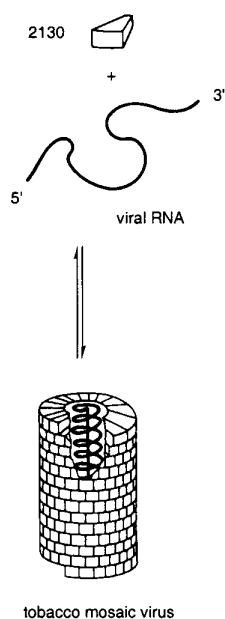


Auto-assemblaggio (self-assembly)

Finora abbiamo visto come interazioni non-covalenti possano venire impiegate in recettori per cationi, anioni, coppie ioniche e specie neutre. In questo capitolo invece la distinzione fra host e guest diventerà meno netta in quanto esamineremo esempi di assemblaggio di componenti molecolari (building block) per generare nuove strutture supramolecolari. Mescolando in soluzione diversi componenti molecolari opportunamente progettati, le forze intermolecolari che esistono fra di essi ne controllano l'orientazione, portando all'assemblaggio (quasi sempre reversibile) di una specifica supramolecola.



Questo approccio è detto anche di tipo **biomimetico** in quanto segue gli stessi principi usati frequentemente dalla natura per creare specie molecolari complesse. Nei sistemi biologici vi sono molti esempi di auto-assemblaggio, basti pensare alla formazione spontanea e reversibile della doppia elica del DNA a partire da due filamenti complementari di acido desossiribonucleico. Altri esempi si trovano nella formazione di membrane cellulari, di enzimi multi-componente e di virus; in questo modo la natura sfrutta un numero limitato di interazioni fra molecole spesso semplici per produrre strutture molto complesse. Un esempio eclatante è quello del virus del mosaico del tabacco; questo virus è formato da 2130 subunità di una proteina e da un filamento di RNA. Le proteine si auto-assemblano intorno al filamento di RNA tramite interazioni non covalenti per formare la superstruttura del virus (figura).

L'auto-assemblaggio apre la strada verso nuove strutture molecolari che sarebbero inaccessibili, o accessibili solo in rese molto basse, tramite le tecniche tradizionali di formazione e rottura di legami covalenti. I nuovi "edifici molecolari" vengono generati combinando sub-unità

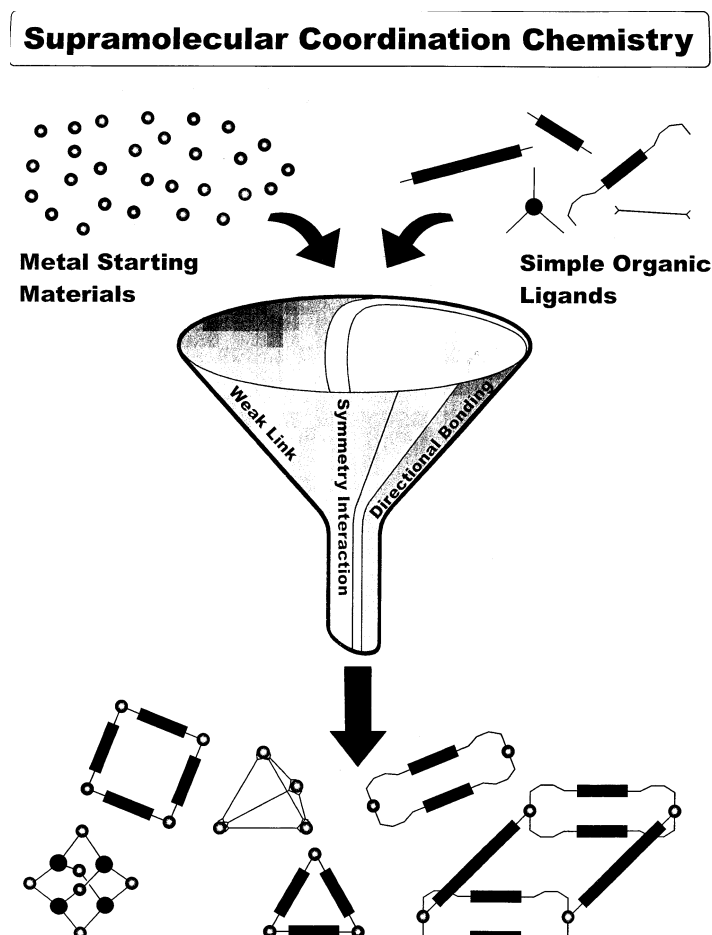
propriamente progettate; esse possono essere anche molto semplici, e tuttavia possono generare in seguito all'assemblaggio architetture molto complesse. Queste supramolecole auto-assemblate possono avere molte potenziali applicazioni, che vanno dallo "storage" di informazioni (computer molecolari) al drug delivery.

La tecnica di auto-assemblaggio sfrutta tutto l'insieme di interazioni chimiche non covalenti già ampiamente esaminate, quali forze di van der Waals, interazioni π - π , legami a idrogeno e, non ultimi, legami di coordinazione. Naturalmente, dato il tipo di approccio sintetico, saranno preferite quelle interazioni che sono fortemente direzionali, come i legami a idrogeno e quelli di coordinazione (che sono anche notevolmente più forti).

In linea di principio, questo approccio sintetico presenta una serie di vantaggi rispetto alla classica sintesi covalente la quale, a fronte di un notevole impegno in termini di sintesi e purificazione dei prodotti, ha spesso selettività non elevate e quindi basse rese. L'auto-assemblaggio è un processo **altamente convergente** e quindi richiede un numero di passaggi decisamente inferiore rispetto alla corrispondente sintesi covalente; in questo caso lo sforzo sintetico è limitato alla costruzione di building block relativamente piccoli. Inoltre, dal momento che le interazioni non-covalenti avvengono di solito molto rapidamente, la formazione del prodotto finale è **veloce**. Infine, se il processo di autoassemblaggio è reversibile (solitamente le interazioni non-covalenti sono labili), e se la supramolecola desiderata è anche il prodotto termodinamico della reazione, il processo può essere in linea di principio "**defect free**" in quanto eventuali sottoprodotti derivanti da un auto-assemblaggio errato si convertono spontaneamente, tramite l'equilibrio veloce, nel prodotto termodinamico (si dice anche che la sintesi è di tipo *self-healing*). In definitiva, il metodo dell'auto-assemblaggio consente un processo di formazione della supramolecola solitamente più selettivo (se il design dei building blocks è corretto) con rese più elevate e procedure di purificazione più semplici.

Per contro, le supramolecole sono spesso meno stabili, sia dal punto di vista termodinamico che cinetico, rispetto ad “edifici molecolari” covalenti. Tipicamente, anche se stabili dal punto di vista termodinamico perché comprendenti interazioni multiple, le supramolecole sono in equilibrio dinamico con i componenti.

Auto-assemblaggio e legami di coordinazione






























Si può affermare che nell'ultimo decennio la strategia di sintesi che prevede l'utilizzo dei metalli di transizione e dei legami di coordinazione nella formazione degli addotti supramolecolari tramite auto-assemblaggio ha acquistato sempre maggior rilevanza ed è emersa come una alternativa concreta alla formazione di aggregati tramite legami a idrogeno, derivante dalle macromolecole naturali. In linea di principio questo approccio sintetico, oltre ai numerosi vantaggi dell'auto-assemblaggio rispetto all'approccio covalente classico già esposti sopra, ne presenta altri:

- un vantaggio di tipo **topologico** (o geometrico), in quanto i composti di coordinazione permettono l'introduzione nel sistema di angoli di legame difficilmente ottenibili nella chimica organica classica, in particolare angoli a 90° . A seconda della natura del metallo e del suo intorno coordinativo è possibile scegliere non solo la geometria del complesso (e.g. lineare, planare quadrato, tetraedrico, ottaedrico,..) ma anche il numero e la geometria dei siti labili da impegnare nella costruzione della supramolecola;
- nell'ambito delle interazioni non covalenti, i legami di coordinazione sono decisamente i più forti; la **forza di legame** può variare in un intervallo compreso fra 15 e 30 kcal/mol (cioè intermedio fra i forti legami covalenti dei classici macrocicli e le interazioni deboli tipiche dei sistemi biologici). Addotti supramolecolari ottenuti in questo modo saranno quindi, in generale, sufficientemente stabili da poter essere isolati e trattati come una qualsiasi molecola discreta.

