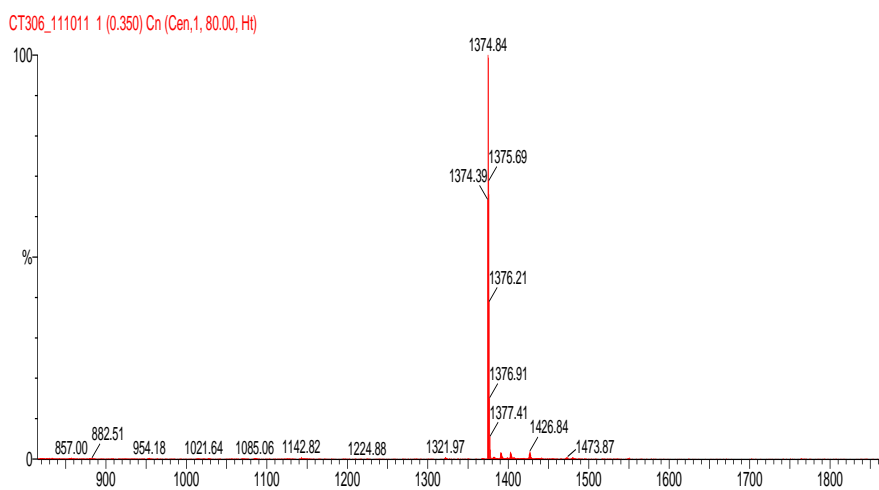
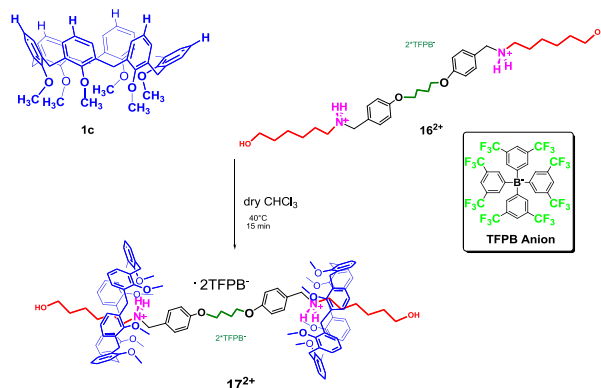


Figura III. Spettro ESI(+) MS del [3]rotassano I5²⁺.

VI.8.5 Preparazione della specie pseudorotassanica I7²⁺.



L' esametossi-*p*-*H*-calix[6]arene **1c** (0.06 g, 0.09 mmol) è stato disciolto in 15 mL in CHCl₃ anidro. In seguito una soluzione dell'asse **16²⁺** (0.100 g, 0.044 mmol) in CHCl₃ anidro (15mL) è stata addizionata e la miscela è stata lasciata sotto agitazione per 15 min a 40 °C. la reazione è stata monitorata mediante ¹H NMR e la specie [3]pseudorotassanica **I7²⁺** ottenuta utilizzata senza ulteriori purificazioni per la successiva reazione di *stopping*.

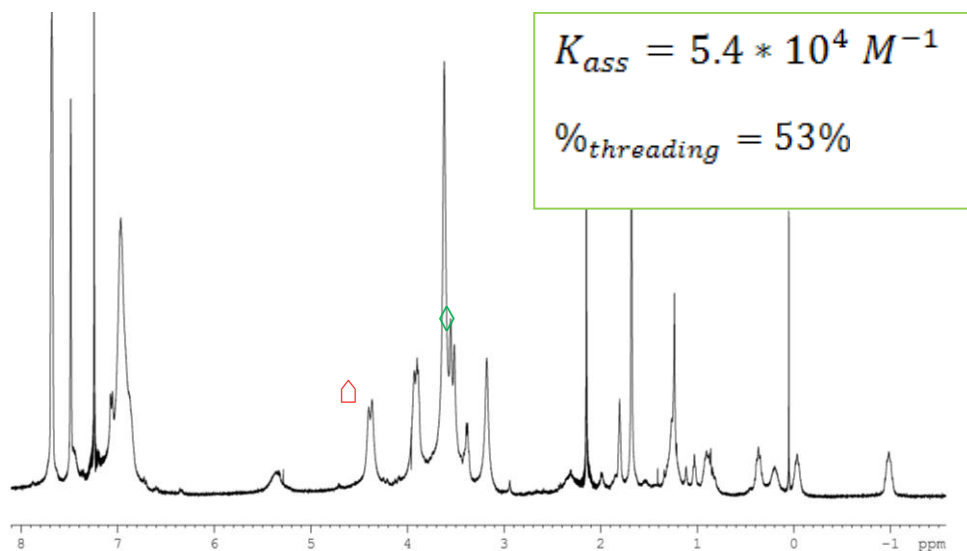
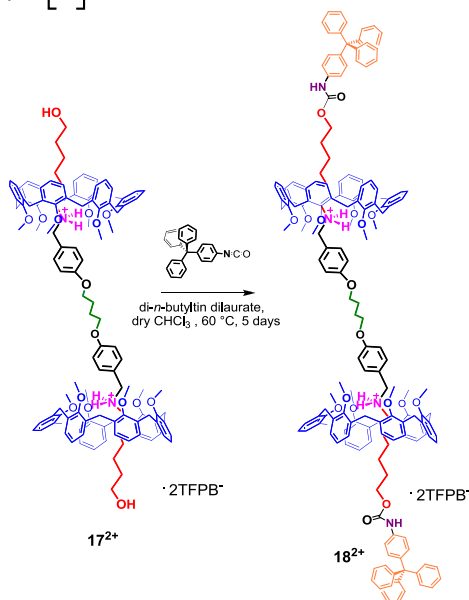


Figura I12. Spettro ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) di una soluzione 1:2 di **16²⁺** (1.5 mM) e **1c** (3.0 mM). La costante di associazione K_{ass} è stata calcolata mediante integrazione dei segnali relativi ai metileni a ponte della specie complessata Δ e di quella libera ◇ di **1c** ($K_{ass} = 5.3 \pm 0.4 \times 10^6 M^{-2}$).

VI.8.6 Sintesi del [3]rotassano **I8²⁺**



Il di-*n*-butilstagno dilaurato (3 gocce) è stato addizionato alla soluzione cloroformica del [3]pseudorotassano **I7²⁺** a temperatura ambiente, successivamente è stato addizionato il 4-tritilfenilisocianato (0.071 g, 0.180 mmol). La reazione è lasciata sotto agitazione a 60 °C per 5 giorni. Il solvente di reazione è stato allontanato a pressione ridotta ed il solido ottenuto purificato mediante colonna cromatografica (SiO₂; Esano/CH₂Cl₂ 2/8) per dare il [3]rotassano **I8²⁺** come un solido bianco (0.10 g, 52%). **ESI⁺ MS**: $m/z = 1333$ ($M^{2+}/2$); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): -0.98 (m, 4H, H_g), -0.02 (m, 4H, H_h), 0.23 (broad t, 4H, H_f), 0.38 (m, 4H, H_i), 1.02 (m, 4H, H_j), 1.84 (m, 4H, H_a), 3.52 and 4.38 [AX, 24H, (ArCHAr)_{calix}, $J = 12.0$ Hz], 3.91 (m, 4H, H_b), 3.64 [s, 36H, (OCH₃)_{calix}], 3.92 (m, 4H, H_c), 3.93 (m, 4H, H_k), 5.38 (broad, 4H, NH₂⁺), 6.47 (s, 2H, NHCO), 6.93 [overlapped, 36H, (ArH)_{calix}], 7.09 (broad, 4H, H_d), 7.22 (overlapped, 38H, H_{l+m+n+o+p}), 7.46 (d, 4H, H_e, $J = 7.5$ Hz), 7.51 [s, 8H, (ArH)_{TFPB⁻}], 7.71 [s, 16H, (ArH)_{TFPB⁻}]; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 24.8, 25.5, 25.9, 27.2, 29.4, 30.1, 30.9, 48.8, 62.5, 65.7, 68.9, 116.2, 118.6, 118.8, 121.7, 124.4, 125.9, 125.9, 127.1, 127.2, 128.7, 129.6, 129.8, 129.92, 129.94, 130.2, 130.6, 130.8, 132.3, 133.1, 133.2, 134.6, 135.9, 136.7, 143.5, 147.9, 154.7, 156.5, 161.9, 162.7, 163.1, 163.6.

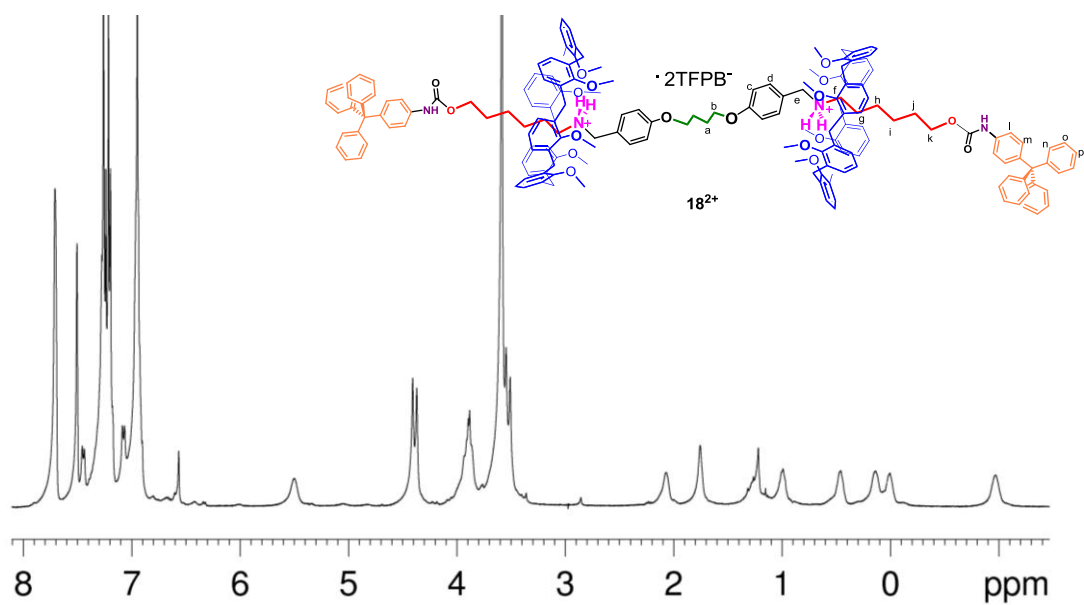


Figura II3. Spettro ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [3]rotassano **18**²⁺.

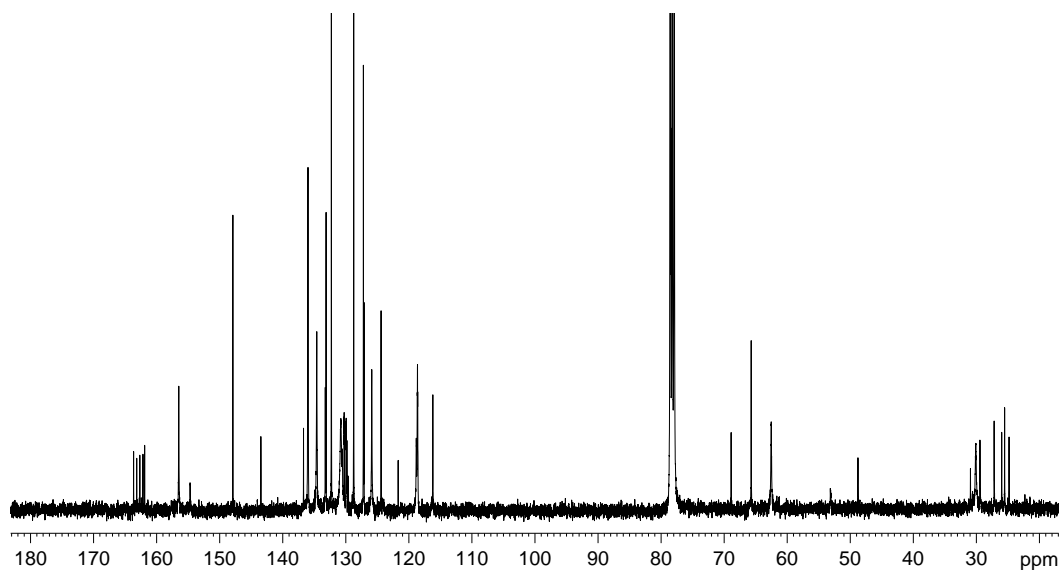


Figura II4. Spettro ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [3]rotassano **18**²⁺.

Spettro 2D COSY del [3]rotassano $I8^{2+}$.

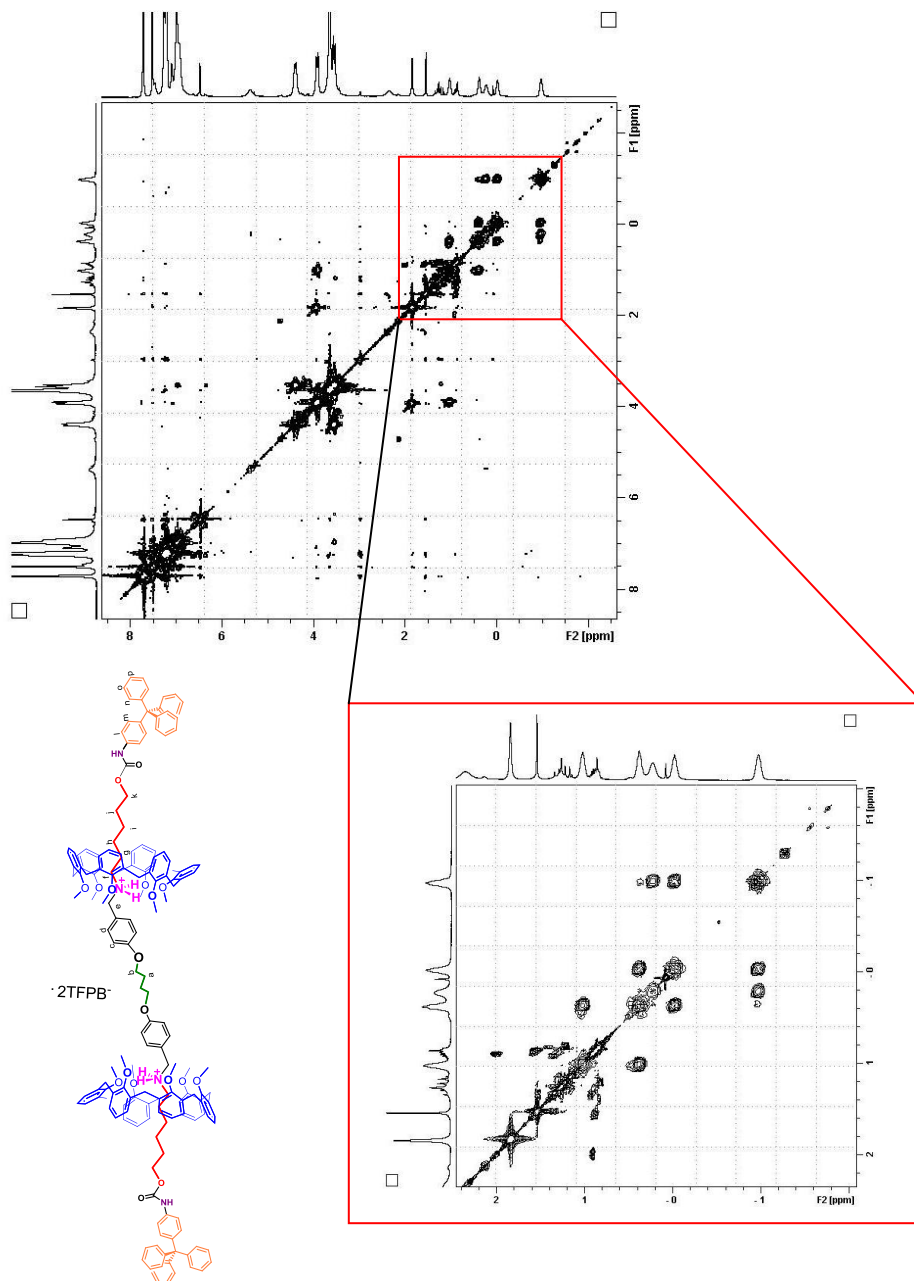


Figura II5. Spettro 2D COSY (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) del [3]rotassano $I8^{2+}$.

Spettro 2D ROESY del [3]rotassano $\mathbf{I8}^{2+}$

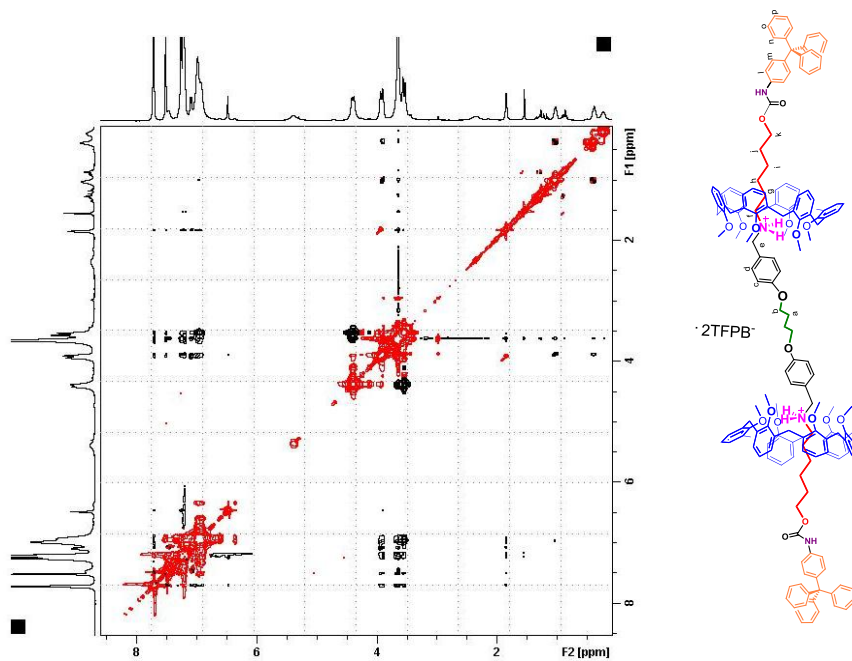


Figura II6. Porzione dello spettro 2D ROESY(400 MHz, CDCl_3 , 298 K) del [3]rotassano $\mathbf{I8}^{2+}$.

Spettro ESI(+)
MS del [3]rotassano $\mathbf{I8}^{2+}$

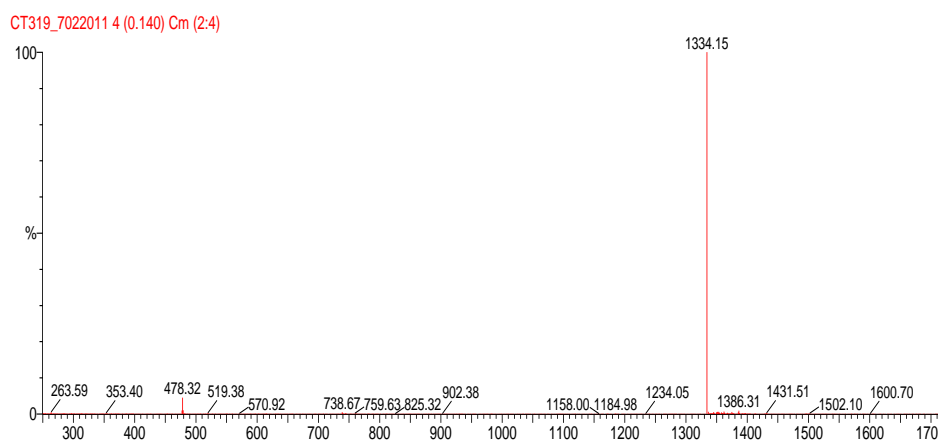
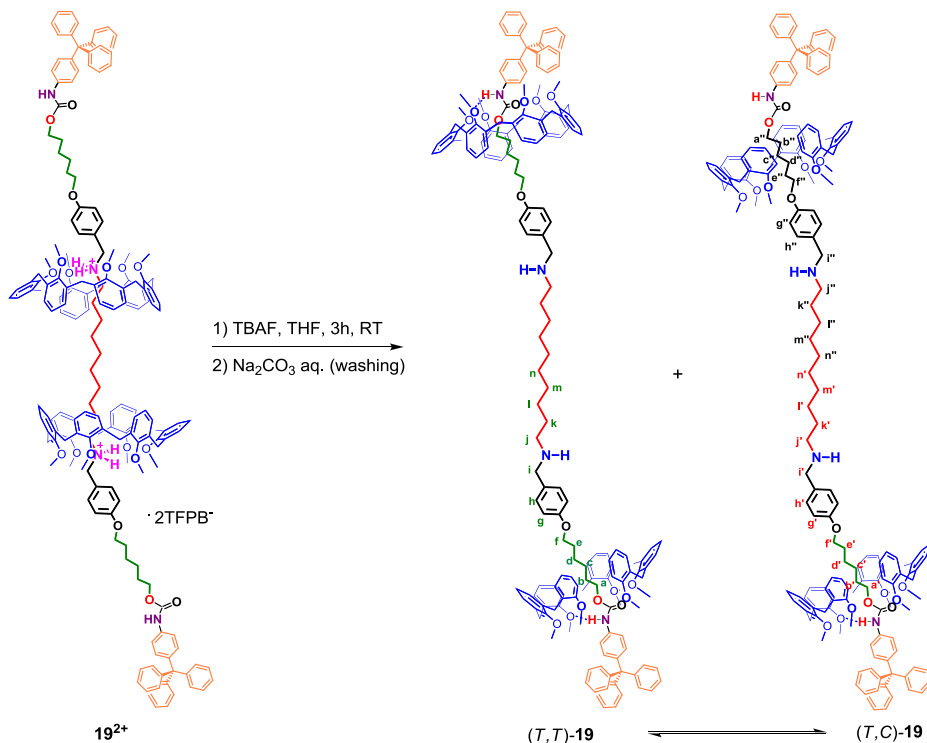


Figura II7. Spettro ESI(+)
MS del [3]rotassano $\mathbf{I8}^{2+}$.

VI.8.7 Neutralizzazione del [3]rotassano $I5^{2+}$



Una soluzione di tetrabuttilammonio fluoruro (TBAF, 14 mg, 45 mmol in 2 mL di THF) è stata addizionata ad una soluzione del [3]rotassano $I5^{2+}$ (20 mg, 4.5 mmol in 3.0 mL di THF) a temperatura ambiente. La miscela è lasciata sotto agitazione per 30 min. In seguito il solvente è stato allontanato a pressione ridotta ed il residuo ottenuto recuperato con CHCl₃ (10 mL). Alla soluzione organica è stata addizionata una soluzione satura di Na₂CO₃ (1.0 g in 10 mL H₂O) e la miscela è stata posta sotto vigorosa agitazione per 30 min. Le due fasi sono state separate e le fasi acquose sono state più volte estratte con CHCl₃. Le fasi organiche riunite sono state anidrificate, filtrate e portate a secco. Il [3]rotassano neutro **I9** si presenta come un solido bianco (17 mg, 42 mmol, 86%).

Spettri ^1H NMR (400 MHz, 298 and 253 K) del [3]rotassano **I9** in CDCl_3

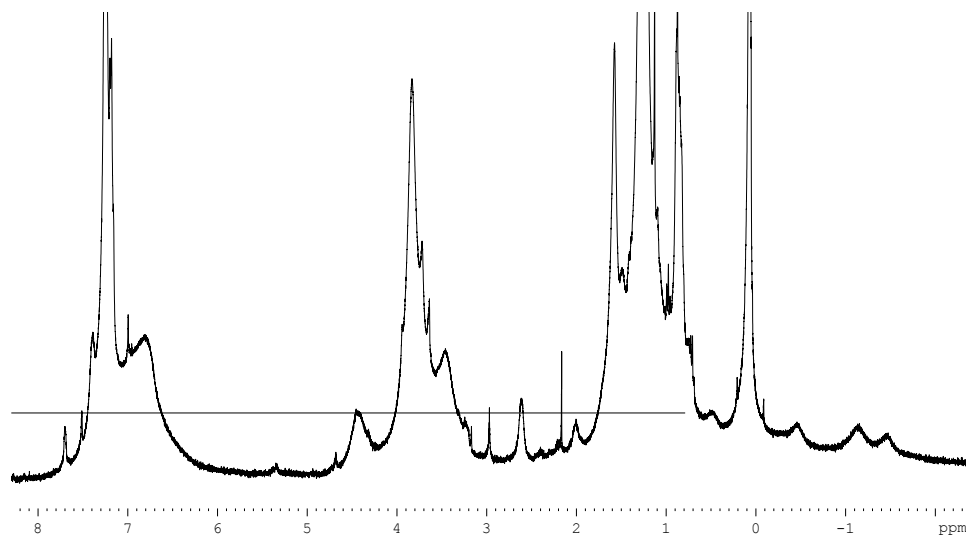


Figura II8. Spettro ^1H NMR del [3]rotassano **I9** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K).

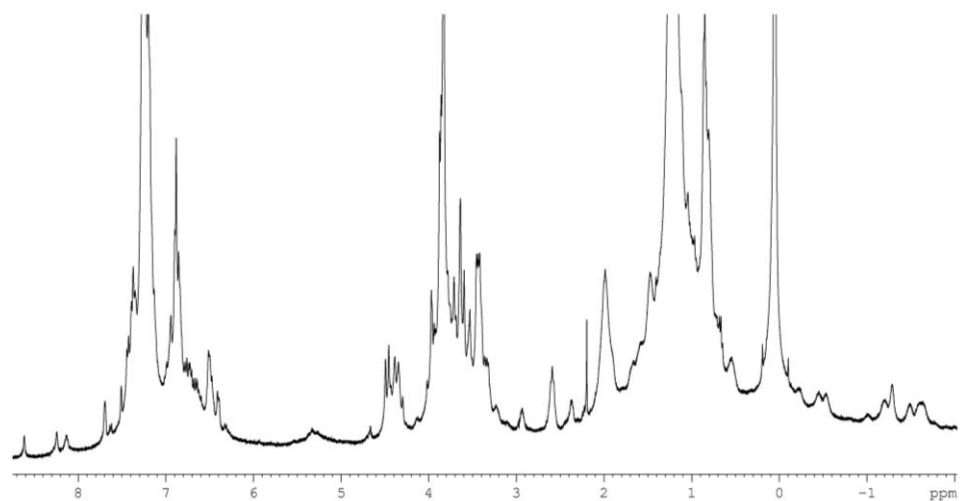


Figura II9. Spettro ^1H NMR del [3]rotassano **I9** (400 MHz, CDCl_3 , 253 K).

Spettri VT ^1H NMR del [3]rotassano **19**

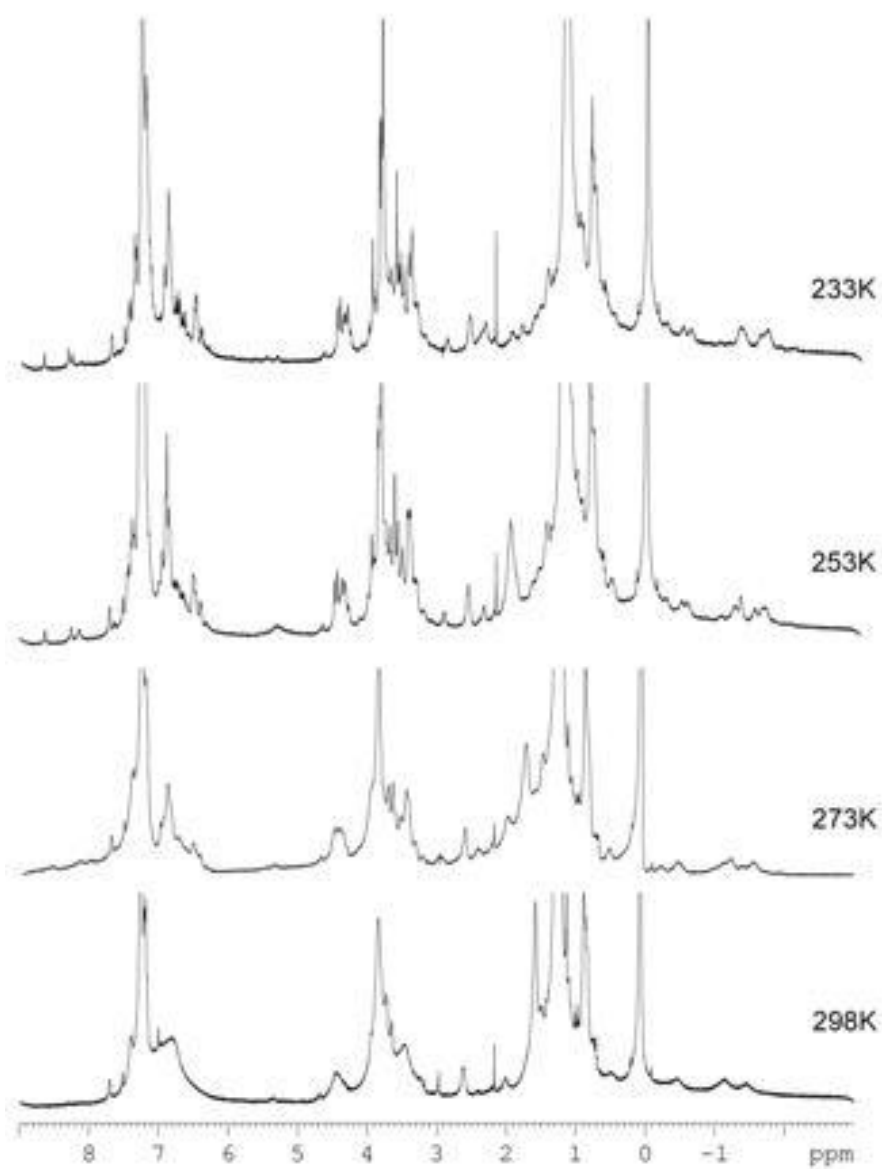


Figura I20. Spettri VT ^1H NMR del [3]rotassano neutro **19** (400 MHz, CDCl_3).

