



Rocco Del Regno  
Dipartimento di Chimica e Biologia "Adolfo Zambelli"  
Università degli Studi di Salerno  
Fisciano (SA)  
rodelregno@unisa.it

DOI: <http://dx.medra.org/10.17374/CI.2023.105.2.50>

## PRISMARENI: NUOVI HOST MACROCICLICI

*Il progetto di ricerca per il quale ho ricevuto il "Premio Tesi di Dottorato per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze" dalla Divisione di Chimica Organica della SCI, ha riguardato la scoperta di una nuova classe di molecole macrocicliche denominate Prismareni. I nostri studi hanno messo in luce alcune interessanti proprietà supramolecolari di questi host macrociclici.*

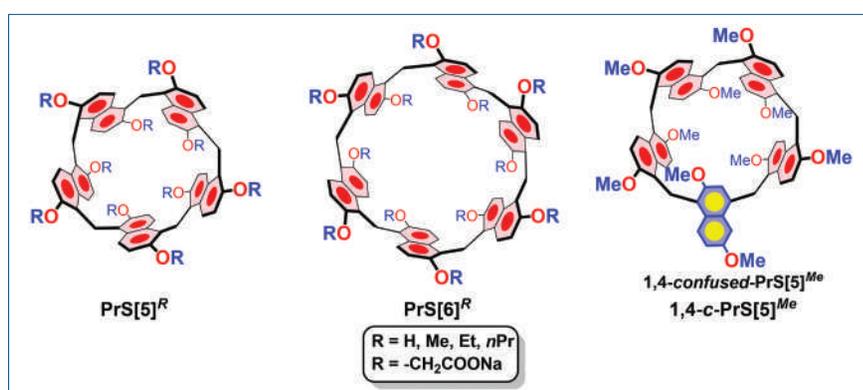


Fig. 1 - Prism[n]areni [1-4]

Il percorso di ricerca per il quale ho ricevuto il "Premio Tesi di Dottorato per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze" dalla Divisione di Chimica Organica della SCI, riguarda il lavoro svolto durante il mio periodo di Dottorato sotto la supervisione del prof. Carmine Gaeta. In particolare, durante questo percorso mi sono occupato della sintesi di nuovi macrocicli a base naftalenica, denominati Prismareni [1-4] e dello studio delle loro proprietà supramolecolari. La sintesi di nuovi macrocicli con estese cavità elettron-ricche [5] ha suscitato grande interesse tra i chimici supramolecolari negli ultimi decenni. Lo scopo è quello di mimare i biorecettori naturali, in particolar modo gli enzimi, che mostrano buona efficienza e selettività grazie alle caratteristiche strutturali dei siti attivi,

che garantiscono superfici di contatto ampie, e siti multipli di interazione. Quindi, prendendo ispirazione dai sistemi naturali, è stata progettata e studiata la sintesi di una nuova classe di macrocicli, a cui abbiamo dato il nome di Prismareni (Fig. 1).

I prism[n]areni [1, 2] sono macrocicli costituiti da unità di 2,6-dialcossinaftalene legate tra loro attraverso ponti metilenici in giunzioni di tipo 1,5 e mostrano un'estesa e profonda cavità aromatica ricca di elettroni  $\pi$ . Il primo approccio alla sintesi dei prismareni ha