- Inoltre, a seconda della natura del metallo e del suo stato di ossidazione, è possibile scegliere tra **legami inerti e labili** (e.g. Pd(II) labile vs. Pt(II) inerte) o passare da una situazione all'altra variando lo stato di ossidazione del metallo (e.g. Co(II) labile vs. Co(III) inerte);
- il centro metallico può introdurre nel sistema supramolecolare **proprietà redox e/o fotochimiche**;
- il composto di coordinazione può introdurre elementi di **chiralità** nella supramolecola: ad esempio, il centro metallico stesso può essere chirale, oppure i leganti non coinvolti nella costruzione della supramolecola possono possedere centri chirali.

I metalli di transizione, date le loro caratteristiche elettroniche, possono evidentemente venire considerati come sub-unità accettrici, cioè venire considerati dei **building block acidi** (intesi come acidi di Lewis). Essi possono venire connessi tramite opportuni **building block basici** (intesi come basi di Lewis), contenenti cioè atomi donatori periferici (ad esempio leganti azotati eterociclici o leganti aromatici sostituiti con ciano gruppi), per formare la struttura supramolecolare. Entrambi i tipi di building block devono possedere geometrie specifiche, cioè essere sufficientemente rigidi, ed essere multidentati o, almeno, bidentati (cioè non devono essere building block *terminali*, ossia con un solo sito di legame).

Da un punto di vista puramente geometrico i building block, sia acidi che basici, possono venire classificati in base al numero di siti di coordinazione ed alla loro geometria relativa; questo è illustrato schematicamente in figura, dove i building block acidi sono indicati in rosso e quelli basici in blu; gli esempi ivi riportati riguardano solamente la costruzione di sistemi supramolecolari discreti e chiusi, cioè poligonali (2D) o poliedrici (3D).

Building Blocks		 60°	 90°	 109.5°	 120°	 90°
						
 60°						
 90°						
 109.5°						
 120°						
 90°						

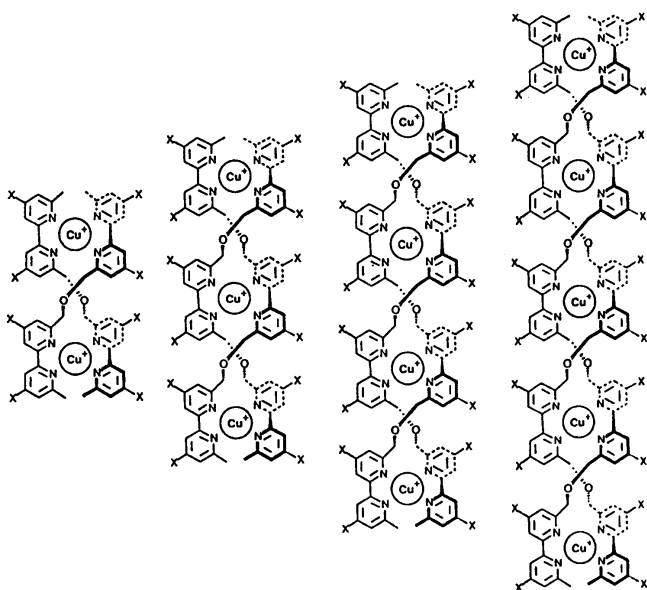
Così un building block lineare possiederà siti reattivi a 180°, mentre unità angolari avranno siti disposti ad angoli minori di 180°. Quando building block acidi e basici di questo tipo vengono combinati, la struttura della specie risultante dipenderà soltanto dalla simmetria e dal numero di siti di legame di ogni sub-unità. Questo modello è stato inizialmente definito *molecular library* da Stang e in seguito venne ridefinito *directional-bonding approach* da Mirking and Holliday. Così ad

esempio l'assemblaggio di un triangolo molecolare equilatero richiede la combinazione di tre building block lineari e di tre angolari con angoli di 60° . Un quadrato molecolare può essere ottenuto in diversi modi, o combinando quattro unità lineari con quattro unità angolari a 90° (quadrati 4+4), oppure combinando due diverse unità angolari a 90° (quadrati 2+2). La costruzione di sistemi poliedrici (3D) è ovviamente più complessa, in quanto richiede l'auto-assemblaggio di un numero molto maggiore di unità e, inoltre, di solito almeno uno dei building block deve possedere almeno tre siti di coordinazione non coplanari: ad esempio per la costruzione di un cubo sono necessarie 12 unità lineari ed 8 unità tridentate con angoli di 90° . Da notare tuttavia che, come vedremo in seguito, strutture tridimensionali possono essere ottenute anche dall'assemblaggio di frammenti planari o relativamente flessibili.

E' importante sottolineare che in questo approccio si assume generalmente che i building block siano rigidi, cioè che gli angoli fra i siti di coordinazione nelle unità non cambino sensibilmente in seguito all'auto-assemblaggio; in realtà, tuttavia, distorsioni di alcuni gradi degli angoli di legame possono avvenire, senza tuttavia distorcere significativamente la struttura della supramolecola.

Per quanto riguarda la natura dei building block acidi, si può distinguere il caso in cui, per indurre la formazione di addotti supramolecolari con il principio dell'auto-assemblaggio, vengano impiegati "ioni nudi" oppure ioni parzialmente protetti, cioè composti di coordinazione o organometallici. I due casi verranno di seguito trattati separatamente.

Autoassemblaggio di sistemi supramolecolari tramite "ioni nudi"

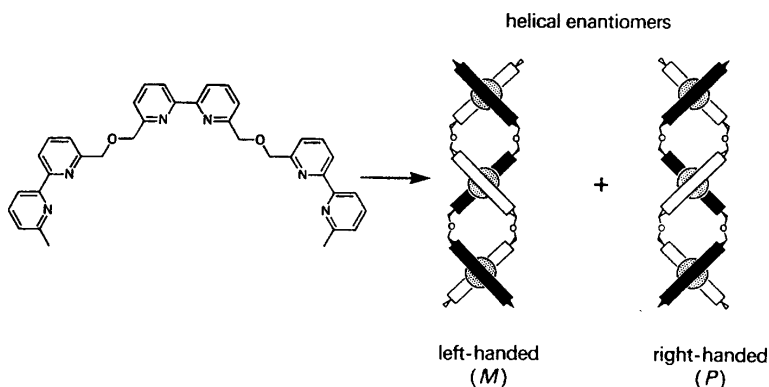


Esistono numerosi esempi in cui sono stati impiegati "ioni nudi" per dare addotti supramolecolari di varia natura. In questi casi nella scelta del metallo prevalgono solitamente considerazioni puramente geometriche; gli ioni più utilizzati sono Cu(I) (tetraedrico), Fe(II), Co(II), Ni(II) (ottaedrici), Pd(II) (planare quadrato).

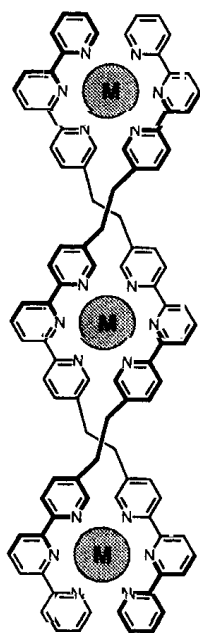
Uno degli esempi più spettacolari riguarda la formazione degli **elicati** (*helicates*). In generale, dalla combinazione di ioni tetraedrici come Cu(I) con leganti "a filamento" contenenti due o più gruppi 2,2'-bipiridinici collegati fra loro nelle posizioni 6,6' si ottengono addotti definiti **doppi-elicati** (*double helicates*), di cui sono noti esempi che contengono fino a cinque siti

metallici (figura); i doppi-elicati sono strutture chirali e si formano come miscele racemiche di eliche destrorse e sinistrorse dai filamenti oligo-bipy achirali. Queste geometrie particolari derivano dalla coordinazione tetraedrica imposta dal metallo e dal design del legante; in altre parole, per usare la chiave di lettura di Lehn, la formazione degli elicati deriva dalla "lettura tetraedrica dell'informazione molecolare contenuta nei filamenti bi-piridinici".