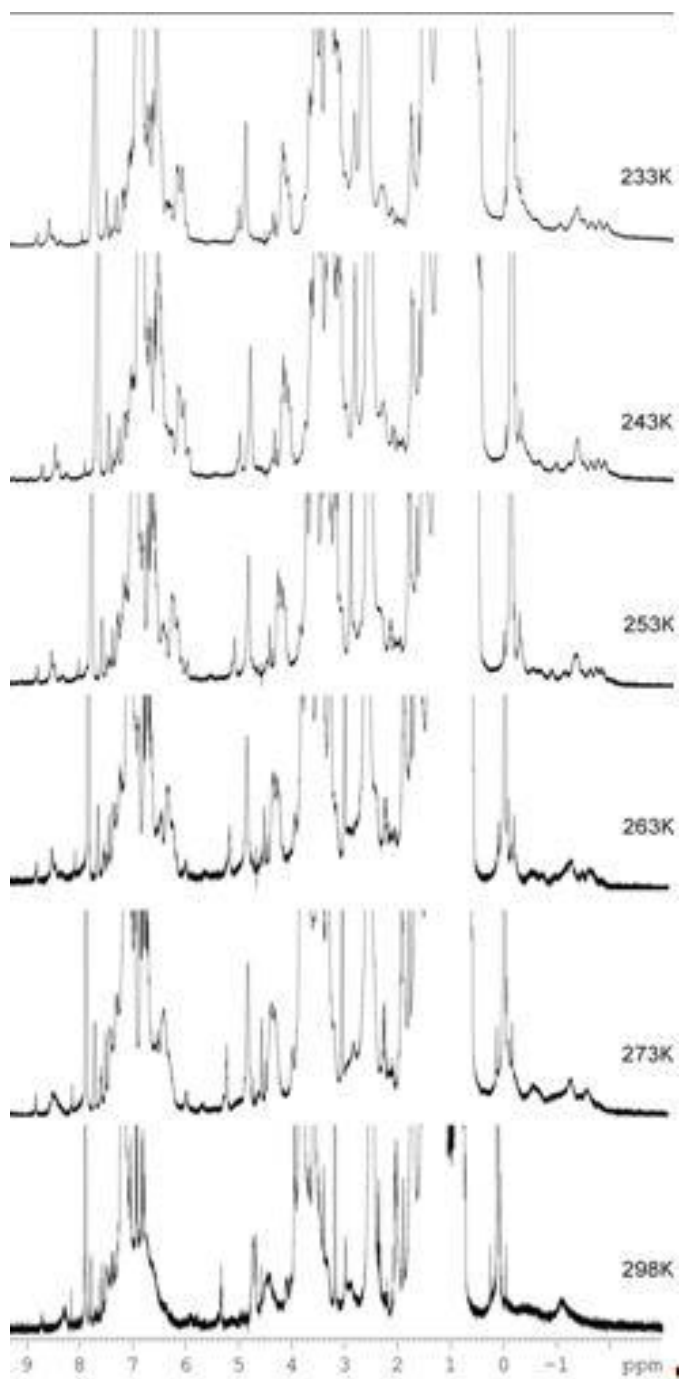


Figura I2I. Spettri VT ¹H NMR del [3]rotassano neutro **19** (400 MHz, THF-*d*₆.)

Identificazione dei co-conformeri (T,T)-19 e (T,C)-8 mediante studi 2D NMR.

Il sistema [3]rotassanico neutro **19**, mostra in CDCl₃ a 298 K uno spettro ¹H NMR con segnali molto slargati indicativi del fatto che la ruota calixarenica si muove lungo il sistema lineare con dei tempi paragonabili alla scala dei tempi NMR (**Figura I18**). A bassa temperatura (400 MHz, CDCl₃, 253 K, **Figura I19**) sono ben evidenti nello spettro segnali a *chemical shift* negativi caratteristici di un' inclusione alchile-endo. Il *pattern* riscontrato in questo caso è nettamente differente a quello osservato nel caso della specie doppiamente carica **I5²⁺**. Questo è indicativo del fatto che, i due macrocicli calixarenici lasciano le due stazioni iniziali (siti alchilbenzilammonici) per andare ad occupare nuove posizioni in cui ancora una volta sono incluse nella cavità calixarenica delle catene alifatiche. Considerando i tre differenti siti alifatici presenti nel sistema lineare e le tre possibili orientazioni (*testa-coda*, *coda-coda*, *testa-testa*) che i macrocicli calixarenici possono assumere potrebbero in linea teorica venirsi a formare sette isomeri traslazionali (co-conformeri nelle **Figura I25**). La presenza di due soli sui sette possibili co-conformeri (T, T)-19 e (T, C)-19 è stata confermata da uno studio 2D NMR (COSY-45, EXSY e ROESY) condotto a 253 K (in CDCl₃). Questo studio ha permesso l'assegnazione completa di tre distinte catene alchiliche schermate corrispondenti alle due specie isomeriche di cui una relativa al conformero simmetrico (T, T)-19 e due relative alla specie asimmetrica (T, C)-19. In particolare, l'analisi della regione a *chemical shift* negativi dello spettro 2D COSY (400MHz, CDCl₃, 253 K) ha rivelato la presenza di tre diverse catene alifatiche all'interno della cavità calixarenica (a-f, a'-f', e a''-f'', in **Figura I22**). Questi dati sono in accordo con la presenza di due co-conformeri: una con due unità calixareniche equivalenti [come (T, T)-19 o (T, T)-19 in **Figura I25**] e la seconda con due unità cicliche non-equivalenti (**Figura I25**)

Lo spettro 2D EXSY, mostrato in **Figura I23**, conferma che questo *set* di segnali (a-f, a'-f', e a''-f'') corrispondono effettivamente alla lenta interconversione tra i vari co-conformeri. Infatti, sono ben evidenti dei *cross-peak* di scambio tra i protoni assegnati ai due diversi co-conformeri (**Figura I23**). Questi *cross-peak* sono della stessa fase della diagonale a dimostrazione del fatto che si tratta di picchi di scambio e non di segnali relativi a correlazioni spaziali (effetti NOE). Un esame più attento della regione a campi alti dello spettro ha evidenziato che i protoni **a** scambiano con i corrispondenti protoni **a'** e **a''**. Ancora, i *set* di segnali **a-f** scambiano con i loro analoghi **a'-b'** e **a''-b''**, mentre il di protoni **a'-f'** non mostra picchi di scambio con **a''-f''**. Su queste basi è possibile escludere cinque dei sette possibili co-conformeri in cui uno dei macrocicli calixarenici si trova stazionato sulla parte centrale (alifatica) del sistema lineare [nel dettaglio, (T,C)-19a, (T,T)-19a, (T,C)-19a, (T,C)-19b, and (C,C)-19a, in **Figura I25**].

È possibile, inoltre assegnare il *set* di segnali **a-f** ai co-conformeri simmetrici (T,T)-19 o (C, C)-19, mentre i *sets* **a'-f'** and **a''-f''** possono essere attribuiti al conformero asimmetrico (T,C)-19. Con il fine di stabilire la corretta stereo sequenza dei due macrocicli calixarenici del co-conformero simmetrico è stato effettuato un esperimento 2D ROESY (400 MHz,

CDCl₃, 253k, **Figura I24**). La presenza di picchi di correlazione spaziale tra i protoni **a** e gli OMe dei macrocicli calixarenici indicano una loro vicinanza spaziale questo è possibile se l'orientazione delle due ruote calixareniche lungo il sistema lineare è testa-testa. Di conseguenza il co-conformero simmetrico è (*T, T*)-**I9**. In aggiunta, lo spettro 2D ROESY (**Figura I24**) mostra delle correlazioni tra i protoni **a'** ed i metossili del lower rim calixarenico, questo è indicativo di una stereochimica *coda*, mentre i protoni **a''** non presentano questo tipo di correlazione, questo è indicativo di una stereochimica testa del calixarene. I co-conformeri (*T,T*)-**I9** e (*T,C*)-**I9** sono presenti in rapporto di 6:4 come riscontrato dalla integrazione dei rispettivi segnali nello spettro ¹H NMR .

Spettro 2D COSY dei co-conformeri 19 in CDCl_3 a 253 K

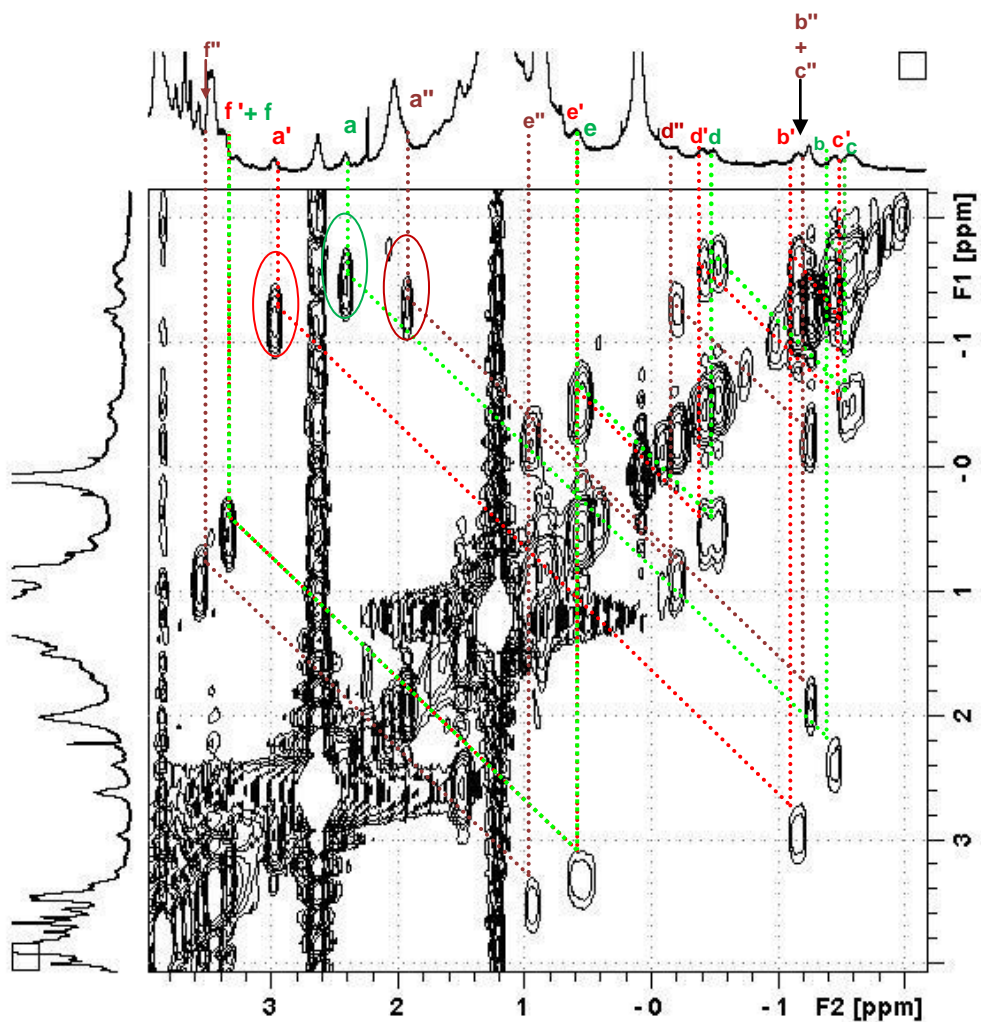
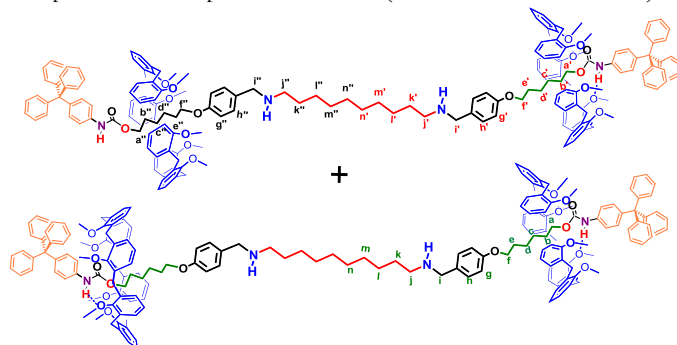


Figura I22. Espansione dello spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl_3 , 253 K) dei co-conformeri 19.



Spettro 2D EXSY dei co-conformeri 19 in CDCl₃ a 253 K

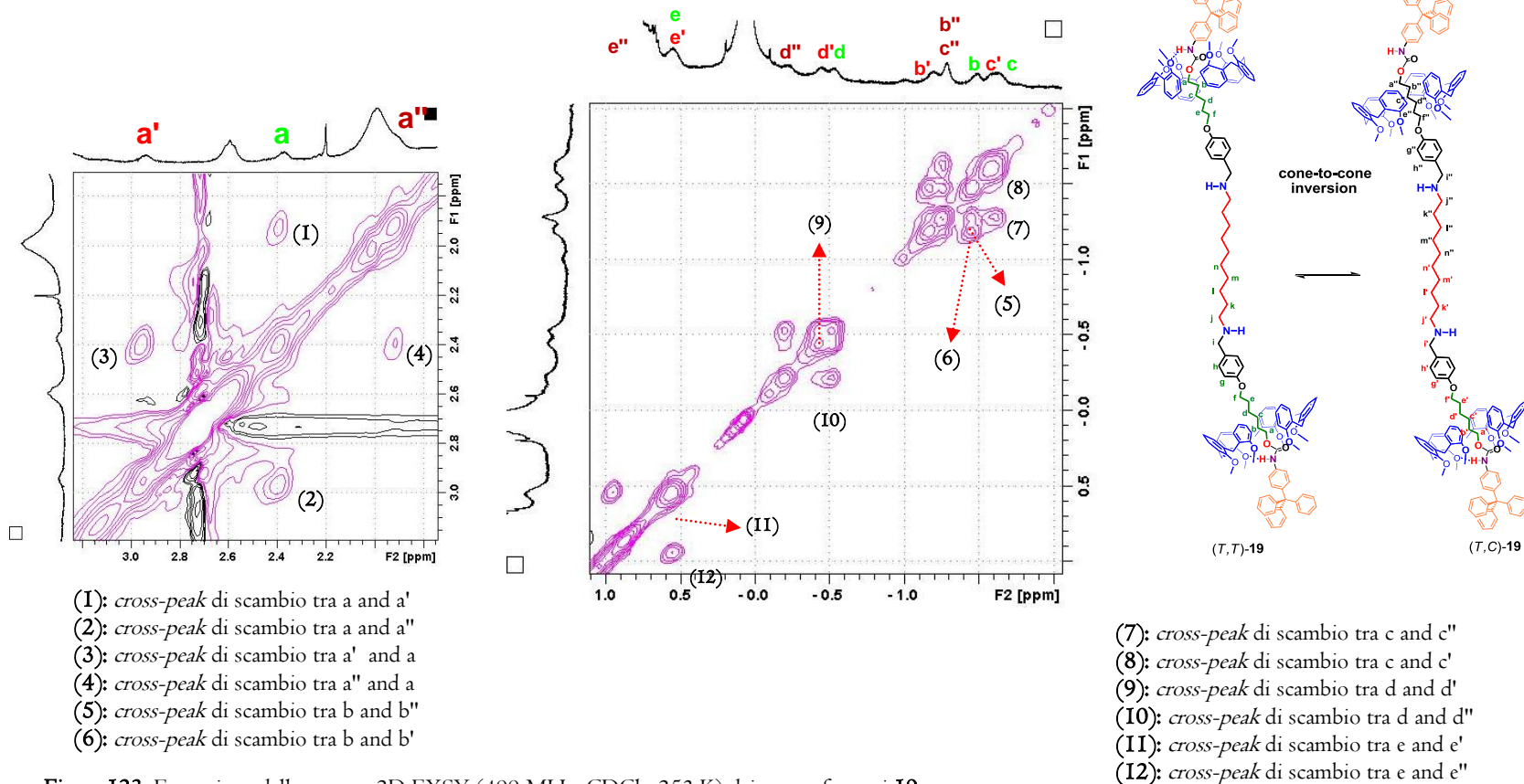


Figura 123. Espansione dello spettro 2D EXSY (400 MHz, CDCl₃, 253 K) dei co-conformeri 19.

Spettro 2D ROESY dei co-conformeri I9 in CDCl₃ a 253 K

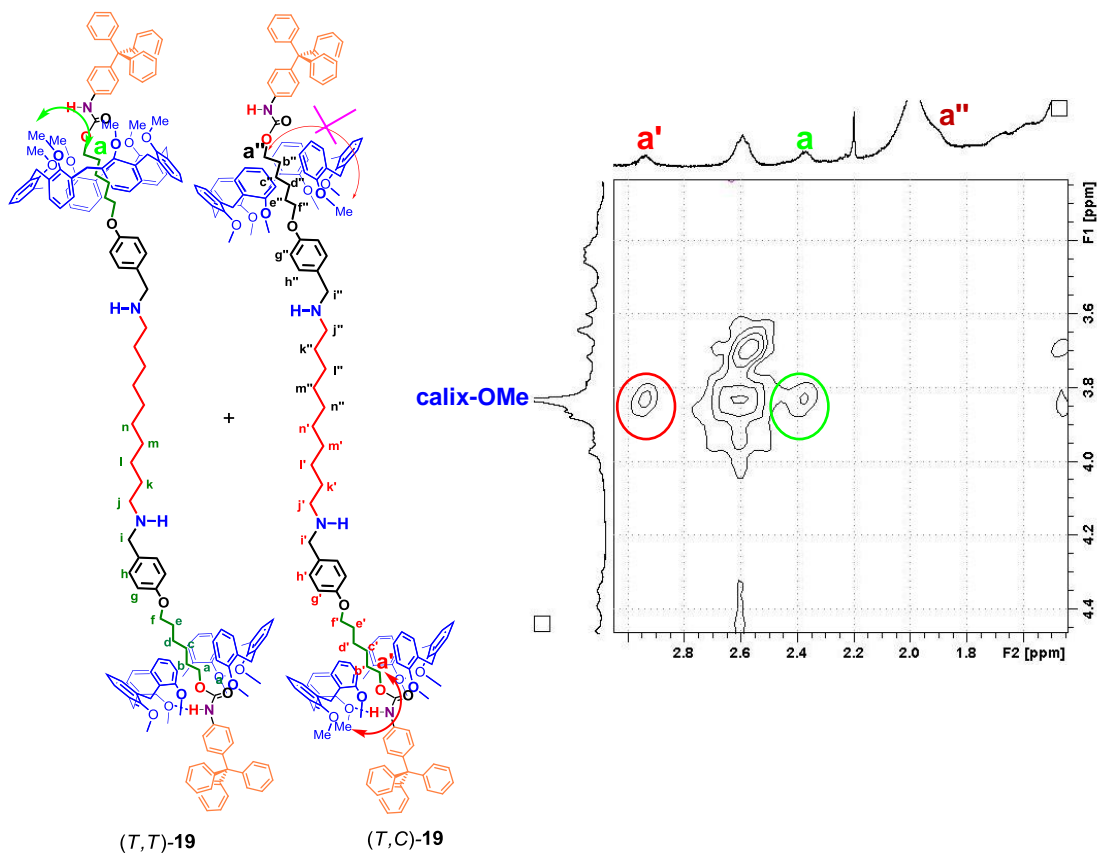


Figura I24. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 253 K) dei co-conformeri I9.

Ricerche conformazionali Montecarlo dei co-conformeri I9

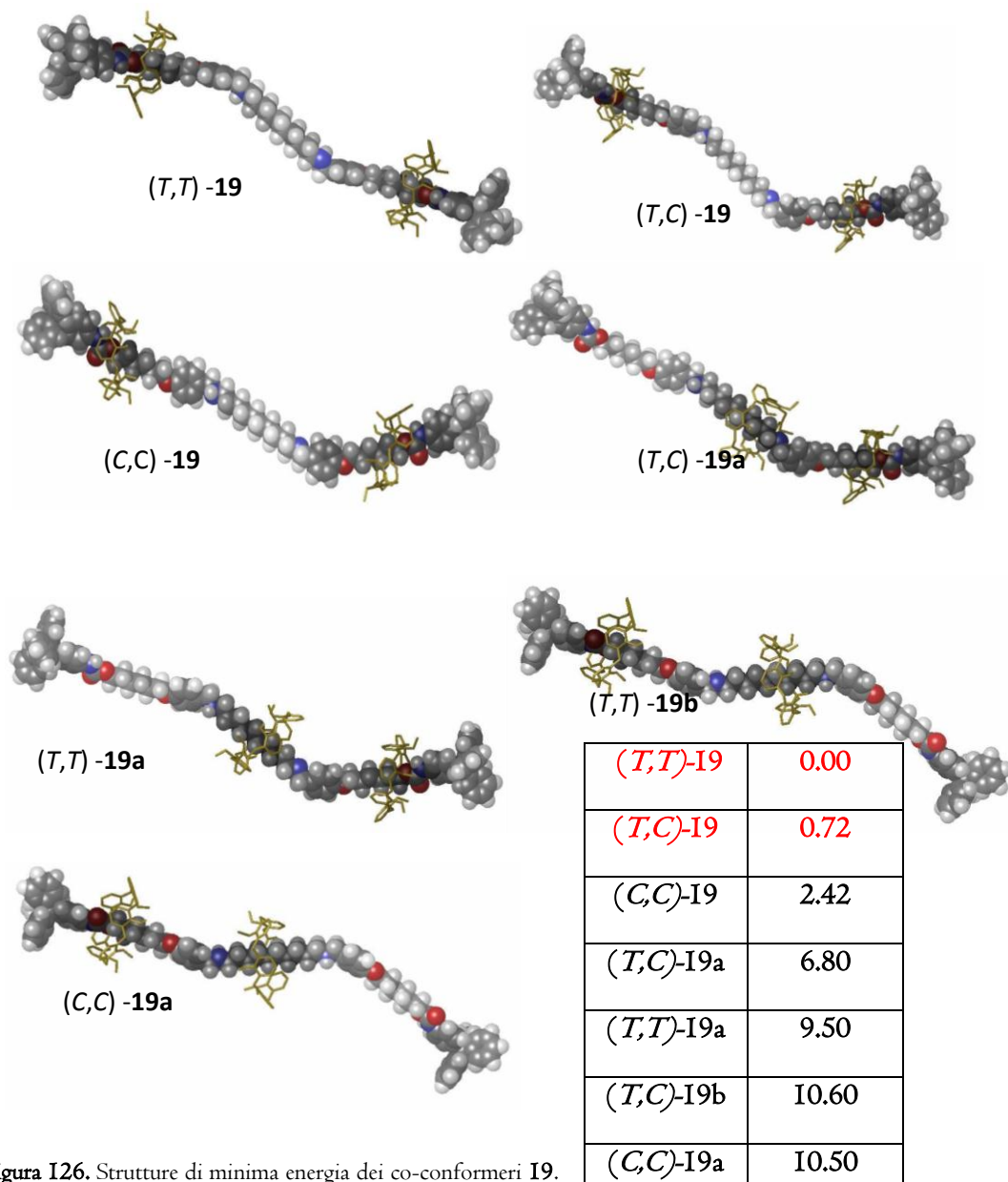
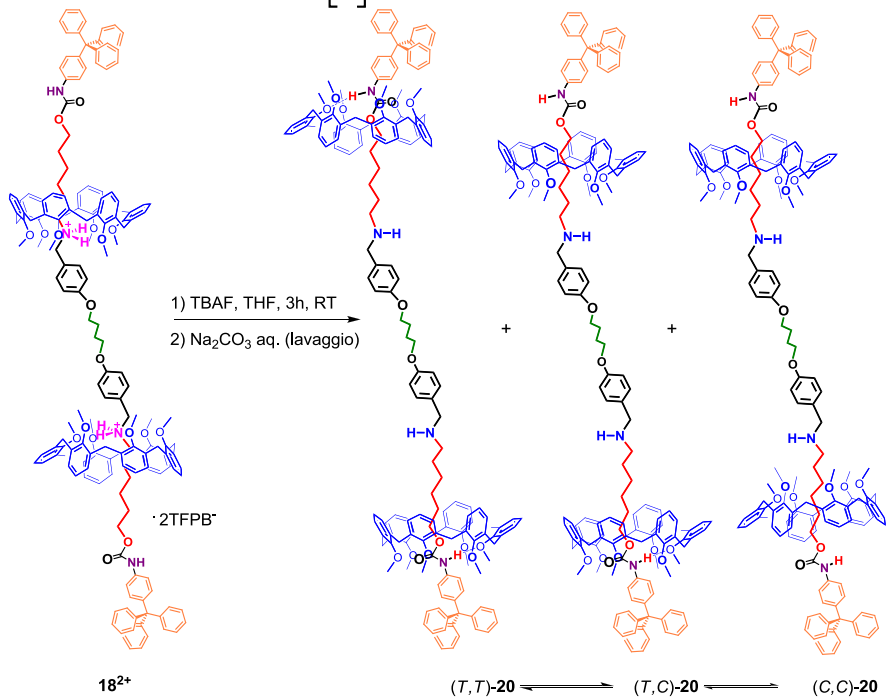


Figura I26. Strutture di minima energia dei co-conformeri I9.

Figura I25. Differenze di energie OPLS (kcal/mol) calcolate rispetto al co-conformero più stabile (T,T)-I9.

VI.8.8 Neutralizzazione del [3]rotassano $\mathbf{I8^{2+}}$



Una soluzione di tetrabutylammonio fluoruro (TBAF, 15 mg, 50 mmol in 2 mL di THF) è stata aggiunta ad una soluzione del [3]rotassano $\mathbf{I8^{2+}}$ (20 mg, 5 mmol in 3.0 mL di THF) a temperatura ambiente. La miscela è lasciata sotto agitazione per 30 min. In seguito il solvente è stato allontanato a pressione ridotta ed il residuo ottenuto recuperato con CHCl₃ (10 mL). Alla soluzione organica è stata aggiunta una soluzione satura di Na₂CO₃ (1.0 g in 10 mL H₂O) e la miscela è stata posta sotto vigorosa agitazione per 30 min. Le due fasi sono state separate e le fasi acquose sono state più volte estratte con CHCl₃. Le fasi organiche riunite sono state anidificate, filtrate e portate a secco. Il [3]rotassano neutro $\mathbf{20}$ si presenta come un solido bianco (22 mg, 5 mmol, 92%).

Spettro ^1H NMR del [3]rotassano neutro **20**

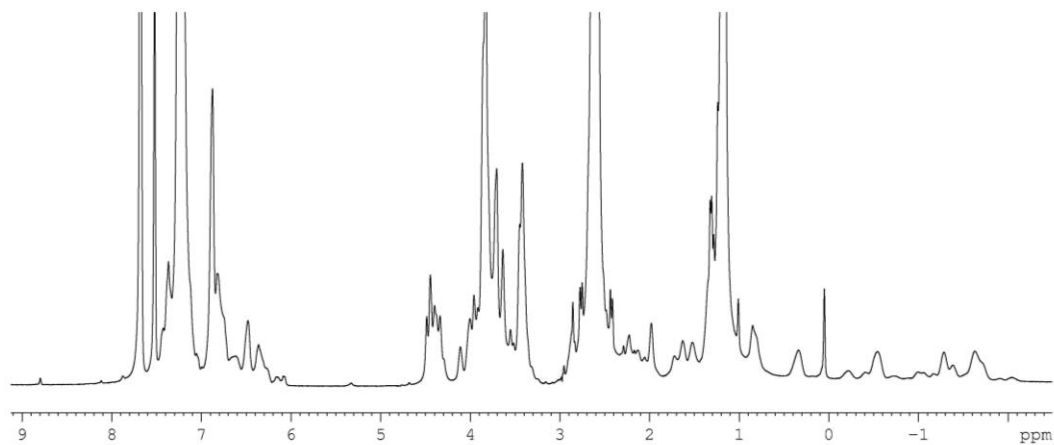
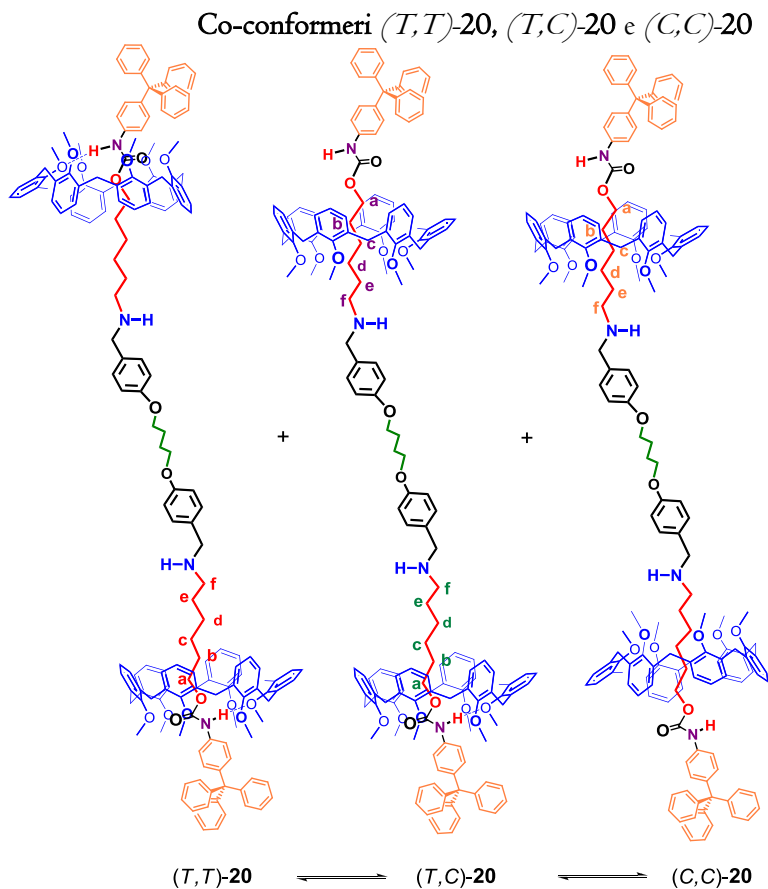


Figura I27. Spettro ^1H NMR del [3]rotassano neutro **20** (400 MHz, CDCl_3 , 253 K).

Identificazione dei co-conformeri (*T,T*)-20, (*T,C*)-20 (*C,C*)-20 mediante studi 2D NMR.

L'identificazione degli isomeri traslazionali (*T,T*)-20, (*T,C*)-20, and (*C,C*)-20 è stata effettuata mediante la combinazione di vari studi 2D NMR (COSY-45, EXSY, and ROESY) a 253 K in CDCl₃ (Figures S42-S44) in analogia a quanto effettuato per il derivato [3]rotassanico neutro **I9**. I conformeri (*T,T*)-20, (*T,C*)-20, and (*C,C*)-20 sono presenti in rapporto 55:25:20.⁹⁰



⁹⁰ Il rapporto è stato determinato mediante integrazione dei segnali ¹H NMR di ogni singolo co-conformero.

Spettro 2D COSY dei co-conformeri 20 in CDCl_3 a 253 K

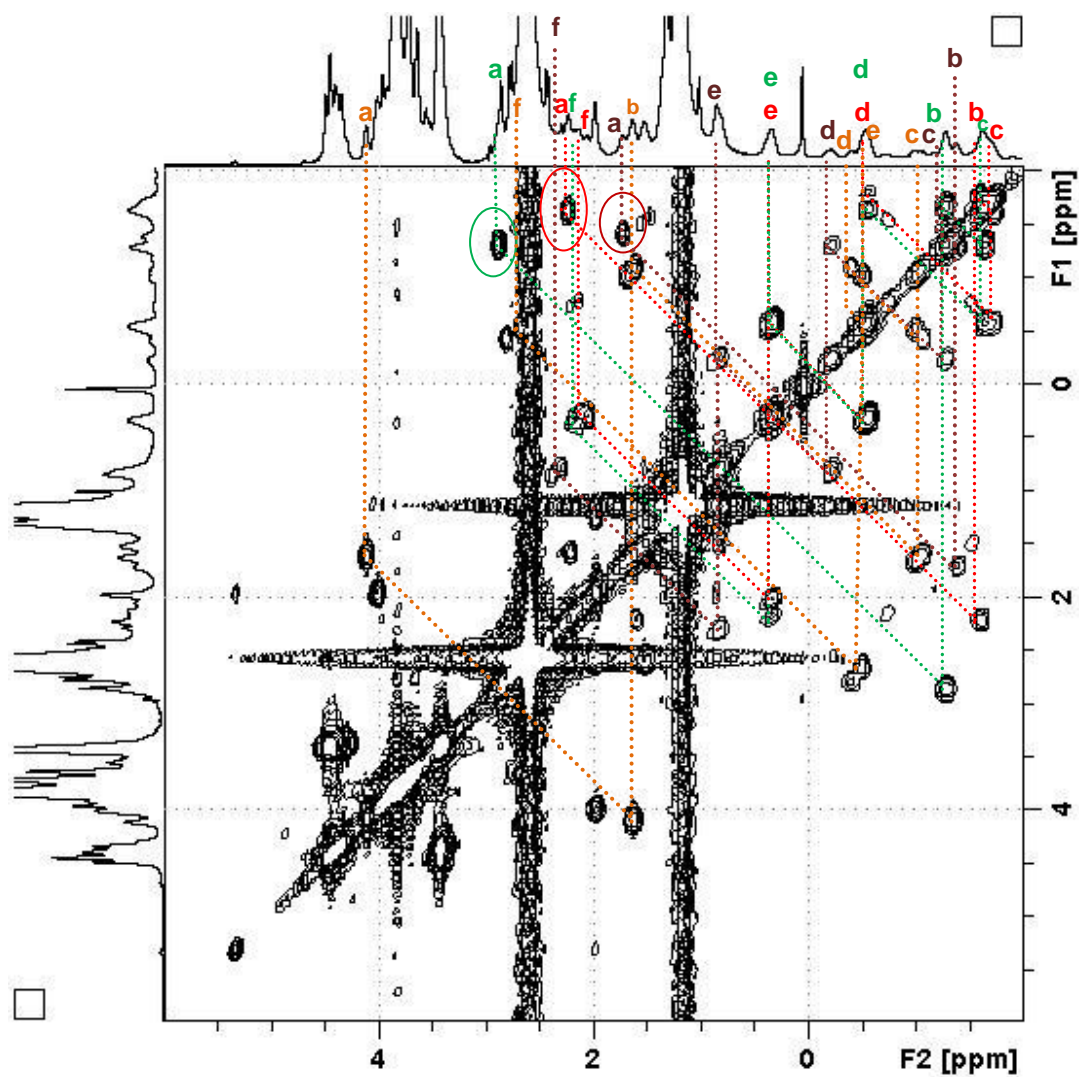


Figura 128. Espansione dello spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl_3 , 253 K) dei co-conformeri 20.

