



**Gli scienziati sono alla continua ricerca
di molecole sintetiche con strutture
sempre più complesse e nuove proprietà**

**Quando
i chimici organici
sono architetti
molecolari**

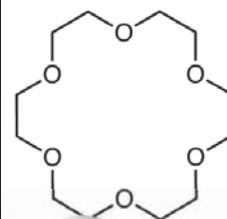
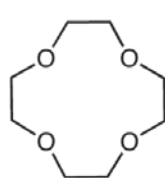
di Piero Tundo

La sintesi chimica, specie quella di molecole organiche, inventa e produce nuove strutture che hanno forma e funzioni diverse. In tal modo con la fantasia e l'intuizione essa genera l'oggetto della propria ricerca e della propria speculazione; questa specificità accomuna il chimico a poche altre attività umane. Un paragone può essere fatto con l'architetto, distinguendosi da questo per le dimensioni degli oggetti creati

SUMMARY

Scientists working in organic chemical synthesis design and realize new structures with different forms and functions. Using their imagination and intuition, chemists create the objects of their own research and speculation. In this perspective, the work of organic chemists can be compared to few others. One comparison that is valid is to that of architects, who work on a much larger scale. In the present article we deal with the job of organic chemists who can be considered molecular architects. We report a few examples of organic molecules which combine an intrinsic beauty with new functions, which are also useful to illustrate or imitate the properties of biological macromolecules.

Al pari di altri scienziati, i chimici organici sono sempre alla ricerca di nuove conoscenze, in questo articolo vogliamo descrivere come talvolta le loro invenzioni e scoperte possano combinare bellezza e funzione, come se fossero degli architetti molecolari. Attraverso la sintesi di nuove incantevoli molecole alcuni di loro sono riusciti a capire fenomeni di altri settori scientifici, come quello del trasporto di composti negli organismi viventi, della selettività nel trasferimento di specie chimiche fra le pareti delle membrane, del ruolo



di alcune sostanze bioattive e dei meccanismi che regolano la vita delle cellule. Molto spesso queste nuove molecole hanno il fascino dell'eleganza e anche il cammino che porta alla loro sintesi è magnifico. Un primo esempio ce lo fornisce un'importante famiglia di composti con struttura ciclica sintetizzati e scoperti agli inizi degli anni Settanta, i cui capostipiti sono gli eteri corona e i criptandi. Assieme ad altri individuati in seguito, questi composti - talvolta sintetizzati per caso, altre volte realizzati di proposito - sono stati utili per capire nello specifico alcuni meccanismi molecolari biologici.

Gli eteri corona e i criptandi hanno in comune una struttura ciclica o multi-ciclica e sono in grado di complessare o legare cationi di metalli inorganici o piccole molecole organiche attraverso i gruppi o gli atomi posti nelle catene che li costituiscono. Il composto più rappresentativo di tale famiglia è il 18-corona-6, qui illustrato nell'atto di complessare il catione potassio, K^+ (Fig. 1).

Vengono detti eteri corona perché gli ossigeni che fanno parte delle catene sem-

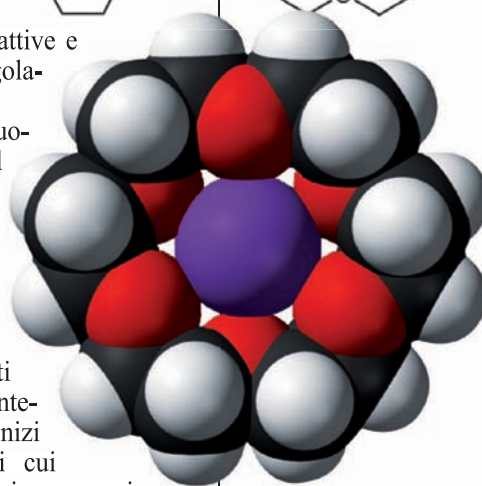


Fig. 1 – Alcuni dei più comuni eteri corona. Da sinistra: il 12-corona-4, il 15-corona-5 e il 18-corona-6. A seconda delle dimensioni interne del loro anello, essi sono capaci di coordinare ioni diversi di metalli alcalino-terrosi: nell'ordine, litio (Li^+), sodio (Na^+) e potassio (K^+). Nel modello tridimensionale in basso viene rappresentato il 18-corona-6 mentre chela uno ione K^+ (in violetto). Nella loro nomenclatura il primo numero rappresenta quello complessivo degli atomi che formano l'anello, il secondo quello degli ossigeni presenti.

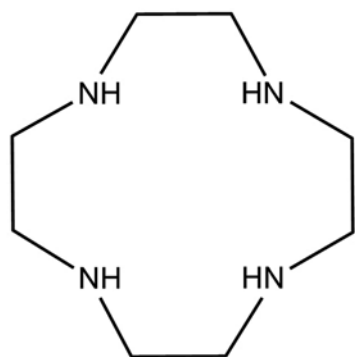
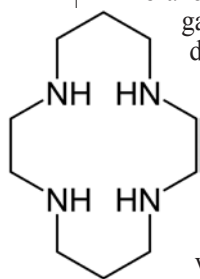


Fig. 2 - Il ciclone (sinistra) è una molecola ciclica tetrazolica strutturalmente analoga all'etere 12-corona-4, è capace di coordinare ioni zinco (Zn^{++}). Una molecola ad essa simile è il ciclame (a destra) in grado di coordinare ioni mercurio Hg^{++} . Entrambe sono ottimi chelanti del rame bivalente, Cu^{++} .



brano le "punte" di una corona regale. La stabilità dei complessi di questi sali di metalli alcalini è alle volte molto elevata e riescono a solubilizzare spesso in un solvente organico un sale inorganico che di regola è solubile solo in acqua: formando una sfera di solvatazione e di complessazione intorno al catione metallico, rendono l'intero sistema meno polare e quindi più simile ad ambienti idrofobici di tipo organico.