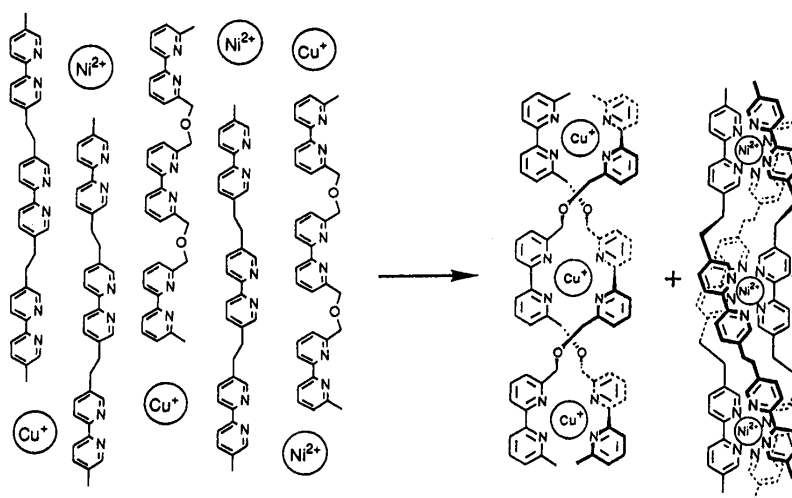
Quando il filamento contenga due o più unità terpiridiniche (che quindi coordinano tre siti sul



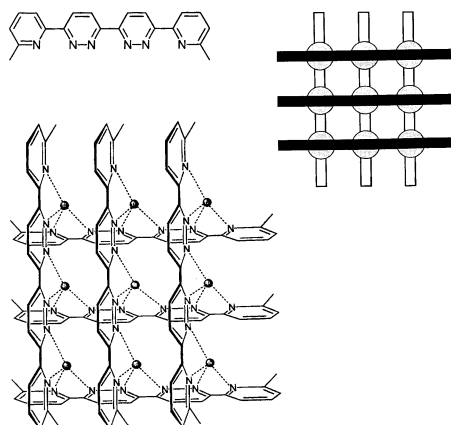
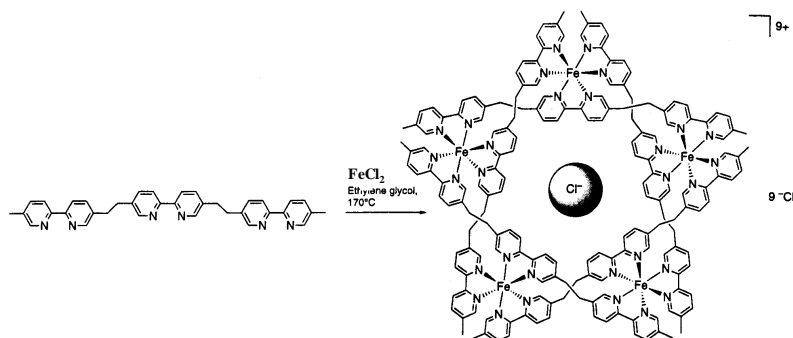
metallo), per ottenere i doppi-elicati bisogna utilizzare ioni metallici ottaedrici (figura).



Filamenti oligo-bipiridinici in cui le unità 2,2'-bipy sono connesse fra di loro nelle posizioni 6,6' non sono adatti, per motivi sterici, a coordinarsi a ioni metallici ottaedrici (e.g. Ni^{2+}) per formare gli attesi tripli-elicati. Per ottenere i **tripli-elicati** (*triple-helicates*) il design del legante deve essere modificato e le unità 2,2'-bipy vanno connesse nelle posizioni 5,5'. In questo modo si ottiene il riconoscimento selettivo degli ioni in base alla loro geometria (**selective-recognition**): in una miscela di quattro componenti (ioni Cu^+ , ioni Ni^{2+} , filamenti oligo-bipy 6,6' e filamenti oligo-bipy 5,5'), una volta raggiunto l'equilibrio, i filamenti oligo-bipy 6,6' riconoscono gli ioni Cu^+ formando doppi-elicati, mentre i filamenti oligo-bipy 5,5' riconoscono selettivamente gli ioni Ni^{2+} formando tripli elicati (figura).



Il gruppo di Lehn ha descritto anche **elicati ciclici**; ad esempio l'auto-assemblaggio di un legante tipo tris-(2,2'-bipiridile) con FeCl_2 (in glicole etilenico a 170°C) produce un addotto pentanucleare, definito un triplo-elicato ciclico (figura), il quale, come dimostrato dall'analisi ai raggi X, incorpora nella cavità centrale uno ione Cl^- che funge presumibilmente da templante. Infatti, quando lo stesso legante venga trattato con FeSO_4 o $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$

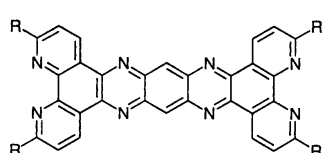
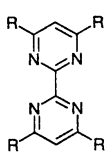
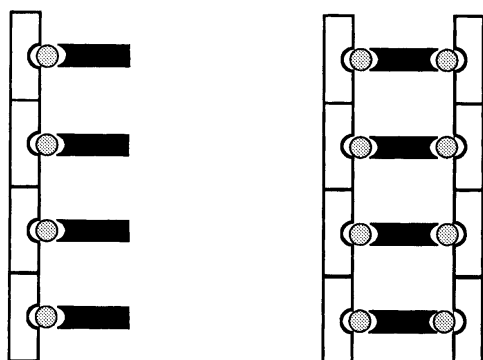
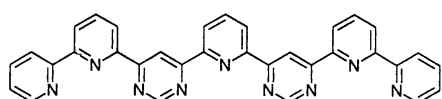
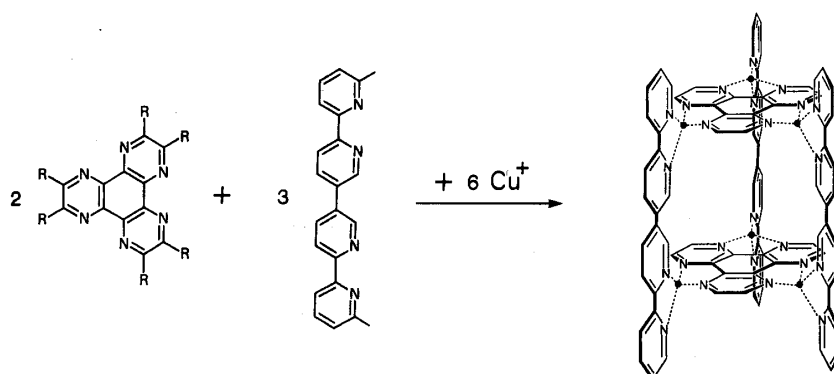


si ottiene un triplo-elicato ciclico esanucleare. Quando poi nel legante si sostituisce il ponte $-(\text{CH}_2)_2-$ con il più flessibile CH_2OCH_2- , la struttura risultante è ancora diversa: indipendentemente dal tipo di sale di $\text{Fe}(\text{II})$ utilizzato ed operando nelle stesse condizioni di reazione degli esempi precedenti si ottiene in questo caso selettivamente un addotto ciclico tetranucleare. Questo esempio dimostra come l'assemblaggio di una particolare struttura supramolecolare possa dipendere da caratteristiche specifiche del legante, come le dimensioni e la flessibilità, e anche da effetti templanti

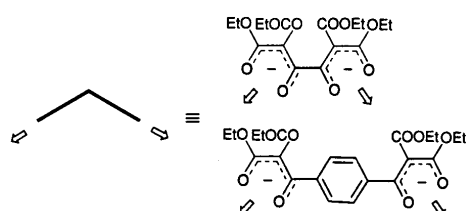
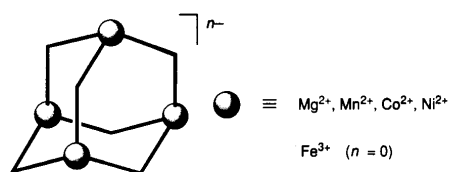
quali l'interazione con il contro-ione.

