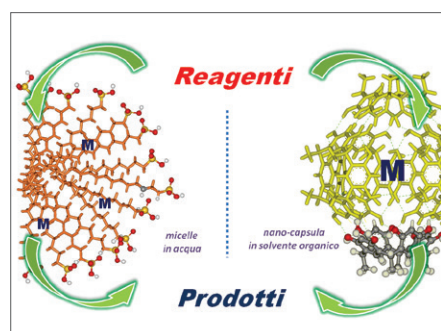


NANOREATTORI SUPRAMOLECOLARI IN CATALISI OMOGENEA



Semplici sistemi auto-assemblanti, quali i tensioattivi in acqua e capsule esameriche di resorcinarene in solventi organici, permettono di ottenere efficaci sistemi nanometrici impiegabili come nanoreattori in grado di ospitare sistemi catalitici omogenei con positive ripercussioni sulle relative reazioni catalitiche. L'effetto di solvatazione offerto da queste nanostrutture nei confronti di catalizzatori omogenei consente di migliorare notevolmente la resa delle reazioni, la selettività di prodotto e di substrato e la riciclabilità dei sistemi catalitici, oltre a rappresentare semplici ma efficaci sistemi mimetici degli enzimi.

La catalisi rappresenta una disciplina che sta al cuore delle trasformazioni molecolari e che non può essere attribuita prioritariamente ad uno o all'altro settore della chimica. Infatti sono pochissime le reazioni chimiche che avvengono in assenza di catalisi e sono limitate all'uso di reagenti di per sé estremamente reattivi e di conseguenza difficili da maneggiare. L'energia di attivazione necessaria per far avvenire una reazione rappresenta un muro che consente la stabilità cinetica di molte specie molecolari. Il superamento di tali barriere di energia attraverso percorsi alternativi forniti dai catalizzatori rappresenta l'essenza del controllo che l'uomo riesce scientemente ad esercitare sulla materia. La catalisi nel suo complesso, a livello mondiale, si stima comporti un impatto economico pari a circa 15 miliardi di dollari che diventano 15.000 se si considerano i prodotti ottenuti mediante processi catalitici [1]. Altre stime parlano di circa un terzo del prodotto interno lordo mondiale che dipende in qualche modo dalla catalisi [2].

L'importanza che la catalisi sta assumendo nell'evoluzione della chimica moderna si può vedere anche, ma ovviamente non solo, dalla rapidità con cui crescono nuove riviste scientifiche che trattano esclusivamente questo argomento. A titolo di esempio si osserva come tre delle maggiori case editoriali mondiali in campo chimico abbiano inaugurato negli ultimi dieci anni nuove riviste specifiche di catalisi e che queste siano cresciute molto velocemente in termini di visibilità, prestigio e citazioni (*ChemCatChem*, Wiley, IF 4.55, inaugurata nel 2008; *Cat. Sci. Technol.*, Royal Society of Chemistry, IF 5.42, inaugurata nel 2010; *ACS Catalysis*, American Chemical Society, IF 9.31, inaugurata nel 2010). La catalisi gioca inoltre un ruolo chiave nella trasformazione di processi tradizionali in nuovi processi caratterizzati da minore impatto sull'uomo e sull'ambiente e maggiore sostenibilità, come infatti enunciato in uno dei dodici principi della *green chemistry*, che da anni rappresenta una guida fondamentale nel miglioramento dei processi di produzione.

La catalisi trova ispirazione massima nell'osservazione della natura, in particolare dei processi biochimici che coinvolgono ogni organismo vivente. Sia che si tratti del sistema unicellulare più semplice o delle specie animali più evolute, gli organismi viventi sono caratterizzati da processi di trasformazioni molecolari chimiche e biochimiche che avvengono in condizioni ambientali di temperatura, pressione e concentrazioni moderate. Per quanto questa rappresentazione sia volutamente estremamente semplicistica, ciò su cui è importante porre l'attenzione è l'elevatissimo grado di evoluzione raggiunto dagli enzimi. A grandi linee è stato stimato che esistano circa 4.000 reazioni biochimiche catalizzate da enzimi. Per dare un'idea dell'efficacia degli enzimi, è interessante osservare un enzima quale la catalasi, che riesce a decomporre milioni di molecole di perossido di idrogeno al secondo tanto che la reazione risulta limitata dalla diffusione del substrato sul sito attivo dell'enzima. Ancor più rimarchevole è l'attivazione consentita da alcune nucleasi che idrolizzano il legame fosfodiesterico del DNA riuscendo ad abbassare il tempo di dimezzamento della reazione da 100 miliardi di anni in assenza di enzima sino a pochi secondi in presenza dello stesso.

