

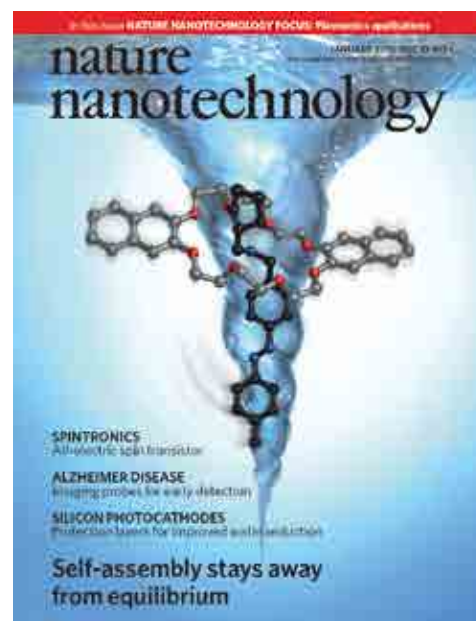


POMPE MOLECOLARI AZIONATE DALLA LUCE

LA REALIZZAZIONE DI **MOTORI MOLECOLARI** ARTIFICIALI IN GRADO DI CONVERTIRE **ENERGIA** IN LAVORO MECCANICO È UNA SFIDA AFFASCINANTE DELLA NANOTECNOLOGIA E NECESSITA DI SISTEMI CHIMICI IN GRADO DI FUNZIONARE LONTANO DALL'EQUILIBRIO. QUESTO ARTICOLO DESCRIVE LA **PROGETTAZIONE** E LA **COSTRUZIONE** DI UN SEMPLICE **SISTEMA SUPRAMOLECOLARE** NEL QUALE L'IRRADIAZIONE LUMINOSA PROMUOVE IL TRANSITO DIREZIONALE DI UN MACROCICLO LUNGO UN ASSE MOLECOLARE NON SIMMETRICO, PONENDO LE BASI PER LO **SVILUPPO** DI **POMPE MOLECOLARI ARTIFICIALI**

Da sempre l'uomo si è impegnato per la costruzione di congegni che facilitino la sua esistenza. Con l'avvento della nanoscienza e della nanotecnologia, che ambiscono a controllare la materia sulla scala dei nanometri, i chimici hanno iniziato a creare dei congegni di dimensioni molecolari che siano capaci di svolgere delle semplici funzioni. In quest'ottica una fonte di ispirazione è il mondo naturale. Infatti, grazie ai progressi della biologia molecolare, sappiamo che negli esseri viventi ci sono delle proteine che replicano il materiale genetico e trasportano sostanze all'interno della cellula o attraverso membrane, attivandosi o disattivandosi in base a stimoli esterni. Altre classi di proteine, opportunamente assemblate in grandi insiemi organizzati come le fibre muscolari, sovrintendono ai movimenti macroscopici degli organismi. Seppur ancora molto lontani dalla complessità e dalle capacità dei sistemi biologici, i chimici hanno intrapreso la costruzione di dispositivi molecolari semplici e hanno iniziato a comprendere i meccanismi alla base del loro funzionamento. Infatti le macchine molecolari non possono essere intese come mere versioni miniaturizzate dei corrispondenti congegni macroscopici, perché molte proprietà intrinseche dei sistemi nanometrici sono radicalmente diverse da quelle degli oggetti con cui abbiamo a che fare nella vita di tutti i giorni. Il settore di ricerca sulle macchine molecolari artificiali, nato nei primi anni Novanta, si è sviluppato rapidamente e oggi ha rag-

giunto un'elevata maturità, come testimoniato dalla pubblicazione di alcune monografie [1] e raccolte [2], numerose *review* [3] e centinaia di articoli scientifici sul tema. Negli ultimi anni l'approccio ingegneristico dei chimici e l'utilizzo di metodologie sempre più raffinate per la sintesi e la caratterizzazione molecolare hanno permesso di ottenere una vasta gamma di congegni nanometrici, fra cui interruttori meccanici, motori molecolari rotatori e lineari, valvole e contenitori molecolari. In questo ambito vengono spesso sfruttati sistemi supramolecolari come i rotassani e specie correlate. I rotassani, nella loro tipologia più semplice, sono specie composte da una molecola filiforme (l'asse) circondata da una molecola macrociclica (l'anello) e funzionalizzata alle estremità con gruppi ingombranti (*stopper*) che impediscono all'anello di sfilarsi. Se il componente filiforme è privo di stopper la struttura assemblata, che prende il nome di pseudorotassano, è in equilibrio con i componenti separati in soluzione. La formazione dello pseudorotassano è resa possibile dalla presenza di interazioni non covalenti fra asse ed anello, che possono essere modulate mediante uno stimolo esterno, così da controllare l'infiammento e lo sfilamento dei componenti molecolari (Fig. 1a). Questi studi hanno gettato le basi del campo di ricerca sulle macchine molecolari [4] e sono fondamentali per lo sviluppo di sistemi più complessi. Oggi il filamento e lo sfilamento di pseudorotassani mediante stimoli esterni sono