Con leganti poli-bipiridinici opportuni, cioè dei “nastri” che presentino una conformazione cis-costretta dei siti di legame, è poi possibile realizzare **griglie molecolari** (molecular grids), quale ad esempio quella mostrata in figura (pagina prima), dove sei unità del legante lineare coordinano nove ioni tetraedrici Ag(I) per dare una griglia 3×3 .

L'auto-assemblaggio degli elicati o delle griglie molecolari comporta l'impiego di un solo tipo di metallo e di legante; tuttavia è possibile estendere questi principi all'auto-assemblaggio di insiemi di componenti più ampi, comprendenti almeno due tipi di leganti e/o ioni metallici per dare strutture ben definite (**multi-component self-**



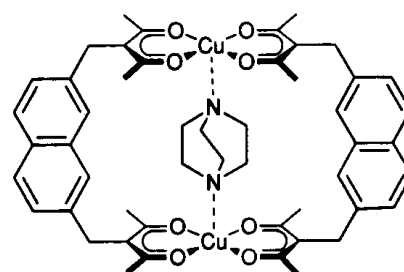
Maverick e Klavetter nel 1984 (figura), ottenuto per mescolamento in soluzione acquosa di $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ con un legante bis(β -diketone). Il macrociclo può essere considerato un esempio di recettore a cascata perché possiede due siti accettori (gli ioni rame) affacciati e



assembly). Ad esempio, due unità di un legante planare con tre siti chelanti e tre unità di un legante ditopico di tipo bis-bipy coordinano sei ioni Cu(I) tetraedrici per dare l'addotto cilindrico descritto da Lehn (figura) e di cui è stata determinata anche la struttura ai raggi X.

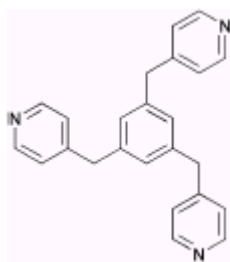
Addotti supramolecolari, denominati **scaffali molecolari** (molecular racks) sono stati ottenuti per combinazione di leganti lineari “a nastro” con leganti planari (tipo fenantrolina) coordinati a ioni di opportuna geometria, e.g. tipo bipiramide trigonale (figura). Se il legante planare è ditopico, si ottengono strutture “doppie” a scala, dette appunto **scale molecolari** (molecular ladders) (figura).

Vi sono poi numerosi esempi anche di strutture supramolecolari bidimensionali poligonali e tridimensionali poliedriche (“**cage compounds**”) ottenute secondo questi principi. Da ricordare in questo ambito il primo esempio di metallamacrociclo ottenuto per auto-assemblaggio e pubblicato da



può fungere da “host” per piccole molecole organiche con siti basici come piridina, pirazina e diaza-bicicloottano (DABCO); particolarmente favorita è l'inclusione di basi di Lewis bifunzionali, come il DABCO che ha una costante di legame per il macrociclo di 220 mol^{-1} .

Il primo esempio significativo di struttura tridimensionale è quello riportato da Saalfranks, di una gabbia adamantanoide tetra nucleare, di stechiometria M_4L_6 , ottenuta per reazione di ioni ottaedrici, come il Fe^{3+} , con leganti anionici tipo dialchil-malonati (figura a sinistra). Ogni ione ottaedrico è trischelato da parte di 3 carbossilati appartenenti a leganti diversi.



Un bell'esempio riportato più recentemente (2002) dal gruppo di Fujita è quello della sfera molecolare, ottenuta per auto-assemblaggio quantitativo di $Pd(NO_3)_2$ (che in soluzione genera ioni Pd^{2+} planari quadrati) con il legante tridentato flessibile descritto in figura. La sfera molecolare, di stechiometria $[Pd_6L_8]^{12+}$ (cioè complessivamente formata da 14 componenti) è stata caratterizzata sia in soluzione (dove quindi è stabile) tramite spettroscopia NMR e spettrometria di massa, che allo stato solido tramite struttura ai raggi X

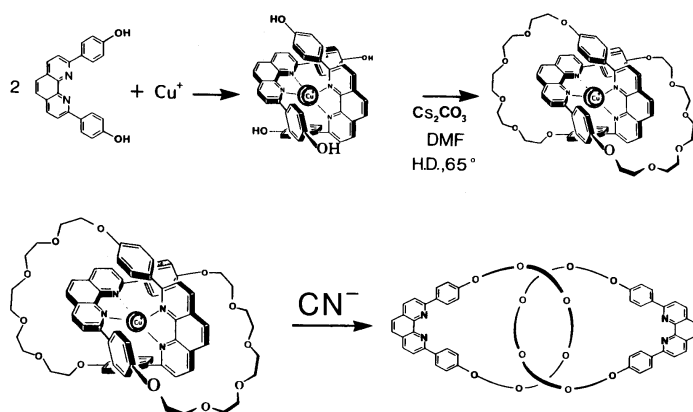
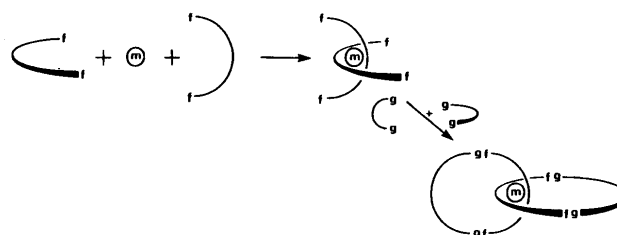
(figura). La sfera cava è altamente simmetrica: i sei ioni Pd^{2+} , ognuno coordinato con geometria planare-quadrata a 4 piridine provenienti da 4 leganti diversi, costituiscono i vertici di un immaginario ottaedro, le cui 8 facce sono "cappate" da altrettanti leganti non-planari.

L'interazione di ioni nudi con opportuni leganti viene ancora sfruttata in un altro modo, e

cioè come un supporto alla sintesi templata di specie covalenti complesse (*inorganic templating and self-assembly*). Lo ione metallico in questo caso funge da template cinetico: posiziona cioè i leganti in modo spaziale opportuno, tale che la successiva reazione fra di loro porti alla costruzione della geometria molecolare desiderata. Questo approccio, utilizzato soprattutto dal gruppo di Sauvage, ha portato alla sintesi di strutture molecolari complesse e dai nomi affascinanti, quali **catenati**, **rotaxani** e **nodi molecolari**, di cui verranno dati qui alcuni esempi. Altri esempi verranno riportati più avanti.

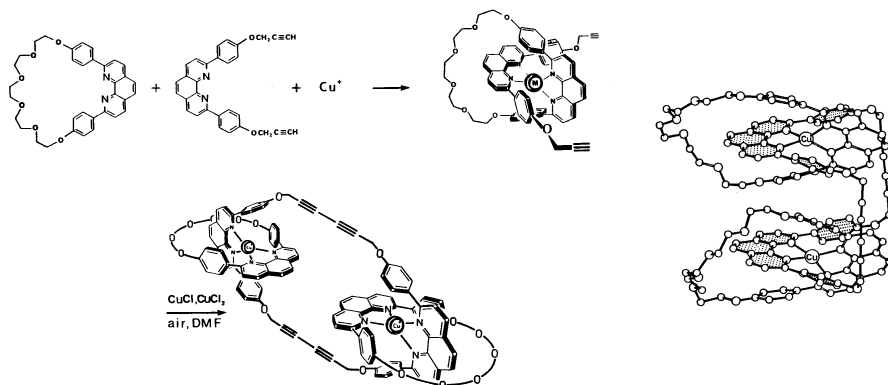
In generale si può dire che la sintesi di addotti in cui due componenti molecolari sono intrecciati ma non uniti fisicamente tramite legami covalenti è una sfida notevole per i chimici supramolecolari. I catenani e i rotaxani illustrano molto bene questa sfida.