Due cose colpiscono della struttura degli enzimi: la prima è l'elevato numero di amminoacidi, e di conseguenza di atomi, la cui presenza è indispensabile per far sì che attraverso la struttura secondaria, terziaria e quaternaria della proteina si venga a formare un certo specifico sito attivo; la seconda è la profonda interazione che avviene tra quest'ultimo ed il substrato, il quale risulta sostanzialmente completamente avvolto dall'enzima. In poche parole, la superficie di contatto tra sito attivo dell'enzima e substrato risulta estremamente elevata e le interazioni supramolecolari tra enzima e substrato che stanno alla base del riconoscimento e dell'attivazione dello stesso sono quindi molto numerose e distribuite su tutta la superficie di quest'ultimo. È possibile quindi pensare agli enzimi come esempi di catalizzatori supramolecolari per eccellenza.

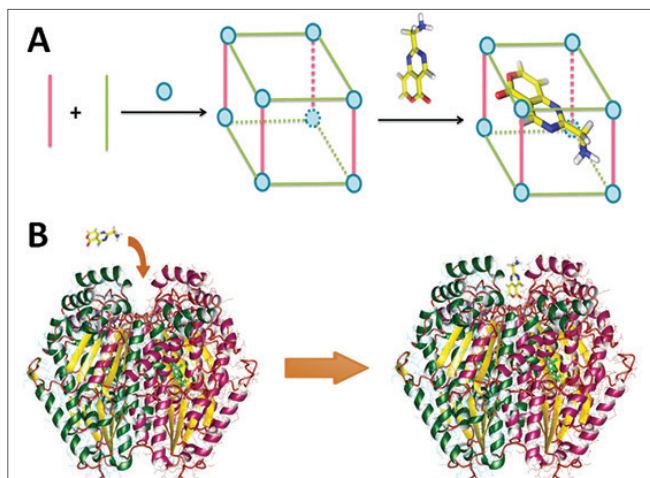


Fig. 1 - Esempio di A) auto-aggregazione di sub-unità a dare un sistema catalitico *host* in grado di legare efficacemente il substrato e B) di interazione superficiale estesa tra enzima e substrato

Lo sviluppo di catalizzatori omogenei ha raggiunto livelli molto sofisticati, ciononostante l'interazione superficiale tra questi ed i substrati che precede l'evento catalitico vero e proprio è molto inferiore rispetto a quella osservata negli enzimi. La domanda che quindi sorge è la seguente: come è possibile aumentare la superficie di contatto tra substrato e catalizzatori omogenei senza al contempo dover sostenere sforzi sintetici elevati? A questo scopo viene in soccorso la chimica supramolecolare e l'auto-assemblaggio di unità più semplici a dare strutture complesse auto-organizzate presenti in soluzione (Fig. 1), tutti fenomeni presenti nelle cellule, basti pensare alla struttura a doppio strato delle membrane cellulari, alla doppia elica del DNA, alle proteine con struttura quaternaria. È possibile quindi l'implementazione di interazioni supramolecolari nella tradizionale catalisi omogenea dando luogo alla cosiddetta catalisi supramolecolare che, negli ultimi anni, ha visto un forte sviluppo, con esempi eccellenti di accelerazioni in cui il sistema supramolecolare consentiva accelerazioni delle reazioni pari a un milione di volte rispetto alla reazione non catalizzata [3]. Esistono strutture molecolari molto facili da preparare che, in opportuni solventi, portano all'aggregazione ordinata a dare sistemi supramolecolari di dimensione nanometrica che possono essere utilizzati come nanoreattori in cui inserire sistemi catalitici omogenei al fine di migliorarne attività catalitica e/o la selettività di prodotto e di substrato, sfruttando al meglio l'effetto di compartimentalizzazione tra substrato e catalizzatore indotto dall'aggregazione. Nello specifico, a seconda del solvente, si possono impiegare agevolmente tensioattivi in acqua a dare aggregati micellari, oppure unità di resorcinarene in mezzo organico a dare una capsula esamerica in mezzo organico (Fig. 2). La presenza del sistema supramolecolare consente di allungare molto i tempi d'interazione tra substrato e catalizzatore. Ad esempio in soluzione i tempi di contatto tra molecole sono dell'ordine di 10^{-12} secondi mentre all'interno di sistemi supramolecolari, in virtù della presenza di forze intermolecolari, essi si allungano considerevolmente fino a 10^{-9} - 10^3 secondi, una durata sufficiente ad influenzare considerevolmente l'evento catalitico. Nel complesso il sistema supramolecolare si comporta come una seconda sfera di solvatazione della reazione in grado di influenzare sia l'ingresso che l'uscita di substrati e prodotti.