Spettro 2D EXSY dei co-conformeri **20** in CDCl₃ a 253 K

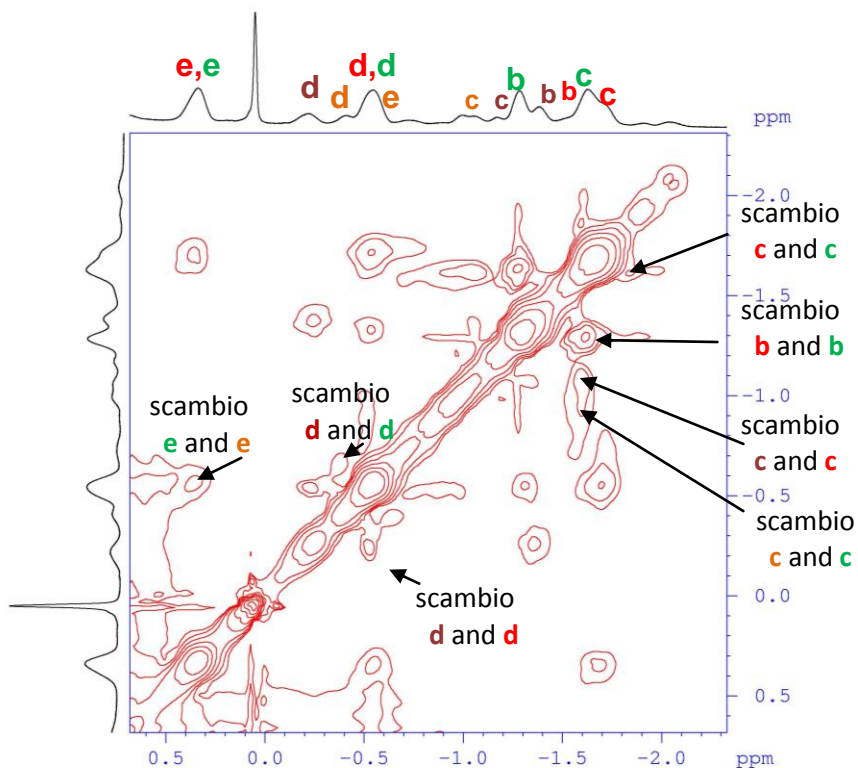


Figura I29. Espansione dello spettro 2D EXSY (400 MHz, CDCl₃, 253 K) dei co-conformeri **20**.

Spettro 2D ROESY dei co-conformeri **20** in CDCl₃ a 253 K

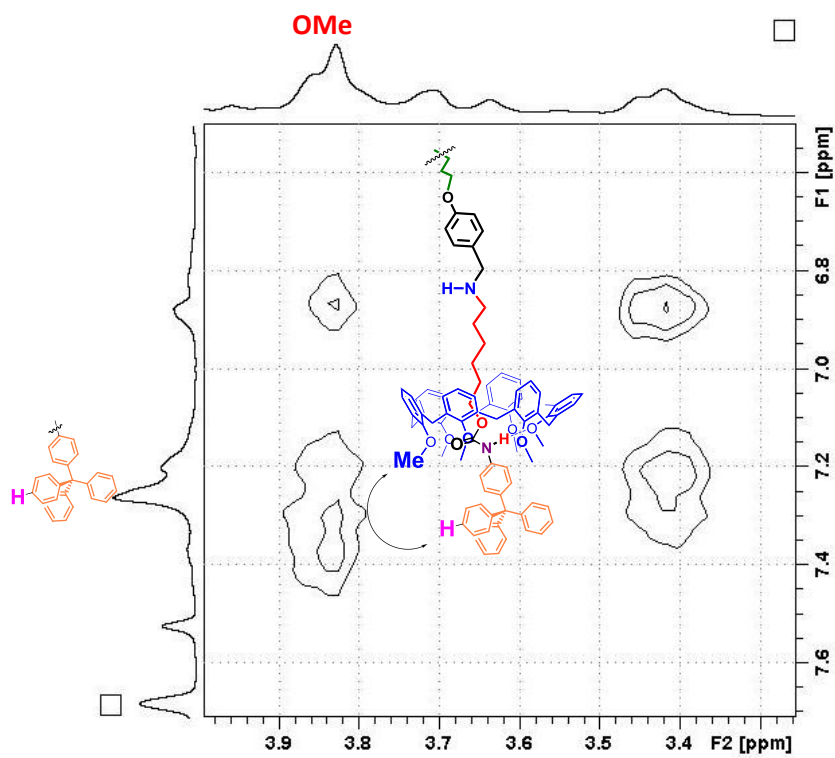


Figura I30. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 253 K) dei co-conformeri **20**.

Ricerche conformazionali Montecarlo sul [3]rotassano neutro 20

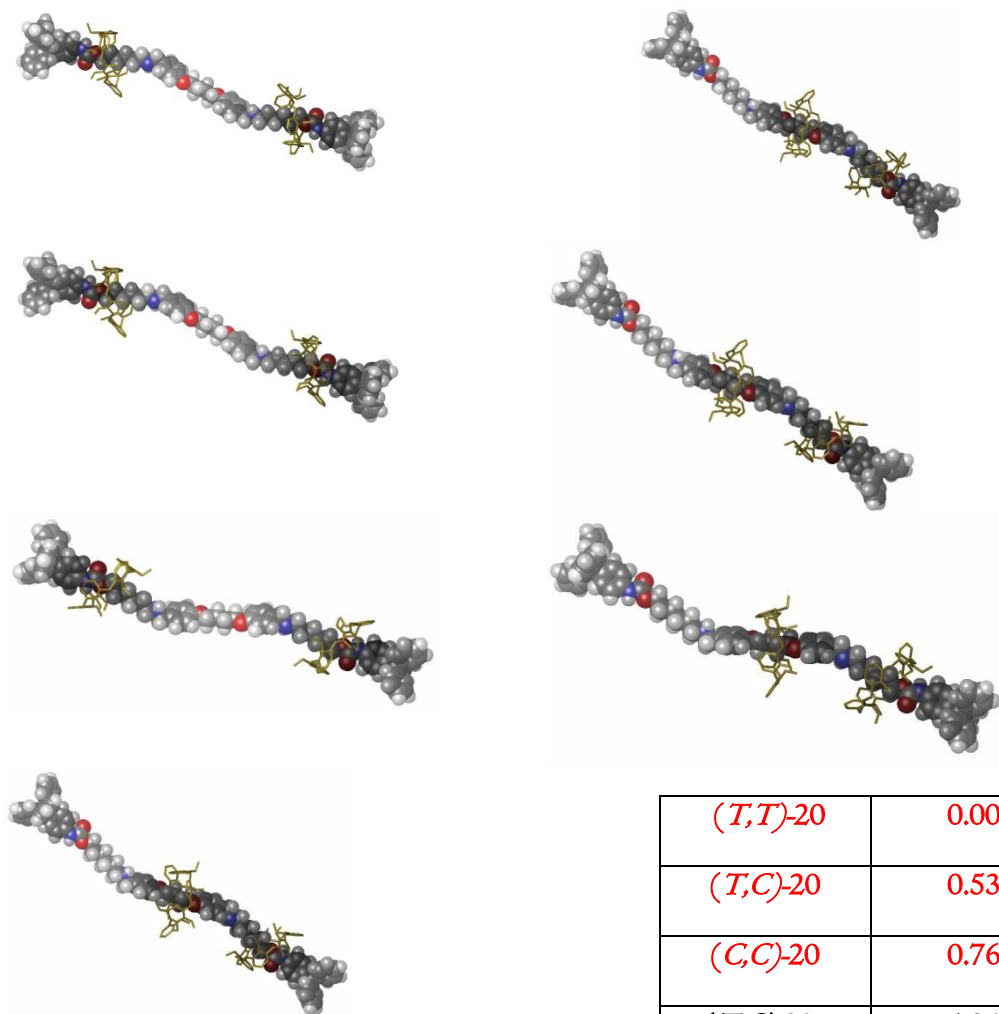


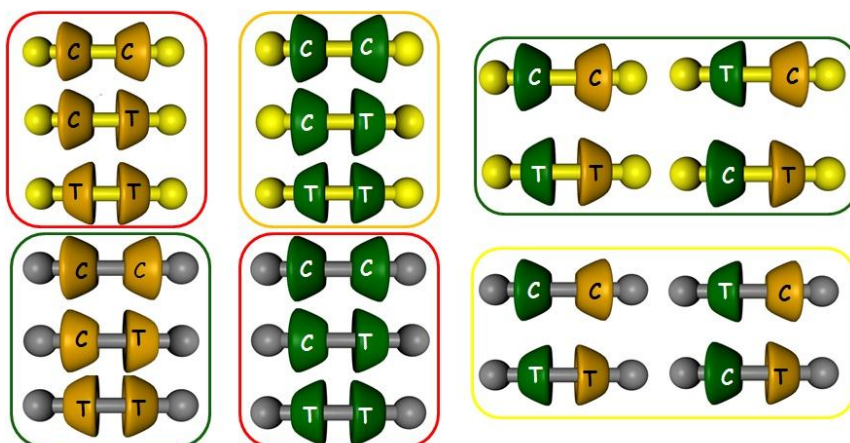
Figura I31. Strutture di minima energia dei co-conformeri 20.

<i>(T,T)</i> -20	0.00
<i>(T,C)</i> -20	0.53
<i>(C,C)</i> -20	0.76
<i>(T,C)</i> -20a	4.81
<i>(T,T)</i> -20a	4.40
<i>(T,C)</i> -20b	4.41
<i>(C,C)</i> -20a	5.05

Figura I32. Differenze di energie OPLS (kcal/mol) calcolate rispetto al co-conformero più stabile *(T,T)*-20.

CAPITOLO VII

Processi di *Self-sorting* in sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici



VII.I Introduzione

Nell'ultimo decennio i sistemi molecolari in grado di auto-selezionarsi⁹¹ (*self-sorting systems*) sono stati oggetto di grande interesse nel campo della chimica supramolecolare. In particolare, i processi di *self-sorting* sono caratterizzati dalla formazione selettiva di un numero piccolo e definito di aggregati supramolecolari rispetto ad un numero molto più elevato di possibilità. Questo avviene grazie a fenomeni di riconoscimento tra molecole

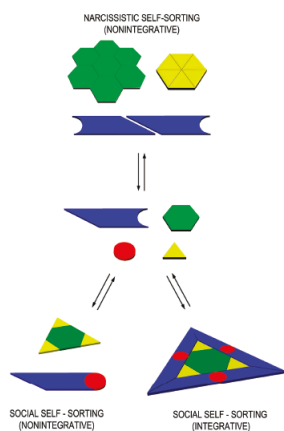


Figura I33. Rappresentazione schematica dei vari tipi di *self-sorting*.

(e/o ioni) in miscele multicomponenti anche molto complesse. Se la molecola o lo ione sono in grado di discriminare in modo selettivo uno dei componenti della miscela diverso da se stesso, allora darà vita a processi di assemblaggio noti come *social self-sorting*, mentre se mostra elevata affinità per se stesso, allora darà luogo a processi noti come *narcissistic self-sorting*. Sistemi di auto-selezione di questo tipo possono evolvere sia sotto controllo cinetico che termodinamico. Quest'ultimi sono tra i più comuni in letteratura e vedono l'utilizzo di interazioni come la formazione di legami covalenti reversibili,⁹² la formazione di legami ad idrogeno⁹³ ed effetti solvofobici⁹⁴ per guidare i processi di selezione. Più recentemente, Schalley e coll. hanno ulteriormente classificato i sistemi di *self-sorting* in: *non-integrativo* ed

⁹¹ a) S. Chakrabarti, P. Mukhopadhyay, S. Lin, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2349; b) E. S. Barrett, T. J. Dale, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2344; c) Y. Rudzevich, V. Rudzevich, F. Klautzsch, C. A. Schalley, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3925; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3867–3871; d) S.-M. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959; e) F. Wang, B. Zheng, K.-L. Zhu, Q.-Z. Zhou, C.-X. Zhai, S.-J. Li, N. Li, F.-H. Huang *Chem. Commun.* **2009**, 2236; f) D. Ajami, J.-L. Hou, T. J. Dale, E. Barrett, J. Rebek Jr. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 10430; g) K. Sugiyasu, S. Kawano, N. Fujita, S. Shinkai *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 2863; h) B. H. Northrop, H.-B. Yang, P. J. Stang, *Inorg. Chem.* **2008**, 11257; i) H. Ito, Y. Furusho, T. Hasegawa, E. Yashima *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *130*, 14008; l) N. Tomimasu, A. Kanaya, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12339; m) M. Schmittel, K. Mahata *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16544.

⁹² S. J. Rowan, D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2578.

⁹³ a) Y. Ma, S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13757; b) A. Wu, A. Chakraborty, J. C. Fettingner, R. A. Flowers, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4028; c) A.-X. Wu, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4831.

⁹⁴ a) B. Bilgiçer, X. Xing, K. Kumar *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11815; b) B. Bilgiçer, K. Kumar, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4105; c) N. A. Schnarr, A. J. Kennan *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 667; d) N. A. Schnarr, A. J. Kennan *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6364.

integrativo. Nel primo caso le varie componenti di una miscela si combinano per dar vita a più prodotti finali, invece nel caso di processi integrativi i singoli componenti di una miscela sono in grado di combinarsi in un unico aggregato ben definito. Ovviamente, l'efficienza del sistema è correlata alla capacità di discriminare tra componenti con maggiore somiglianza strutturale. Analogamente ad ogni fenomeno di riconoscimento, diversi sono i parametri sperimentali che influenzano i processi di autoselezione supramolecolare, nello specifico:

1. la temperatura,
2. la concentrazione,
3. la costante di equilibrio che regola l'interazione tra due differenti specie e
4. la concentrazione di eventuali specie competitori nella formazione di legami secondari come quello ad idrogeno.

Queste variabili giocano un ruolo chiave in sistemi di *self-sorting* guidati da un controllo termodinamico. Le molecole tendono a combinarsi con i loro partner ideali in modo da stabilire il numero massimo possibile di interazioni intermolecolari. Tali interazioni possono aver luogo solo quando le singole specie sono state opportunamente "programmate" mediante *codici molecolari*. Differenti codici sono stati utilizzati nella letteratura chimica (**Figura I34**) da diversi gruppi di ricerca, con lo scopo ultimo di indirizzare in modo efficiente i processi di *self-sorting*. In particolare, i vari codici sono stati basati sulla complementarità geometrica, con particolare attenzione alla forma e alle dimensioni delle varie specie, sulla complementarità tra *donors* e *acceptors* di legami ad idrogeno, su effetti sterici, sulle interazioni legate alla sfera di coordinazione di complessi metallo-ligando, ed infine a sistemi in grado di dare trasferimento di carica.

Sistemi di questo tipo sono ispirati ai processi di auto-organizzazione tipici dei sistemi naturali e biologici.⁹⁵ Infatti, nei sistemi naturali i processi di *self-sorting* sono ampiamente diffusi e di strategica importanza, in quanto responsabili delle compartimentalizzazioni cellulari così come della formazione di aggregati supramolecolari (es. complessi multienzimatici) con specifiche proprietà e funzioni. Questo alto grado di selettività in natura dipende principalmente dalle "istruzioni molecolari" codificate nella struttura chimica delle specie interagenti responsabili di ogni singolo riconoscimento o evento di discriminazione. Ad esempio, la formazione della doppia elica del DNA richiede l'accoppiamento di basi azotate

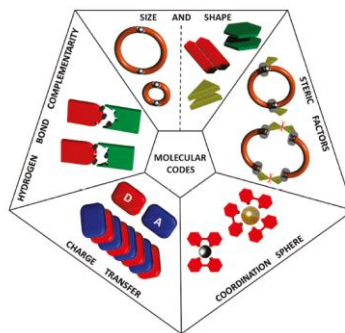


Figura I34. Schematizzazione dei vari codici molecolari adoperati in processi di *self-sorting*.

⁹⁵ J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*; 6th ed.; W. H. Freeman: New York, 2007

complementari (adenina con timina e citosina con guanina). Questi processi ad elevata selettività e con alto grado di riconoscimento giocano un ruolo cruciale per la conservazione delle informazioni genetiche utilizzate nello sviluppo e nel funzionamento di tutti gli organismi viventi conosciuti e alcuni virus.

Nel caso dei sistemi artificiali, numerosi sono gli esempi di *self-sorting* che vedono coinvolti macrocicli come ciclodestrine e cucurbiturili. In particolare, Harada e collaboratori^{96a,b} hanno molto approfondito lo studio di architetture supramolecolari basate su ciclodestrine^{97a,b}. Recentemente, questi autori hanno sintetizzato due isomeri di cinnammoil-ciclodestrine **21** e **22** e indagato il loro auto-assemblaggio in soluzioni acquose (Figura I35). In particolare la ciclodestrina **21** porta alla formazione del sistema dimerico (**21**)₂, ciò è stato dimostrato sia da studi ai raggi X su cristallo singolo e da esperimenti PFG-NMR. Nel caso del derivato **22**, invece è possibile osservare la formazione di lunghe catene polimeriche, lavorando con concentrazione al di sotto di 32 mM.

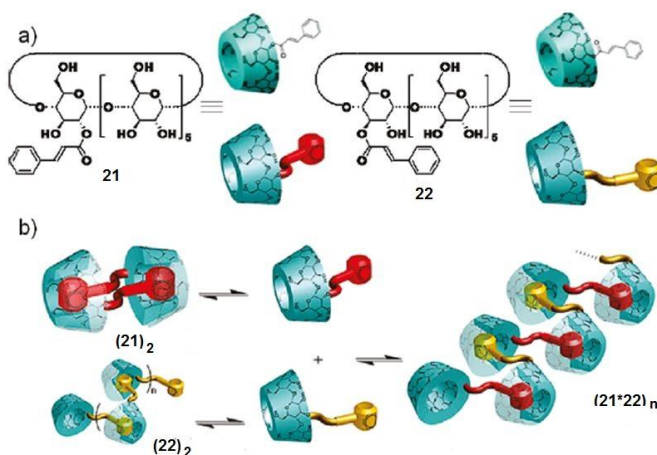


Figura I35. a) Strutture chimiche e rappresentazione cartoon delle ciclodestrine **21** e **22**. b) Architetture supramolecolari ottenute dai singoli isomeri e dalla miscela delle due specie.

Spettri 2D ROESY della miscela dei due isomeri ciclodestrinici mostrano, invece, picchi di correlazione tra **21** e **22** il che può essere spiegabile con la formazione di un polimero supramolecolare con una precisa alternanza delle due subunità macrocicliche **21-22** (Figura 35).

⁹⁶ a) M. Miyauchi, A. Harada *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11418; b) N. Tomimasu, A. Kanaya, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12339.

⁹⁷ a) M. Miyauchi, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2984;

b) P. Kuad, A. Miyawaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12630.

Recentemente, Tuncel e collaboratori⁹⁸ hanno investigato l'attitudine al *self-sorting* in sistemi pseudorotassanici basati su macrocicli cucurbiturilici (CB) in mezzo acquoso.

In prima istanza, è stata studiata, mediante ¹H NMR, l'affinità di un derivato lineare contenente differenti siti di riconoscimento, una catena idrofobica alifatica e due unità triazoliche nei confronti di CB[6], CB[7] e CB[8]. Gli autori, nel dettaglio, osservano un differente comportamento dei vari macrocicli. Infatti, CB[6] preferisce interagire con le due unità triazoliche, le quali posseggono le adeguate dimensioni per essere incluse nella cavità del macrociclo. Inoltre, il sistema viene stabilizzato da ulteriori interazioni dipolo-dipolo. CB[8] e CB[7] includono, guidati da effetti solvofobici, all'interno della cavità la porzione alchilica centrale dell'unità lineare, lasciando libere le unità triazoliche.

In tal modo, lo spaziatore alifatico non-polare massimizza le interazioni con la cavità idrofoba, trovando, così, rifugio dal solvente (**Figura I36**). In un secondo tempo, gli autori sono andati a valutare cosa succedeva nel caso in cui due differenti macrocicli CB[6] e CB[8] erano contemporaneamente presenti insieme al sistema lineare (**Figura I36b**). Esperimenti NMR hanno rivelato la coesistenza di entrambe le specie evidenziando così che la presenza di più sistemi ciclici, all'interno della miscela, non influenza il processo di riconoscimento che ogni macrociclo ha nei confronti dei singoli siti del sistema lineare, consentendo così un processo di *integrative self-sorting* (**Figura I33**).

Questi risultati implicano che CB[8] rimane associato con la porzione apolare mentre CB[6] preferisce interagire con i siti ammoniacali dei triazoli. Raggiunto l'equilibrio la miscela di reazione mostra la presenza di due differenti specie pseudorotassaniche nello specifico una [3]pseudorotassanica che è la componente principale del sistema ed una etero[4]pseudorotassanica presente in quantità minori.

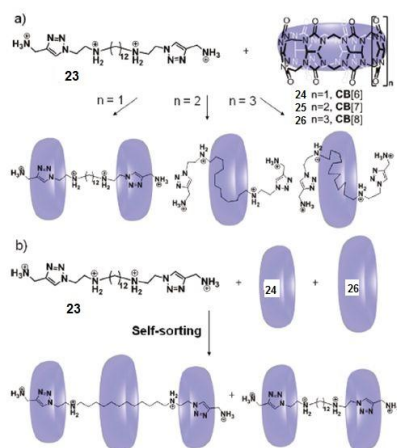


Figura I36. a) Strutture chimiche e strutture di auto-assemblaggio ottenute per combinazione del derivato lineare **23** con CB[6], CB[7] e CB[8] b) *Self-sorting* della miscela dell'asse **23** e CB[6] e CB[8].

⁹⁸ G. Celtek, M. Artar, O. A. Scherman, D. Tuncel *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10360.

I sistemi pseudorotassanici, grazie alla loro natura reversibile consentono processi di auto-correzione degli errori nel corso del processo di selezione (si dovrebbe spiegare meglio). In particolare, pseudorotassani con unità macrocicliche costituite da eteri corona sono stati più frequentemente utilizzati in questo contesto. Infatti, focalizzando l'attenzione su pseudorotassani^{99,100,101}, costituiti da eteri corona e ioni dialchilammonio, Schalley e collaboratori hanno introdotto uno degli esempi più illustrativi di *self-sorting* supramolecolare utilizzando come linguaggio molecolare un codice che tiene conto preferenzialmente di interazioni steriche nell'atto del *threading*. Infatti, specie dialchilammonio¹⁰² secondarie posseggono una particolare attitudine ad infilarsi attraverso la cavità del *benzo[21]crown[7]* (**C7**)**30**, portando, così alla formazione di una specie pseudorotassanica. Per macrocicli di questa dimensione un gruppo fenilico possiede il giusto ingombro sterico per essere sfruttato come *stopper* intrappolando il macrociclo lungo il sistema lineare. In contrasto, i *dibenzo[24]crown[8]* (**C8**)**29**¹⁰³ sono in grado di formare pseudorotassani con ioni dibenzilammonio secondari, rivelando che il fenile, in questo caso, non possiede il sufficiente ingombro sterico per agire come *stopper* come conseguenza della loro maggiore dimensione. Queste premesse sono state successivamente sfruttate per la realizzazione di efficienti componenti di *self-sorting* in sistemi composti da due unità di eteri corona **C8**(**29**) e **C7**(**30**) e due sali di ammonio (**27** e **28**). Nello specifico, il *threading* del derivato **23** attraverso la cavità del macrociclo **30** viene impedito dalla presenza di due gruppi ingombranti, quello benzilico e quello antracenilico, presenti sulle estremità del componente lineare, mentre l'asse **28**, stericamente meno impedito, si adatta poco ad essere ospitato da una cavità così grande come quella dell'etere corona **29** (**Figura I37**).

Come anticipato da questi presupposti, spettri ESI-MS di una miscela equimolare di tutti e quattro i componenti in diclorometano rivelano la presenza di solo due picchi corrispondenti ai complessi **31** e **32**, il che è stato ulteriormente confermato da studi di spettroscopia NMR. Questo tipo di *self-sorting* è stato definito come *non-integrative*, in quanto porta alla formazione del più piccolo numero di complessi discreti ottenibili per combinazione di subunità dotate di un singolo sito di legame. Le ricerche sono state successivamente estese allo studio di sistemi di *self-sorting* integrativo¹⁰⁴ in cui due

⁹⁹ C. J. Zhang, S. J. Li, J. Q. Zhang, K. L. Zhu, N. Li, F. H. Huang *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5553.

¹⁰⁰ P. R. Ashton, C. G. Claessens, W. Hayes, S. Menzer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1862.

¹⁰¹ P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Gomez-Lopez, S. E. Lawrence, M. V. Martínez-Díaz, M. Montalti, A. Piersanti, L. Prodi, J. F. Stoddart, D. J. Williams *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10641.

¹⁰² C. J. Zhang, S. J. Li, J. Q. Zhang, K. L. Zhu, N. Li, F. H. Huang *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5553.

¹⁰³ P. R. Ashton, C. G. Claessens, W. Hayes, S. Menzer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1862.

¹⁰⁴ a) W. Jiang, H. D. F. Winkler, C. A. Schalley *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13852; b) W. Jiang, C. A. Schalley *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 10425.

differenti subunità sono soggette a due o più eventi di riconoscimento ed inoltre vincolati da un controllo posizionale. A tal fine, è stato sintetizzato un sale dicationico **33** recante due siti ammoniacali di differante natura (**A** e **B**), e studiata la sua attitudine a dar luogo a processi di selezione in presenza degli eteri corona C7 e C8 (**30** e **29**). Studi ^1H NMR hanno rivelato che miscelando il macrociclo **30** con il derivato lineare, questo interagisce esclusivamente con il sito **B** di quest'ultimo, mentre se viene addizionato alla miscela 1 equiv. del derivato **29** quest'ultimo interagisce con entrambi i siti del sistema lineare, ma con maggiore predilezione nei confronti del sito **A**.

Quindi, riepilogando ogni macrociclo ha una più spiccata propensione a combinarsi con uno specifico sito del sistema lineare, questo fa sì che in presenza di entrambi i macrocicli la specie più abbondante che si viene a formare è il derivato etero-pseudorotassanico **34**. Successivamente, gli autori hanno interbloccato il complesso ottenuto mediante reazione di esterificazione con anidride benzoica, impedendo così l'eventuale variazione posizionale delle due unità cicliche lungo il sistema lineare.

La spettrometria di massa ESI-FTICR si è dimostrata una efficiente ed esaustiva tecnica per il monitoraggio di questi processi di *self-sorting* e la relativa identificazione delle architetture supramolecolari formate in questo ultimo esempio riportato.

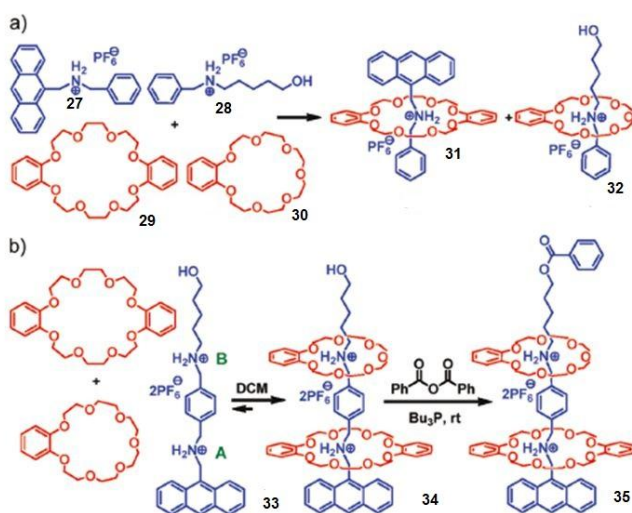


Figura I37. Strutture chimiche e strutture di auto-assemblaggio in sistemi pseudorotassanici e rotassanici.

Fatta questa breve carrellata sullo studio di processi di *self-sorting* nell'ambito della chimica supramolecolare, successivamente saranno descritti gli studi effettuati in questo campo durante il progetto di dottorato qui discusso.

La citazione che segue è stata una linea guida per tutti gli studi che di seguito sono riportati.

“Processi di self-sorting sono da considerarsi una nuova frontiera della chimica supramolecolare attraverso i quali è possibile programmare singoli building-blocks in grado di auto-selezionarsi per dar vita ad architetture supramolecolari con elevata complessità in grado di svolgere specifiche proprietà e funzioni”.

C. A. Schalley,¹⁰⁵

Nel corso del V capitolo, è stato riportato lo studio del *threading* di sali dicationici del TFPB, recanti una differente sequenza dell'unità di controllo alchilbenzilica, attraverso diversi substrati calixarenici ed è stato evidenziato come sia possibile controllare la stereosequenza in sistemi [3]pseudorotassanici¹⁰⁶ (**Figura I38**).