Gli **[n]catenani** sono formati da n macrocicli intrecciati; ad esempio un [2]catenano è composto da due macrocicli intrecciati. Una volta che un catenano si è formato, l'unico modo in cui i due anelli possono venire separati consiste nell'aprire uno dei due anelli, rompendo dei legami. Si può considerare il catenano come tenuto insieme da un **legame topologico**.



Una strategia per ottenere 2-catenati sfruttando l'effetto template 3D di uno ione metallico è illustrata schematicamente in figura: due frammenti chelanti si coordinano perpendicolarmente fra di loro allo ione metallico; tramite gruppi funzionali periferici essi vengono poi fatti reagire con altri opportuni frammenti in modo

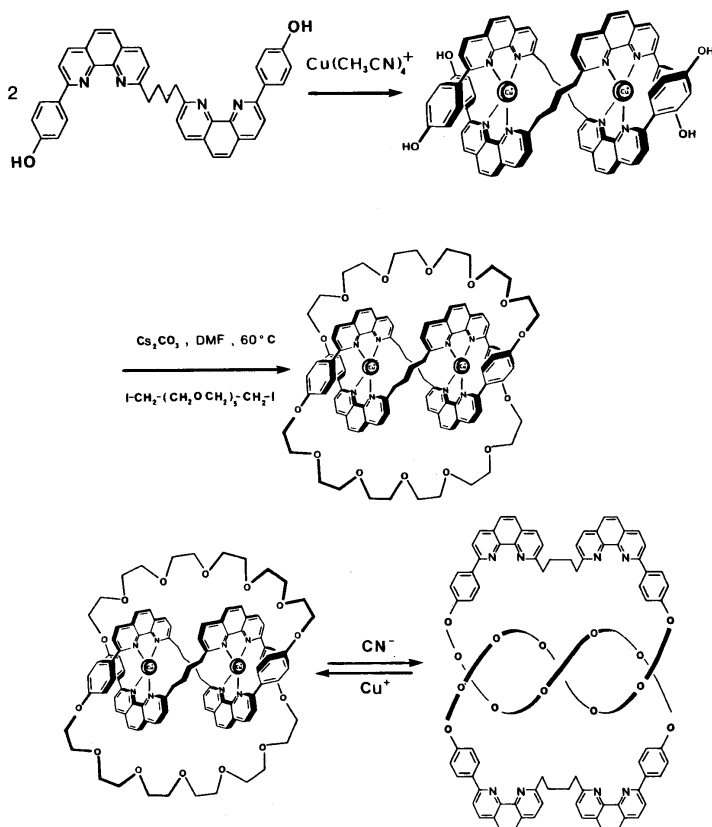
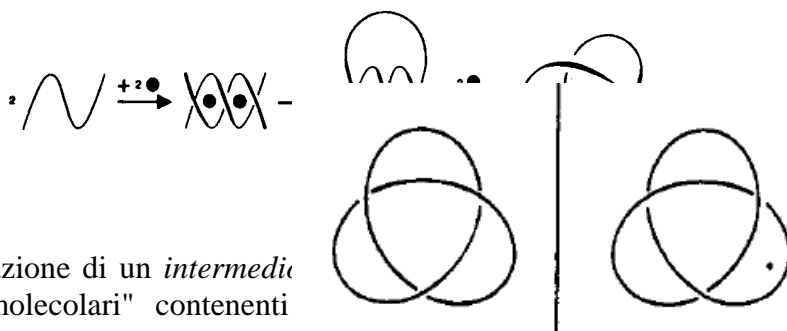
tale da formare i due anelli interconnessi. Sauvage ha sfruttato l'effetto templante dello ione tetraedrico Cu(I) con chelanti derivati dall'1,10-fenantrolina. Un esempio di sintesi è riportato in figura: il 2-catenato finale può venire anche demetallato, trattandolo con eccesso di ione CN^- ; la struttura ai raggi X di entrambi i composti ha dimostrato che la demetallazione comporta un drastico riarrangiamento strutturale dei due anelli interconnessi, con l'allontanamento dei gruppi chelanti. Con un simile approccio è stata effettuata anche la sintesi di un 3-catenato (figura), di cui è



stata determinata anche la struttura ai raggi X. In questo caso si è partiti da un macrociclo preformato, contenente il sito chelante 1,10-fenantrolina. Tramite l'effetto templante del Cu(I) si ottiene l'infilamento di un frammento "lineare"

contenente un secondo sito chelante dello stesso tipo, per dare un intermedio di tipo *pseudo-rotaxano* (vedi dopo). Il filamento è opportunamente funzionalizzato alle estremità con gruppi alchidici. Dal coupling intermolecolare di due unità di pseudo-rotaxano si ha la formazione di un nuovo macrociclo, che coincide con l'ottenimento del 3-catenano.

I **nodi molecolari** sono dei grossi macrocicli in cui si hanno varie intersezioni dell'**unico filamento** molecolare. La strategia per arrivare al nodo molecolare a trifoglio (*trefoil knot*) è illustrata schematicamente in figura. Si basa sulla formazione di un *intermedi* ioni metallici tetraedrici e due "filamenti molecolari" contenenti



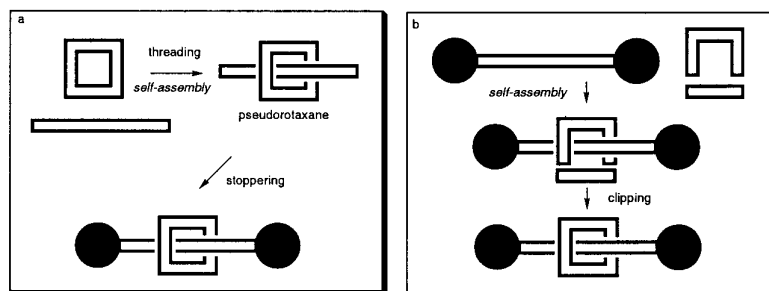
Nell'intermedio bis-metalato i due filamenti sono posizionate in modo tale che, tramite reazione di coupling intermolecolare, l'estremità di un filamento viene collegata all'estremità opposta dell'altro filamento. Così, tramite due reazioni di coupling, si ottiene con resa accettabile un unico macrociclo bis-metalato in cui il filamento ha tre intersezioni, cioè il nodo metallato. La demetallazione del prodotto porta all'ottenimento del nodo molecolare a trifoglio. In pratica sono state utilizzate due unità 1,10-fenantroliniche unite tramite un gruppo $-(\text{CH}_2)_4-$ (figura); l'intermedio bis-elicoidale con gruppi fenolici alle 4 estremità è stato poi sottoposto a ciclizzazione per dare due macrocicli tipo etere-corona ed infine demetallato generando, seppure con rese molto basse, il nodo molecolare desiderato. Da

notare infine che il nodo a trifoglio, al contrario di un 2-catenano, è una molecola intrinsecamente chirale e quindi si ottiene come coppia di enantiomeri (figura).