processi ben noti, che richiedono semplicemente la modulazione della stabilità termodinamica del complesso rispetto ai componenti separati. Assai meno studiate sono strategie in grado di ottenere il transito unidirezionale dell'anello lungo l'asse, ovvero di indurre l'infiammento e lo sfilamento secondo una specifica direzione (Fig. 1b). Tali strategie richiedono anche un controllo cinetico, oltre che termodinamico, dei processi di infiammento e sfilamento, e sono alla base della costruzione di motori molecolari lineari (Fig. 1c) o rotatori (Fig. 1d) basati su rotassani e catenani. Recentemente il

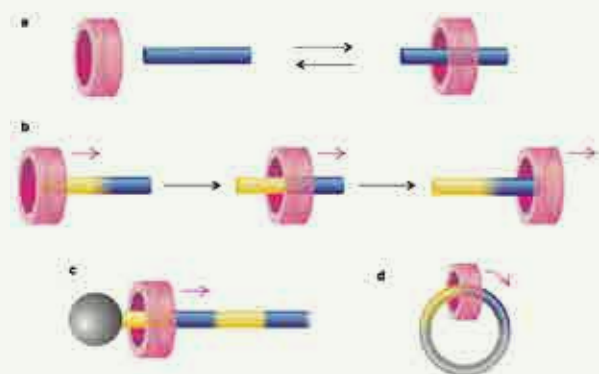


Fig. 1
Rappresentazione schematica dell'infilamento/sfilamento di uno pseudorotassano (a) e del transito unidirezionale di un macrociclo lungo un asse molecolare non simmetrico (b). Inserendo il sistema mostrato nella parte (b) in un rotassano o in un catenano è possibile ottenere un motore lineare (c) o un motore rotatorio (d)

nostro gruppo di ricerca ha sviluppato un semplice sistema nel quale un macrociclo transita unidirezionalmente lungo un asse molecolare in modo ripetitivo usando la luce come unica fonte di energia. Tale sistema, che funziona in modo autonomo (cioè in condizioni sperimentali costanti e senza interventi esterni, finché la sorgente luminosa è accesa) e non genera sottoprodotti, può essere considerato il primo esempio di pompa molecolare artificiale azionata dalla luce [5]. Lo scopo di questo breve articolo è quello di introdurre il concetto di motore molecolare autonomo e di ripercorrere le tappe della ricerca che ha condotto alla realizzazione della pompa molecolare.

Dagli interruttori ai motori molecolari autonomi

La grande maggioranza dei congegni molecolari studiati fino ad oggi rientra nella classe degli interruttori (*switch*). Un sistema mole-

colare o supramolecolare si comporta da interruttore se può esistere in almeno due forme diverse, ciascuna caratterizzata da certe proprietà chimiche e fisiche, che possono essere convertite l'una nell'altra in modo reversibile in seguito all'applicazione di uno stimolo esterno. In un interruttore la trasformazione che conduce dalla forma 1 alla forma 2 avviene secondo un percorso esattamente inverso rispetto a quello della trasformazione da 2 a 1 (Fig. 2a). Questa caratteristica ha un'implicazione fisica molto importante, ovvero non è possibile sfruttare la commutazione ciclica fra gli stati di un interruttore molecolare per compiere ripetutamente lavoro su un sistema, così da allontanarlo - ciclo dopo ciclo - dal suo stato di equilibrio.