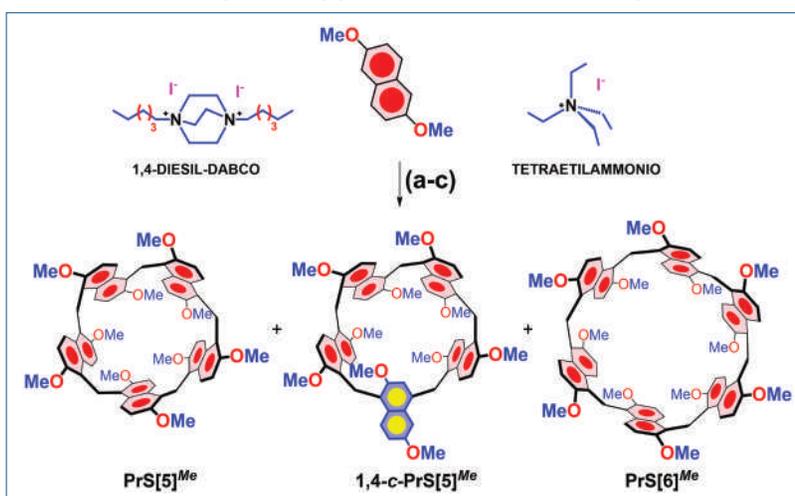


Fig. 2 - Sintesi dei PrS[n]<sup>Me</sup>. Condizioni e reagenti: a) 1,2-DCE, TFA, 70 °C, 22 h: PrS[5]<sup>Me</sup> (0,3%), 1,4-c-PrS[5]<sup>Me</sup> (40%); b) 1,4-diesil-DABCO, 1,2-DCE, TFA, 70 °C, 22 h: PrS[5]<sup>Me</sup> (47%), 1,4-c-PrS[5]<sup>Me</sup> (16%); c) tetraetilammonio, 1,2-DCE, TFA, 70 °C, 72 h: PrS[5]<sup>Me</sup> (0,3%), 1,4-c-PrS[5]<sup>Me</sup> (6%), PrS[6]<sup>Me</sup> (20%) [1]

A Rocco De Regno è stato assegnato 'Premio Tesi di Dottorato Chimica Organica per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze' 2022 dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

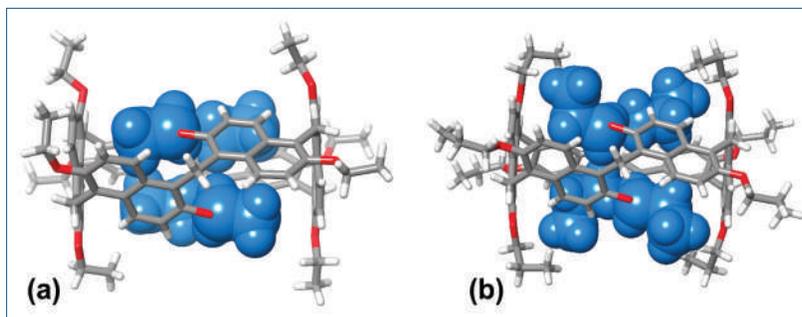


Fig. 3 - Strutture ai raggi X del: (a) PrS[6]<sup>Et</sup>; (b) PrS[6]<sup>nPr</sup> [2]

visto reagire il 2,6-dimetossinaftalene con paraformaldeide, in presenza di acido trifluoroacetico, in 1,2-dicloroetano. In tali condizioni, l'1,4-*confused* PrS[5]<sup>Me</sup> (1,4-*c*-PrS[5]<sup>Me</sup> in Fig. 2) è stato isolato con una resa 40% (Fig. 2).

Quando alla miscela di reazione viene aggiunto 1,4-diesil-DABCO, il prism[5]arene PrS[5]<sup>Me</sup>, con simmetria  $D_5$ , viene isolato con il 47% di resa grazie ad un effetto templato. In maniera diversa, aggiungendo il tetraetilammonio si ottiene il prism[6]arene PrS[6]<sup>Me</sup> in 20% di resa (Fig. 2) [1]. Processi templati analoghi sono stati già descritti in letteratura per altre classi di *host* macrociclici e definiti da Jeremy Sanders [4] come “*Supramolecular Templating in Thermodynamically Controlled Synthesis*”. Quindi, la distribuzione all'equilibrio dei prismareni può essere modificata aggiungendo appropriati *guest* ammoniaci nella miscela di reazione. A questo punto considerando questi risultati, abbiamo voluto investigare il ruolo delle catene alchiliche sui bordi dei prismareni nella distribuzione dei vari ciclooligomeri. In altre parole, ci siamo chiesti se la lunghezza delle catene alchiliche sui bordi del macrociclo prismarenico potesse influenzare la sintesi, le proprietà conformazionali e supramolecolari. Partendo da diversi monomeri con gruppi alchilici, come etossi o propossi, effettuando la reazione nelle medesime