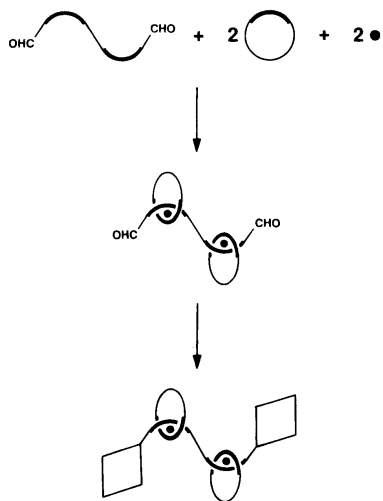
Sebbene questa strategia sia, in linea di principio, estendibile anche alla costruzione di nodi molecolari più complessi (a quattro, cinque,... n foglie) essa non sembra al momento percorribile dal punto di vista pratico.

I **rotaxani** (dal latino *rota* + *axis*) sono composti da uno o più macrocicli attraverso i quali viene fatto passare un filamento; questo sarebbe in realtà uno *pseudo-rotaxano*. Se le due estremità del filamento vengono bloccate con gruppi ingombranti in grado di impedire stericamente che i macrocicli si sfilino si ottiene il rotaxano vero e proprio, in cui i componenti individuali sono uniti in maniera permanente anche se non sono legati tramite legami covalenti. Nella nomenclatura degli $[n]$ rotaxani l'indice n si riferisce al numero totale di componenti connessi fra loro in modo non-covalente nel rotaxano. Così un $[2]$ rotaxano è composto da un macrociclo ed un filamento.

Ci sono essenzialmente due approcci principali per la sintesi di rotaxani, detti di **threading** e di **clipping** (figura). Il threading prevede che un componente macrociclico ed uno lineare si auto-assemblino in soluzione per formare uno pseudo-rotaxano; le estremità del filamento sono poi bloccate tramite opportune reazioni chimiche, producendo il $[2]$ rotaxano, per evitare che il macrociclo si possa sfilare. Da notare che,



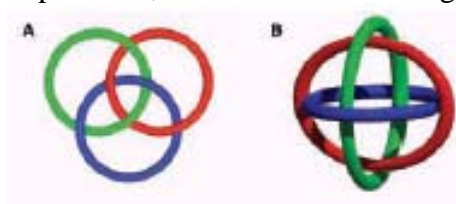
[2] Rotaxane synthesis by a) threading and b) clipping.



nel caso il filamento dello pseudo-rotaxano venga ciclizzato (anziché funzionalizzato con gli stoppers) si ottiene un 2-catenano (anziché il rotaxano). Nel processo di clipping le estremità del componente lineare sono già derivatizzate e questo filamento viene mescolato con un componente che si auto-assembla per dare origine ad un macrociclo intorno ad esso.

I $[2]$ -rotaxani sono ormai piuttosto comuni; il gruppo di Sauvage ha ancora una volta sfruttato lo ione Cu(I) come template: il filamento molecolare (derivato dalla 2,9-difenil-1,10-fenantrolina) viene "infilato" in un macrociclo contenente la stessa unità chelante tramite la coordinazione al rame (vedi prima la costruzione del 3-catenano); come stoppers vengono utilizzate delle porfirine, che vengono direttamente costruite sulle estremità del filamento sfruttando la presenza di funzioni aldeidiche che vengono condensate *in situ* con pirrolo (sintesi classica delle

porfirine). Più recentemente lo stesso gruppo ha applicato questa strategia per la costruzione di $[3]$ - e $[5]$ -rotaxani, contenenti cioè rispettivamente due e quattro anelli infilati nel filamento molecolare chiuso alle estremità da porfirine. In figura è riportato lo schema per la costruzione del 3-rotaxano; le porfirine, costruite sfruttando i gruppi aldeidici terminali, sono indicate come dei rombi.



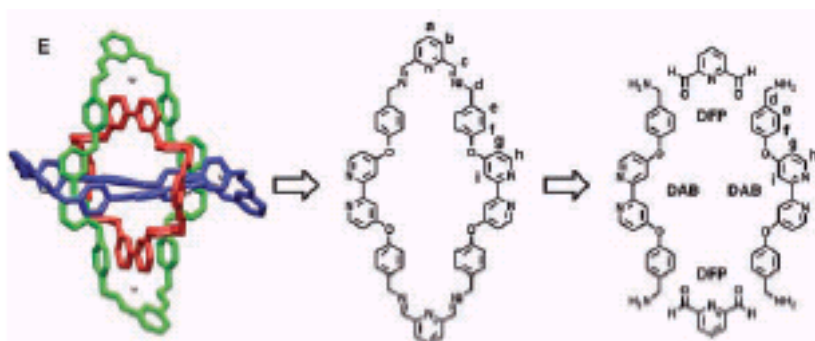
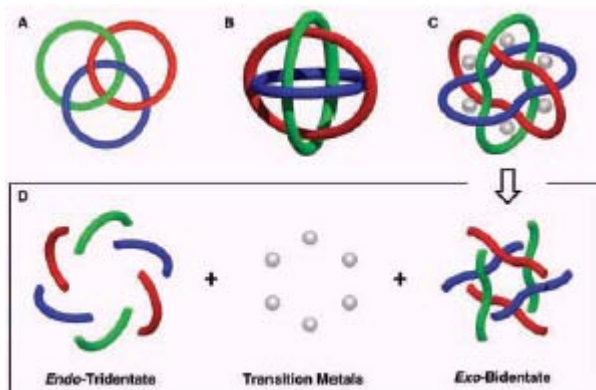
Nel 2004 il gruppo di Stoddart e Atwood ha descritto l'elegante sintesi per auto-assemblaggio di un **nodo Borromeo** (figura). Il nodo Borromeo, anche detto Anello Borromeo, Borromean Ring, prende il nome dal fatto che compariva nello stemma della famiglia Borromeo, ma è utilizzato come simbolo di unità indissolubile di 3 "parti" (o

come elemento decorativo) fin dall'antichità: è infatti composto da tre anelli intrecciati in modo tale che non si possono separare, ma la apertura di uno solo di essi porta alla rottura dell'intera struttura. Dal punto di vista della sintesi chimica di un nodo Borromeo, ci sono due vie sintetiche estreme:

una sintesi di tipo stepwise, in cui tre anelli (preformati) vengono infilati uno alla volta tramite templaggi successivi, e quella dell'auto-assemblaggio che porta i componenti dei tre anelli a formare il nodo in un unico stadio tramite opportuno templaggio complessivo. L'approccio anello-per-anello è prevalentemente di tipo cinetico e, mentre offre il vantaggio di poter variare la natura dei tre anelli, ha lo svantaggio, come tutti gli approcci cinetici, di portare probabilmente anche a sottoprodotti. L'auto-assemblaggio sotto stretto controllo termodinamico ha invece il vantaggio di essere potenzialmente self-healing. Per la sintesi del nodo Borromeo sono state usate *contemporaneamente* reazioni covalenti di tipo reversibile (formazione del legame iminico), associate all'elevata direzionalità di legami di coordinazione reversibili con ioni metallici templanti. I componenti sono stati scelti (o meglio disegnati) in modo tale che il prodotto finale fosse quello termodinamicamente più stabile, in quanto porta alla massimizzazione delle interazioni sia di tipo coordinativo che di stacking $\pi-\pi$ (cioè è il prodotto che massimizza la cooperatività fra i componenti).

Nel nodo Borromeo, come si vede bene nella rappresentazione tridimensionale (figura sopra) ci sono 6 punti di intersezione, o nodi, fra gli anelli.