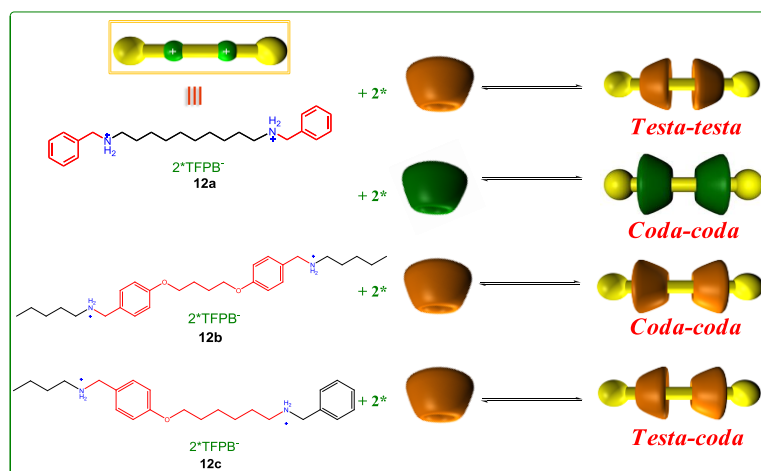
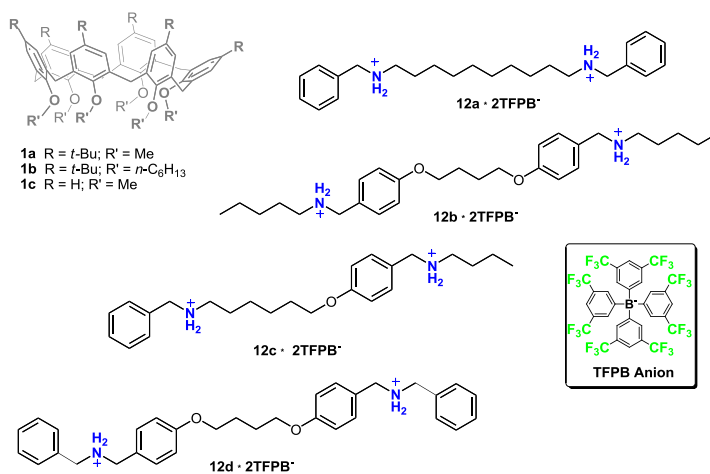


Figura I38. Stereoisomerismo sequenziale in sistemi [3]pseudorotassanici calixarenici.

Nel prosieguo di questo capitolo saranno in particolare discussi studi di competizione tra un derivato lineare e due sistemi ciclici e due sistemi lineari e due ciclici (**Schema 26**) con il fine di valutare se il derivato lineare sia in grado di selezionare, in maniera stereocontrollata, il macrociclo con cui combinarsi anche in presenza di altri sistemi ciclici. In tal modo sarà possibile valutare se in sistemi di questo tipo sia possibile osservare processi di *self-sorting* mediante i quali l'auto-riconoscimento tra i vari componenti può dare origine a sistemi supramolecolari a stereochimica controllata molto complessi.

¹⁰⁵ E. V. Dzyuba, L. Kaufmann, N. L. Löw, A. K. Meyer, H. D. F. Winkler, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Org. Lett.* **2011**, *I3*, 4838.

¹⁰⁶ C. Talotta, C. Gaeta, T. Pierro, P. Neri *Org. Lett.* **2011**, *I3*, 2098.



Schema 26. Componenti lineari e ciclici adoperati per lo studio di processi di *self-sorting* in sistemi [3]pseudorotassanici

VII.2 Studi di competizione tra un asse lineare ed due sistemi ciclici [I+2].

In prima istanza, lo studio ha previsto la combinazione della specie bis-ammonica **I2a**, recante la porzione alchilica interna rispetto ai siti ammoniaci e le unità benziliche esterne, e di due differenti specie macrocicliche, il derivato **Ia** ed il derivato **Ic**, in tutto analoghi se non per la presenza dei gruppi *terz*-butilici all'upper rim. Nello specifico, in linea teorica potrebbe essere possibile osservare la formazione di 6 possibili stereoaddotti contenenti lo stesso calixarene (omo-stereoaddotti) e 4 etero-stereoaddotti, per un totale 10 possibili combinazioni/sequenze (Figura I39).

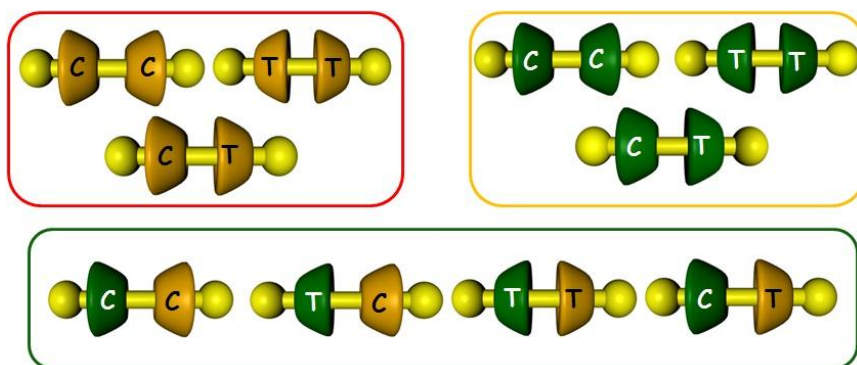


Figura I39. Possibili stereoaddotti ottenibili per combinazione di un derivato bisammonico e due derivati calixarenici.

In Figura I40, è riportato lo spettro ^1H NMR della miscela¹⁰⁷ [I+2] dei tre componenti nel quale è possibile osservare a campi alti il tipico *pattern* relativo alle catene alchiliche schermate dalla cavità calixarenica, mentre non si evince la presenza di segnali relativi ai protoni benzilici schermati nella tipica zona compresa tra 4 e 6 ppm.

Il confronto NMR con i due addotti ottenibili per *threading* [I+1] del derivato lineare attraverso ciascuno dei due differenti sistemi ciclici conferma l'avvenuta formazione di un solo stereoisomero [3]pseudorotassanico ed in particolare l'addotto (T,T)-**Ic**•**I2a**•**Ic** relativo al *threading* del derivato lineare attraverso la cavità del derivato **Ic**. Questo è indicativo del fatto che il sistema bis-ammonico è in grado di selezionare, in modo stereocontrollato, il calixarene con cui combinarsi preferendo il derivato **Ic** all'**Ia**. Questo risultato è ampiamente giustificato dai valori della costante di associazione totale ($K_{\text{tot}} = K_1 \times K_2$) dei singoli sistemi [3]pseudorotassanici ottenibili.

¹⁰⁷ Gli studi sono stati condotti in soluzione cloroformica adoperando una miscela **I**:**2** di **I2a**:**Ia**:**Ic**; lo spettro è stato registrato a temperatura ambiente, il sistema è stato, inoltre monitorato nel tempo al fine di confermare il controllo termodinamico sul processo.

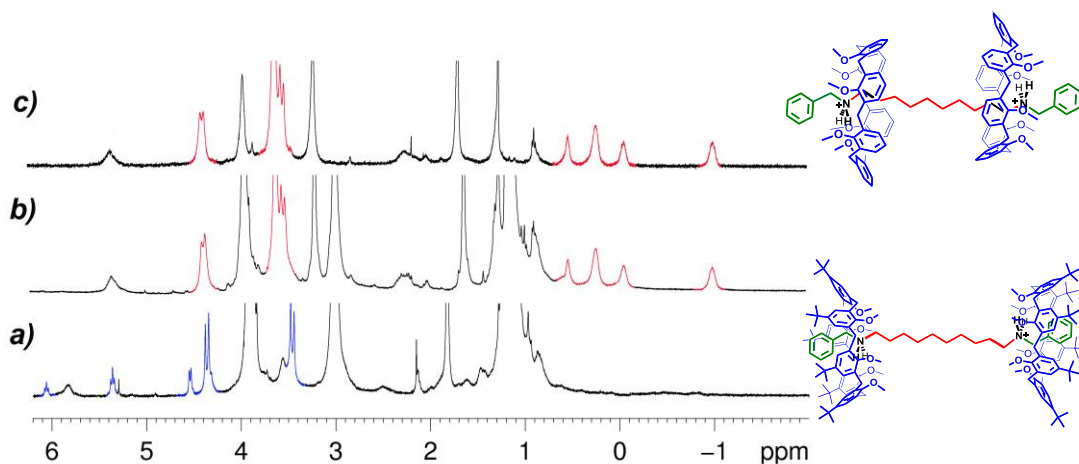


Figura I40. Spettro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) di a) una soluzione di **I2a** e **Ia** in rapporto molare **1:2**; b) la miscela di **I2a**:**Ia**:**Ic** in rapporto molare **1:2:2** e c) una soluzione di **I2a** e **Ic** in rapporto molare **1:2**.

I valori di tale parametro termodinamico sono stati valutati mediante integrazione dei segnali dello spettro ¹H NMR di ogni singolo complesso. In particolare la specie (*T,T*)-**Ic**•**I2a**•**Ic** presenta una K_{tot} di $5,8 \times 10^6 \text{ M}^{-2}$, mentre l'addotto a stereochimica coda-coda ottenuto per combinazione del derivato **I2a** ed il macrociclo **Ia** (*T,T*)-**Ia**•**I2a**•**Ia** mostra una K_{tot} di $2,5 \times 10^5 \text{ M}^{-2}$. Chiaramente, in queste condizioni si forma l'addotto termodinamicamente più stabile (*T,T*)-**Ic**•**I2a**•**Ic**.

Come precedentemente descritto, la spettrometria di massa, si è rivelata un'utile ed efficiente tecnica per lo studio di processi di *self-sorting* in sistemi pseudorotassanici e rotassanici,¹⁰⁸ pertanto è stato deciso di studiare la miscela [1+2] attraverso ESI(+)-MS. Purtroppo, in diverse condizioni è stata sempre osservata la formazione di tutte le specie possibili con una apparente perdita di selettività (**Figura I41**).

¹⁰⁸ a) W. Jiang, C. A. Schalley *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 10425; b) W. Jiang, A. Schafer, P. C. Mohr, C. A. Schalley *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2309.

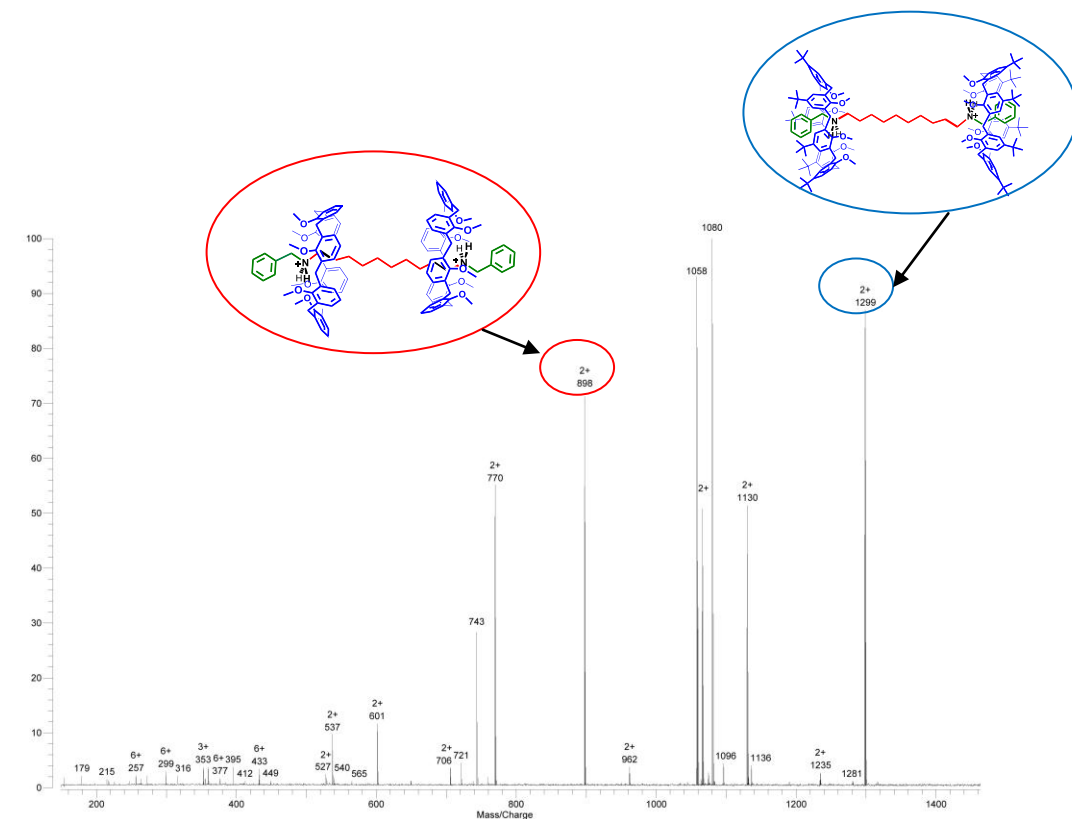


Figura I41. Spettro ESI(+)-MS della miscela [I+2].

Probabilmente tale perdita di selettività è da attribuire alla assenza del solvente nell'esperimento MS, che chiaramente gioca un ruolo cruciale nella complessazione in soluzione. Infatti, l'unica differenza nei due complessi è la presenza o l'assenza di gruppi *terz*-butilici sui macrocicli che possono dare un contributo in energia di legame simile alla differenza delle energie di solvatazione. Inoltre, i semplici studi MS non sono in grado di fornire alcuna informazione riguardo la stereoselettività del processo di *self-sorting*.

Alla luce di quanto detto, tutti gli studi successivamente riportati sono stati condotti senza l'ausilio di esperimenti MS.

In un secondo esperimento, l'asse simmetrico **I2b**, che presenta una combinazione dell'unità alchilbenziliche inversa rispetto a quello precedentemente studiato, è stato miscelato con 2 equiv del macrociclico **Ia** e 2 equiv del derivato **Ic**.

Anche in questo caso, tra le 10 possibili combinazioni, si è osservata la formazione di una sola specie pseudorotassanica a stereochimica coda-coda ottenuta per *threading* del derivato **I2b** attraverso la cavità del derivato **Ic** (**Figura I42**).

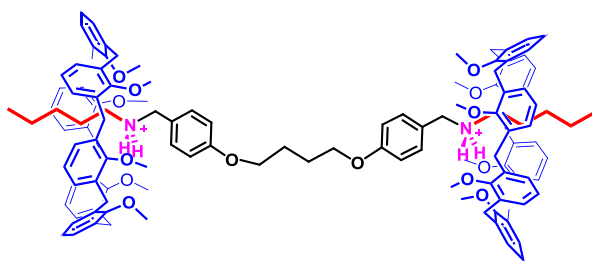


Figura I42. Stereo-addotto pseudorotassanico ottenuto dalla combinazione del derivato **2b** e il calixarene **Ib**.

Anche in questo caso il processo di selezione è legato al valore della costante di legame. Infatti, l'analisi ^1H NMR della complessazione dei singoli sistemi [3]pseudorotassanici [I+I] ha rivelato che la costante di legame totale per il derivato (*T,T*)-**Ic**•**I2b**•**Ic** è $3.22 \times 10^4 \text{ M}^{-2}$, mentre l'addotto (*C,C*)-**Ia**•**2b**•**Ia** presenta una K_{tot} di $2.2 \times 10^3 \text{ M}^{-2}$.

Il derivato asimmetrico **I2c**, recante un alchile e un gruppo benzilico alle due estremità, è stato utilizzato, in un terzo esperimento in presenza dei macrocicli **Ia** e **Ic** in competizione. La selettività precedentemente osservata nei confronti della cavità del derivato calixarenico **Ic** è stata confermata anche in questo caso, il che porta alla formazione preferenziale sulle 10 specie possibili dell'addotto testa-coda (*T,C*)-**Ic**•**I2c**•**Ic**. Anche per questo caso sono state valutate le costanti di legame totale che risultano essere: $K_{\text{tot}} = 2.88 \times 10^4 \text{ M}^{-2}$ per la specie (*T,C*)-**Ic**•**I2c**•**Ic** e $K_{\text{tot}} = 1.44 \times 10^2 \text{ M}^{-2}$ per lo stereoaddotto coda-coda (*C,C*)-**Ia**•**I2c**•**Ia**.

VII.3 Studi di competizione tra due sistemi lineari ed due sistemi ciclici [2+2].

L'ispirazione al *self-sorting* dei sistemi naturali, estremamente complessi visto l'elevato numero delle specie interessate e la loro intrinseca complessità strutturale, unita ai risultati precedentemente riportati sono stati i fattori chiave che hanno condotto all'aumento della complessità delle miscele in esame.

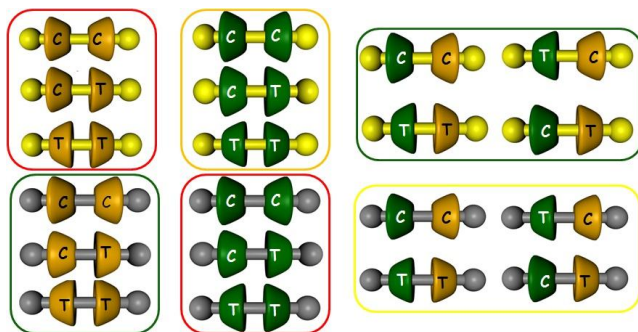


Figura I43. Possibili stereoaddotti ottenibili per combinazione di due derivati bisammonici e due derivati.

Lo studio è stato infatti successivamente esteso alla combinazione di due sistemi ciclici e due derivati lineari bisammonici (derivati **I2a**, **I2b**, **Ia** ed **Ic-Schema 26**). In questo caso il numero dei possibili stereoaddotti ottenibili è molto più elevato ed è pari a 20 possibili combinazioni, di cui 12 di tipo *omo* e 8 di tipo *etero* (**Figura I43**).

Inizialmente, una soluzione cloroformica della miscela dei derivati **I2a**, **I2b**, **Ia** e **Ic**, è stata studiata mediante ^1H NMR. Lo spettro protonico risultante è chiaramente la sovrapposizione dello spettro protonico delle singole specie [3]pseudorotassaniche ottenute (*T,T*)-**Ic**•**I2a**•**Ic** and (*C,C*)-**Ia**•**I2b**•**Ia**. Nel dettaglio della **Figura I44**, è ben evidenziato come nella zona caratteristica dell'inclusione alchil-endo, per valori compresi tra 1 e -1 ppm, ogni picco ha una perfetta corrispondenza con i picchi relativi ad ogni singola specie formata.

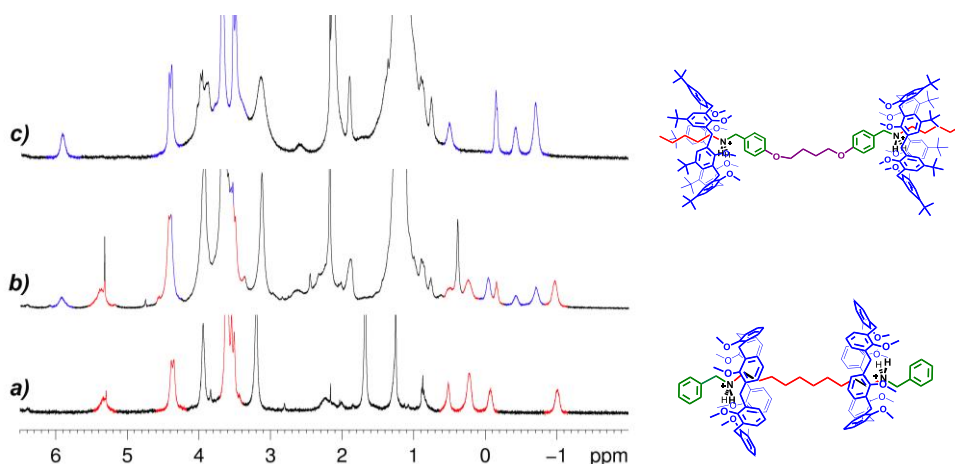


Figura I44. Spettro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) di a) una soluzione di **12b** e **1c** in rapporto molare **1:2**; b) la miscela di **12a:12b:1a:1c** in rapporto molare **1:1:2:2** e c) una soluzione di **12a** e **1b** in rapporto molare **1:2**.

Nel caso dell'asse **2d**, avente gruppi benzilici sia all'interno che all'esterno delle unità ammoniche, il *threading* attraverso l'esametossi-*p-H*-calix[6]arene **1c**, fatto in precedenza, ha mostrato la formazione dello stereoisomero *coda-coda* con una percentuale di complessazione molto bassa. L'analogo studio di complessazione con il macrociclo calixarenico **1a**, vede la formazione dello stereoaddotto *coda-coda* con una percentuale di complessazione del 65%. L'equilibrio di formazione mostra una costante di associazione totale di $1.85 \times 10^4 \text{ M}^{-2}$. Il derivato **12d** è stato adoperato in una ulteriore prova di *self-sorting* in un sistema a quattro componenti [2+2]. In particolare, è stata studiata la sua combinazione con i derivati **12a**, **1b** e **1c**. In **Figura I45** si riporta il confronto ¹H NMR di questo sistema di *self-sorting* [2+2] (al centro), con i sistemi [1+1] **12a+1c** (in basso) e **12d+1a** (in alto). Nel caso **12d+1a** si evidenziano i protoni benzilici schermati dalla cavità calixarenica che sono diagnostici dell'avvenuta formazione dell'addotto *testa-testa* (in alto). Nel caso **12a+1c** si notano i protoni alifatici schermati dalla cavità calixarenica tipici dell'addotto *coda-coda* (in basso). Il confronto tra i due spettri [1+1] e quello [2+2] (al centro) conferma la selezione che ogni singolo componente lineare ha nei confronti di uno specifico macrociclo con formazione di due soli stereo-addotti rispetto ai 20 teoricamente possibili.

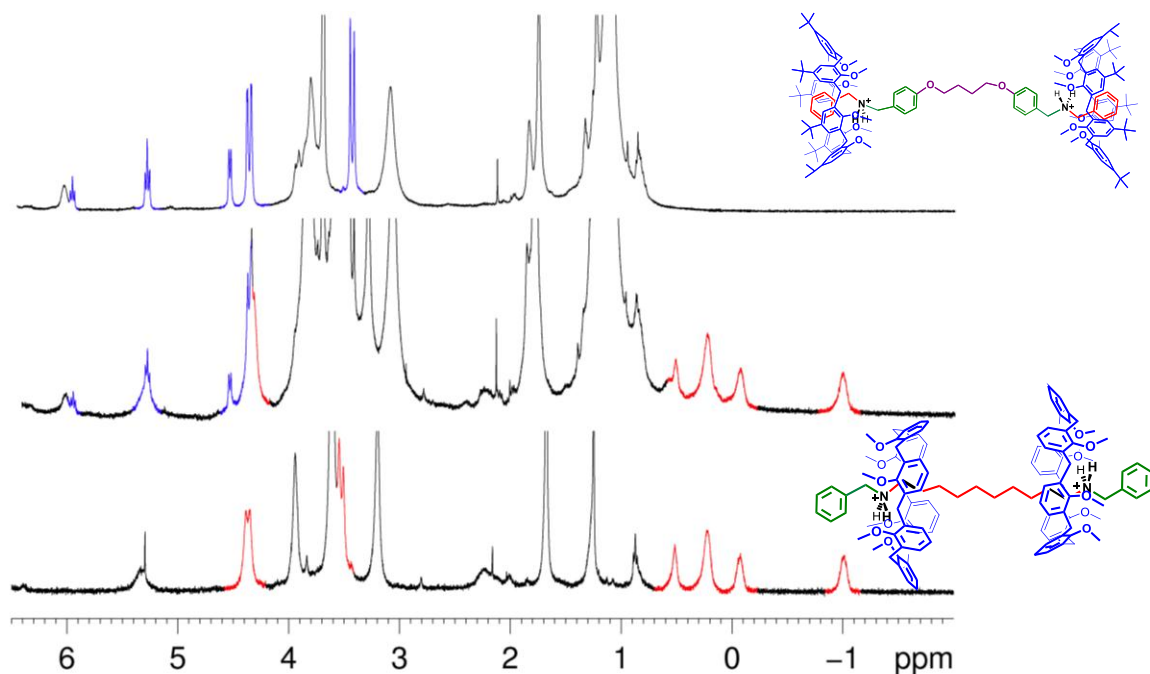


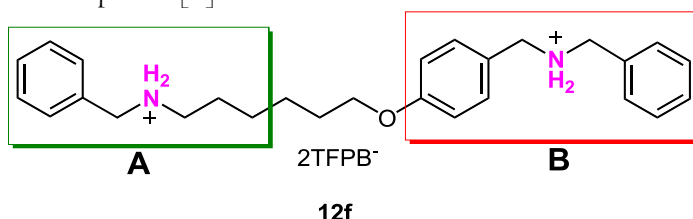
Figura I45. Spettro ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) di a) una soluzione di **12a** e **1c** in rapporto molare **1**:**2**; b) la miscela di **12a**:**12d**:**1a**:**1c** in rapporto molare **1**:**1**:**2**:**2** e c) una soluzione di **12d** e **1a** in rapporto molare **1**:**2**.

L'attitudine di questi sistemi a dare processi di *self-sorting* è confermata anche nel caso della miscela [2+2] **1a**, **1c**, **12c** e **12d**. L'asse **12c** seleziona il macrociclo **1c** portando alla formazione dello pseudorotassano (*T,C*)-**1c**•**12c**•**1c**; analogamente, l'asse **12d** si combina con il calix[6]arene **1a** per dare lo stereoaddotto (*C,C*)-**1a**•**12d**•**1a**.

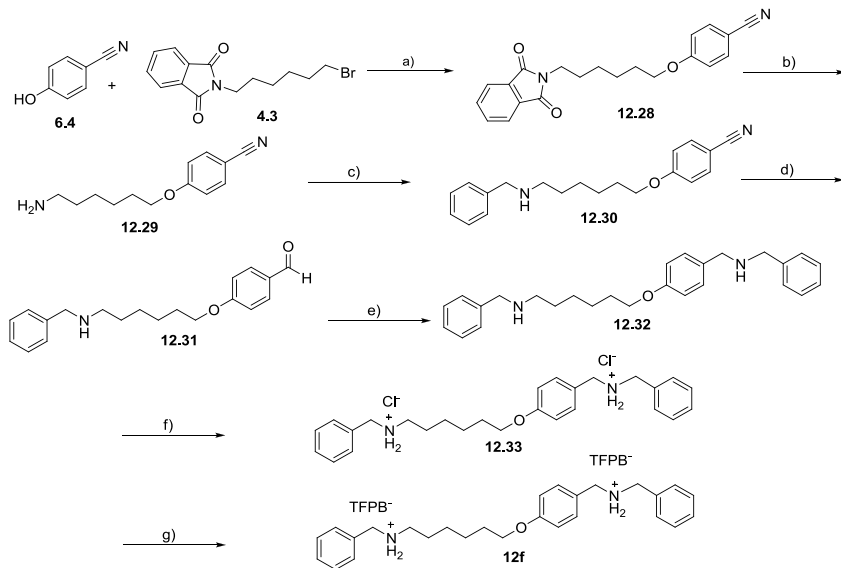
In tutti i casi, è stato dimostrato che il sistema lineare è in grado di riconoscere, in maniera stereoselettiva, il macrociclo con cui si combinarsi, portando così alla formazione di due soli stereoisomeri pseudo[3]rotassanici rispetto ai 20 possibili.

VII.4 *Self-sorting* integrativo in sistemi [3]pseudorotassanici.

Gli esempi sopra riportati sono chiaramente dei casi di *social self-sorting* non-integrativo. In analogia a quanto fatto da Schalley è pensabile di riuscire ad estendere gli studi a sistemi di *self-sorting* integrativi. Infatti, dagli esperimenti precedentemente riportati è possibile evincere che l'unità dibenzilica e l'unità alchilbenzilica discernono in maniera selettiva tra il derivato calixarenico butilato e non-butilato. Da qui l'idea di creare un sistema divalente ibrido, recante due differenti siti di legame **A** e **B**. In particolare, un sito alchilbenzilammonico **A** ed uno dibenzilammonico **B**, con l'intenzione di valutare se ogni sito ammonico sia in grado di selezionare il proprio macrociclo con la eventuale relativa formazione di un etero-pseudo[3]rotassano.



In particolare, l'asse **12f** è stato sintetizzato sfruttando la strategia sintetica riportata nello **Schema 27**.



Schema 27. Sintesi del derivato **12f**. Reagenti and condizioni: a) KCO_3 , CH_3CN , riflusso, 12h, b) NH_2NH_2 , etanolo, riflusso, 3h, c) 1) PhCOH , CHCl_3 , t.a. 1h; 2) $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, t.a., 3h; d) PtO_2 , $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C 5h; e) 1) Benzilammina, CHCl_3 , t.a. 1h; 2) $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, t.a., 3h; f) HCl , Et_2O , da 0°C a t.a., 30min; h) TFPBNa , MeOH anidro, t.a., 12h.

La sintesi di **12f** ha previsto l'utilizzo di *p*-cianofenolo (**6.4**) come materiale di partenza, che, in sette passaggi, attraverso sei intermedi isolati e caratterizzati, è stato trasformato nel composto di interesse. Il primo *step* consiste in una sostituzione nucleofila bimolecolare a carico di un opportuno derivato ftalammidico (**4.3**), effettuata in acetonitrile, solvente polare aprotico. E' stato previsto l'utilizzo del carbonato di potassio per generare l'agente nucleofilo: l'anione fenossido. Il prodotto di sostituzione ottenuto (**12.28**) è stato poi trattato con idrazina in etanolo a refluxo con relativa formazione dell'ammina primaria (**12.29**). Il *coupling* del derivato **12.29** con benzaldeide seguito dalla riduzione dell'immina ottenuta (non isolata) con boroidruro di sodio in metanolo anidro, porta alla formazione di una prima ammina secondaria **12.30**.

Il substrato **12.30** ottenuto è stato successivamente trattato con idruro di litio alluminio in THF anidro al fine di ridurre il ciano gruppo ad ammina. Il derivato portante l'ammina primaria (**12.31**) è stato trattato con benzaldeide in modo da ottenere la specie imminica che è stata poi ridotta ad ammina secondaria (**12.32**). Una soluzione eterea del derivato **12.32** recante le due funzioni amminiche secondarie è stato acidificato con acido cloridrico con relativa formazione della sale diammonico clorurato (**12.33**). L'ultimo *step* ha previsto lo scambio ionico per trattamento del cloruro di ammonio con il sale sodico del TFPB, la reazione è stata condotta in metanolo. Tutti i derivati ottenuti sono stati caratterizzati mediante ¹H NMR, ¹³C NMR ed ESI-MS.

Inizialmente, l'asse bis-ammonico ottenuto è stato studiato mediante ¹H NMR nel *threading* [1+1] dei derivati calixarenici **Ia** e **Ic**. In particolare, lo studio della miscela del derivato **12f** (1 equiv) con il macrociclo **Ic** (2 equiv) condotto in CDCl₃, ha evidenziato che il derivato si combina esclusivamente con il sito alchilbenzilammonico **A**, lasciando libero il sito dibenzilammonico **B**, con relativa formazione del derivato [2]pseudorotassanico **12f•Ic**. L'analogo studio [1+1] condotto in presenza del derivato ciclico **Ia** ha indicato che quest'ultimo complessa entrambi i due siti del sistema lineare portando così alla selettiva formazione della specie [3]pseudorotassanica a stereochimica coda-coda (*C,C*)-**Ia•12f•Ia** (Figura I46)

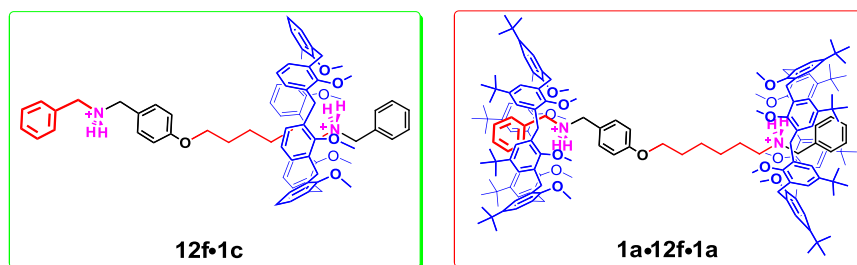


Figura I46. Derivati pseudorotassanici ottenuti per *threading* del derivato **12f** attraverso i macrocicli **Ia** e **Ic**.