condizioni, il prism[6]arene risulta essere il prodotto favorito. Inoltre, l'esamero è risultato essere il prodotto predominante anche in presenza di altri solventi non templanti, come decalina o cicloesano [2]. Dunque, indipendentemente dalla natura e dalle dimensioni del solvente, l'esamero PrS[6]<sup>R</sup> è sempre favorito e la sua formazione avviene con rese molto elevate e in tempi di reazione brevi [2].

Investigando la struttura del prism[6]arene mediante diffrazione ai raggi X, tecniche NMR e calcoli DFT, è stato osservato che quattro catene alchiliche dell'esamero sono interamente incluse all'interno della cavità del macrociclo (Fig. 3), interagendo con le pareti aromatiche tramite quattro interazioni C-H--- $\pi$ . Questo auto-riempimento della cavità dell'esamero è risultato essere cruciale non solo per la stabilizzazione termodinamica del macrociclo ma anche per guidare la reazione verso il derivato di interesse. Questo fenomeno è stato da noi definito “*Intramolecular Self-Template Effect*” [2]. I derivati Prism[n]arenici, sono dotati di un'estesa e profonda cavità interna elettrone-ricca, garantendo un'ottima affinità nei confronti di *guest* ammoniaci mono- e dicationici. Per esempio, il PrS[5]<sup>Me</sup> [1] è in grado di formare uno pseudo[2]rotassano con l'1,4-diesil-DABCO,

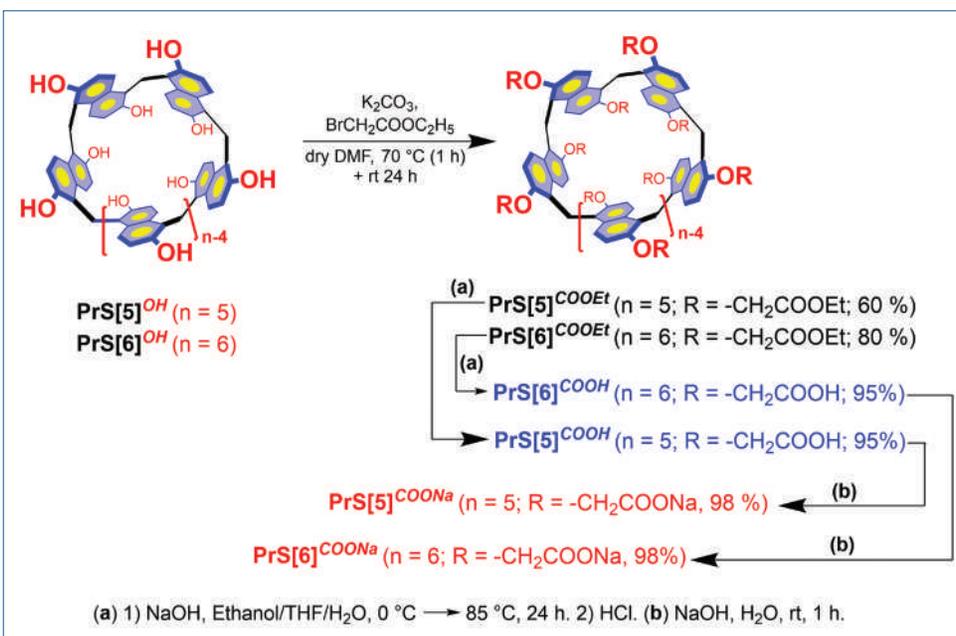


Fig. 4 - Sintesi dei Prism[n]areni solubili in acqua [4]