Ognuno dei tre anelli identici presenta 4 nodi in sequenza *endo/eso/endo/eso*. Dal punto di vista chimico, questi nodi sono stati occupati da ioni metallici con opportuna geometria di coordinazione. In particolare, ad ogni nodo sono stati combinati un sito di legame bidentato di tipo *eso* (bipiridile) ed un sito di legame tridentato di tipo *endo* (diimmino-piridile) uniti tramite coordinazione ad un

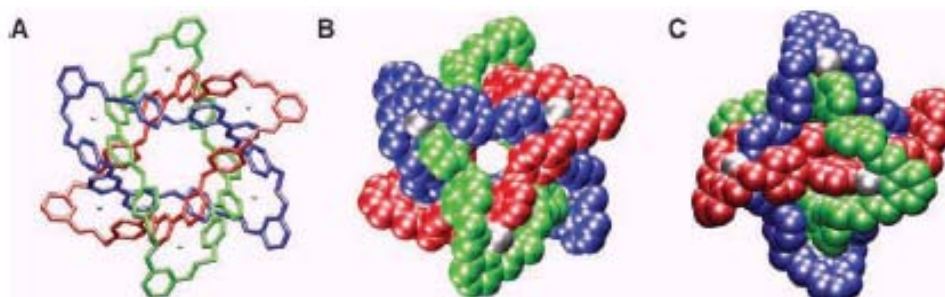


centro metallico esa-coordinato (almeno allo stato solido, dove 5 posizioni di coordinazione sono occupate da atomi N e l'ultima da un atomo di ossigeno del trifluoroacetato, TFA, l'anione che co-cristallizza con la supramolecola). Come centro metallico si è scelto lo Zn(II) in quanto è cineticamente

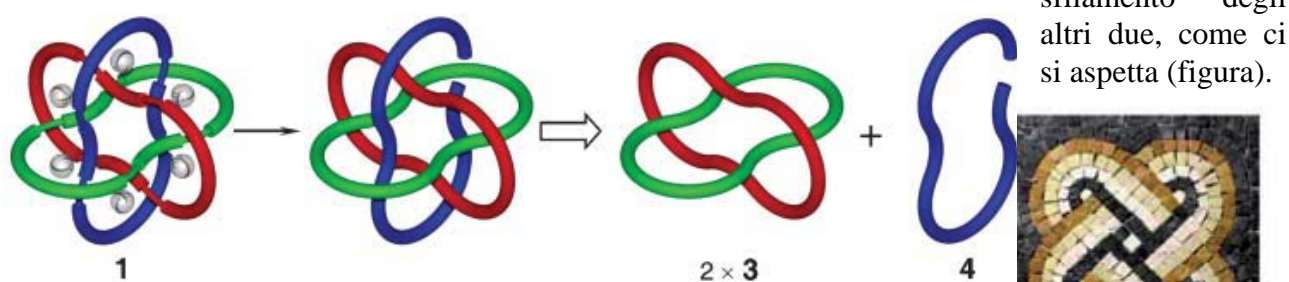
labile (quindi permette il controllo termodinamico) e può essere sia penta- che esa-coordinato. La schematica strategia di auto-assemblaggio dei 18 componenti è illustrata in figura. In pratica, dal punto di vista chimico, ogni anello è formato tramite macrociclizzazione reversibile [2+2] da 4 componenti, due unità 2,6-diformilpiridina (DFP) e due unità di una opportuna diammina, il diammino-bipiridile (DAB), contenente il frammento *eso*-bidentato (figura). Mentre in assenza dello ione metallico templante ci si aspetta dalla reazione fra DFP e DAB la formazione di una miscela complessa di polimeri e macrocicli, in presenza di Zn(II) ci si può aspettare la formazione del nodo Borromeo in quanto soddisfa il principio della massima occupazione dei siti di coordinazione (30) e, dai modelli, del maggior numero di interazioni di stacking.

Seguendo tramite spettroscopia NMR una miscela equimolare di DFP e DAB in metanolo, si è visto che praticamente a temperatura ambiente non succede nulla. L'aggiunta di un equivalente di zinco

trifluoroacetato ha invece portato ad un cambiamento dello spettro NMR, indice di reazione, che è stata



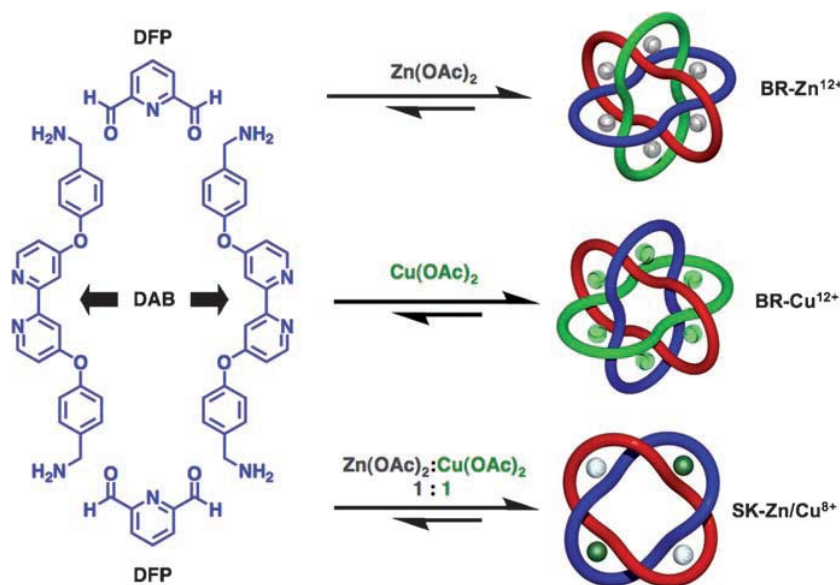
portata a completezza riscaldando la soluzione a refluxo per 3 giorni. Si è osservata nello spettro la formazione prevalente (90%) di una specie altamente simmetrica. Il prodotto è stato poi isolato ripetendo la reazione su scala preparativa ed è stato completamente caratterizzato in soluzione tramite spettroscopia NMR (e.g. tipici shift a campi alti dovuti allo stacking) e spettrometria di massa. Allo stato solido è stato caratterizzato tramite struttura ai raggi X, che ha definitivamente confermato la sua natura (figura). Il dodeca-catione nodo Borromeo ha simmetria S_6 , ogni ione $Zn(II)$ sta in un nodo fra due anelli con coordinazione ottaedrica distorta (5 siti di coordinazione occupati dagli N dei chelanti *exo* ed *endo*, e il sesto da un O di un anione TFA, necessario per la cristallizzazione). I sei anelli bipiridile (equivalenti) sono disposti a sandwich tra sei paia di anelli fenolici a distanza ottimale per interazioni di stacking $\pi-\pi$ (tra 3.61 e 3.66 Å). Per trattamento con $NaBH_4$ è stato possibile ridurre i 12 gruppi iminici ad amine secondarie e quindi procedere alla demetallazione con EDTA, ottenendo il vero nodo Borromeo con soli “legami topologici”. Questa procedura, secondo gli autori, è accompagnata anche da rottura di uno degli anelli, il che porta allo



sfilamento degli altri due, come ci si aspetta (figura).

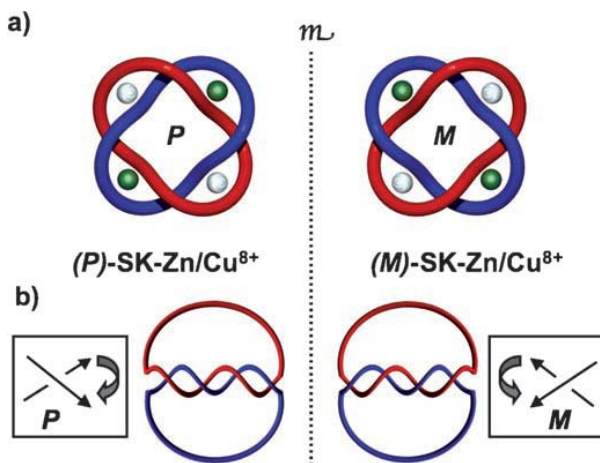
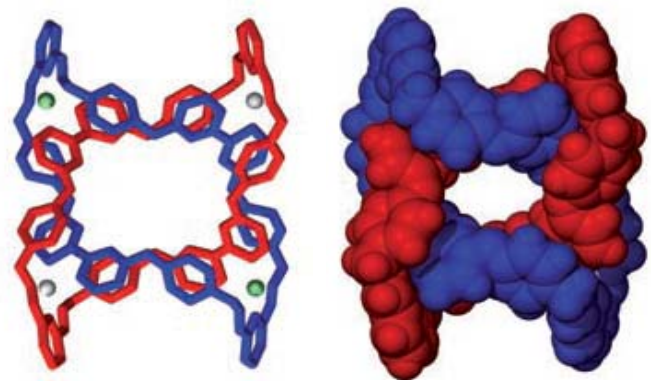
Più recentemente il gruppo di Stoddard ha osservato che lo stesso nodo Borromeo si può ottenere, in condizioni simili, anche utilizzando altri ioni templanti, in particolare $Cu(II)$, (ma anche $Ni(II)$, $Cd(II)$, $Mn(II)$ e $Co(II)$, con rese dal 35 all'85%), purchè