Per capire il significato di questa affermazione può essere d'aiuto un esempio della vita di tutti i giorni. Si immagini una persona che voglia usare una fune ed una carrucola per

sollevare un peso, scambiando ciclicamente la posizione relativa delle mani rispetto alla corda fra lo stato 1 (mano sinistra avanti, destra indietro) e lo stato 2 (destra avanti, sinistra indietro). Il funzionamento dell'interruttore si può paragonare alla situazione in cui la persona ha una mano incollata alla fune: indipendentemente dalla forza esercitata, essa non riuscirà ad alzare il peso perché scambiando la posizione delle mani non farà altro che abbassare il carico appena sollevato. Per raggiungere lo scopo l'operatore deve tirare la fune con una mano e togliere l'altra per riposizionarla più avanti, alternando le mani in modo da non cancellare il lavoro fatto in precedenza. Ciò significa che la conversione fra gli stati 1 e 2, corrispondenti alle posizioni relative delle mani sulla fune, deve avvenire secondo percorsi non equivalenti. Allo stesso modo in un motore molecolare la conversione fra i due stati meccanici deve avvenire attraverso configurazioni diverse (Fig. 2b), cosicché il lavoro effettuato nella prima parte del ciclo non venga annullato nella seconda parte. In base a quanto discusso si capisce che un motore è assai più complesso di un interruttore; non sorprende quindi che gli esempi di interruttori molecolari riportati in letteratura siano molto numerosi, mentre i casi di motori molecolari artificiali sono assai rari. La costruzione di motori molecolari artificiali non è solo un obiettivo di grande interesse scientifico, ma costituisce una delle sfide più avvincenti per la nanotecnologia. Anche i motori molecolari, come quelli macroscopici, hanno bisogno di una fonte di energia per poter funzionare. Facendo riferimento alla Fig. 2, la trasformazione dallo stato 1 allo stato 2 richiede un input energetico; anche la transizione da 2 a 1 necessita di uno stimolo, da alternare al precedente se il sistema deve funzionare in modo ciclico. Tali trasformazioni possono essere causate da cambiamenti di pH, ottenuti aggiungendo acidi e basi, oppure da reazioni redox, indotte aggiungendo ossidanti e riducenti. In questi casi il funzionamento ciclico implica l'aggiunta continua di reagenti, con la concomitante formazione di prodotti di scarto che possono compromettere l'integrità del dispositivo, a meno che non vengano rimossi, come avviene nei motori molecolari naturali ed anche nei convenzionali motori a scoppio. Una fonte di energia di grande interesse per le molecole, già ampiamente sfruttata per aziona-

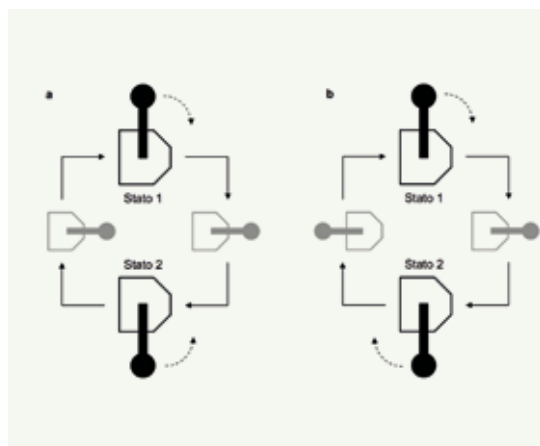


Fig. 2
In un interruttore (a) la conversione fra due stati 1 e 2 avviene attraverso la medesima trasformazione, percorsa in direzioni opposte. In un motore (b) la conversione da 1 a 2 e da 2 a 1 avviene seguendo percorsi diversi