Catalisi in sistemi micellari

Nonostante lo studio della catalisi in acqua sia stato introdotto da alcuni decenni con esempi particolarmente importanti, quali l'idroformilazione del propene mediante il processo Ruhrchemie/Rhône-Poulenc, la scarsa solubilità della maggior

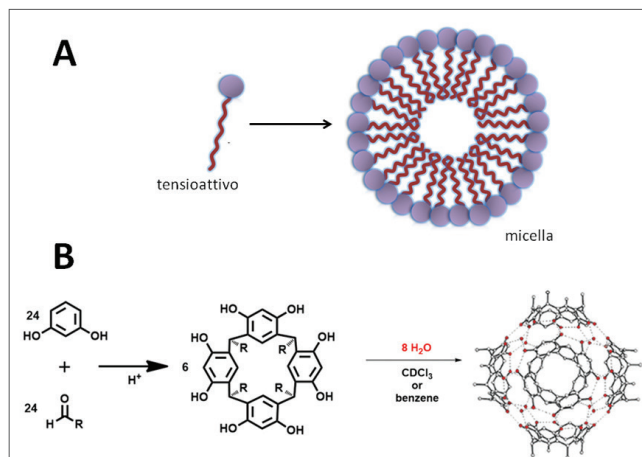


Fig. 2 - Esempi di semplici sistemi autoassemblanti per la modulazione dell'attività catalitica e della selettività di catalizzatori omogenei: sistemi micellari ottenuti mediante A) aggregazione di tensioattivi in acqua e B) auto-aggregazione di resorcin[4]arene in mezzo organico a dare una capsula esamerica

parte dei substrati organici in tale solvente ne ha fortemente limitato lo sviluppo. L'impiego di sistemi micellari in acqua ha avuto un forte impulso nell'ultimo decennio come semplice ed economica alternativa che permette di facilitare l'interazione tra substrati e catalizzatori in acqua quale solvente eco-compatibile, anche in un'ottica di scale-up industriale per la sintesi di principi attivi [4]. L'acqua infatti risulta il solvente ideale sia per aspetti legati all'impatto sull'uomo e sull'ambiente sia per i costi, basti considerare recenti contributi di diverse case farmaceutiche riguardanti i criteri di selezione dei solventi [5]. Le micelle sono sistemi nanometrici anisotropici caratterizzati da un elevato gradiente di polarità e dotati all'interno di maggiore ordine a livello molecolare, dato dal parziale allineamento delle catene idrofobiche. Questi aspetti stanno alla base del miglioramento dell'attività catalitica osservata per molte reazioni legata ad un effetto di compartimentalizzazione, oltre a miglioramenti significativi a livello di selettività di prodotto. In quest'ambito nell'ultimo decennio il nostro gruppo di ricerca ha messo a punto una serie di diverse reazioni di ossidazione stereoselettiva quali: ossidazioni di tioeteri a solfosidi, ossidazione di Baeyer-Villiger di chetoni ciclici meso e di risoluzione cinetica di ciclobutanoni, epossidazioni di alcheni terminali (Fig. 3). In particolare in tutti gli esempi mostrati è stato possibile effettuare un rapido screening di tensioattivi, confrontando attività catalitica e livello di stereoselezione con la medesima reazione condotta in solvente organico alla stessa temperatura e nelle stesse condizioni sperimentali. Ad esempio, per quanto concerne la reazione di solfossidazione del *p*-nitrofenil-tioanisolo la reazione in acqua con sodio dodecilsolfato quale tensioattivo ha permesso rese pari al 63%, rapporto solfossido:solfone di 90:1 ed ee 88%, mentre la stessa reazione in mezzo organico mostra resa 41%, 25:1 solfossido:solfone ed ee 26% [6]. Similmente per la reazione di Baeyer-Villiger nel caso dell'ossidazione del 4-propil-cicloesano la reazione in acqua e SDS mostra resa dell'8% ed ee 74%, mentre in solvente organico resa del 28% ed ee 35% (Fig. 3B) [7]. Per la reazione di epossidazione di 4-metil-pentene la resa in acqua con triton-X100 o in mezzo organico mostra valori invariati, mentre per quanto riguarda l'enantioselezione questa passa da 58% ee in mezzo organico a 84% in acqua e TritonX100 (Fig. 3C) [8].