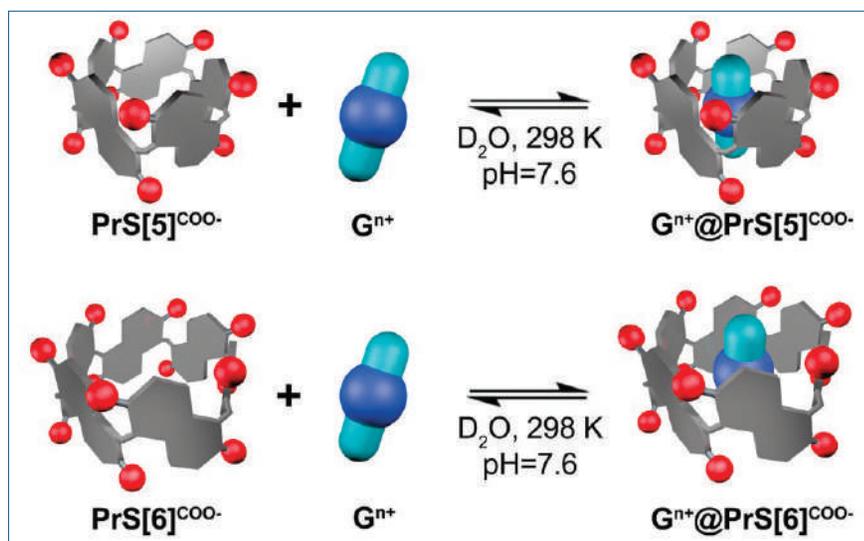


Fig. 5 - Equilibrio di complessazione schematizzato del PrS[5]<sup>COO-</sup> e del PrS[6]<sup>COO-</sup> con *guest* ammoniaci [4]

con una costante di associazione pari a  $3,9 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ . Questo risultato può essere razionalizzato sulla base dell'elevato grado di preorganizzazione del macrociclo e, soprattutto, dalle interazioni catione $\cdots\pi$  e C-H $\cdots\pi$  che stabilizzano il complesso [1]. In maniera del tutto analoga, anche nel caso del PrS[6]<sup>R</sup> sono state riscontrate costanti di associazione elevate in presenza di opportuni *guest* ammoniaci [2]. Successivamente ci siamo concentrati sullo studio di una procedura per la sintesi dei *per*-idrossilati dei prism[n]areni (PrS[n]<sup>OH</sup> in Fig. 4) [3]. Questi derivati sono utili precursori sintetici per la funzionalizzazione chimica dei bordi dei macrocicli prismarenic. La sintesi è stata condotta attraverso una reazione supramolecolarmente assistita. In altre parole, la demetilazione del derivato PrS[5]<sup>Me</sup> è condotta in presenza di tetrametilammonio. La formazione di un complesso *host-guest* stabilizza il pentamero PrS[5]<sup>Me</sup>, e favorisce la demetilazione rispetto alla conversione, acido catalizzata, in altri macrocicli prismarenic [3]. Le medesime reazioni, ma in assenza di *guest*, sono state condotte anche sui derivati PrS[6]<sup>R</sup> e *c*-PrS[5]<sup>Me</sup>, ottenendo i corrispondenti *per*-idrossilati, con rese quantitative [3]. Questi derivati possono essere considerati utili precursori sintetici per ottenere nuovi *scaffold* con proprietà supramolecolari differenti dai precursori. Infatti, da essi, sono stati progettati dei nuovi prism[n]areni solubili in acqua recanti gruppi carbossilati anionici sui bordi (Fig. 4) [4]. A questo punto, è stato interessante studiare le

capacità di riconoscimento in acqua del PrS[5]<sup>COONa</sup> e del PrS[6]<sup>COONa</sup> verso *guest* ammoniaci. Entrambi i derivati prismarenic sono stati in grado di formare complessi con cationi di natura ammoniacale G<sup>n+</sup>@PrS[n]<sup>COO-</sup> (n = 5 e 6) in acqua, come confermato da esperimenti di titolazione NMR (Fig. 5). I complessi mostrano valori di costanti compresi tra  $10^3$  e  $10^5 \text{ M}^{-1}$ , che sono più piccoli di quelli precedentemente determinati in solvente organico [1, 2]. Ciò probabilmente dovuto al diverso ambiente di complessazione, dove l'acqua compete per i legami idrogeno e solvata efficientemente le specie cariche [4].