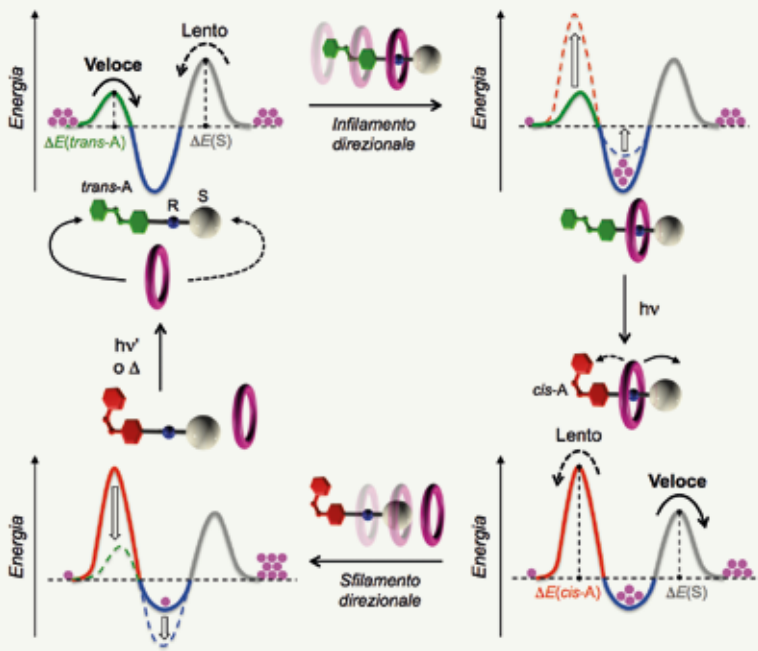


Fig. 3
Strategia per il transito fotoindotto di un macrociclo lungo un asse molecolare non simmetrico. Accanto ad ogni stato è riportata una rappresentazione semplificata dell'andamento dell'energia potenziale in funzione della distanza fra asse e anello. La modulazione periodica del massimo e del minimo di energia potenziale indotta dalla luce consente l'infilamento e lo sfilamento unidirezionale

re interruttori molecolari, è la luce. Ad esempio nei composti fotocromici le trasformazioni fra i due stati possono essere provocate da luce di lunghezze d'onda differenti, oppure una transizione è causata dalla luce, mentre quella inversa avviene in assenza di luce. La luce presenta numerosi vantaggi rispetto ad altri tipi di stimoli nell'ambito dei congegni molecolari. Poiché la luce è un "reagente" che contiene energia, ma è privo di massa, è in grado di trasformare le sostanze in modo pulito, cioè senza generare prodotti di scarto. Spesso, inoltre, i medesimi fotoni possono indurre sia la reazione da 1 a 2, sia il processo inverso. Per queste ragioni una macchina molecolare di questo tipo è di grande pregio perché può operare in maniera autonoma, ovvero in condizioni sperimentali costanti e senza l'intervento di un operatore, finché viene somministrata l'energia luminosa.

Modulazione dei profili di energia potenziale

La ricerca descritta in questo lavoro si è sviluppata con l'intento di ottenere il transito unidirezionale di un macrociclo lungo un

filo molecolare utilizzando un approccio minimalista, ovvero individuando le strutture molecolari più semplici in grado di realizzare un meccanismo basato su requisiti funzionali minimi. La strategia implementata si basa sull'uso di un asse non simmetrico composto di tre unità: un gruppo terminale azobenzenico A sensibile alla luce, uno ione ammonio che funge da sito di riconoscimento R per il macrociclo (un etere corona) e una unità non fotoattiva S. L'azobenzene è stabile nella configurazione *trans*, ma può essere convertito temporaneamente per via fotochimica nell'isomero metastabile *cis*, dotato di proprietà steriche ed elettroniche marcatamente differenti. L'unità S è scelta in modo tale da possedere un ingombro sterico intermedio fra quello dell'unità *trans*-A (lineare) e *cis*-A (piegata). La strategia individuata è rappresentata nella Fig. 3. In soluzione, per via dei legami a idrogeno fra l'anello molecolare e l'unità R situata sul filo, si ha la formazione dello pseudorotassano, che avviene con il passaggio dell'anello sull'unità *trans*-A, in virtù del minore ingom-



Fig. 4
Formule di struttura e rappresentazione schematica dei componenti molecolari esaminati

bro sterico rispetto all'unità S. A questo punto l'irradiazione luminosa converte l'azobenzene nella forma *cis*, causando da un lato la destabilizzazione dello pseudorotassano per l'indebolimento delle interazioni asse-anello (aumento del minimo di energia), dall'altro l'aumento della barriera da superare affinché l'anello possa passare attraverso l'unità *cis*-A, che ora è più alta di quella associata all'attraversamento dell'unità S. In questo modo la luce induce l'uscita dell'anello dal lato dell'unità S, quindi nella stessa direzione seguita nella fase di infilamento. La conversione termica o fotochimica dell'azobenzene *cis* alla forma stabile *trans* chiude il ciclo, rigenerando lo pseudorotassano di partenza. Confermando le attese, mediante misure di NMR e spettrofotometriche/fluorimetriche stazionarie (titolazioni) e risolte nel tempo è stato verificato che in acetonitrile a temperatura ambiente la fotoisomerizzazione *trans-cis* dell'azobenzene comporta una destabilizzazione dello pseudorotassano e il rallentamento della cinetica di infilamento e sfilamento di almeno quattro ordini di grandezza [6]. Come candidato ottimale per il delicato ruolo dell'unità non fotoattiva S è stato individuato il gruppo ciclopentilene. È stato così sintetizzato il filo non simmetrico 1⁺ (Fig. 4) ed è stato studiato il transito fotoindotto dell'etere corona dibenzo[24]corona-8 2 lungo 1⁺ [7]. Le misure cinetiche hanno dimostrato che la fotoisomerizzazione dell'unità A determina la direzione di infilamento