Mediante indagine NMR è possibile ottenere maggiori informazioni circa l'interazione catalizzatore:micella, essenziale per la solubilizzazione del primo in mezzo acquoso. In particolare mediante indagine NMR bidimensionale di tipo NOESY e DOSY (esperimenti NMR di diffusione) si osserva come spesso complessi bis-cationici risultino maggiormente solubilizzati mediante micelle anioniche in cui il catalizzatore si comporta quale contro-catione sulla superficie, mentre per comples-

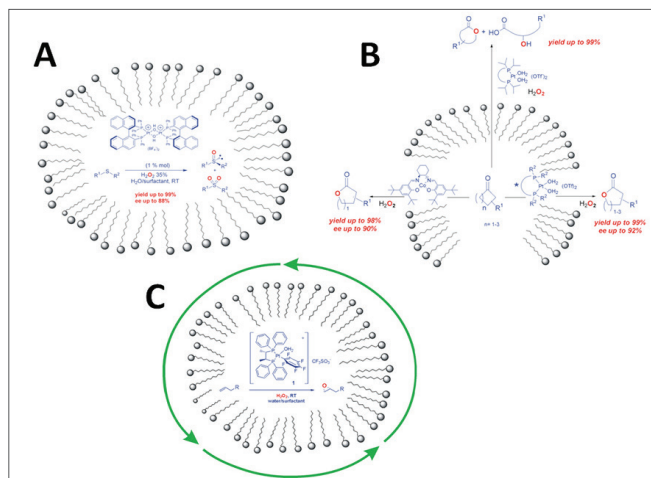


Fig. 3 - Esempi di reazioni ad ossidazioni stereoselettive che beneficiano dell'impiego di mezzi acquosi micellari rispetto all'impiego di tradizionali solventi organici clorurati: A) reazione di solfossidazione di tioeteri; B) reazione di ossidazione di Baeyer-Villiger; C) reazione di epossidazione di alcheni terminali e possibile riciclo

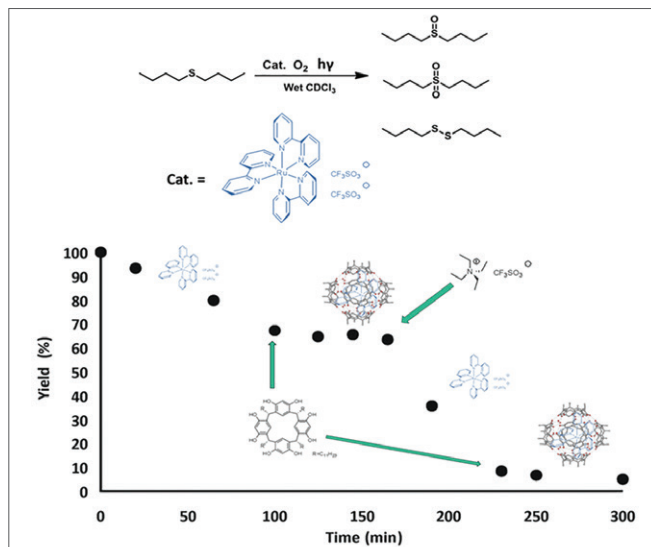


Fig. 4 - L'incapsulamento reversibile di un fotocatalizzatore di Ru(II) all'interno della capsula di resorcin[4]arene permette di modulare l'attività catalitica in reazioni di solfossidazione