Lo studio NMR successivo è stato condotto sulla miscela [1+2] di **I2f**, **Ia** (1 equiv.) e **Ic** (1 equiv.). Nello spettro ^1H NMR (**Figura 147**) è ben evidente la presenza a campi alti del tipico *pattern* dei segnali *endo*-alchilici e la contemporanea presenza dei segnali *endo*-benzilici tra 4 e 6 ppm. Ciò indica che il derivato calix[6]arenico **Ic** si combina esclusivamente con il sito **A** dell'asse **I2f** includendo all'interno della sua cavità la porzione alchilica del sito ammonico, mentre il sito **B** seleziona il calix[6]arene **Ia** che ospita nella cavità l'unità benzilica esterna. In definitiva, è stata ottenuta la formazione della specie *etero*[3]pseudorotassanica (*T,C*)-**Ic**•**I2f**•**Ia** tramite un processo di *self-sorting* integrativo.

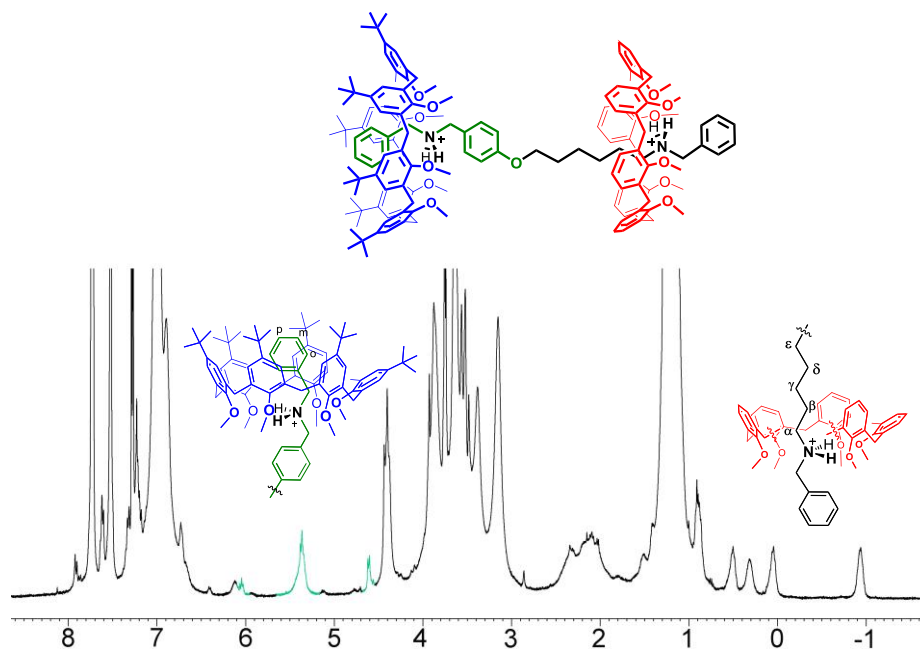


Figura 147. Spettro ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) di una soluzione di **I2f**, **Ia** e **Ic** in rapporto molare **I**:**I**:**I**.

L'avvenuta formazione della specie *etero*-pseudo[3]rotassanica è stata confermata sia da spettri 2D ROESY¹⁰⁹ che da ESI-MS.

¹⁰⁹ Il dettaglio sperimentale è riportato nella sezione sperimentale di questo capitolo.

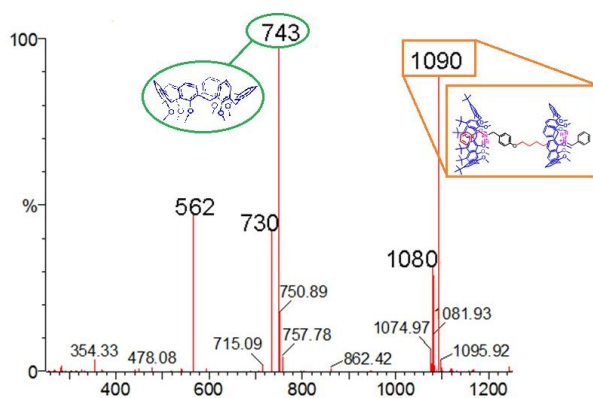


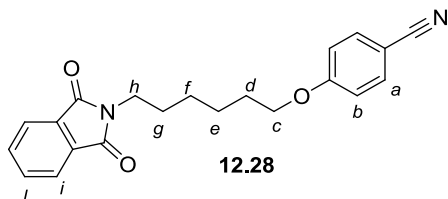
Figura I48. Spettro ESI (+)MS della miscela di **12f**, **1a** e **1c** in rapporto molare 1:1:1.

VII.4 Parte Sperimentale

Le misure ESI(+)-MS sono state effettuate con l'ausilio di uno spettrometro di massa Micromass Bio-Q a triplo quadrupolo equipaggiato con una sorgente ESI, usando una miscela di H₂O/CH₃CN (1:1) ed il 5% HCOOH come solvente. Le reazioni in condizioni anidre sono state condotte sotto atmosfera inerte (azoto, argon) utilizzando solventi anidrificati mediante distillazione in presenza di agenti anidrificanti e fiammeggiando la vetreria sotto vuoto al momento dell'uso. I prodotti commerciali sono stati acquistati da Aldrich e Fluka e sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione. Sono stati adoperati setacci molecolari da 3Å, attivati sotto vuoto per una notte a 250 °C e conservati sotto argon. Le reazioni sono state controllate mediante cromatografia su strato sottile (TLC) con lastre Macherey-Nagel rivestite di gel di silice (0.25 mm.) con indicatore di fluorescenza UV₂₅₄, e visualizzate usando luce UV e nebulizzazione con soluzioni indicatrici di H₂SO₄-Ce (SO₄)₂. Le temperature di reazione sono state misurate esternamente. I prodotti di reazione sono stati purificati mediante cromatografia su gel di silice Macherey-Nagel (60, 70-230 mesh). Le rese si riferiscono ai prodotti cromatograficamente e spettroscopicamente puri (¹H-NMR). Gli spettri NMR sono stati registrati a 25°C ed ottenuti mediante spettrometri **Bruker Avance-250** (250.13 MHz per ¹H e 62.89 per ¹³C), **Bruker Avance-300** (300.13 MHz per ¹H; 75.48 MHz per ¹³C) **Bruker Avance-400** (400.135 MHz per ¹H e 100.57 per ¹³C) del Dipartimento di Chimica dell'Università di Salerno. I chemical shifts sono dati in ppm (δ) ed i riportati in relazione al picco del sovente residuo (CHCl₃: δ 7.26, CDCl₃: δ 77.23; CD₃OH: δ 4.87, CD₃OD: δ 49.0). Le molteplicità sono riportate come *s* singoletto, *d* doppietto, *t* tripletto, *dd* doppio doppietto, *m* multipletto e le costanti di accoppiamento *J* in Hertz.

VII.4.I Sintesi e caratterizzazione dell'asse I2f e dei suoi precursori.

Derivato 12.28

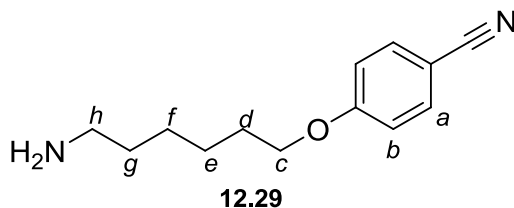


In un pallone con 200 ml di CH₃CN si aggiungono *p*-cianofenolo **6.4** (2.0 g, 17.0 mmol), K₂CO₃ (9.40 g, 68.0 mmol) e una quantità catalitica di [18]crown[6]. Si lascia in agitazione a riflusso per un'ora. In seguito si aggiunge **4.3** e si lascia in agitazione a riflusso per 19 ore. Si allontana il solvente a pressione ridotta e si estrae

il prodotto con H₂O e CH₂Cl₂. Si recupera la fase organica, si anidrifca con NaSO₄ e si allontana il solvente recuperando **12.28** (5.5 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.40-1.56 (sovrapposti, 4H, H_{c+f}), 1.70-1.82 (sovrapposti, 4H, H_{d+g}), 3.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_h), 3.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_c), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_b), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_a), 7.71-7.83 (sovrapposti, 4H, H_{i+j}). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 25.75, 26.79, 28.63, 29.06, 38.06, 68.43, 104.05, 115.57, 119.76, 123.60, 132.16, 134.43, 162.71, 168.82.

Derivato 12.29

Si scioglie **12.28** (3.0 g, 8.6 mmol) in 200 ml di EtOH. Successivamente si aggiunge NH₂NH₂·H₂O (27.6 g, 860.0 mmol), si porta la miscela di reazione a riflusso e si lascia in

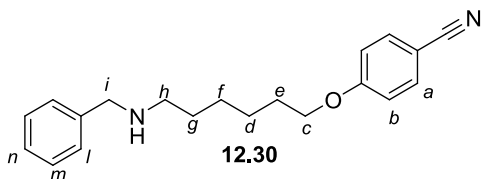


agitazione per 2 h. Al termine della reazione si lascia raffreddare il pallone e si aggiungono 500 ml di H₂O distillata. Si effettua un'estrazione in H₂O e CH₂Cl₂, recuperando la fase organica, che viene poi anidrifcata con NaSO₄. In seguito ad allontanamento del solvente

sotto pressione ridotta viene recuperato il prodotto **12.29** (1.57 g, 84%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.41-1.49 (sovrapposti, 8H, H_{d+g+e+f}), 2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_h), 3.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_c), 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_b), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_a). ¹³C-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ 26.03, 26.79, 29.16, 33.89, 42.33, 68.48, 103.90, 115.35, 119.48, 134.15, 162.60.

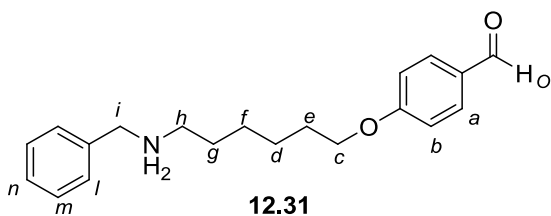
Derivato 12.30

Si miscelano il derivato **12.30** (1.0 g, 4.6 mmol) e la benzaldeide (1.22 g, 11.5 mmol, 1.17 ml) in 2 ml di CHCl₃ e si lascia in agitazione a temperatura ambiente. Dopo 1 h si allontana il solvente al rotavapor. Successivamente si aggiungono 15 ml di metanolo anidro, si immerge il pallone in un bagno a 0° C e si aggiunge NaBH₄ (2.68 g, 69.0 mmol).



Terminata l'effervescenza si riporta il pallone a temperatura ambiente e si lascia in agitazione per 2 h. Al termine della reazione si allontana il solvente e si aggiungono 150 ml di soluzione satura di NaHCO₃. Segue poi un'estrazione con H₂O e AcOEt. Si riuniscono le fasi organiche, si anidrifica con NaSO₄ e si porta a secco. Si scioglie il prodotto in 5 ml AcOEt e 50 ml di H₂O e si lascia agitare vigorosamente per allontanare l'alcol benzilico formatosi come sottoprodotto. Si separano le due fasi mediante imbuto estrattore e si recupera la fase organica, ottenendo il prodotto **12.30**, che si presenta come un liquido giallo (1.6 g, 99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ 1.37-1.58 (sovrapposti, 8H, H_{d+g+e+f}), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_h), 3.73 (s, 2H, H_i), 4.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H, H_c), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_b), 7.23-7.34 (sovrapposti, 5H, H_{l+m+n}), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_a). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz, 298 K): δ 26.39, 27.53, 29.42, 30.45, 49.77, 54.55, 68.78, 104.21, 115.67, 119.81, 127.46, 128.63, 128.91, 134.46, 140.81, 162.91.

Derivato 12.31



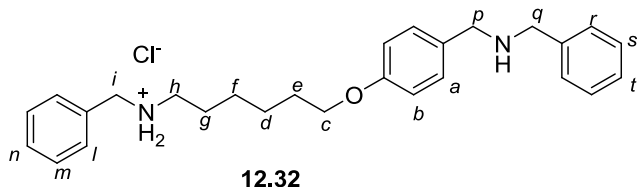
Si scioglie **12.30** (0.420 g, 1.36 mmol) in una miscela HCOOH/H₂O (7.7 ml + 2.3 ml) e si aggiunge PtO₂ (0.030 g, 0.14 mmol). La reazione viene lasciata sotto agitazione, a una temperatura di 80° C, per 15 h. Si recupera il contenuto del pallone con

AcOEt e si filtra il tutto. Vengono aggiunti alla soluzione filtrata 50 ml di HCl 1N e si lascia in agitazione per un'ora. Si effettua un'estrazione con H₂O e AcOEt, si riuniscono le fasi organiche e dopo aver anidrificato con NaSO₄ si allontana il solvente sotto pressione ridotta. Il prodotto così ottenuto viene sciolto in Et₂O e dopo aver immerso il pallone in un bagno a 0° C vengono aggiunte poche gocce di HCl al 37%. Si osserva la formazione di un precipitato bianco. Terminata l'aggiunta di acido si riporta il pallone a temperatura ambiente e si lascia in agitazione per 30 min. Si porta a secco il pallone e successivamente si effettua una precipitazione in Et₂O. Si recupera il precipitato ottenendo il prodotto **12.31** (0.134 g, 28%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K): δ 1.40 -1.88 (sovrapposti, 4H, H_{d+g+e+f}), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_h), 3.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_c), 4.01 (s, 2H, H_i), 7.32-7.42 (sovrapposti, 5H, H_{l+m+n}), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_b), 7.80 (d, J = 7.5 Hz,

2H, H_a), 9.86 (s, 1H, H_o). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz, 298 K): δ 25.58, 25.95, 26.61, 28.93, 46.02, 50.69, 68.11, 114.87, 129.34, 129.63, 129.97, 130.35, 130.52, 132.18, 164.23, 191.03.

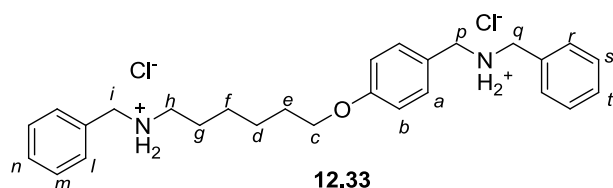
Derivato 12.32

Si miscelano il derivato **12.31** (0.1 g, 0.32 mmol) e la benzilammina (0.03 g, 0.32 mmol, 0.03 ml) in 2 ml di CHCl₃ e si lascia in agitazione a temperatura ambiente. Dopo 1 h si allontana il solvente al rotavapor. Successivamente si aggiungono 5 ml di metanolo anidro, si immerge



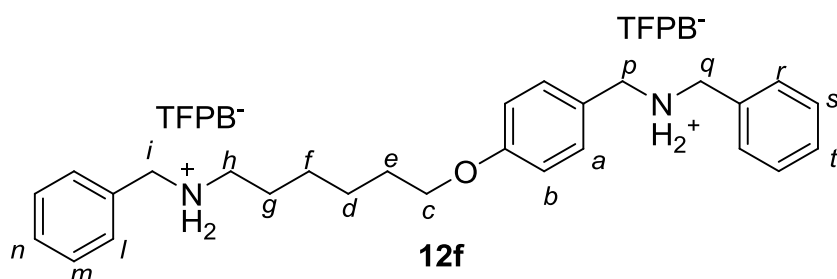
il pallone in un bagno a 0° C e si aggiunge NaBH₄ (0.12 g, 3.2 mmol). Si riporta il pallone a temperatura ambiente e si lascia in agitazione per 2 h. Al termine della reazione si allontana il solvente e si aggiungono 50 ml di soluzione satura di NaHCO₃. Segue poi un'estrazione con H₂O e AcOEt. Si riuniscono le fasi organiche, si anidrifica con NaSO₄ e si porta a secco e si ottiene il prodotto **12.32**, che si presenta come un liquido giallo (0.13 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 1.32-1.90 (sovrapposti, 8H, H_{d+g+e+f}), 2.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_h), 3.74 (s, 2H, H_i), 3.79 (s, 4H, H_{p+q}), 3.94 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_c), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_b), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_a), 7.25-7.36 (sovrapposti, 10H, H_{l+m+n+r+s+t}); ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 27.2, 28.3, 30.5, 30.9, 31.2, 50.5, 53.8, 54.3, 55.3, 69.1, 115.6, 128.1, 129.4, 129.6, 130.5, 133.4, 141.6, 159.4.

Derivato 12.33



Il derivato **12.32** (0.05 g, 0.12 mmol) è stato disciolto in Et₂O (5 mL) ed una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 2 mL) è stata lentamente gocciolata. La miscela è lasciata sotto agitazione fino alla formazione di un precipitato bianco, il solido formato è stato filtrato, lavato con MeOH (10 mL) e CH₃CN (10 mL) ed asciugato in vuoto. Il derivato **12.33** si presenta come un solido bianco (0.06 g, 97%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 1.50-1.78 (sovrapposti, 8H, H_{d+g+e+f}), 3.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H_h), 4.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_c), 4.16 (s, 2H, H_i), 4.19 (s, 4H, H_{p+q}), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_b), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_a), 7.44-7.49 (sovrapposti, 10H, H_{l+m+n+r+s+t}). ¹³C NMR (300 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 26.7, 27.1, 27.4, 30.1, 51.6, 51.8, 52.3, 52.7, 60.9, 116.0, 124.0, 130.3, 130.8, 130.9, 131.1, 132.5, 132.6, 132.7, 162.0.

Derivato 12f



Il derivato **12.33** (0.20 g, 0.21 mmol) è stato disciolto in MeOH anidro (20 mL) e successivamente è stata addizionata una

soluzione metanolica (20 mL) di sodio tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato (0.41 g, 0.46 mmol). La miscela è lasciata sotto agitazione al buio per 12 h. Successivamente è stato allontanato a pressione ridotta il solvente di reazione ed il solido ottenuto è stato lavato con acqua deionizzata, il solido ottenuto è stato asciugato in vuoto e liofilizzato per 48 h. Il derivato **12f** è un solido marrone (0.31 g, 0.14 mmol, 79%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 1.50-1.78 (sovrapposti, 8H, $\text{H}_{d+g+e+f}$), 3.05 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_h), 4.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_c), 4.12 (s, 2H, H_i), 4.17 (s, 4H, H_{p+q}), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_b), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_a), 7.46-7.50 (sovrapposti, 10H, $\text{H}_{l+m+n+r+s+t}$), 7.60 (sovrapposti, 24H, ArH_{TFPB}). $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 298 K): δ 26.6, 26.9, 27.3, 29.9, 51.5, 51.7, 52.2, 68.7, 78.7, 79.1, 79.4, 115.9, 118.3, 118.3, 121.5, 124.2, 126.9, 129.6, 129.8, 130.0, 130.2, 130.4, 130.5, 130.6, 130.7, 132.3, 135.6, 161.3, 161.9, 162.4, 162.9, 163.5.

VII.4.II Spettro 2D ROESY del [3]pseudorotassano (*T,C*)-Ic•I2f•Ia

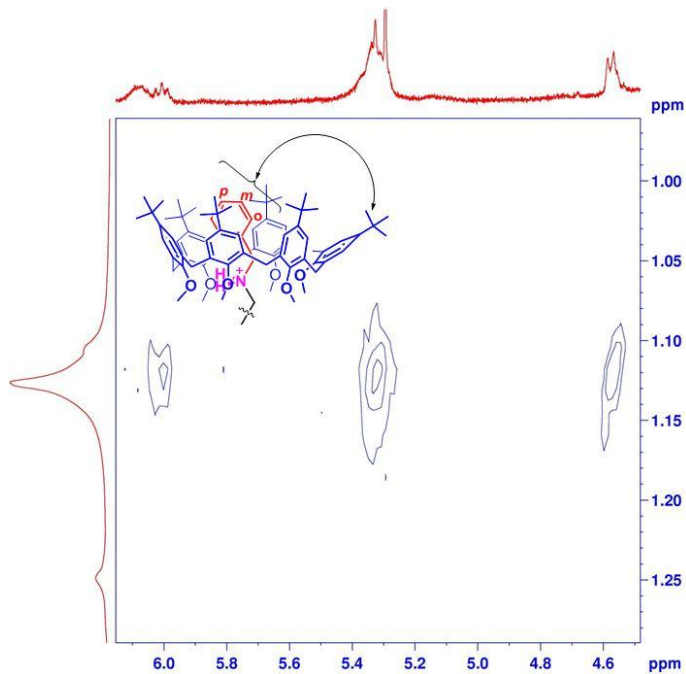
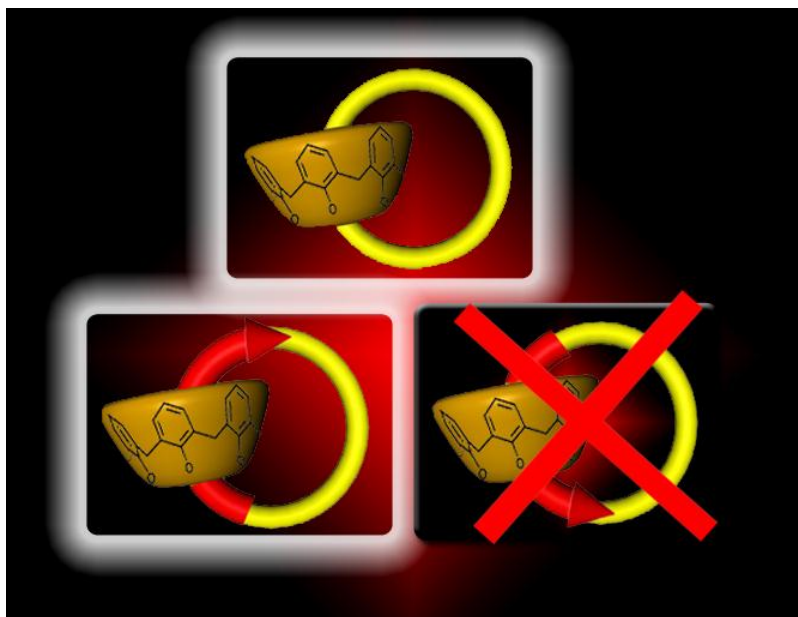


Figura I49. Espansione spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [3]pseudorotassano (*T,C*)-Ic•I2f•Ia.

CAPITOLO VIII

SINTESI DI CATENANI CALIXARENICI



VIII.I Introduzione

La possibilità di utilizzare sistemi interbloccati - quali rotassani e catenani - sia nell'ambito delle macchine molecolari che nelle nanotecnologie ha fortemente incrementato l'interesse nei confronti di molecole interbloccate meccanicamente (MIMs).¹¹⁰

Tra questi, i catenani hanno attratto una considerevole attenzione come componenti di base di interruttori molecolari¹¹¹ e motori unidirezionali,¹¹² grazie alla loro capacità di compiere movimenti controllati in seguito ad opportuni stimoli esterni (energia luminosa, chimica o elettrica). In letteratura sono riportati un gran numero di esempi di sistemi catenatici¹¹³ in cui vari tipi di macrocicli, come gli eteri corona,¹¹⁴ gli azaciclofani, le ciclodestrine, i cucurbiturili ed i macrolattami, sono stati adoperati come macro-anello di base sfruttando differenti interazioni supramolecolari.

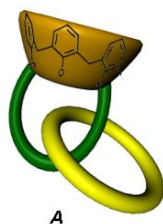
¹¹⁰ J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

¹¹¹ Z. Zhu, A. C. Fahrenbach, H. Li, J. C. Barnes, Z. Liu, S. M. Dyar, H. Zhang, J. Lei, R. Carmieli, A. A. Sarjeant, C. L. Stern, M. R. Wasielewski, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11709.

¹¹² D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, F. Dehez, F. Zerbetto, *Nature* **2003**, *424*, 174.

¹¹³ a) D. Payer, S. Rauschenbach, N. Malinowski, M. Konuma, C. Virojanadara, U. Starke, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, N. Lin, K. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15662; b) W.-Q. Deng, A. H. Flood, J. F. Stoddart, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15994; c) H. Yu, Y. Luo, K. Beverly, J. F. Stoddart, H.-R. Tseng, J. R. Heath, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5884; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5706 –5711; d) M. R. Diehl, D. W. Steuerman, H.-R. Tseng, S. A. Vignon, A. Star, P. C. Celestre, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *ChemPhysChem* **2003**, *4*, 1335; e) C. P. Collier, J. O. Jeppesen, Y. Luo, J. Perkins, E. W. Wong, J. R. Heath, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12632; f) A. R. Pease, J. O. Jeppesen, J. F. Stoddart, Y. Luo, C. P. Collier, J. R. Heath, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *36*, 433; g) V. Balzani, A. Credi, G. Mattersteig, O. A. Matthews, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1924; h) J. O. Jeppesen, J. Perkins, J. Becher, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3547; i) C. P. Collier, G. Mattersteig, E. W. Wong, Y. Luo, K. Beverly, J. Sampaio, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Science* **2000**, *289*, 1172.

¹¹⁴ a) A. C. Fahrenbach, K. J. Hartlieb, C.-H. Sue, C. J. Bruns, G. Barin, S. Basu, M. A. Olson, Y. Y. Botros, A. Bagabas, N. H. Khadry, J. F. Stoddart, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9141; b) C. Wang, D. Cao, A. C. Fahrenbach, S. Grunder, S. K. Dey, A. A. Sarjeant, J. F. Stoddart, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9245; c) Z. Li, W. Liu, J. Wu, S. H. Liu, J. Yin, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7129; d) W. Yang, Y. Li, J. Zhang, N. Chen, S. Chen, H. Liu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7750; e) M. Han, H.-Y. Zhang, L.-X. Yang, Z.-J. Ding, R.-J. Zhuang, Y. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7271.



A

Figura I50. Rappresentazione schematica dei calixcatenani riportati in letteratura

Pochi sono invece gli esempi¹¹⁵ riportati di catenani basati sui calixareni. In questi casi però, la cavità calixarenica non è interpenetrata, ma funge semplicemente da *impalcatura* per la costruzione di una seconda unità ciclica che verrà poi a sua volta interpenetrata (**Figura I50**). Particolarmente interessante è l'esempio riportato da Beer e coll⁹⁹, che vede l'utilizzo di un macrociclo calix[4]arenico opportunamente funzionalizzato all'*upper rim* come costituente di base di un [2]catenano. Questa nuova classe di molecole compenstrate e bloccate sono state assemblate sfruttando l'effetto templatato di un anione (**Figura I51**).¹¹⁶ La sintesi di sistemi di questa natura ha rappresentato un significativo passo avanti sia in termini di redditività sintetica e che in termini di possibili applicazioni di catenani nell'ambito della sensoristica molecolare.

Ovviamente, l'alta preorganizzazione del macrociclo calixarenico che dà alla struttura interbloccata un'elevata rigidità e preorganizzazione fa sì che questa sia in grado di riconoscere in modo selettivo¹¹⁷ anioni di piccole dimensioni.

Un altro esempio particolarmente interessante è stato di recente riportato da Huang e coll.¹¹⁸, in

particolare gli autori ispirandosi ai numerosi sistemi catenatici riportati da Stoddart¹¹⁹, hanno sintetizzato una serie di calix[4]areni in cui una catena di etere corona è legata allo scheletro calixarenico dall'*upper rim* al *lower rim* (**Figura I52**). Sistemi così costituiti sono in grado di dar luogo ad addotti pseudorotassanici con unità di paraquat ed in seguito a

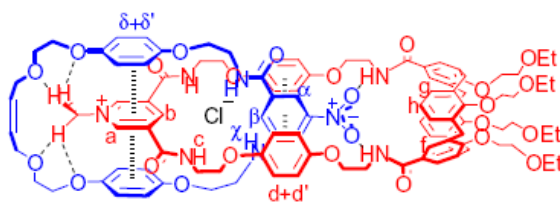


Figura I51. Esempio di calix[2]catenano

¹¹⁵ a) D. E. Phipps, P. D. Beer, *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 3454; b) M. O. Vysotsky, M. Bolte, I. Thondorf, V. Bohmer, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3375.

¹¹⁶ a) P. D. Beer, M. R. Sambrook, D. Curiel, *Chem. Commun.* **2006**, *12*, 2105; b) M. D. Lankshear, P. D. Beer, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 657.

¹¹⁷ M. D. Lankshear, N. H. Evans, R. S. Bayly, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3861.

¹¹⁸ L.-G. Lu, G.-K. Li, X.-X. Peng, C.-F. Chen, Z.-T. Huang *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6021.

¹¹⁹ P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiwicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193.

reazione ciclizzazione dar vita a sistemi interbloccati catenatici in cui le due subunità costituenti sono tenute insieme da interazioni *donors-acceptors*.

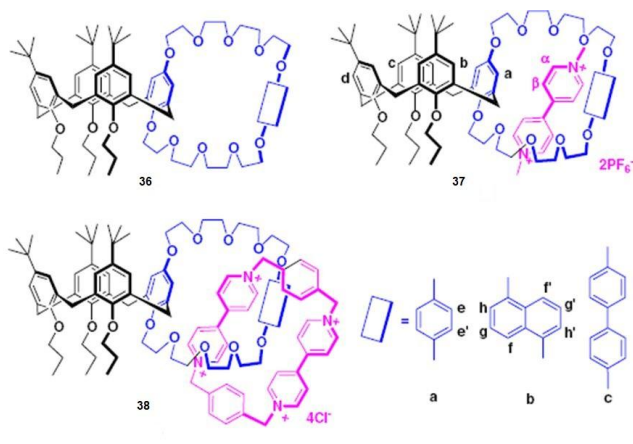


Figura 152. Struttura dei derivati calix[4]arenocrowns **36**, della specie pseudorotassanica **37**, e del derivato [2]calixcatenatico **38**.

Un ulteriore utilizzo di tali derivati compenetrati è attualmente un argomento di grande interesse. Infatti, la possibilità di funzionalizzare ulteriormente o diversamente lo *scaffold* calixarenico potrà consentire la sintesi di sistemi più sofisticati ad elevato potenziale applicativo.

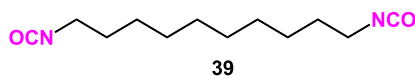
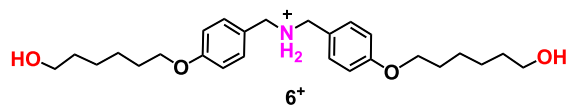
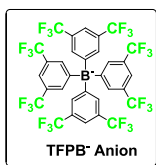
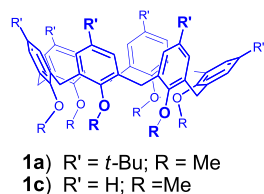
VIII.2 Sintesi del Primo Esempio di Calix[2]catenano *through-the-annulus threaded*

Nonostante i diversi esempi riportati, non sono tuttavia ancora noti in letteratura casi di [2]catenani calixarenici in cui il secondo macrociclo attraversa la cavità del calixarene stesso. In virtù di questa osservazione, la nostra attenzione è stata indirizzata verso la sintesi di un derivato con tale peculiarità (un calix[2]catenano *through-the-annulus threaded*- **Figura I53**) che potrebbe essere il primo esempio di una nuova classe di MIMs con particolari proprietà.

Nella sintesi di questi derivati, ancora una volta, a giocare un ruolo chiave è l'approccio dell'anione debolmente coordinante (il TFPB). Infatti, nel corso di questa dissertazione è stato più volte descritto come l'utilizzo di questo tipo di controione consenta l'ingresso di ioni dialchilammonio attraverso la cavità di macrocicli calix[6]arenici scarsamente preorganizzati.