e sfilamento (altezza del massimo), ma l'affinità degli assi *trans* e *cis* nei confronti del macrociclo (profondità del minimo) è risultata identica; ciò significa che l'irradiazione luminosa non provoca l'espulsione del macrociclo dal filo *cis* come sperato. Per questo motivo è stato necessario usare un secondo stimolo (aggiunta di ioni K^+ , in grado di complessare il macrociclo **2**) per indurre l'anello a sfilarsi. Il transito unidirezionale è stato così ottenuto controllando le barriere cinetiche con un segnale luminoso e inducendo l'espulsione dell'anello dal filo con uno stimolo di tipo chimico.

Funzionamento autonomo sotto l'azione della luce

Sulla base di questi risultati si è cercato di migliorare ulteriormente il sistema con l'obiettivo di ottenere il transito con il solo input luminoso. A questo scopo le unità benzeniche nel macrociclo **2** sono state sostituite con unità naftaleniche (anello **3**, Fig. 4). Queste ultime, essendo fluorescenti, hanno permesso di utilizzare la spettroscopia di lumi-

diversa capacità dell'azobenzene *trans* e *cis* di dare interazioni di stacking π - π con le unità naftaleniche. Infine, allo scopo di rafforzare le interazioni fra l'asse e l'anello, si è utilizzato come solvente il diclorometano al posto dell'acetonitrile. Come auspicato, la costante di associazione del macrociclo con il filo *trans* è risultata circa quattro volte più grande di quella con il filo *cis*. Al contempo viene mantenuto il corretto ordine delle barriere relative al passaggio del macrociclo sulle unità *trans*-A, S e *cis*-A, in accordo con il fatto che i macrocicli **2** e **3** hanno cavità di dimensioni identiche.

Nel sistema di ultima generazione, dunque, la fotoisomerizzazione controlla sia l'altezza delle barriere cinetiche, sia la stabilità degli pseudorotassani, come prescritto dalla strategia discussa nella Fig. 3 [5]. I processi che descrivono il comportamento del sistema sono rappresentati nella Fig. 5, dalla quale si può notare la correlazione fra gli equilibri chimici di infilamento/sfilamento (processi orizzontali) e le reazioni di fotoisomerizzazione (processi verticali). Le misure effettua-

probabilità di percorrere il ciclo nei due sensi è identica, a meno che non venga introdotta energia nel sistema, come avviene in questo caso attraverso la luce. La somministrazione di energia, tuttavia, non è una condizione sufficiente per portare il sistema fuori dall'equilibrio.

Nelle prossime righe cercheremo di spiegare in modo intuitivo come questo sistema può funzionare in modo autonomo e come riesce a utilizzare (o meglio, dissipare) l'energia luminosa per raggiungere uno stato di non equilibrio. A tale proposito è importante ricordare che in un processo di fotoisomerizzazione come quello dell'azobenzene, una volta raggiunto lo stato stazionario sotto irradiazione luminosa (stato fotostazionario), il rapporto fra le quantità dei due isomeri è costante. La composizione del sistema allo stato fotostazionario si può esprimere con il rapporto fra le concentrazioni dei due isomeri ($K_{2,h\nu}$ e $K_{4,h\nu}$ in Fig. 5), che rappresenta una quantità matematicamente equivalente alla costante di equilibrio, ma con un significato fisico diverso poiché non è riferita ad uno stato di equilibrio termodinamico.