so mono-cationici o caratterizzati da leganti più idrofobici si osserva la dissoluzione del complesso all'interno della micella nella porzione idrofobica della stessa. Altro aspetto particolarmente importante a favore dell'uso di sistemi micellari consiste nella possibilità di riciclare il sistema catalitico quando prodotti e reagenti sono sufficientemente idrofobici ed il catalizzatore cationico non risulta estraibile in mezzo apolare. Ad esempio nel caso della reazione di epossidazione stereoselettiva indicata in Fig. 3C è stato possibile riciclare il sistema catalitico per tre volte senza osservare significative variazioni né di attività catalitica né di stereoselezione. Effetti simili sono stati osservati in reazioni di idratazione di nitrili ed alchini [9] e nell'idroformilazione di alcheni [10].

Catalisi all'interno di capsule in mezzo organico

Il resorcin[4]arene può essere facilmente preparato in un unico passaggio sintetico per condensazione di quantità equimolari di resorcinolo e aldeidi alifatiche

(Fig. 2B). La reazione fornisce in resa elevata il solo prodotto ciclico tetramerico esclusivamente nella conformazione a cono con tutti i gruppi ossidrilici aromatici rivolti dallo stesso lato del macrociclo mentre le catene apolari che garantiscono la solubilizzazione in mezzo organico risultano tutte disposte sul bordo opposto del cono. La formazione spontanea di una capsula esamerica mediante formazione di 60 legami ad idrogeno tra 6 molecole di resorcinarene disposte come le facce di un cubo ed 8 molecole di acqua venne inizialmente dimostrata allo stato solido nel 1997. Successivamente, la medesima struttura a concentrazioni superiori al micro molare è stata dimostrata in soluzione, evidenziando come la cavità di diametro pari a circa 12 Å e volume pari a 1375 Å³ sia in grado di ospitare 6-8 molecole di solvente quali cloroformio o benzene o molecole cationiche stabilizzate all'interno della capsula particolarmente ricca di densità elettronica derivante dalle superfici aromatiche.

Tale sistema supramolecolare è stato sfruttato come nanoreattore in cui incapsulare catalizzatori organometallici osservando, ad esempio, la modulazione reversibile dell'attività catalitica. A titolo di esempio infatti è stato possibile impiegare la capsula per legare reversibilmente un noto fotocatalizzatore quale il [Ru(bpy)₃]²⁺ che in presenza di ossigeno molecolare ed irraggiamento visibile porta alla formazione di ossigeno di singoletto in grado di promuovere l'ossidazione di tioeteri ai corrispondenti solfossidi. Mediante successive aggiunte di capsula e di *guest* competitivo tetra-alchilammonio in grado di scalzare il complesso metallico dall'interno della cavità della capsula, è stato possibile modulare in maniera ON/OFF l'attività catalitica semplicemente variando la sfera di solvatazione del complesso mantenendo invariate tutte le altre condizioni sperimentali (Fig. 4) [11]. Alternativamente la capsula ha consentito anche modificazioni della selettività di prodotto e di reagente grazie a requisiti sterici impartiti dalla capsula stessa alle interazioni substrato-catalizzatore. Ad esempio, il complesso cationico di Au con legante carbenico mostrato in Fig. 5 è risultato incapsulabile quantitativamente in presenza di un equivalente di capsula. Mentre la reazione del catalizzatore con il 4-fenil-1-butino in presenza di tracce di acqua ha portato come prevedibile alla reazione di idratazione Markovnikov e formazione del corrispondente metichetone, la reazione con il complesso incapsulato ha mostrato, oltre a questo prodotto, la formazione dell'atipica aldeide alifatica in seguito ad addizione *anti*-Markovnikov oltre ad un prodotto di ciclizzazione intramolecolare 1,2-diidronaftalene [12]. Allo stesso modo, il medesimo complesso ha permesso di selezionare alchini alifatici ciclici rispetto agli aciclici ed alchini aromatici rigidi più corti rispetto ad analoghi più lunghi sulla base di requisiti di co-incapsulamento dei substrati con il catalizzatore all'interno della capsula [13].