In particolare, gli addotti pseudorotassanici, opportunamente funzionalizzati alle estremità del componente lineare, potrebbero essere ciclizzati (reazione di clipping) per dar vita ad un sistema catenatico.

Pertanto, in prima istanza si è pensato di equilibrare una miscela equimolare di derivato **6⁺**



Schema 28.

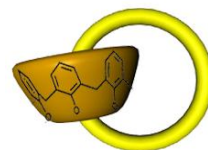
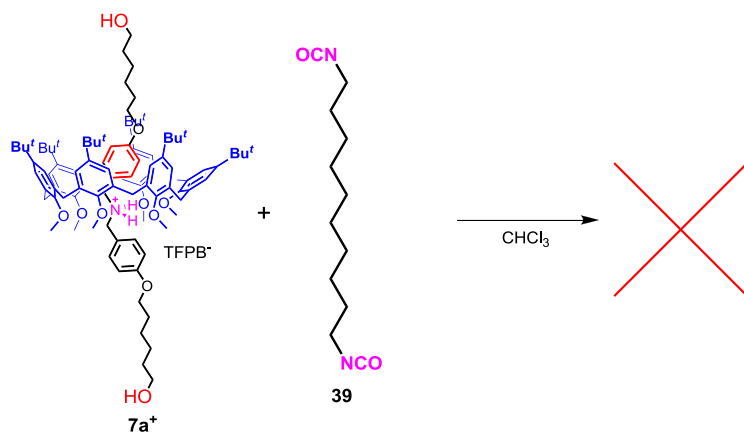


Figura I53. Esempio di catenano calixarenico *through-the-annulus threaded*.

(3 mM) con l'esametossi-*p*-terz-butilcalix[6]arene **1a** (3 mM) a 60 °C per 72 h (**Schema II**-capitolo IV). Questo processo ha portato alla formazione della specie pseudorotassanica **7a⁺** (percentuale di formazione 23% e $K^{120}_{\text{ass}} = 90 \text{ M}^{-1}$). Il derivato **7a⁺** ottenuto è un candidato ideale per tentare un approccio di clipping [I+I] con un diisocyanato di opportune dimensioni.

¹²⁰ parametro determinato per integrazione dei segnali ¹HNMR relativi al macrociclo libero ed a quello complessato.



Schema 29.

Inizialmente, è stata tentata questa ciclocondensazione usando il diisocyanato alifatico **39** (Schema 29). Nonostante l'utilizzo di diverse condizioni sperimentali il sistema interbloccato desiderato non è stato ottenuto. Plausibilmente, la scarsa attitudine del sistema a dare macrociclizzazione è imputabile al basso grado di preorganizzazione che il derivato **39** possiede.

Sulla base di queste considerazioni, è stato progettato un diisocyanato costituito da subunità

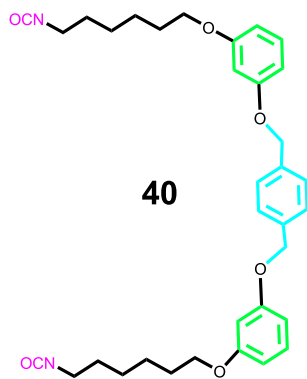
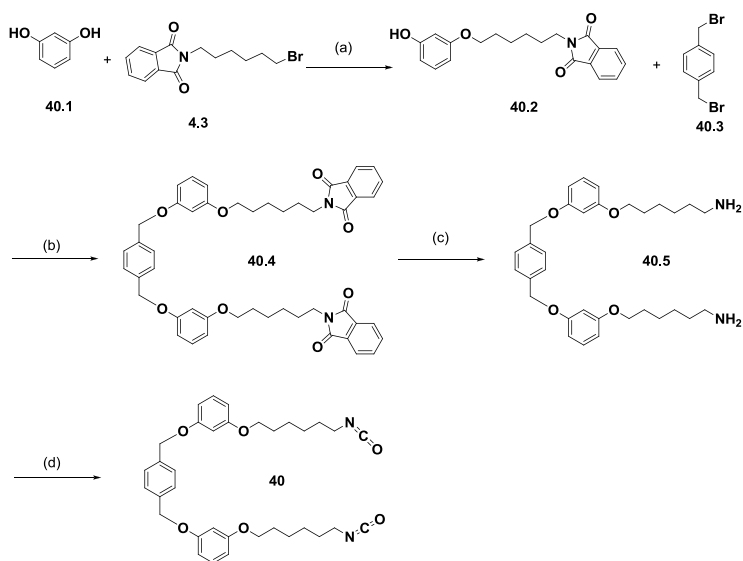


Figura I54. Diisocyanato **40**.

più rigide - quali gli anelli aromatici - che possano indurre nella specie una certa curvatura - grazie ad un *pattern* di meta-sostituzione - ed aumentare notevolmente il grado di preorganizzazione del sistema (Figura I54) La strategia sintetica adoperata per la costruzione del derivato **40** è riportata nello Schema 30, in particolare il primo passaggio sintetico consiste in una reazione di monoalchilazione del resorcinolo (**40.1**), attraverso una reazione di sostituzione nucleofila tra quest'ultimo ed il derivato **4.3**, utilizzando K_2CO_3 come base ed il [18]crown-6 come catalizzatore. Il derivato **40.2** così ottenuto, subisce un'ulteriore reazione di alchilazione, utilizzando condizioni di reazione analoghe alle precedenti e come alchilante l' α,α' -dibromo-p-xilene (**40.3**). Il successivo

trattamento del derivato **40.4** con idrazina in etanolo a refluxo porta alla formazione della diammina **40.5**, che viene fatta reagire con trifosgene e trietilammina in toluene anidro, per ottenere il derivato **40**.



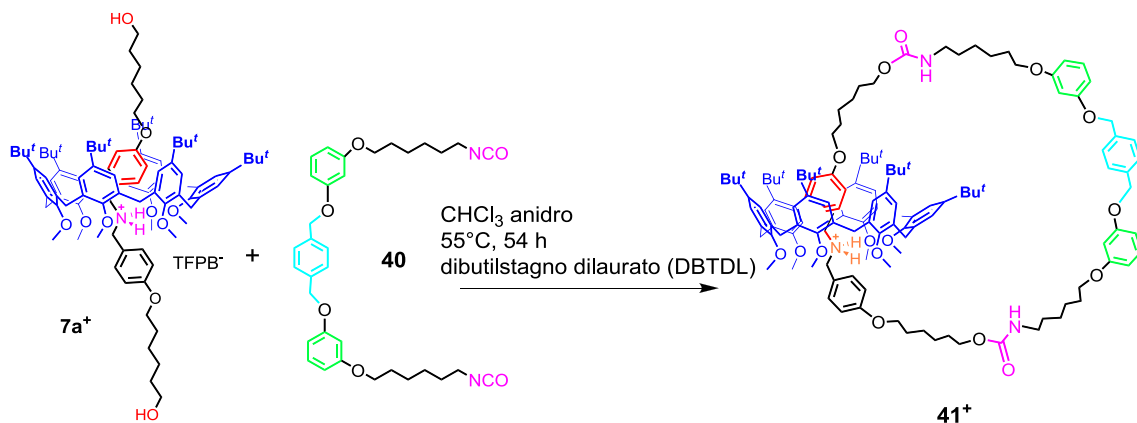
Schema 30. Sintesi del derivato **40**. Reagenti e condizioni: (a) K_2CO_3 , [18]crown-6, CH_3CN anidro, RT, 4 h; (b) K_2CO_3 , [18]crown-6, CH_3CN anidro, riflusso, 25 h; (c) NH_2NH_2 , EtOH, riflusso, 1 h; (d) trifosgene, toluene anidro, NEt_3 anidra, riflusso, 5h.

I dettagli sperimentali riguardanti questa strategia sintetica sono descritti nella parte sperimentale del presente capitolo in cui sono riportate le caratterizzazioni complete per ogni intermedio sintetico ottenuto. La successiva reazione di macrociclizzazione è stata effettuata utilizzando la specie pseudo[2]rotassanica $7a^+$ formata come descritto in precedenza. Una soluzione cloroformica di $7a^+$ (ad una concentrazione di 6×10^{-3} M) è stata fatta gocciolare contemporaneamente ad una soluzione di diisocianato **40** (6×10^{-3} M) ad una velocità di 0.6 ml/h in un pallone di reazione contenente 2 mL di $CHCl_3$ anidro e quantità catalitiche di dibutilstagno dilaurato (DBTDL). Il lento gocciolamento è avvenuto grazie all'ausilio di due siringhe meccaniche in cui è possibile



Figura 155. Apparato utilizzato per la sintesi del [2]catenano $4I^+$.

controllare elettronicamente volumi e velocità delle aggiunte.



Schema 3I. Sintesi del primo esempio di [2]catenano calixarenico **41⁺**.

La reazione è stata condotta a 55 °C per 54 h. In queste condizioni sperimentali è stato sintetizzato il primo esempio di [2]catenano calixarenico *through-the-annulus threaded*, il quale è stato isolato mediante HPLC semi-preparativa con il 30% di resa.

Lo spettro ESI(+)^{MS} del prodotto **41⁺** presenta un picco ad un rapporto m/z di 2060.21 [M]⁺, indicativo della presenza del sistema interbloccato. Inoltre la spaziatura di 1 Da rivela uno stato di monocarica del sistema stesso. La natura interpenetrata della specie [2]catenamica sintetizzata è stata confermata da studi di spettroscopia NMR.

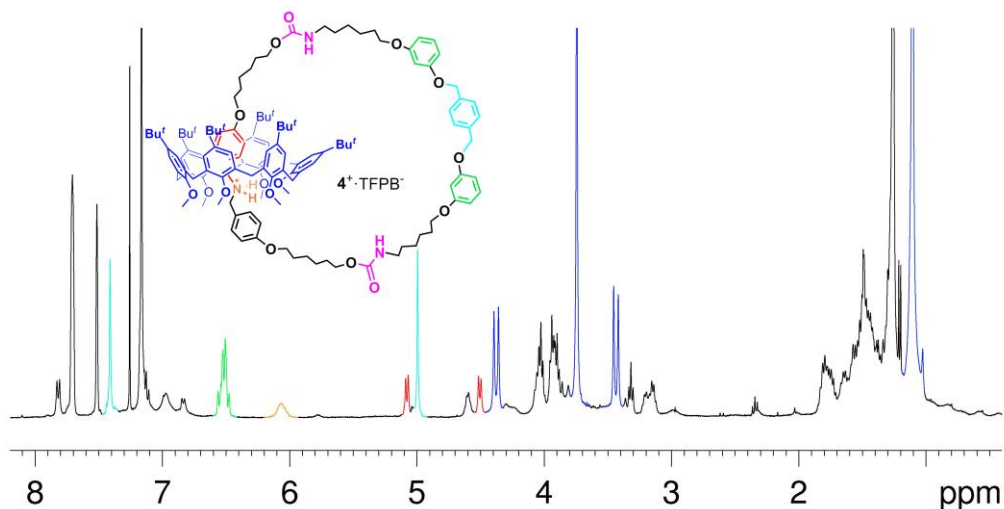


Figura 156. Spettro ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [2]catenano **41⁺**.

In particolare, nello spettro $^1\text{H-NMR}$ della specie **41** (Figura I56) è ben evidente la presenza di un sistema AX a 3,44 e 4,38 ppm (d, $J = 14,4$ Hz, 6H ciascuno) relativo ai metileni a ponte del macrociclo calixarenico bloccato in una conformazione a cono (evidenziati in blu). Particolarmente diagnostica è, inoltre, la presenza di un *pattern* di segnali a 5,08 e 4,50 ppm (d, $J = 8,3$ Hz, 2H ciascuno) imputabili ai protoni arilici dell'unità benzilica schermata dal macrociclo calixarenico (segnali in rosso in Figura I56). La struttura interpenetrata del sistema è ulteriormente confermata dalla presenza nello spettro 2D ROESY (Figura I57) di accoppiamenti dipolari tra i protoni arilici schermati del nuovo macrociclo ed i protoni aromatici dell'unità calixarenica.

Questi dati sono una prova evidente che il macrociclo calix[6]arenico è posizionato sul gruppo dibenzilammonio a cui è connesso grazie alla formazione di legami ad idrogeno tra gli idrogeni del gruppo NH_2^+ e gli ossigeni eteri del *lower rim* calixarenico. Questa posizione spaziale è stata pienamente confermata da calcoli DFT (Figura I58) che hanno evidenziato una forte stabilizzazione dovuta alla presenza delle interazioni $\text{NH} \cdots \text{O}$ che contribuiscono a mantenere il macrociclo calix[6]arenico in una conformazione a cono.

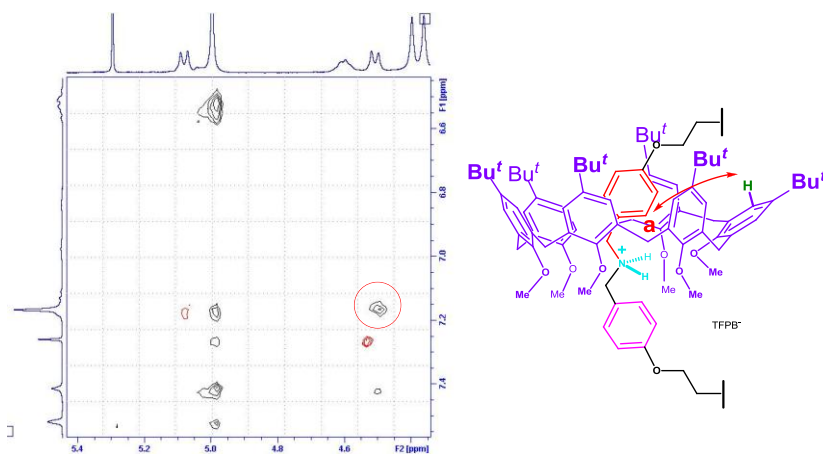


Figura I57. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) del [2]catenano **41** $^+$.

È interessante notare che tutte queste caratteristiche spettrali rimangono totalmente inalterate sia al variare della temperatura che in seguito all'aggiunta di anioni (Cl^-) o di solventi polari (CH_3CN). Tali fattori generalmente inducono decomplettazione nello pseudorotassano precursore,¹²¹ mentre in questo caso non sono sufficienti per un probabile "effetto macrociclo" stabilizzante dovuto al secondo anello.

¹²¹ a) C. Gaeta, F. Troisi, P. Neri, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2092; b) C. Talotta, C. Gaeta, P. Neri, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3104; c) C. Talotta, C. Gaeta, T. Pierro, P. Neri, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2098; d) T. Pierro, C. Gaeta, C. Talotta, A. Casapullo, P. Neri, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2650.

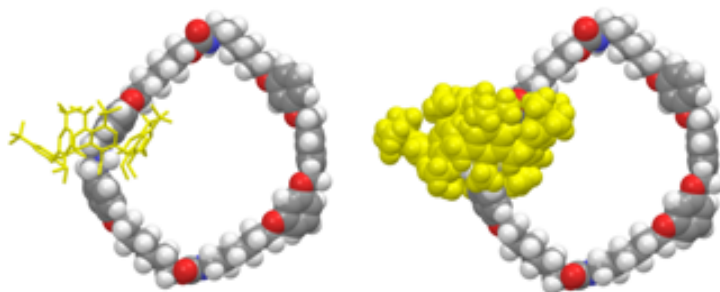


Figura 158. Struttura a minima energia del calix[2]catenano **4I⁺** (B3LYP, set di base 6-31G*).

VIII.3 Sintesi del Primo Esempio di Calix[2]catenano Orientato

Vista la natura simmetrica delle sue componenti costitutive, il derivato catenatico ottenuto in precedenza non presenta alcuna problematica stereochimica. Sicuramente ci si verrebbe a trovare in una differente situazione se uno dei componenti del sistema fosse costituzionalmente asimmetrico (orientato). Questo tipo di orientamento accoppiato alla natura direzionale del macrociclo calix[6]arenico, che ha un bordo superiore differente da quello inferiore, potrebbe dar luogo a due possibili isomeri catenatici orientati.¹²² La messa a punto di una sintesi stereospecifica di catenani orientati sarebbe abbastanza complessa e, probabilmente, per tale ragione non vi sono ad oggi esempi di questo tipo riportati in letteratura.

Infatti, sistemi [2]catenatici orientati¹²³ vengono ottenuti tramite il *threading* di diammine costituzionalmente asimmetriche attraverso ciclodestrine anch'esse costituzionalmente asimmetriche. In questo caso, però, i due possibili diastereoisomeri vengono ottenuti in un rapporto statistico, senza evidenza di stereo controllo (Figura I59).

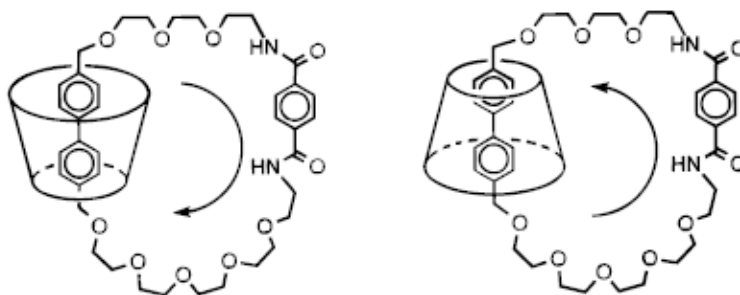


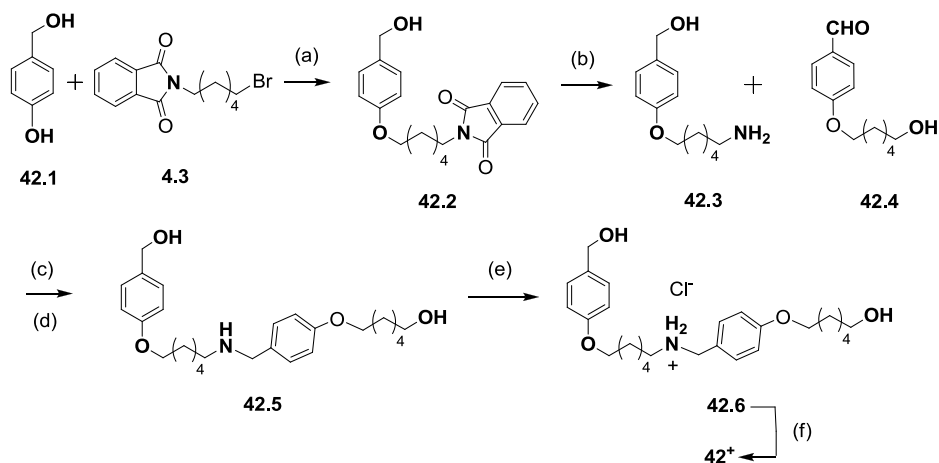
Figura I59. Stereoisomeri [2]catenatici ciclodestrinici.

Lo stereocontrollo evidenziato nei capitoli precedenti ci pone in una condizione molto favorevole per cercare di risolvere questo tipo di problematica. Pertanto, sulla base dei risultati riportati, è stato progettato un asse alchilbenzilammonico direzionale avente due differenti porzioni connesse al centro ammonico e recante due gruppi ossidrilici alle estremità.

¹²² D. Armspach, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, A. Godi, C. P. Moore, L. Prodi, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, T. J. Wear, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 33.

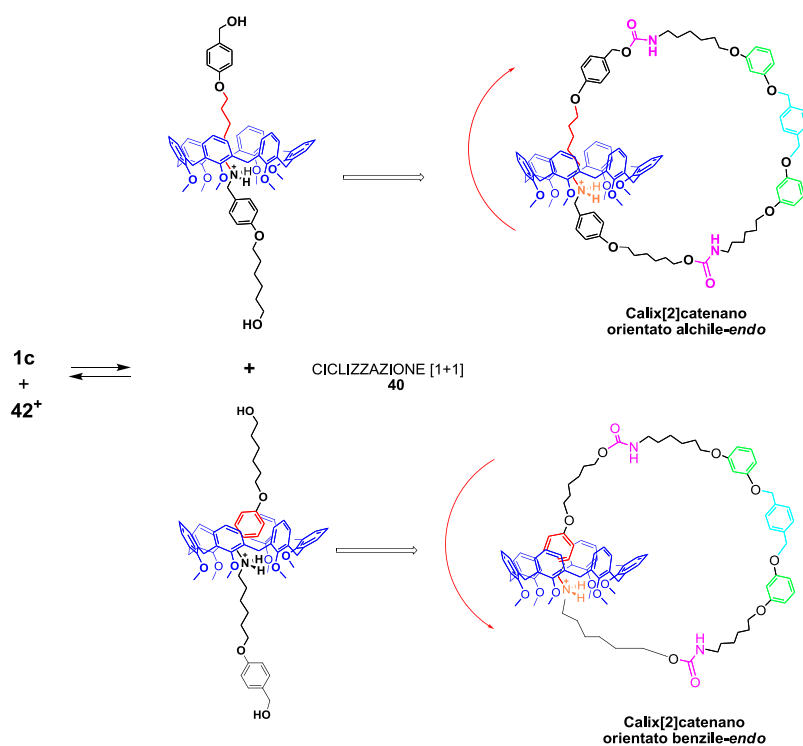
¹²³ S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959.

La strategia sintetica sfruttata per la sintesi di tale derivato 42^+ è riportata nello **Schema 32**. In particolare, la reazione di sostituzione nucleofila tra i derivati **42.1** e **4.3**, condotta utilizzando K_2CO_3 come base ed il [18]crown-6 come catalizzatore, conduce alla formazione del derivato **42.2**, il quale dopo trattamento con idrazina porta al derivato **42.3**. La reazione tra il gruppo amminico in **42.3** e il gruppo aldeidico in **42.4** porta alla formazione di un'immina che, direttamente, viene ridotta con $NaBH_4$ in metanolo ad ammina secondaria **42.5**. Tale ammina viene poi trattata con HCl al 37% in etere etilico a $0\text{ }^\circ\text{C}$ per generare il cloridrato **42.6**. Infine, per reazione di scambio con il sale sodico del TFPB⁻, si ottiene il sale 42^+ e NaCl, quest'ultimo viene poi allontanato mediante lavaggio con acqua deionizzata. Il prodotto 42^+ , così come tutti i prodotti intermedi, è stato caratterizzato mediante spettroscopia ^1H e ^{13}C NMR (vedi Parte Sperimentale per ulteriori informazioni).



Schema 32. Schema sintetico del derivato $11^+ \cdot \text{TFPB}^-$. *Reagenti e condizioni:* (a) K_2CO_3 , [18]crown-6, CH_3CN anidro, RT, 25 h; (b) NH_2NH_2 , EtOH, refluxo, 1 h; (c) CHCl_3 , RT, 30 min; (d) NaBH_4 , MeOH, RT, 3 h; (e) HCl (4 M in MeOH), MeOH, 0°C , quant.; (f) NaTFPB 19, MeOH anidro, RT,

Il *threading* del derivato 42^+ sintetizzato attraverso la cavità di un derivato calix[6]arenico, potrebbe portare alla formazione di sistemi [2]pseudorotassanici orientati stereoisomerici, uno che porta la catena alchilica all'interno della cavità calixarenica (stereoisomero alchile-*endo*) l'altro recante l'anello benzilico all'interno della cavità (stereoisomero benzile-*endo*) **Schema 33**.

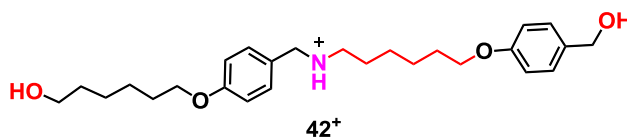
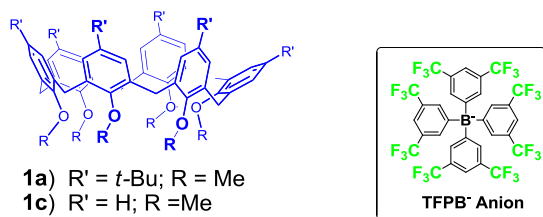


Schema 33

Ipotizzando di effettuare una reazione di ciclizzazione [1+1] sui due possibili sistemi pseudorotassanici ottenibili (in analogia a quanto precedentemente effettuato per il derivato simmetrico) sarebbe possibile osservare la formazione di due calix[2]catenani orientati. Ovvero due sistemi interbloccati stereomerici tra loro in cui il nuovo macrociclo potrebbe avere un'orientazione alchile-*endo* oppure benzile-*endo* rispetto alla cavità calixarenica.

Con l'obiettivo di condurre una sintesi stereocontrollata di un calix[2]catenano orientato è stato inizialmente valutato l'equilibrio di *threading* fra l'asse **42⁺** e i due calix[6]areni **Ia** e **Ic**. L'asse **42⁺** è stato quindi equilibrato con l'esametossi-*p*-*terz*-butilcalix[6]arene **Ia** in CDCl₃ a 298 K. Il confronto tra gli spettri di **Ia** e della sua miscela equimolare (3×10⁻³ M) con **II⁺**·TFPB⁻ rivela chiaramente che non c'è alcun fenomeno di *threading* della cavità calixarenica da parte di **II⁺**. Infatti lo spettro di **Ia** resta immutato dopo aggiunta di **42⁺**.

Il risultato non cambia equilibrando la miscela di $42^+ \cdot \text{TFPB}^-$ e **Ia** a temperature più elevate e per tempi più lunghi.



Schema 34

È stato pertanto, deciso di variare la natura del macrociclo calixarenico adoperando il derivato deterbutilato **Ic**. In questo caso lo spettro della miscela equimolare ($3 \times 10^{-3} \text{ M}$) di 42^+ e **Ic** rivela, sostanziali variazioni rispetto agli spettri $^1\text{H NMR}$ dei singoli componenti. In particolare, la presenza di un sistema AX (evidenziato con il triangolo blu in **Figura I60**) relativo ai metileni a ponte del macrociclo calixarenico è evidenza del fatto che quest'ultimo si trova bloccato in una conformazione a cono. Inoltre, la presenza nello spettro $^1\text{H NMR}$ di segnali a campi alti (0.51, 0.25, 0.05 e -0.95 ppm), è attribuibile agli atomi di idrogeno della porzione alifatica del sistema lineare, schermati all'interno della cavità calixarenica: questa è una prova inequivocabile dell'avvenuto *threading*.

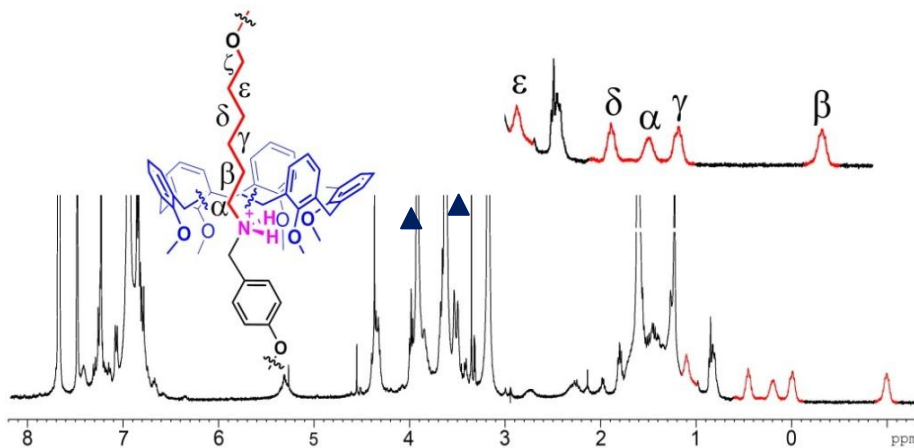


Figura I60. Spettro $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) di una soluzione equimolare ($1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$) di **Ic** e $42^+ \cdot \text{TFPB}^-$.

La presenza dei segnali a *chemical shift* negativi unita all'assenza di protoni benzilici schermati nella tipica zona tra 4 e 6 ppm consentono di effettuare importanti valutazioni sull'elevato stereocontrollo, che anche in questo caso è stato osservato nel *threading*. Infatti, è possibile affermare, che dei due possibili pseudorotassani stereoisomerici descritti nello **Schema 33**, si è formato esclusivamente l'addotto $[(\text{alchil-endo})\text{-42C-Ic}]^+ \text{TFPB}^-$. La stereochimica attribuita è stata ulteriormente confermata da studi di spettroscopia bidimensionale NMR. In particolare, uno studio 2D COSY (**Figura I6I**), ha consentito una completa attribuzione di tutti i segnali presenti a campi alti nello spettro protonico relativo allo pseudo[2]rotassano $[(\text{alchil-endo})\text{-42C-Ic}]^+ \cdot \text{TFPB}^-$. In dettaglio, il gruppo NH_2^+ risuonante a 5.33 ppm presenta un accoppiamento con i protoni del metilene in α a 0.25 ppm, i quali, a loro volta, mostrano un accoppiamento con i protoni metilenici β a -0.95 ppm, accoppiati infine ai protoni γ a 0.05 ppm. Questi ultimi sono accoppiati con il gruppo δ a 0.51 ppm, che mostra a sua volta un accoppiamento con i protoni ϵ a 1.14 ppm, a loro volta accoppiati con i protoni ζ OCH_2 a 3.69 ppm.

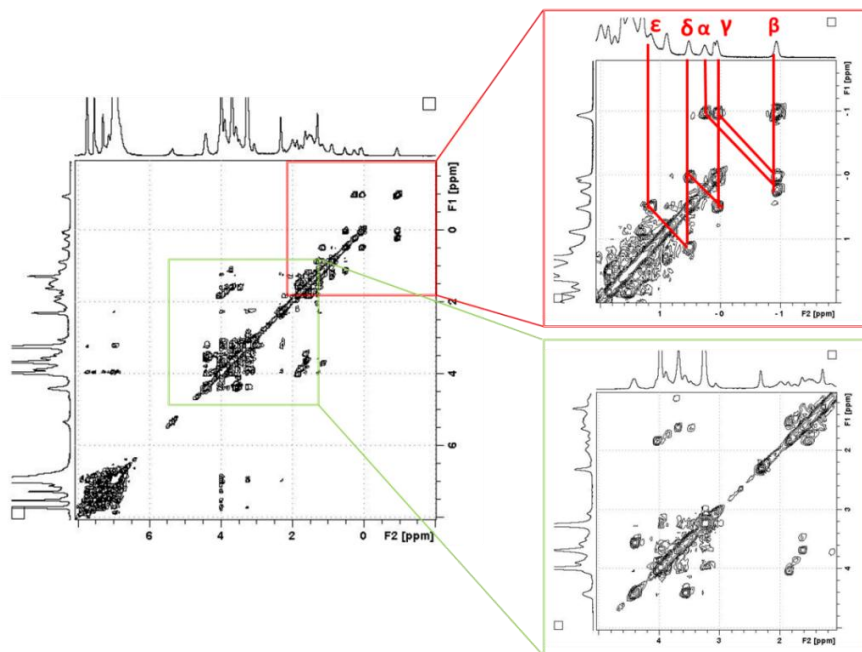


Figura I6I. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) dello pseudorotassano $[(\text{alchil-endo})\text{-42C-Ic}]^+ \cdot \text{TFPB}^-$

In aggiunta, nello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) della specie pseudorotassanica a stereochimica alchile-*endo* è possibile osservare delle correlazioni ROE diagnostiche tra i segnali dei protoni schermati α , β , γ e δ ed i protoni aromatici del calix[6]arene **1c** a 6.99 ppm (d, $J = 8.0$ Hz, 6H, **Figura I62**).