Osservando il ciclo di reazioni in Fig. 5 si nota che per andare dallo stato in cui anello e filo *trans* sono separati a quello in cui anello e filo *cis* sono associati esistono due percorsi alternativi, che corrispondono uno al semiciclo orario (formazione del complesso *trans* e conversione alla forma *cis*), l'altro al semiciclo antiorario (conversione del filo da *trans* a *cis* e formazione dello pseudorotassano). In un ciclo di reazioni all'equilibrio termico la stabilità relativa dello stato iniziale rispetto a quello finale è data dal prodotto delle costanti di stabilità delle reazioni che collegano i due stati e deve essere indipendente dal percorso seguito. Tale condizione, riferita al ciclo considerato, è espressa dalla relazione:

$$K_1 K_{2,h\nu} = K_{4,h\nu} K_3 \tag{1}$$

Le misure effettuate dimostrano che, sotto irradiazione a $\lambda > 400$ nm, $K_{2,h\nu} = K_{4,h\nu}$; tuttavia, poiché $K_1 > K_3$, l'equazione (1) non può essere rispettata e il complesso *cis* appare più stabile quando viene generato attraverso il semiciclo orario. Di conseguenza sotto irradiazione continua il sistema non può raggiungere uno stato di equilibrio, ma si pone in uno stato stazionario (cioè con concentrazioni costanti) nel quale il ciclo in Fig. 5

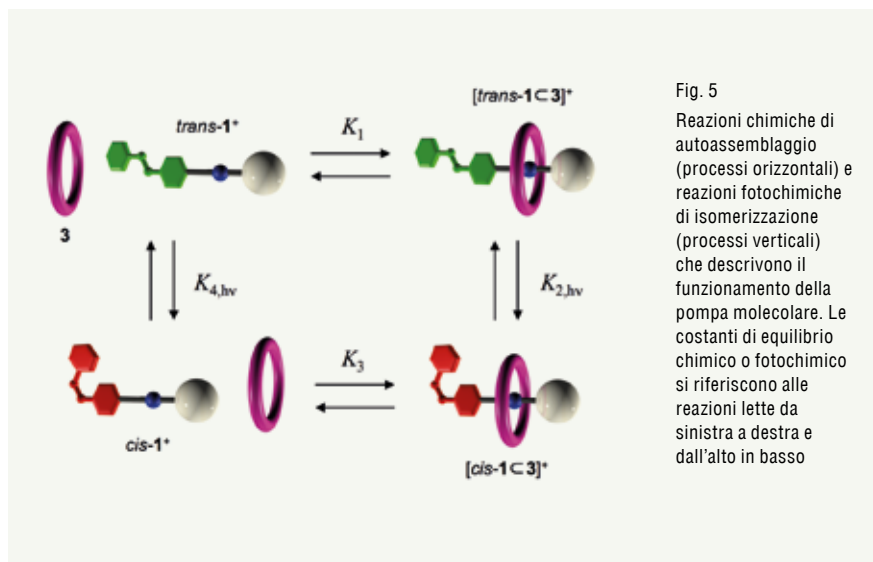


Fig. 5 Reazioni chimiche di autoassemblaggio (processi orizzontali) e reazioni fotochimiche di isomerizzazione (processi verticali) che descrivono il funzionamento della pompa molecolare. Le costanti di equilibrio chimico o fotochimico si riferiscono alle reazioni lette da sinistra a destra e dall'alto in basso

nescenza, più sensibile rispetto alle tecniche NMR utilizzate in precedenza, per studiare i processi di infilamento e sfilamento. Con la presenza di unità aromatiche di maggiori dimensioni si è cercato altresì di differenziare l'affinità dell'anello **3** nei confronti delle due forme isomeriche del filo **1***, sfruttando la

te hanno dimostrato che sotto irradiazione luminosa continua il ciclo di reazioni in Fig. 5 viene percorso con maggiore probabilità in senso orario piuttosto che in senso antiorario. Come è noto, il principio della reversibilità microscopica stabilisce che in un qualunque percorso chiuso di reazioni chimiche la



viene percorso preferenzialmente in senso orario. In ultima analisi, sulla base di quanto discusso nelle Fig. 3 e 5, l'azione dei fotoni promuove il transito unidirezionale, ripetitivo ed autonomo del macrociclo **3** lungo il filo **1**⁺, realizzando di fatto il primo esempio di pompa molecolare artificiale azionata dalla luce [8].