Grazie all'ausilio di studi ITC, è stato dimostrato che i processi di complessazione sono guidati da diversi fattori termodinamici che dipendono dalla dimensione del prismarene e dalla carica del *guest*. In dettaglio, la complessazione dei cationi nella cavità del PrS[5]<sup>COONa</sup> è guidata da forze attrattive entalpicamente favorevoli, come interazioni di Coulomb o interazioni C-H $\cdots\pi$  e catione $\cdots\pi$ . In particolar modo, la formazione di complessi supramolecolari con *guest* più voluminosi e dicationici, è guidata da un guadagno entalpico, dovuto a interazioni più forti tra il *guest* e le pareti aromatiche interne del macrociclo. Per quanto riguarda il derivato esamerico, il riconoscimento molecolare con specie mono cationiche è entropicamente favorito. Questo guadagno entropico è dovuto alla desolvatazione dei cationi ma anche al rilascio di molecole d'acqua dalla cavità del macrociclo. Diversamente, l'incapsulamento dei *guest* dicationici, è guidato entalpicamente dalle interazioni elettrostatiche [4]. Le caratteristiche di questi nuovi macrocicli solubili in acqua, potrebbero aprire la strada alla progettazione di nuovi sistemi supramolecolari con intriganti proprietà di riconoscimento in mezzo acquoso. In conclusione, durante il mio percorso di dottorato è stata studiata una nuova classe di macrocicli a base naftalenica: i prismareni. Dal 2020 questa nuova classe di macrocicli ha suscitato interesse nella comunità scientifica [7]. Infatti, molto recentemente, questi sono stati adoperati in interessanti applicazioni. In particolare, sulla base delle pro-



prietà di riconoscimento riscontrate per i prismareni [1, 2, 4], sono stati ottenuti e studiati i primi fotoiniziatori supramolecolari a base prismarenica (supra-fotoiniziatori) [8]. Inoltre, cristalli non porosi (NACs), basati sul prisma[5]arene, hanno mostrato un alto potenziale nell'adsorbire diverse molecole organiche volatili (VOCs) [9].

### Ringraziamenti

Rinnovo il mio ringraziamento alla Divisione di Chimica Organica della SCI per avermi conferito questo riconoscimento nell'ambito del "Premio Tesi di Dottorato per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze". Ringrazio, inoltre, la redazione della rivista "La Chimica e l'Industria" per avermi dato l'opportunità di scrivere questo articolo.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Della Sala *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 1752.  
[2] R. Del Regno *et al.*, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 9952.  
[3] R. Del Regno *et al.*, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 8143.

- [4] R. Del Regno *et al.*, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 2711.  
[5] H. Yao *et al.*, Naphthol-Based Macrocycles, in *Handbook of Macrocyclic Supramolecular Assembly*, Springer, Singapore, 2019.  
[6] R.L.E. Furlan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, **99**(8), 4801.  
[7] Highlighted in L.-P. Yang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 15794.  
[8] a) Q. Song *et al.*, *Macromol. Rapid Commun.*, 2021, **42**, 2100299; b) Q. Song, *et al.*, *Macromolecules*, 2021, **54**, 8314.  
[9] D. Pei, *et al.*, *Chem. Eng. J.*, 2022, **433**, 134463.

### Prismarenes: New Macrocyclic Hosts

The research project, for which I received the "Premio Tesi di Dottorato per l'Ambiente, l'Energia e le Nanoscienze" by the "Divisione di Chimica Organica", concerned the discovery of a new class of macrocyclic host, named Prismarenes. Our studies have highlighted some interesting supramolecular properties of these macrocyclic hosts.



# SCARICA L'APP!!

Leggi la rivista sul telefonino e sui tuoi dispositivi.  
È gratuita! Disponibile per sistemi Android e iOS.