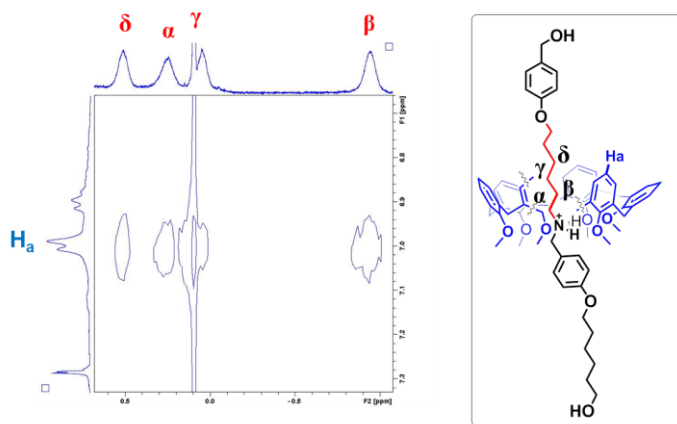


Figura I62. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) dello pseudorotassano [(*alchil-endo*)-**42c1c**]⁺ TFPB⁻.

La selettività osservata è in pieno accordo con calcoli DFT (B3LYP/6-31G*) i quali indicano che la specie pseudorotassanica [(*alchil-endo*)-**42c1c**]⁺ TFPB⁻ è più stabile di 3.5 kcal/mol rispetto a quella benzil-*endo* (**Figura I63**).

A differenza dallo specie pseudorotassanica **7a**⁺, precedentemente descritta che richiedeva tempi di equilibrizzazione molto lunghi (72 h a 55 °C) nel caso dello pseudorotassano [(*alchil-endo*)-**42c1c**]⁺ l'equilibrio di complessazione viene raggiunto in pochi minuti a temperatura ambiente, con una percentuale di formazione del 25% ed una costante di associazione apparente $K_{\text{ass}} = 6.2 \times 10^2$ M, (determinati per integrazione dei segnali ¹H NMR relativi all'*host* libero ed alla specie complessata).

Dopo aver ottenuto in modo stereocontrollato la specie pseudo[2]rotassanica, è stata tentata una ciclizzazione [I+I] con il derivato **40**, sfruttando le stesse condizioni di reazione adoperate nella sintesi del derivato catenatico **4I**⁺. Inaspettatamente, in questo caso non è stata osservata la formazione del sistema interbloccato.

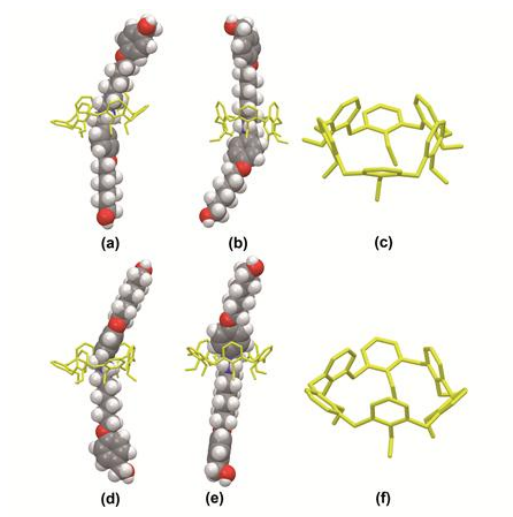
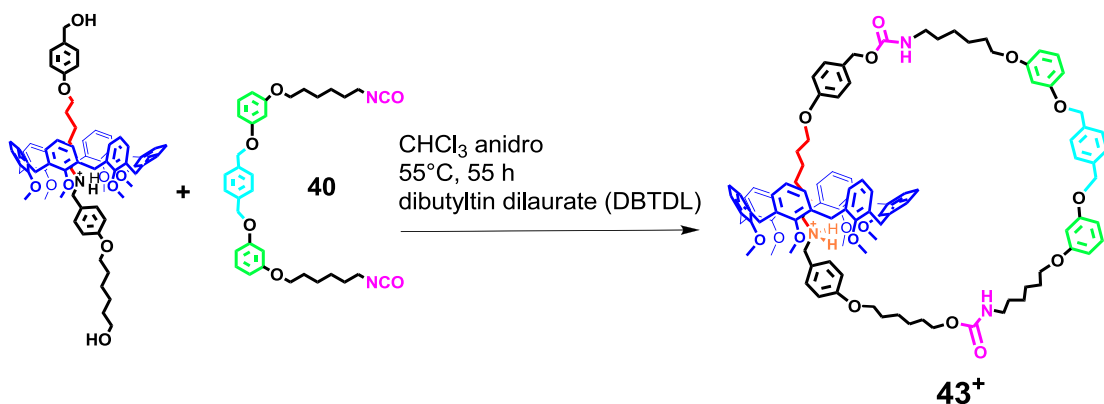


Figura 163. Differenti prospettive della struttura di minima energia dello pseudorotassano: (a-b) $[(alchil-endo)-42C1c]^+$ e (d-e) $[(benzil-endo)-42C1c]^+$, ottimizzate mediante calcoli DFT (B3LYP, set di base 6-31G^{*}).

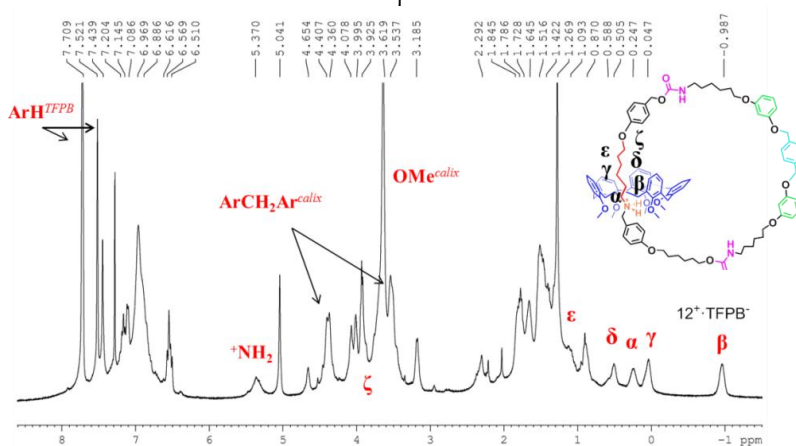
Molto probabilmente ciò è imputabile alle alte condizioni di diluizione adoperate che vanno ad influenzare negativamente l'equilibrio del *threading*. Infatti, il risultato positivo ottenuto per il 41^+ può essere attribuito alla maggiore stabilità cinetica dello pseudorotassano 7^+a , che infatti richiede un tempo molto più lungo (72 h a 55 °C) per raggiungere l'equilibrio di formazione, rispetto allo pseudorotassano $[42C1c]^+ \cdot TFPB^-$.

Quindi, in un secondo tentativo è stata evitata la diluizione dello pseudorotassano $[42C1c]^+ \cdot TFPB^-$ equilibrando direttamente nell'ambiente di reazione l'asse 42^+ e il macrociclo **Ic** ad una concentrazione di 6×10^{-3} M. A questa miscela è stata lentamente aggiunta per gocciolamento controllato (per un tempo totale di 21 h) una soluzione 6×10^{-3} M del derivato **40** in $CHCl_3$ anidro. La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione per 24 h a 55 °C, in presenza di dibutilstagno dilaurato (DBTDL) come catalizzatore. Usando queste condizioni, è stato isolato il primo esempio di [2]catenano calixarenico orientato¹²⁴ $43^+ \cdot TFPB^-$ tramite colonna cromatografica con una resa del 23% (Schema 35).

¹²⁴ D. Armspach, P.R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, A. Godi, C. P. Moore, L. Prodi, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, T. J. Wear, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 33.



La natura catenamica del derivato ottenuto è stata confermata dallo spettro ESI(+)^{MS} dove il picco molecolare è centrato a m/z 1722.92 $[M]^+$, inoltre la spaziatura di 1 Da conferma lo stato di monocarica del sistema¹²⁵. Studi NMR hanno confermato la natura interpenetrata del sistema interbloccato ottenuto. Infatti, la stereochimica alchil-*endo* del precursore pseudorotassanico $[42\text{-Ib}]^+$ TFPB viene mantenuta anche in seguito a reazione di ciclizzazione (Schema 35). In particolare in Figura I64 è riportato lo spettro ^1H NMR del derivato **43⁺** registrato in CDCl_3 , nel quale è ben evidente la presenza dei segnali alifatici schermati a campi alti dello spettro relativi alla porzione alifatica del sito alchilbenzilammonico del nuovo macrociclo presente all'interno della cavità calixarenica.



¹²⁵ Per ulteriori dettagli sperimentali consultare la parte sperimentale del presente capitolo.

Ovviamente, lo spettro COSY-45 ha consentito un'attribuzione completa di tutte le risonanze presenti a campo alto. Così, alla sequenza di *cross-peaks* accoppiati α - β - γ - δ - ϵ - ζ corrispondono i segnali a 0.25, -0.94, 0.04, 0.50, 1.07, e 3.69 ppm, rispettivamente (Figura I65).

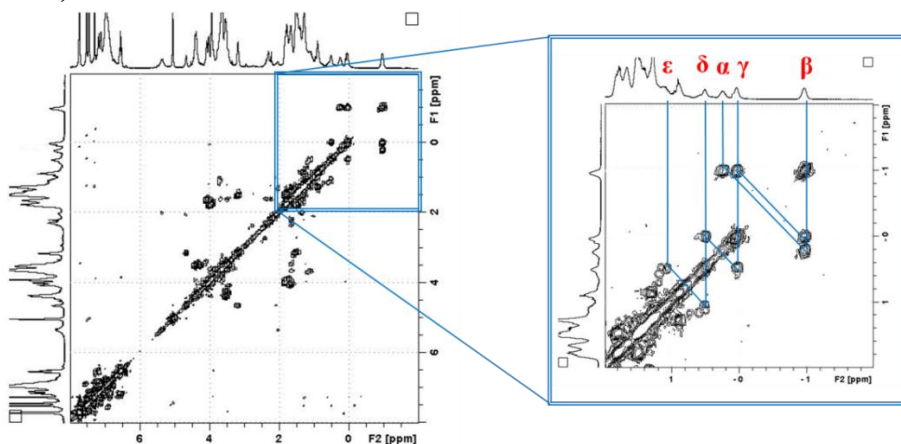


Figura I65. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [2]catenano **43**⁺.

Ancora una volta l'esperimento 2D ROESY conferma l'orientazione alchile-*endo* di **43**⁺. Infatti, nello spettro riportato in Figura I66 sono bene evidenti i *cross-peak* diagnostici tra i protoni aromatici calixarenici ed i protoni alifatici schermati relativi alla catena alchilica *endo*-calix.

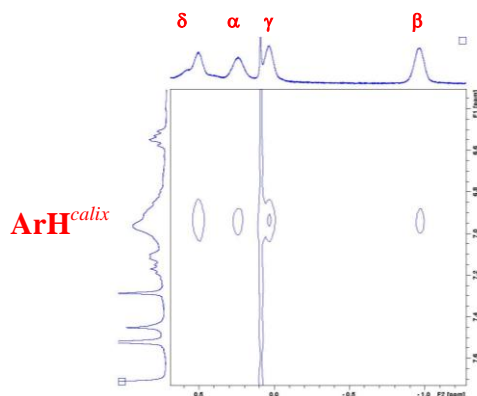


Figura I66. Porzione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [2]catenano **43**⁺.

I calcoli DFT (B3LYP/6-31G*) indicano che tra i due calix[2]catenani orientati in **Figura I67** lo stereoisomero alchile-*endo* è più stabile (circa 4.0 kcal/mol) rispetto alla specie benzile-*endo*, in accordo con quanto osservato sperimentalmente.

Quindi, la possibilità di controllare la direzionalità del *threading* dell'asse alchilbenzilammonico **43⁺** attraverso la cavità di **Ic**, in favore dell'orientazione alchile-*endo*, ha portato al primo esempio di sintesi stereo-controllata di calix[2]catenano orientato.

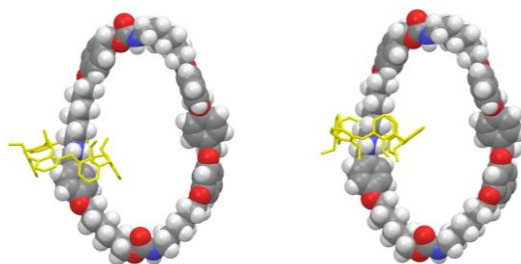


Figura I67. (sinistra) Strutture di minima energia degli stereoisomeri: (sinistra) benzile-*endo* e (destra) alchile-*endo* del calix[2]catenano **43⁺**, ottimizzate mediante calcoli DFT (B3LYP, set di base 6-31G*).

VIII.4 Conclusioni

In conclusione, utilizzando l'approccio del “*superweak anion*”, che consente il *threading* di assi dialchilammonio funzionalizzati attraverso la cavità di macrocicli calix[6]arenici, sono stati sintetizzati e caratterizzati i primi esempi di catenani calixarenici *through-the-annulus threaded*. Inoltre, sfruttando la possibilità di direzionare il *threading* di derivati dialchilammonici costituzionalmente asimmetrici come, appunto, assi alchilbenzilammonio è stato ottenuto il primo esempio di calix[2]catenano orientato. Al meglio della nostra conoscenza, questa procedura rappresenta il primo esempio di sintesi stereocontrollata di un catenano orientato della intera letteratura sui catenani.

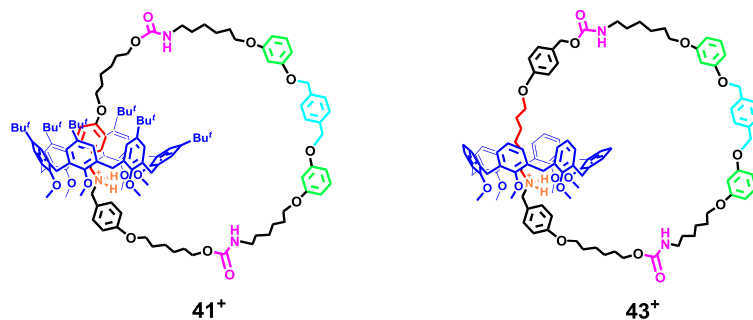


Figura I68. Strutture dei calix[2]catenani **41⁺** e **43⁺**.

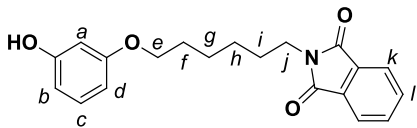
VIII.5. Parte sperimentale

Le misure ESI(+)-MS sono state effettuate con l'ausilio di uno spettrometro di massa Micromass Bio-Q a triplo quadrupolo equipaggiato con una sorgente ESI, usando una miscela di H₂O/CH₃CN (1:1) ed il 5% HCOOH come solvente. Le reazioni in condizioni anidre sono state condotte sotto atmosfera inerte (azoto, argon) utilizzando solventi anidrificati mediante distillazione in presenza di agenti anidrificanti e fiammeggiando la vetreria sotto vuoto al momento dell'uso. I prodotti commerciali sono stati acquistati da Aldrich e Fluka e sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione. Sono stati adoperati setacci molecolari da 3Å, attivati sotto vuoto per una notte a 250 °C e conservati sotto argon. Le reazioni sono state controllate mediante cromatografia su strato sottile (TLC) con lastre Macherey-Nagel rivestite di gel di silice (0.25 mm.) con indicatore di fluorescenza UV₂₅₄, e visualizzate usando luce UV e nebulizzazione con soluzioni indicatrici di H₂SO₄-Ce (SO₄)₂. Le temperature di reazione sono state misurate esternamente. I prodotti di reazione sono stati purificati mediante cromatografia su gel di silice Macherey-Nagel (60, 70-230 mesh). Le rese si riferiscono ai prodotti cromatograficamente e spettroscopicamente puri (¹H-NMR). Gli spettri NMR sono stati registrati a 25°C ed ottenuti mediante spettrometri **Bruker Avance-250** (250.13 MHz per ¹H e 62.89 per ¹³C), **Bruker Avance-300** (300.13 MHz per ¹H; 75.48 MHz per ¹³C) **Bruker Avance-400** (400.135 MHz per ¹H e 100.57 per ¹³C) del Dipartimento di Chimica dell'Università di Salerno. I chemical shifts sono dati in ppm (δ) ed i riportati in relazione al picco del sovente residuo (CHCl₃: δ 7.26, CDCl₃: δ 77.23; CD₃OH: δ 4.87, CD₃OD: δ 49.0). Le molteplicità sono riportate come *s* singoletto, *d* doppietto, *t* tripletto, *dd* doppio doppietto, *m* multipletto e le costanti di accoppiamento *J* in Hertz. Standard pulse programs, provided by the manufacturer, were used for 2D COSY and 2D ROESY experiments. Le ricerche conformazionali MonteCarlo (10000 *steps*) sono state effettuate con il programma MacroModel-9/Maestro-4.1¹²⁶ usando OPLS come campo di forze e CHCl₃ come solvente (GB/SA model).

¹²⁶ F.; Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440

VIII.5.I Sintesi e caratterizzazione del derivato 40 e dei suoi precursori.

Derivato 40.2

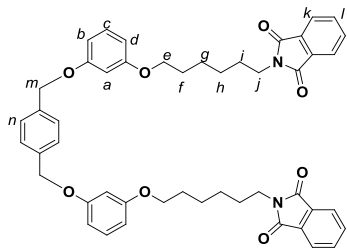


Ad una soluzione di resorcinolo **40.1** (1.76 g, 16.0 mmol) in 60 mL di acetonitrile anidro vengono aggiunti, sotto agitazione, K_2CO_3 (1.1 g, 8.0 mmol) e [18]crown-6 (0.21 g, 0.81 mmol). La miscela è tenuta a riflusso per 1 h, quindi viene

lentamente aggiunta una soluzione del derivato **4.3** (2.48 g, 8.02 mmol) in 20 mL di acetonitrile anidro e la miscela è tenuta a riflusso per 3 h. Dopo aver concentrato la soluzione al rotavapor, aggiungiamo acqua (80 mL) ed estraiamo con AcOEt (80 mL). La fase organica è anidrificata con $MgSO_4$, filtrata ed il solvente allontanato al rotavapor. Il grezzo di reazione è purificato tramite flash cromatografia su gel di silice (CH_2Cl_2/Et_2O , 90/10, v/v), per ottenere il derivato **40.2**, sottoforma di un solido bianco (0.95 g, 35%). ESI(+) MS: $m/z = 340$ (MH^+); 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 1.41-1.78 (sovrapposti, 8H, $H_{f+g+h+i}$), 3.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_j), 3.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_e), 5.09 (s, 1H, OH), 6.40-6.47 (sovrapposti, 3H, H_{a+b+d}), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_c), 7.69-7.85 (sovrapposti, 4H, H_{k+l}); ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 26.2, 27.2, 29.0, 29.5, 68.4, 102.5, 107.7, 108.2, 123.9, 130.7, 132.7, 134.6, 157.4, 161.0, 169.2. **Anal. Calc. per** $C_{20}H_{21}NO_4$: C, 70.78; H, 6.24. **Sperimentale:** C, 70.87; H, 6.15.

Derivato 40.4

Ad una soluzione del derivato **40.2** (0.95 g, 2.8 mmol) in 30 mL di acetonitrile anidro vengono aggiunti, sotto agitazione, K_2CO_3 (1.9 g, 14.0 mmol) ed il [18]crown-6 (0.81 g, 3.1 mmol). La miscela è tenuta a riflusso per 1h, quindi viene lentamente aggiunta una

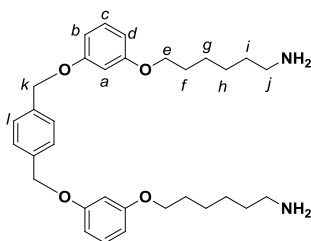


soluzione del derivato **40.3** (0.34 g, 1.3 mmol) in 10 mL di acetonitrile anidro e si lascia a riflusso per 24 h. Dopo aver concentrato la miscela al rotavapor, si aggiunge acqua (80 mL) e si estrae AcOEt (80 mL), quindi si anidrificata la fase organica $MgSO_4$, si filtra e si allontana il solvente al rotavapor, ottenendo un solido giallo, il derivato **40.4** (0.56 g, 55%). ESI(+) MS:

$m/z = 781$ (MH^+); 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 1.43-1.79 (sovrapposti, 16H, $H_{f+g+h+i}$), 3.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, H_j), 3.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H, H_e), 5.04 (s, 4H, H_m), 6.47-6.57 (sovrapposti, 6H, H_{a+b+d}), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_c), 7.44 (s, 4H, H_n), 7.68-7.85 (sovrapposti, 8H, H_{k+l}); ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 26.2, 27.1, 29.0, 29.6, 38.4, 68.3, 70.2, 102.3, 107.4, 123.8, 128.2, 130.3, 132.7, 134.4, 137.4, 160.4, 160.8, 168.9, 169.7. **Anal. Calc. per** $C_{48}H_{48}N_2O_8$: C, 73.83; H, 6.20. **Sperimentale:** C, 73.92; H, 6.11.

Derivato 40.5

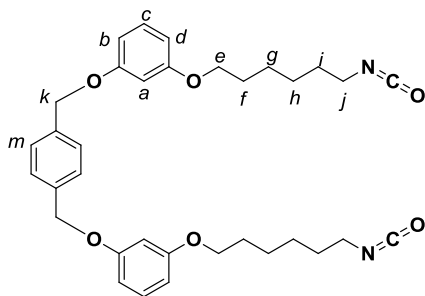
Una soluzione del derivato **40.4** (0.6 g, 0.8 mmol) e idrazina (144.0 mmol, 9.20 mL, 50-60% v/v soluzione in H₂O) in EtOH (8 mL) è tenuta a riflusso per 1h sotto flusso di N₂. La soluzione è lasciata tornare a temperatura ambiente e viene aggiunta H₂O (100 mL). Il prodotto viene estratto con CH₂Cl₂ (3×50 mL), la fase organica viene riunificata e anidrificata con MgSO₄, filtrata ed il solvente allontanato al rotavapor per ottenere il prodotto **40.5**, sottoforma di solido bianco (0.33 g, 88%).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.26-1.80 (sovrapposti, 16H, H_{f+g+hh+i}), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 4H, H_j), 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 4H, H_c), 5.05 (s, 4H, H_k), 6.50-5.57 (sovrapposti, 6H, H_{a+b+d}), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H, H_c), 7.45 (s, 4H, H_l); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 26.5, 27.2, 29.8, 34.4, 42.8, 68.4, 70.3, 102.4, 107.4, 107.7, 128.3, 130.4, 137.3, 160.5, 160.9. **Anal. Calc. per** C₃₂H₄₄N₂O₄: C, 73.81; H, 8.52. **Sperimentale:** C, 73.90; H, 8.43.

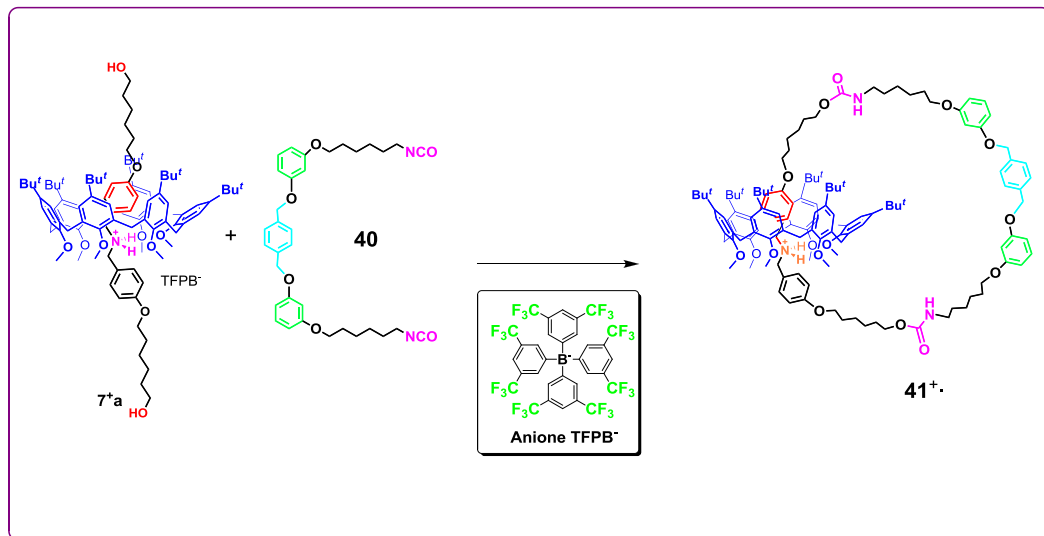
Derivato 40.6

Una miscela del derivato **40.5** (0.33 g, 0.60 mmol), trifosgene (0.19 g, 0.60 mmol) e NEt₃ (0.14 g, 0.20 mL, 1.4 mmol) in 150 mL di toluene anidro è mantenuta a riflusso per 5 h.



La miscela è riportata a temperatura ambiente e filtrata sotto flusso di N₂. Il solvente è rimosso al rotavapor per ottenere il derivato **40.6**, sottoforma di solido bianco (0.30 g, 82%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.46-1.82 (sovrapposti, 16H, H_{f+g+hh+i}), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 4H, H_j), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 4H, H_c), 5.06 (s, 4H, H_k), 6.52-6.59 (sovrapposti, 6H, H_{a+b+d}), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H, H_c), 7.46 (s, 4H, H_m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 26.1, 26.9, 29.7, 31.8, 43.5, 68.3, 70.3, 102.4, 107.5, 107.7, 125.9, 128.3, 128.8, 129.6, 130.5, 137.3, 160.5, 160.9. **Anal. Calc. per** C₃₄H₄₀N₂O₆: C, 71.31; H, 7.04. **Sperimentale:** C, 71.40; H, 6.95.

VIII.5.2 Sintesi del Catenano 4I⁺.



Schema 36. Sintesi del [2]catenano 4I⁺·TFPB⁻.

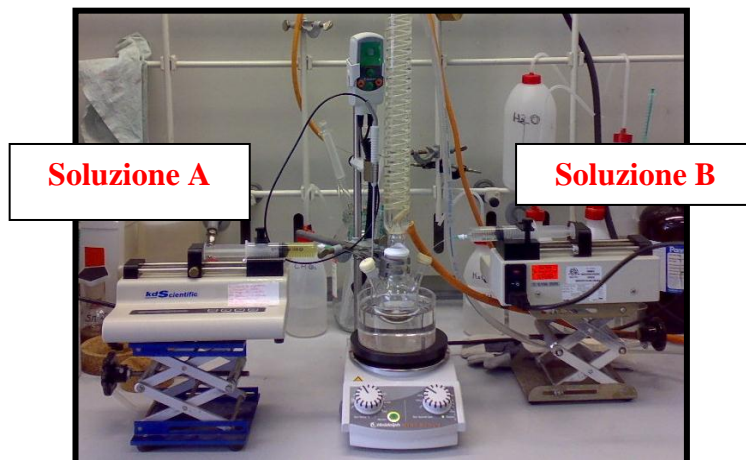


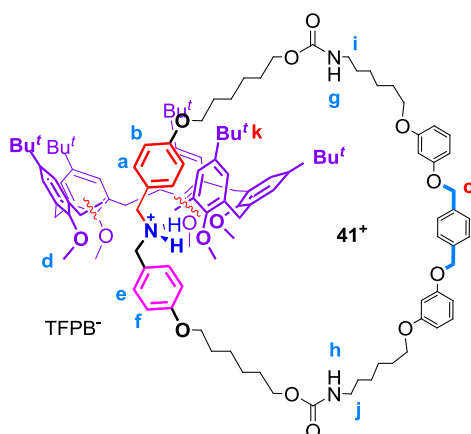
Figura I69. Apparato utilizzato per la sintesi del catenano 4I⁺.

Preparazione ¹²⁷ dello pseudo[2]rotassano calix[6]arenico **7⁺a^{·-}** (**soluzione A**, **Figura I69**): il calix[6]arene **1a** (0.15 g, 0.14 mmol) ed l'asse dibenzilammonio **6⁺** (0.15 g, 0.12 mmol) sono sciolti in 20 mL di CHCl₃ anidro e la miscela è lasciata sotto agitazione per 72 h a 60 °C sotto atmosfera inerte di azoto. La reazione è stata monitorata tramite spettroscopia ¹H NMR e lo pseudo[2]rotassano **7⁺a** è stato utilizzato senza necessitare di ulteriore purificazione.

Preparazione della soluzione B (**Figura I69**): il derivato **40** (0.07 g, 0.12 mmol) è sciolto in 20 mL di CHCl₃ anidro.

Le soluzioni **A** e **B** sono aggiunte simultaneamente, tramite lento gocciolamento della durata di 33 h da ognuna delle *syringe pumps* controllate elettronicamente in **Figura I69** (flusso: 0.6 mL/min) e miscelati in 2 mL di CHCl₃ anidro a 55 °C in presenza di un ammontare catalitico di dibutilstagno dilaurato (DBTDL, 4 gocce).

Durante l'aggiunta la miscela è tenuta sotto agitazione a 55 °C per altre 24 h. Al termine, la soluzione è riportata a temperatura ambiente ed il solvente rimosso al rotavapor. Il solido ottenuto è purificato mediante flash cromatografia su gel di silice usando un gradiente di eluizione (*n*-Esano/CH₂Cl₂, 30/70 *v/v* → *n*-Esano/CH₂Cl₂ 10/90 *v/v* → CH₂Cl₂); il prodotto ottenuto è ulteriormente purificato tramite un HPLC semipreparativa su Spherisorb Cyano (CN), usando come fase mobile *n*-Esano/IPA 90/10 con un flusso di 0.8 mL/min, per ottenere il [2]catenano calixarenico **4I⁺**, sottoforma di solido bianco (0.04 mmol, 30%). **ESI⁺ MS**: *m/z* = 2060.21 (MH⁺); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 1.12 (s, Bu^t_{calix}, 54H), 1.25-1.73 (sovrapposti, 32H, CH₂), 1.48 (+NH₂(CH₂)_aAr, 2H) 3.17-3.21 [sovrapposti, 4H, (CH₂)_l+(CH₂)_j], 3.32 [t, *J* = 6.41 Hz, 2H, (OCH₂)_k], 3.44 and 4.38 (AX, *J* = 14.4 Hz, 12H, ArCH₂Ar_{calix}), 3.75 (s, 18H, OCH₃_{calix}), 3.88-4.05



[sovrapposti, 12H, OCH₂ + (CH₂)_{a'}], 4.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH^d), 4.59 (sovrapposti, 2H, H_g+H_h) 5.00 [s, 4H, (CH₂)_c], 5.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH^b), 6.07 (bs, 2H, NH₂⁺), 7.48-6.56 (sovrapposti, 6H, ArH), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.16 (s, 12H, ArH_{calix}), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.41 (s, 4H, ArH), 7.51 (s, 4H, ArH_{TFPB}), 7.71 (s, 8H, ArH_{TFPB}), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH); **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃, 298 K): δ 23.2, 25.3, 25.9, 26.3, 27.0, 28.8, 29.4, 29.7, 30.3, 31.8, 32.1, 34.7, 41.4, 54.0, 62.4, 65.0, 68.4, 68.6, 70.3, 102.5, 107.5, 114.5,

¹²⁷ T. Pierro, C. Gaeta, C. Talotta, A. Casapullo, P. Neri, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2650.