Come già evidenziato, ciò che rompe la simmetria e rende possibile il funzionamento autonomo è la diversa stabilità dei complessi nelle due forme isomeriche ($K_1 > K_3$). Misure approfondite hanno anche dimostrato che, per certe lunghezze d'onda d'irradiazione, l'efficienza della fotoreazione è influenzata dalla complessazione; in altre parole la fotoreattività dell'azobenzene cambia a seconda che il filo sia circondato dall'anello o meno. Irradiando a 287 o 365 nm si è trovato che la conversione alla forma *cis* è più efficiente quando il filo è complessato ($K_{2,h\nu} > K_{4,h\nu}$), enfatizzando ulteriormente l'unidirezionalità del ciclo. Tali risultati hanno implicazioni molto interessanti dal punto di vista meccanicistico che, però, non possono essere illustrate in questa sede per motivi di spazio [5].

Dall'analisi dei parametri cinetici e termodinamici misurati per i processi rappresentati in Fig. 5 si può ricavare il lavoro massimo teorico che la pompa è in grado di compiere: esso è pari a 3,0 kcal mol⁻¹, corrispondente a circa un quarto dell'energia fornita dall'idrolisi dell'ATP utilizzata dai motori molecolari naturali. Si può anche calcolare che nelle condizioni sperimentali impiegate il sistema consuma mediamente 430 fotoni di lunghezza d'onda di 365 nm per completare un ciclo, da cui si ricava un'efficienza limite di conversione dell'energia di 9×10^{-5} . Nonostante l'efficienza così bassa, questo studio dimostra in modo chiaro che la sinergia fra reazioni fotochimiche e processi di auto-assemblaggio può portare a metodi innovativi per convertire l'energia solare in energia chimica.

Conclusioni e prospettive

Gli sviluppi più recenti nel settore delle macchine molecolari rivelano l'importanza di individuare sistemi molecolari e supramolecolari capaci di operare in modo controllato lontano dall'equilibrio chimico. Lo sviluppo di una pompa molecolare artificiale azionata dalla luce seguendo un approccio minimalista ha raggiunto questo obiettivo, consentendo lo studio e la comprensione approfondita di

alcuni principi fondamentali alla base del funzionamento dei motori molecolari.

La semplicità strutturale e l'accessibilità sintetica dei componenti utilizzati sono certamente elementi utili per favorire lo sviluppo di queste ricerche e le loro eventuali applicazioni. Il sistema descritto, tuttavia, presenta alcuni limiti importanti; ad esempio la simmetria del macrociclo utilizzato rende impossibile stabilire qual è il lato della cavità interessato dall'ingresso del filo. Inoltre il congegno allo stato attuale non compie lavoro, limitandosi a dissipare l'energia luminosa in calore. La sfida principale che attende questa ricerca è quella di rendere il sistema capace di utilizzare i movimenti molecolari per creare gradienti di concentrazione o per trasportare specie chimiche lungo direzioni precise e su distanze rilevanti rispetto ai tipici cammini diffusivi in soluzione.

Ringraziamenti

Queste ricerche sono state finanziate dal MIUR (progetto PRIN InfoChem) e dall'Università di Bologna (fondo di investimento per la ricerca di base, progetto SLaMM).

BIBLIOGRAFIA

- [1] V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular Devices and Machines - Concepts and Perspectives for the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [2] *Top. Curr. Chem.*, 2014, **354**, 1-342, volume dedicato a macchine e motori molecolari.
- [3] E.R. Kay *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 72.
- [4] R. Ballardini *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 1301.
- [5] G. Ragazzon *et al.*, *Nature Nanotech.*, 2015, **10**, 70.
- [6] M. Baroncini *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 11580.
- [7] M. Baroncini *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 4223.
- [8] E. Sevick, *Nature Nanotech.*, 2015, **10**, 18.

Light-Powered Molecular Pumps

The realization of artificial molecular motors capable of converting energy into mechanical work is a fascinating challenge of nanotechnology and requires reactive systems that can operate away from chemical equilibrium. This article describes the design and construction of a simple supramolecular ensemble in which light irradiation causes the directional transit of a macrocycle along a non-symmetric molecular axle, thus forming the basis for the development of artificial molecular pumps.

GIULIO RAGAZZON, MASSIMO BARONCINI,
SERENA SILVI, MARGHERITA VENTURI,
ALBERTO CREDI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA "G. CIAMICIAN"
E CENTRO INTERUNIVERSITARIO
PER LA CONVERSIONE CHIMICA
DELL'ENERGIA SOLARE
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

ALBERTO.CREDI@UNIBO.IT