

UNIVERSITY OF SALERNO



DEPARTMENT OF CHEMISTRY AND BIOLOGY "A. Zambelli"

Ph. D. Course in Chemistry - XXXIII Cycle

Abstract

# BIOINSPIRED SUPRAMOLECULAR CATALYSIS IN NANOCONFINED SPACE

Tutor:  
**Prof. Margherita De Rosa**

Co-tutor:  
**Prof. Carmine Gaeta**

Ph. D. Coordinator:  
**Prof. Claudio Pellecchia**

Ph. D. Student:  
**Stefania Gambaro**  
**8800100032**

2020-2021

## *Abstract*

The nanoconfinement in Nature is the key for the selectivity of enzymatic reactions: when the substrates are confined in the enzyme pocket, overconcentration and proximity effects promote the reaction in very efficient and selective way. For this reason, several artificial enzymes have been designed in order to mimic the *modus operandi* of natural enzymes. Among them, the self-assembled resorcin[4]arene capsule is one of the most investigated system: its inner cavity looks like the enzyme active site, and like in an enzyme pocket, it can host the reagents in a selective way, can stabilize the intermediates and transition states of reactions by secondary interactions, and then, overconcentration and proximity effect leads to a reaction rate increasing. The most interesting aspect in conducting a reaction inside a cavity is that the reactivity of a substrate can be different from the classical one observed in bulk medium. At this regard, the main topic of the present PhD thesis is to extend the catalytic application of the hexameric resorcin[4]arene capsule.

Firstly, the use of the capsule was implemented in a Michael type Friedel-Crafts reaction between heteroarenes and nitroalkenes and in the synthesis of bis(heteroaryl)methanes, interesting building blocks for the synthesis of natural and unnatural porphyrin derivatives. The results indicated that the capsule promotes the reactions in efficient and selective fashion thanks to its H-bonding ability and its intrinsic Brønsted acidity.

In the second part of the thesis, the study was focused on the ability of the capsule to exert a supramolecular control over the composition of dynamic covalent libraries. The results clearly indicated that in presence of the

capsule a kinetically and thermodynamic modulation of an imine-based dynamic covalent library was detected. This behavior was induced by a *predatory* effect of the capsule on specific constituent of the library.

Next, it was explored a Diels-Alder reaction promoted by carbocation catalysis in the nanoconfined space. The results demonstrated that the capsule promotes in situ generation of tritylium cation and prevents its quenching by encapsulation in the electron rich cavity.

Moreover, during my stay at the Institut Català d'Investigació Química, under the supervision of Prof. Pablo Ballester a new strapped calix[4]pyrrole was synthesized.

## *Sintesi*

L'effetto di confinamento è alla base della straordinaria attività catalitica osservata negli enzimi naturali: i substrati vengono riconosciuti dall'enzima, *confinati* in una tasca idrofobica in cui è presente il sito attivo e sono forzati a reagire per effetto di iper-concentrazione, prossimità e orientamento con alte efficienze e selettività. Per questa ragione, numerosi enzimi artificiali sono stati sintetizzati per poter mimare il *modus operandi* di quelli naturali e tra questi, la capsula esamerica resorcinarenica è uno dei sistemi maggiormente investigati. Infatti, questo aggregato supramolecolare, presentando una grande cavità è in grado di incapsulare selettivamente reagenti e promuoverne la conversione in prodotti spesso con insolite selettività. Il presente lavoro di tesi è incentrato sull'estendere le applicazioni della capsula esamerica resorcinarenica come catalizzatore biomimetico. In particolare, è stato dimostrato che la capsula è in grado di promuovere la reazione tra nitroalcheni e composti carbonilici (piruvati e aldeidi) con eterocicli aromatici, portando alla formazione di interessanti intermedi sintetici per la costruzione di molecole più complesse. L'azione combinata dell'effetto di confinamento con le caratteristiche catalitiche della capsula, come l'acidità intrinseca di Brønsted e attivazione mediante legame ad idrogeno, permette un controllo in efficienza e selettività dei prodotti finali.

Successivamente, lo studio è stato spostato sull'abilità della capsula di esercitare un controllo supramolecolare sulla composizione di librerie dinamiche covalenti formate da immine. I dati raccolti mostrano chiaramente che la capsula induce una modulazione sia cinetica che termodinamica di questi sistemi, anche complessi.

Successivamente, è stata dimostrata la capacità della capsula di generare in situ la formazione di un tritile carbocatione, noto essere forte acido di Lewis, di preservarne la natura cationica grazie all'incapsulamento all'interno della cavità elettronica fino e catalizzare una reazione di Diels-Alder con elevate efficienze e selettività.

Infine, durante il periodo di ricerca all'estero presso Institut Català d'Investigació Química (Tarragona, Spagna) sotto la supervisione del Prof. Pablo Ballester è stata sviluppata una metodologia sintetica per un nuovo recettore a base di calix[4]pirrolo.