siano cineticamente labili e possano ammettere una geometria di coordinazione ottaedrica, cioè favorevole alla disposizione ortogonale dei leganti. Tuttavia, quando come templanti si utilizzino miscele 1:1 di $Zn(II)$ e $Cu(II)$ il prodotto che cristallizza, con resa elevata, è diverso. L'analisi strutturale ai raggi X ha dimostrato che in questo caso si ottiene un altro tipo di nodo molecolare, formato da 2 (anziché 3) unità dello stesso macrociclo e contenente 2 ioni $Zn(II)$ e 2 ioni $Cu(II)$



(figura), noto come **Nodo di Salomone**. Anche il nodo di Salomone (Solomon Knot), come il nodo Borromeo, è una figura geometrica usata a scopo simbolico e decorativo fin dall'antichità: è infatti composto da due anelli che si intersecano fra loro 4 volte (figura). Anche in questo caso la molecola è stata caratterizzata anche tramite struttura ai raggi X, riportata in figura. Nel nodo di Salomone i due macrocicli equivalenti sono tenuti insieme dai quattro centri metallici (Zn e Cu sono indistinguibili ai raggi X), ognuno coordinato come nel nodo Borromeo con geometria ottaedrica leggermente distorta a 5 atomi N dei leganti e ad 1 O del TFA. La distanza fra 2 atomi nello stesso anello è circa 11.3 Å. I quattro leganti bipiridilici equivalenti sono contornati a sandwich in modo asimmetrico da quattro paia di anelli bezilossi, con distanze di stacking $\pi-\pi$ tra 3.2 e 3.5 Å. Come il

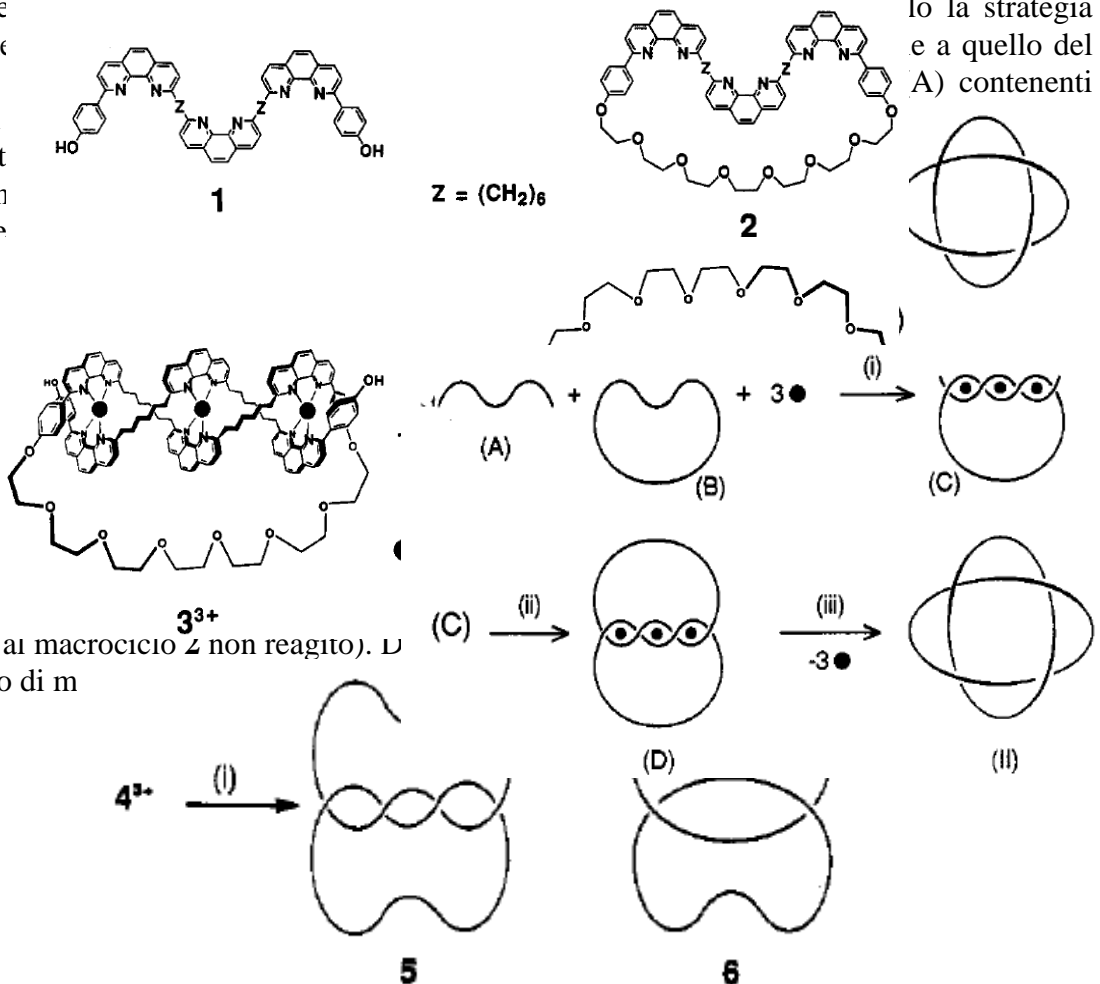
nodo trifoglio, anche il nodo di Salomone è topologicamente chirale, ed alle molecole può venire assegnato il descrittore di chiralità P o M secondo la regola delle "skew lines". Rimane naturalmente da capire come mai in questo caso l'auto-assemblaggio porti all'isolamento del nodo di Salomone (SK-Zn/Cu⁸⁺) anziché del nodo Borromeo (BR), come nei casi in cui si usi come template solo Zn(II) (BR-Zn¹²⁺) o solo Cu(II) (BR-Cu¹²⁺). Le osservazioni sperimentali in soluzione sembrano indicare che i cristalli del



nodo di Salomone (SK-Zn/Cu⁸⁺) si ottengono sotto controllo cinetico da una miscela di equilibrio dinamico (dynamic library) contenente specie SK-Zn/Cu⁸⁺ e BR-Zn/Cu¹²⁺. Cioè in soluzione esiste un equilibrio fra nodo Borromeo e nodo di Salomone contenenti ioni metallici misti, dai quali cristallizza preferenzialmente (sotto controllo cinetico) soltanto SK-Zn/Cu⁸⁺, presumibilmente per preferenze indotte dagli ioni e/o dal solvente. Da notare che il cosiddetto nodo di Salomone non è altro che un isomero topologico di un 2-catenano semplice, cioè è sempre un 2-catenano, ma avente 4 anziché 2 punti di intersezione. La differenza fra i due catenani isomeri I e II è chiarificata in figura. In realtà l'esempio di

Solomon Knot riportato da Stoddart, che sfrutta contemporaneamente l'effetto template di ioni metallici e l'auto-assemblaggio reversibile, non è il primo. Già nel 1994 il gruppo di Sauvage aveva descritto la pre-

template come nodo trifoglio: ognuno 3 siti alternativamente assemblati tra Cu(I) per dare Tramite con chiudono fra i filamento per catenati con numero n di intersezioni. I all'aggiunta della reazione di Demetallazione resa molto semplice **6** (e al macrociclo Z non reagito). Lo stesso spettro di m



lo la strategia e a quello del A) contenenti