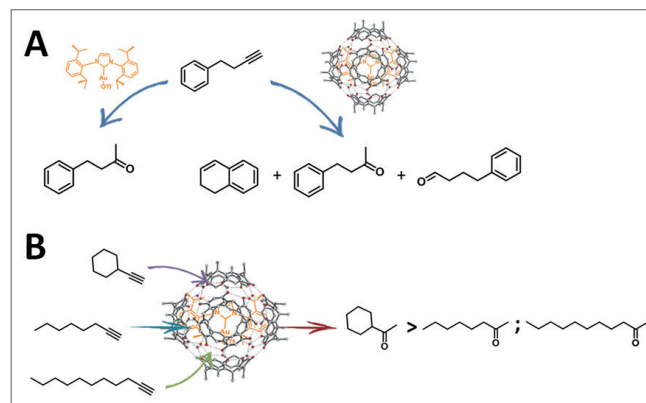


Fig. 5 - L'incapsulamento di un complesso organometallico di oro consente di modificare drasticamente A) la selettività di prodotto e B) di reagente per reazioni di idratazione di alchini terminali

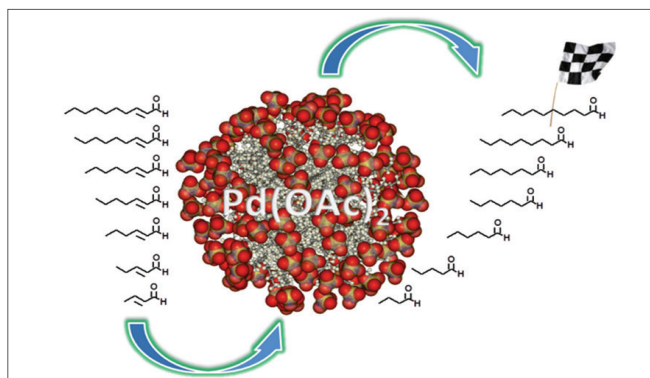


Fig. 6 - Esempio di selettività di substrato indotta da micelle in grado di stabilizzare nanoparticelle di palladio e selezionare substrati più lunghi ed idrofobici rispetto ad analoghi più corti ed idrofilici con differenze di reattività pari ad alcune centinaia di volte

Esempi di selettività di substrato all'interno di sistemi micellari o capsule auto-assemblate

La specifica solvatazione fornita da sistemi micellari in acqua o dalla capsula di resorcin[4]arene in mezzo organico consente di implementare dei fenomeni di riconoscimento che sono raramente riscontrabili nei tradizionali catalizzatori omogenei e che permettono la selezione dei reagenti sulla base delle loro proprietà, quali polarità e dimensione. Questi aspetti rappresentano un semplice esempio di mimesi della selettività di substrato che, in catalisi, è una delle specificità degli enzimi.

Ad esempio, in seguito ad un accurato screening di condizioni sperimentali è stato possibile mettere a punto dei sistemi catalitici in acqua in presenza di sodio dodecilsolfonato in grado di stabilizzare nanoparticelle di palladio ottenute per semplice dissoluzione di palladio acetato e successivo trattamento con idrogeno in flusso, le quali hanno mostrato ottime proprietà in reazioni di idrogenazione chemoselettiva di aldeidi α,β -insature alle corrispondenti aldeidi sature. In particolare, in esperimenti competitivi, si è osservato come la reazione di idrogenazione di una miscela di sette aldeidi insature da crotonaldeide fino a *trans*-decen-2-ale porti in mezzo organico ad un aumento di velocità maggiore di tre volte per il substrato più corto rispetto al più lungo, mentre nel mezzo micellare, basato sull'impiego del sodio dodecilsolfonato in acqua, la reattività di substrato si inverte a favore del substrato lungo, che reagisce trecento volte più velocemente del substrato corto (Fig. 6) [14].

Alternativamente, utilizzando la capsula esamerica di resorcin[4]arene è stato possibile selezionare substrati corti rispetto a substrati più lunghi sfruttando lo spazio ridotto disponibile all'interno della capsula in reazioni di sintesi di ammidi mediante da tipici agenti condensanti quali le carbodiimmidi. In particolare l'agente condensante 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimide (EDC) in forma cationica risulta incapsulato quantitativamente all'interno della capsula esamerica. Lo spazio residuo presente all'interno della capsula permette la selezione di coppie di reagenti ammina ed acido di dimensioni minori (Fig. 7). Infatti, la reazione tra butilammina ed ottilammina con acido esanoico e dodecanoico con EDC liberi in soluzione mostra rese simili nell'intervallo 15-28% per le quattro possibili ammidi. Al contrario, in presenza della capsula di resorcin[4]arene la reazione favorisce notevolmente l'ammido più corta ottenuta con resa pari al 50% mentre la più lunga con resa pari solo al 4% [15].