116.0, 118.0, 119.3, 123.0, 123.9, 126.8, 127.3, 128.2, 129.2, 129.6, 130.3, 130.5, 131.6, 132.4, 132.9, 135.4, 137.3, 147.7, 153.3, 157.4, 158.9, 160.5, 160.9.

Spettro ESI(+) MS del [2]catenano $4I^+$.

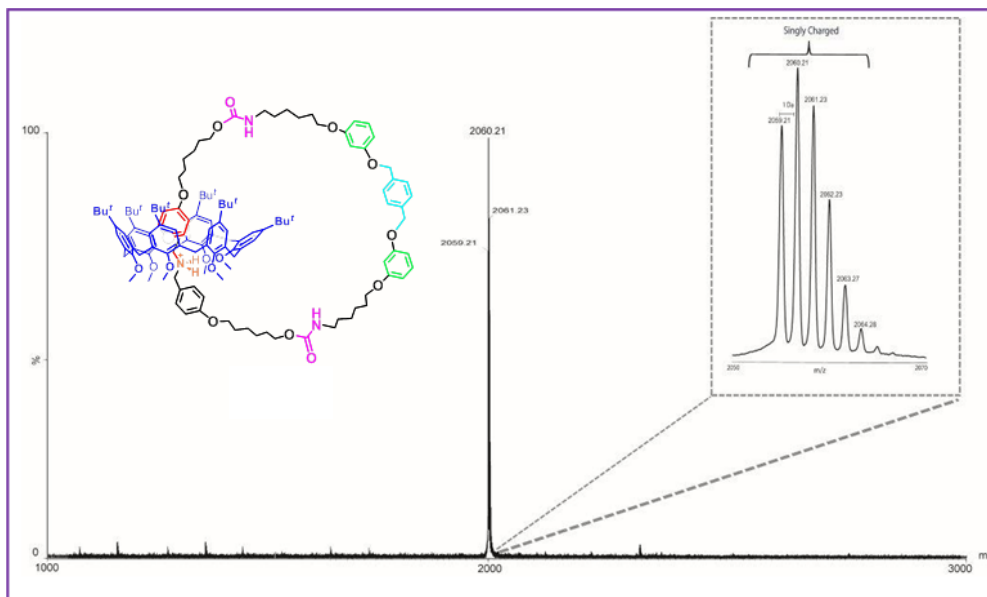


Figura 170. Spettro ESI(+) MS del [2]catenano $4I^+$.

Spettro 2D COSY del [2]catenano $4I^+$.

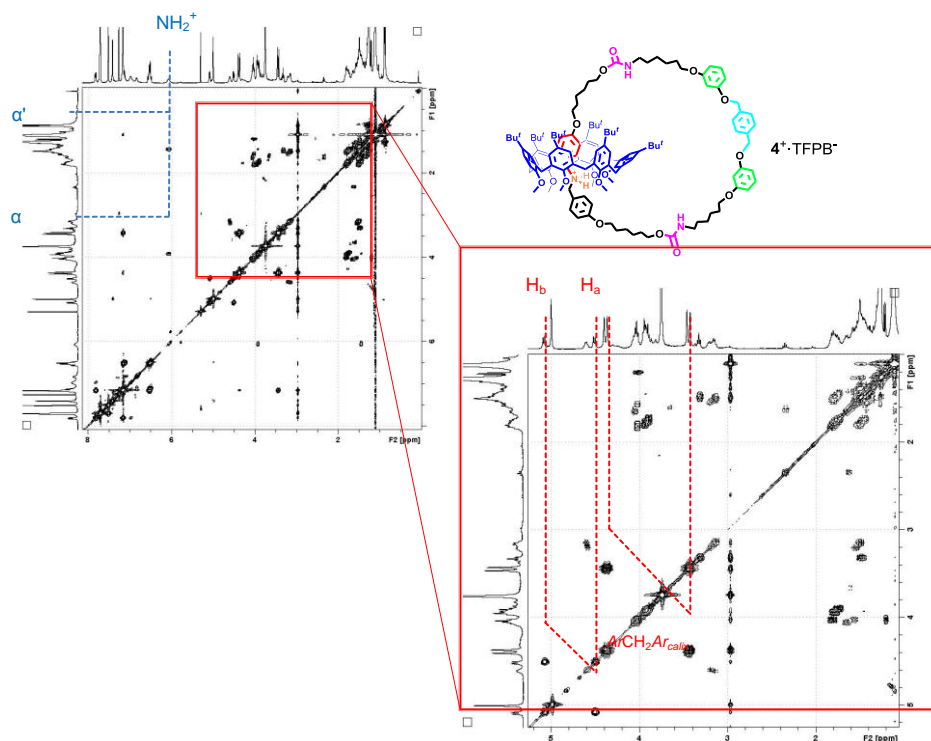


Figura I71. Spettro 2D COSY (400 MHz, $CDCl_3$, 298 K) del [2]catenano $4I^+$.

Spettro 2D ROESY del [2]catenano $4I^+$.

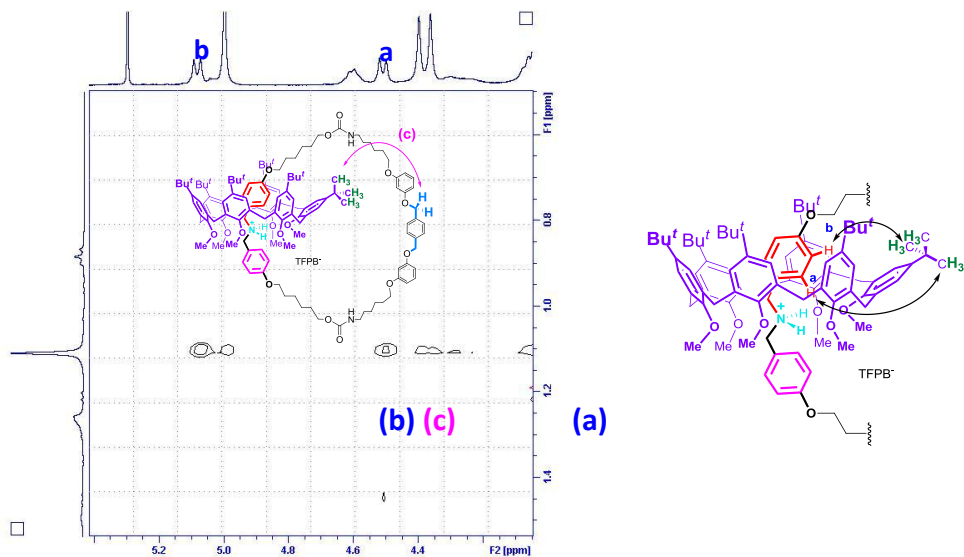


Figura I72. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [2]catenano $4I^+$.

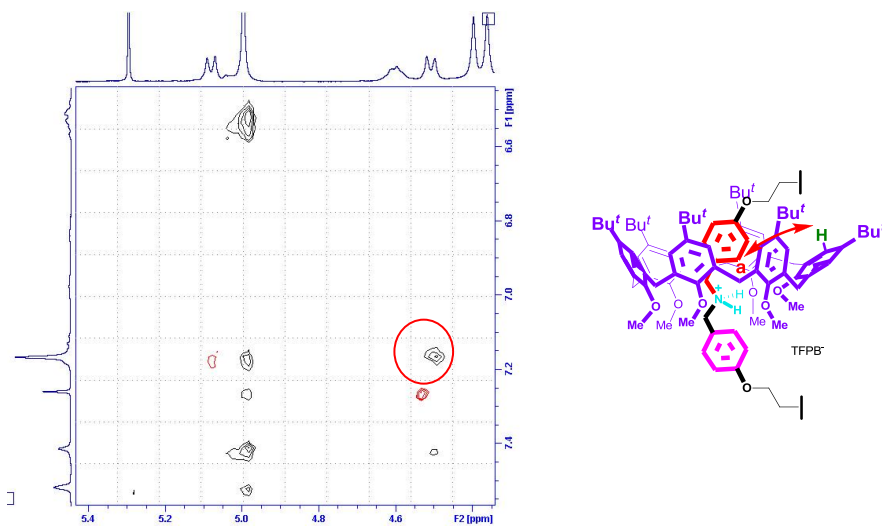
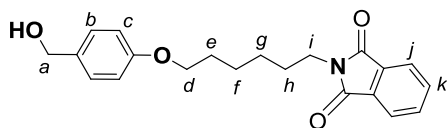


Figura I73. Espansione dello spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [2]catenano $4I^+$.

VIII.5.3 Sintesi e caratterizzazione del derivato 42⁺ e dei suoi precursori.

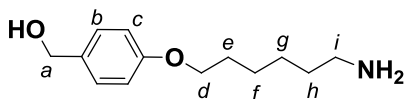
Derivato 42.2



Una miscela del derivato **42.I** (1.20 g, 9.7 mmol), del [18]crown-6 (0.13 g, 0.5 mmol) e K_2CO_3 (0.67 g, 4.9 mmol) in 30 mL di acetonitrile anidro è tenuta a riflusso per 1 h. Quindi, la soluzione viene raffreddata a

temperatura ambiente e viene aggiunto il derivato **4.3** (1.50 g, 4.9 mmol), mantenendo la miscela a riflusso per 24 h. La soluzione viene portata a temperatura ambiente ed il solvente è allontanato al rotavapor. Si aggiunge acqua (100 mL) e si estrae con AcOEt (100 mL); si anidrifca la fase organica con $MgSO_4$, si filtra e si allontana il solvente al rotavapor. Il prodotto ottenuto è purificato tramite flash cromatografia su gel di silice (CH_2Cl_2 / Et_2O , 98/2, v/v), per ottenere il derivato **42.2** sottoforma di solido bianco (0.79 g, 42%). ESI(+) MS: $m/z = 354$ (MH^+); 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 1.40-1.80 (sovrapposti, 9H, $H_{e+f+g+h} + OH$), 3.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_i), 3.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_d), 4.59 (s, 2H, H_a), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_c), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_b), 7.68-7.84 (sovrapposti, 4H, H_{j+k}); ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 25.8, 26.8, 28.7, 29.2, 38.0, 65.2, 67.9, 114.6, 123.3, 128.8, 132.2, 133.1, 134.0, 158.8, 168.7. **Anal. Calc.** per $C_{21}H_{23}NO_4$: C, 71.37; H, 6.56. **Sperimentale:** C, 71.46; H, 6.47.

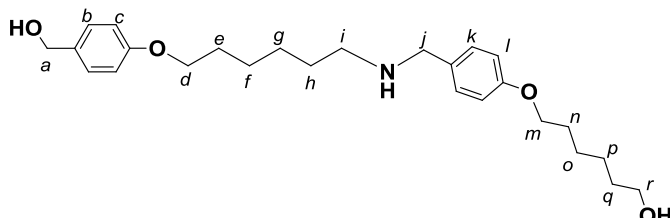
Derivato 42.3



Una soluzione del derivato **42.2** (0.79 g, 1.9 mmol) e idrazina (190 mmol, 12 mL, 50-60% v/v soluzione in H_2O) in EtOH (10 mL) è mantenuta a riflusso per 1h sotto flusso di N_2 . La soluzione è raffreddata a temperatura ambiente e viene aggiunta H_2O (100 mL). Il prodotto viene estratto con CH_2Cl_2 (3×80 mL) e la fase organica viene riunificata e anidrificata con $MgSO_4$, filtrata ed il solvente viene allontanato al rotavapor per ottenere il prodotto **42.3** sottoforma di solido bianco (0.42 g, 97%). ESI(+) MS: $m/z = 224$ (MH^+); 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 1.41-1.81 (sovrapposti, 8H, $H_{e+f+g+h}$), 2.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_i), 3.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_d), 4.60 (s, 2H, H_a), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_c), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_b); ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ 26.1, 26.8, 29.4, 33.8, 42.2, 65.1, 68.0, 114.7, 128.7, 133.3, 158.8. **Anal. Calc.** per $C_{13}H_{21}NO_2$: C, 69.92; H, 9.48. **Sperimentale:** C, 70.00; H, 9.37.

Derivato 42.5

Una miscela dei derivati **42.3** (0.41 g, 1.8 mmol) e **42.4** (0.41 g, 1.8 mmol), in CHCl₃ (5 mL) è lasciata in agitazione a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente viene

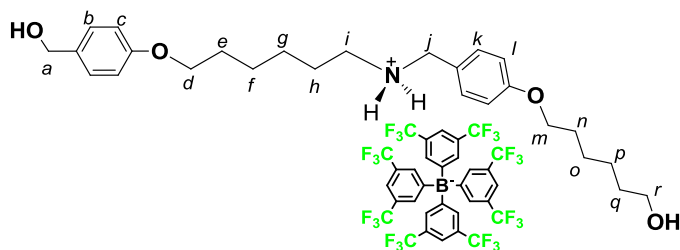


allontanato al rotavapor per ottenere in resa quantitativa l'intermedio imminico sottoforma di olio giallo. L'intermedio imminico viene utilizzato nello step successivo senza un'ulteriore

purificazione. L'immina viene sciolta MeOH anidro (7 mL), e viene aggiunto a 0°C, NaBH₄ (1.36 g, 36 mmol). La miscela, dopo essere a temperatura ambiente, è lasciata in agitazione per 3 h. Il solvente è rimosso al rotavapor. Viene quindi aggiunta una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (100 mL) ed il prodotto viene estratto con AcOEt (50 mL). La fase organica è anidrificata con MgSO₄ ed il solvente nuovamente rimosso al rotavapor, per ottenere il derivato **42.5** sottoforma di solido bianco (0.67 g, 89%). ESI(+) MS: m/z = 30 (MH⁺); ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 1.48-1.82 (sovrapposti, 16H, H_{e+f+g+h} + H_{n+o+p+q}), 3.01 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H_i), 3.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H_r), 3.94-4.01 (sovrapposti, 4H, H_{d+m}), 4.12 (s, 2H, H_j), 4.37 (s, 2H, H_a), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_c), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_l), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_k), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H_b); ¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 27.0, 27.1, 27.3, 30.1, 30.3, 33.6, 51.8, 62.9, 68.7, 69.0, 75.3, 115.3, 116.0, 124.2, 130.7, 131.3, 132.6, 133.6, 160.2, 161.6. **Anal. Calc. per** C₂₆H₃₉NO₄: C, 72.69; H, 9.15; **Sperimentale**: C, 72.78; H, 9.06.

Derivato 42⁺

Il derivato **42.6** (0.67 g, 1.6 mmol) è sciolto in MeOH (30 mL) a 0 °C e viene aggiunta

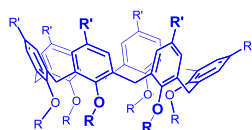


tramite lento gocciolamento una soluzione acquosa di HCl (37% w/w, 0.2 mL). La miscela viene lasciata in agitazione per 30 min, fino ad osservare la formazione di un precipitato bianco. Il solido è filtrato, lavato con

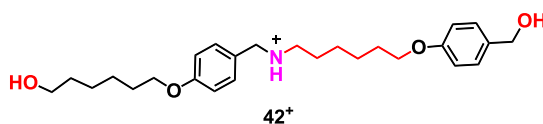
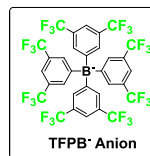
MeOH (10 mL) e CH₃CN (10 mL) e anidrificato in vuoto, ottenendo un solido bianco **42.6** (0.79 g, 94%). Il derivato **42.6** (0.50 g, 1.08 mmol) è sciolto, senza ulteriore purificazione, in MeOH anidro caldo (15 mL) e viene aggiunta una soluzione di tetrakis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borato di sodio (0.96 g, 1.08 mmol) in MeOH anidro (15 mL). La miscela è lasciata in agitazione al buio per tutta la notte. Il solvente è rimosso e aggiungendo acqua deionizzata si ottiene un precipitato marrone, che viene filtrato e anidrificato in vuoto per 48 h per ottenere il derivato **42⁺** (1.24 g, 89%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 1.46-1.77 (sovrapposti, 16H, H_{e+ff+g+h+n+o+p+q}), 3.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_i), 3.53 (dt, J_i = 18.6, J_i = 18.6, 6.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.97-4.10 (sovrapposti, 8H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.60 (sovrapposti, 12H, ArH_{TFPB}); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD, 298 K): δ 26.6, 26.8, 27.1, 27.5, 29.8, 30.2, 30.7, 33.6, 51.7, 51.7, 62.7, 68.7, 69.2, 71.1, 73.6, 115.2, 116.3, 118.4, 120.4, 124.1, 127.6, 129.8, 130.3, 130.8, 131.5, 132.2, 136.2, 160.2, 161.7, 162.1, 163.1, 163.9. Anal. Calc per C₅₈H₅₂BF₂₄NO₄: C, 52.84; H, 4.05. Sperimentale: C, 52.93; H, 3.96.

VIII.5.4 Sintesi del Catenano 43⁺.

Studio del *threading*

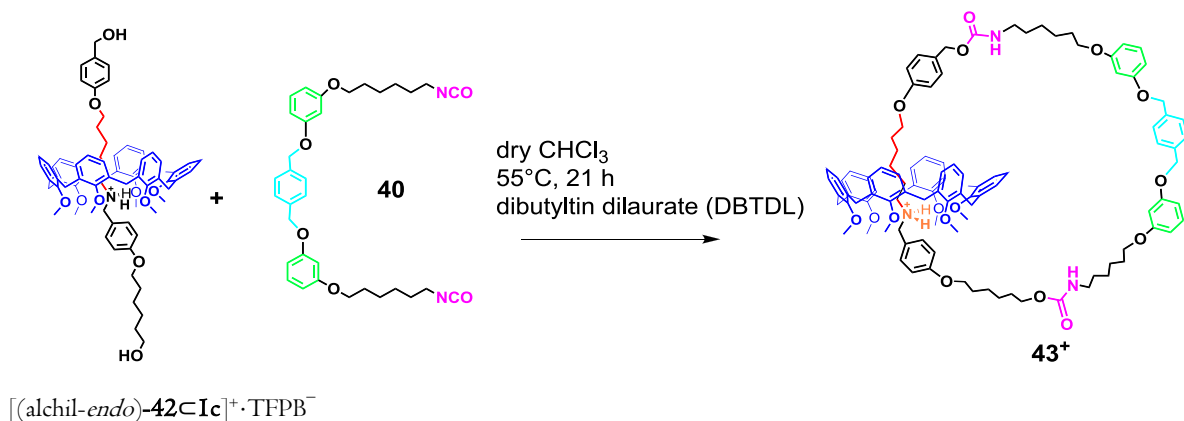


1a) R' = *t*-Bu; R = Me
1c) R' = H; R = Me



I derivati calix[6]arenici **Ia** o **Ib** (0.14 mmol) vengono sciolti in 15 mL di CHCl₃ anidro. Quindi, viene aggiunta una soluzione di **5⁺•TFPB⁻** (0.18 g, 0.14 mmol) in CHCl₃ anidro (15mL) e la miscela è lasciata in agitazione per 15 min a 40 °C. La reazione è monitorata tramite spettroscopia ¹H NMR.

Sintesi del catenano 43⁺.



Schema 37. Sintesi del [2]catenano 43⁺.

Primo Step: Sintesi dello pseudo[2]rotassano [(alchil-endo)-42cIc]⁺·TFPB⁻.

L'esa-metossi-*p*-H-calix[6]arene **Ic** (0.30 g, 0.23 mmol) ed il derivato **42⁺** (0.33 g, 0.46 mmol) sono sciolti in CHCl₃ anidro (38.0 mL) e la miscela è tenuta in agitazione per 1 h a 55 °C sotto atmosfera inerte di azoto. La reazione è stata monitorata mediante spettroscopia ¹H NMR e lo pseudo[2]rotassano [(alchil-endo)-42cIc]⁺·TFPB⁻ è stato utilizzato senza ulteriore purificazione per il successivo step di macrociclizzazione.

Secondo Step: Macrociclizzazione [I+I].

Alla miscela sopra descritta viene aggiunta, mediante lento gocciolamento della durata di 21 h (flusso: 0.6 mL/min), una soluzione del derivato diisocianato **40** (0.13 g, 0.23 mmol, 38 mL) in presenza di un'ammontare catalitico di dibutilstagno dilaurato (DBTDL, 4 gocce), a 55 °C. Dopo l'aggiunta, la miscela è lasciata sotto agitazione a 55 °C per altre 24 h. Quindi la miscela viene riportata a temperatura ambiente, il solvente rimosso al rotavapor ed il solido ottenuto viene purificato tramite flash cromatografia su gel di silice, utilizzando un gradiente di eluizione (*n*-Esano/CH₂Cl₂, 30/70 *v/v* → *n*-Esano/CH₂Cl₂ 10/90 *v/v* → CH₂Cl₂) per ottenere il derivato **43⁺**, sottoforma di solido bianco (0.05 mmol, 23%).

ESI⁺ MS: *m/z* = 1722.92 (MH⁺); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K): -0.98 (m, 2H, H_b), 0.05 (m, 2H, H_g), 0.25 (broad t, 2H, H_a), 0.59 (m, 2H, H_d), 1.09 (m, 2H, H_c), 1.49–1.84 (sovrapposti, 24H, CH₂), 3.19 (broad, -OC(O)NHCH₂-, 2H), 3.52 and 4.38 [AX, (ArCH₂Ar)_{calix}, *J* = 14.1 Hz, 12H], 3.61 [s, 18H, (OCH₃)_{calix}], 3.69 (m, 2H, H_z),

3.90–4.08 (sovrapposti 10H, $\text{OCH}_2 + ^+\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,67 (s, 2H, ArCH_2O), 5,04 (s, 4H, ArCH_2O), 5,37 (broad, 2H, NH_2^+), 6,51–6,61 [sovrapposti, 4H, ArH], 6,88–7,44 [sovrapposti, 34H, ArH], 7,52 [s, 4H, $(\text{ArH})_{\text{TFPB}^-}$], 7,71 [s, 8H, $(\text{ArH})_{\text{TFPB}^-}$]; ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3 298 K): δ 14.3, 23.1, 23.8, 24.0, 25.1, 25.8, 26.0, 26.7, 28.7, 29.1, 29.3, 29.6, 30.0, 30.2, 41.0, 52.0, 61.5, 64.7, 67.9, 68.3, 69.9, 77.5, 102.0, 107.0, 107.3, 114.3, 115.2, 117.6, 118.3, 122.5, 127.0, 128.0, 128.8, 129.3, 129.3, 129.8, 130.1, 130.9, 131.2, 132.3, 133.5, 135.0, 136.9, 155.4, 157.0, 160.0, 160.6, 160.8, 161.5, 162.2, 163.0.

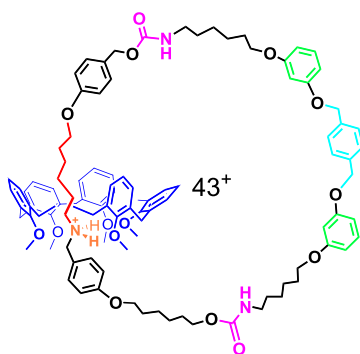


Figura 59. [2]catenano calixarenico 43^+ .

Spettro ESI(+)^{MS} del [2]catenano 43⁺.

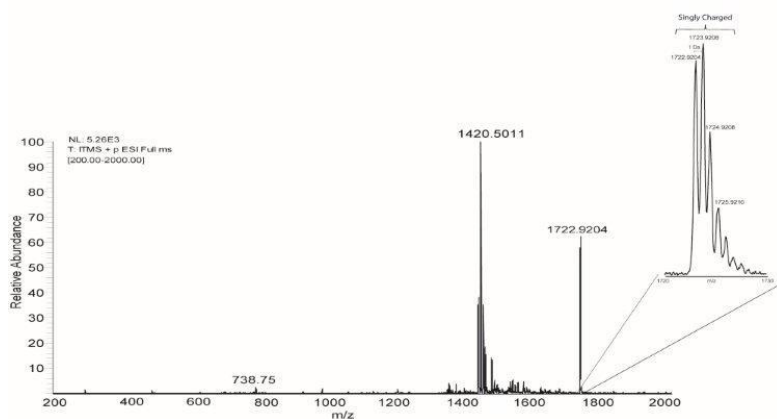


Figura I74. Spettro ESI(+)^{MS} del [2]catenano 43⁺.

¹³C NMR del [2]catenano 43⁺.

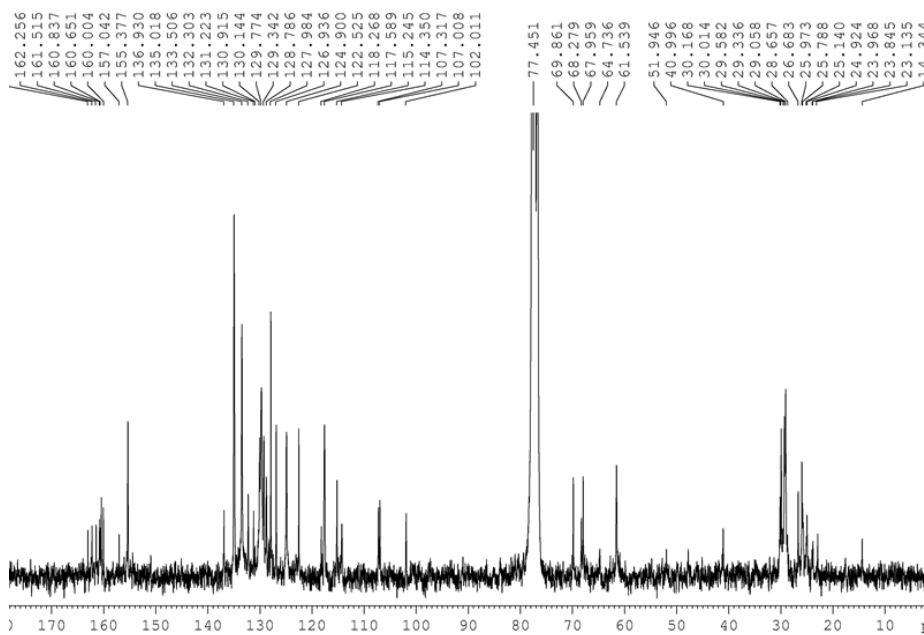


Figura I75. Spettro ¹³C NMR del [2]catenano 43⁺. (63 MHz, CDCl₃, 298 K).

Spettro 2D COSY del [2]catenano 43^+ .

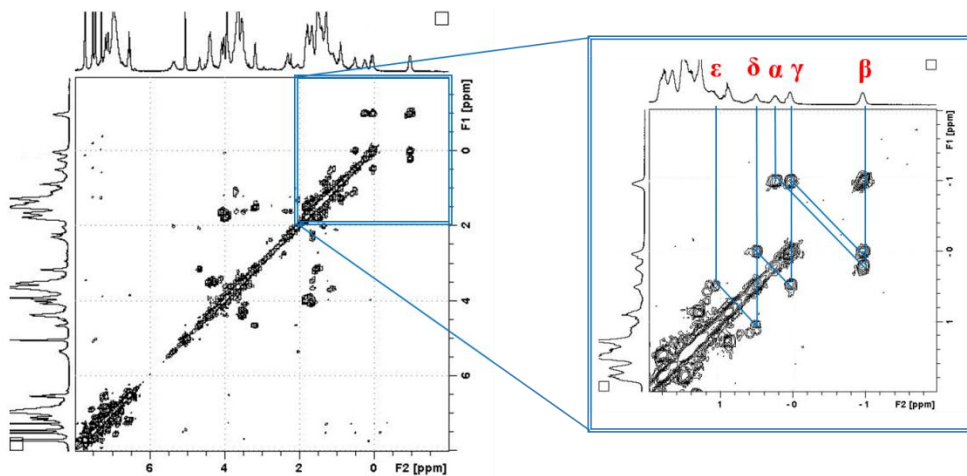


Figura I76. Spettro 2D COSY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [2]catenano 43^+ .

Spettro 2D ROESY del [2]catenano 43^+ .

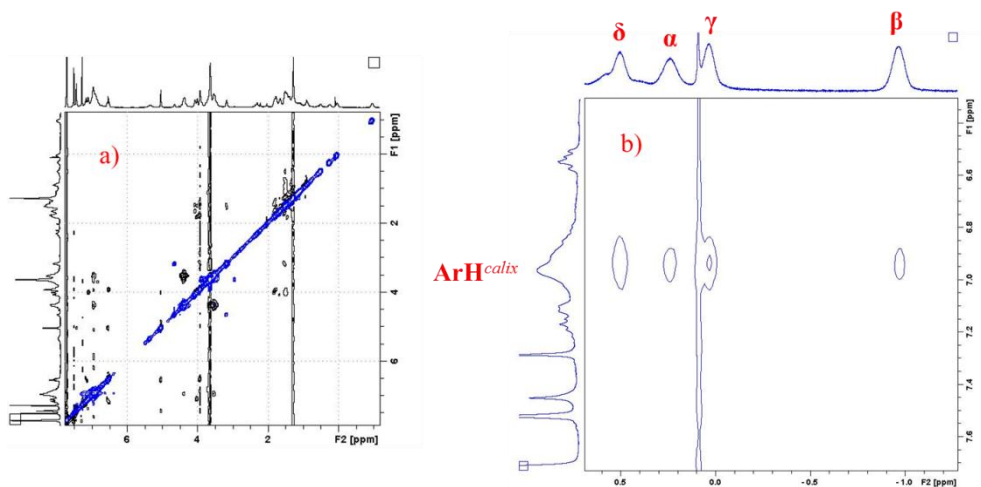


Figura I77. a) Spettro 2D ROESY (400 MHz, CDCl₃, 298 K) del [2]catenano 43^+ • b) Espansione dello spettro 2D ROESY del [2]catenano 43^+ .

Ringraziamenti

Chiudo questa tesi e simbolicamente questo percorso ringraziando coloro che mi hanno guidato con entusiasmo e rigore scientifico durante questo progetto di dottorato: il Prof. P. Neri ed il Dr C. Gaeta. Li ringrazio per avermi insegnato giornalmente a guardare con criticità i risultati, per avermi spronato ed soprattutto per avermi pazientemente donato preziosi insegnamenti. Sono onorata e fiera di aver fatto questo percorso sotto la loro guida....grazie di cuore.

Un caro ringraziamento va a tutti i colleghi e i ragazzi del Lab.39 con i quali ho condiviso giornalmente la vita di laboratorio....avete reso le mie giornate piene e allegre e di questo vi sono grata.

Un doveroso ringraziamento va alla Dr. Patrizia Oliva ed alla Dr. Patrizia Iannece per avermi supportato e sopportato sia sperimentalmente che umanamente.

Un grazie va ai miei nonni, Salvatore e Giuseppina, senza i quali non sarei arrivata qui....mi hanno guidata, protetta e formata con amore ...i loro insegnamenti sono vivi nel mio cuore e le loro parole impresse nella mia mente per sempre...non mi hanno insegnato parole di "scuola" ma spassionate lezioni di vita grazie alle quali ho imparato che bisogna guardare oltre...e per questo gli dico grazie.

Grazie papà....grazie mamma... qui le parole non riusciranno mai a rendere l'infinito amore che porto per voi e l'immensa gratitudine che provo. Non ci sono parole per dire che siete i miei fari, la mia luce ...il mio porto sicuro.

Grazie Vincenzo...fratellino mio hai riacceso la mia luce e senza di te non sarei qui....per te solo un grazie...e il continuo ribadirti che ti voglio un bene dell'anima.

Antonio...hai riempito la mia vita... sei il mio tesoro più prezioso ...ti ringrazio del tuo supporto, della tua pazienza e dell'infinito amore che giornalmente mi dimostri....grazie.