Conclusioni

Semplici sistemi supramolecolari autoassemblati operanti sia in solvente acquoso che organico permettono di operare in qualità di nanoreattori, all'interno dei quali condurre reazioni di catalisi omogenea sfruttando le interazioni supra-

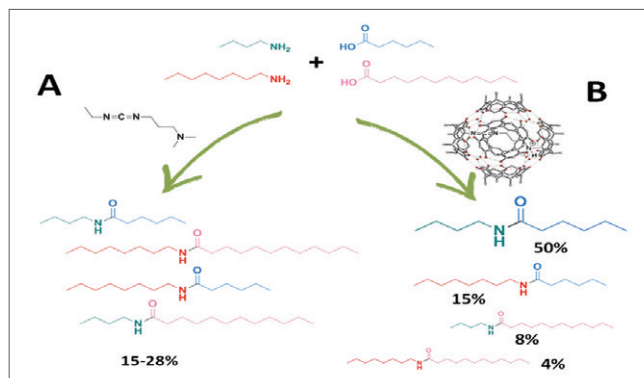


Fig. 7 - Per la reazione di condensazione tra due ammine e due acidi mediata dall'EDC si osserva come A) in assenza del nano-reattore le quattro possibili ammidi vengono ottenute con rese tra loro paragonabili, B) in presenza della capsula che ospita l'EDC la formazione dell'aldeide ottenuta tra l'acido e l'ammina più piccoli risulta fortemente favorita

molecolari con tali aggregati al fine di migliorare l'attività catalitica e la riciclabilità dei sistemi. Tale approccio, che non richiede sintesi elaborate né procedure di difficile esecuzione, rappresenta un interessante anello di collegamento con la catalisi enzimatica a cui si ispira e con la quale condivide molti aspetti e vantaggi. Esso ha già dimostrato[4], ad esempio nella sintesi di principi attivi di farmaci su una scala multi-kg, di non avere soltanto vantaggi dal punto di vista ambientale, ma anche di prospettiva economica e di produttività, riducendo l'uso di solventi organici e di acqua, impiegando condizioni di reazione più blande, migliorando le rese e la gestione dei processi e riducendo i costi.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C. Adams, *Top. Catal.*, 2009, **52**, 924.
- [2] http://www.nacatsoc.org/edu_catalysis.asp, J. Armor (Ed.), North American Catalysis Society.
- [3] C.J. Hastings *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 6938.
- [4] F. Gallou *et al.*, *Green Chem.*, 2016, **18**, 14.
- [5] a) P.J. Jessop, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1391; b) R.K. Henderson *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 854; b) D. Prat *et al.*, *Green Chem.*, 2014, **16**, 4546; c) H.E. Eastman *et al.*, *Aldrichimica ACTA*, 2015, **48**, 51.
- [6] A. Scarso, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 1227.
- [7] A. Cavarzan *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 7930.
- [8] M. Colladon, A. Scarso, G. Strukul, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 797.
- [9] a) F. Trentin *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 1095; b) A. Cavarzan, A. Scarso, G. Strukul, *Green Chem.*, 2010, **5**, 790.
- [10] M. Gottardo *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 2251.
- [11] G. Bianchini *et al.*, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 12082.
- [12] A. Cavarzan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 2848.
- [13] A. Cavarzan *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2013, **3**, 2898.
- [14] G. La Sorella *et al.*, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 1575.
- [15] S. Giust *et al.*, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 1658.

Supramolecular Nanoreactors in Homogeneous Catalysis

Simple self-assembling systems like the aggregation of surfactants in water or the hydrogen bonding between resorcin[4]arene units leading to a hexameric capsule in organic solvents enable the formation of efficient nanoreactors that can host homogeneous catalysts leading to marked increase in yields, product and substrate selectivity as well as catalyst recycling. Moreover, such systems represents simple enzyme mimics.