Da quale idea sono nate queste molecole? Già da tempo erano noti sistemi ciclici costituiti da un numero di atomi maggiore di dieci, anche di origine naturale, contenenti ammine nelle catene che costituiscono il ciclo, dove l'azoto fungeva da legante del catione metallico; ma non erano ancora stati sintetizzati i composti con grandi cicli aventi sequenze con ossigeno.

I cicli che contengono atomi di azoto (funzioni amminiche) nelle catene non si legano a cationi alcalini bensì complessano bene metalli di transizione come Ag^+ , Cu^+ , Cu^{++} , Ni^{++} ecc.

Non erano noti sistemi capaci di complessare i cationi dei metalli alcalini (primo gruppo della tavola periodica: litio, sodio, potassio, rubidio, cesio, francio) e alcalino-terrosi (secondo gruppo della tavola periodica: berillio, magnesio, calcio, stronzio, bario, radio) sino a quando

Charles Pedersen nel 1967, un chimico della DuPont Usa, scoprì un metodo semplice per ottenere eteri corona (Fig. 4). Come spesso accade ai curiosi che sanno rico-

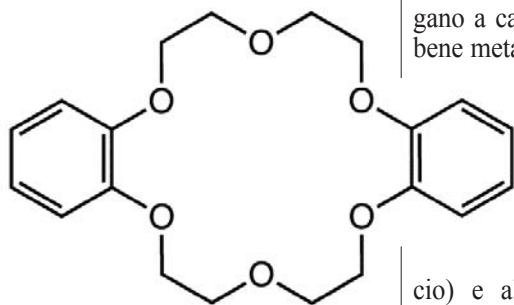
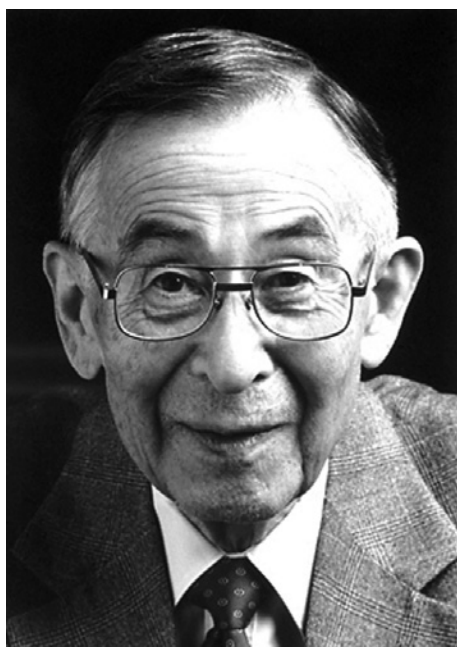


Fig. 3 - Il dibenzo-18-corona-6. Oltre a chelare il sodio, forma complessi stabili con diversi sali tra cui KI , $KSCN$, KBr e NaI .

Fig. 4 - Charles John Pedersen (1904-1989) era un chimico organico statunitense di padre norvegese e madre giapponese (il suo nome nella lingua materna era Yoshio).



noscere le novità osservando nella giusta direzione, egli ottenne i primi eteri corona come sottoprodotti inattesi di una reazione che stava studiando. In particolare preparò il dibenzo-18-corona-6 e caratterizzò le sue inattese proprietà complessanti.

Pedersen per questi studi meritò il premio Nobel in chimica nel 1987, assieme a Donald J. Cram e Jean-Marie Lehn (quest'ultimo è stato intervistato su *Green* n. 13, pagg. 10-15). Questa scoperta allargò di molto gli orizzonti della chimica organica perché fu trovato che le strutture che complessavano i metalli alcalini e alcalino-terrosi avevano grande importanza, fra l'altro, come sequestratori e trasportatori di ioni sodio e potassio, Na^+ e K^+ , attraverso le membrane cellulari.

Assieme alle dimensioni del lume del canale formato da queste molecole cicliche, il numero e la disposizione degli ossigeni in esse contenuti e la loro interazione con il sodio e il potassio, permette di avere un'assoluta specificità per questi cationi che possono così essere trasportati selettivamente attraverso le membrane cellulari (Fig. 5).

Esempi e applicazioni

I chimici organici hanno immaginato e sintetizzato strutture molecolari cicliche sempre più complesse ed eleganti. La loro sintesi ha richiesto spesso grande ingegno e capacità e ha prodotto composti dalle proprietà molecolari stupefacenti, con applicazioni, spesso inaspettate, in diversi settori. Descriveremo di seguito alcuni esempi di queste strutture, spiegandone le funzioni e le caratteristiche. Alcune di queste, le più recenti, hanno portato allo sviluppo delle cosiddette macchine molecolari, capaci di svolgere alcune elementari funzioni matematiche. Quando (e se) verranno usate nella pratica, potranno ridurre enormemente le dimensioni dei calcolatori, con immensi vantaggi per la velocità, il trasferimento e l'immagazzinamento delle informazioni.

Il noto chimico di Strasburgo (Francia) Jean-Marie Lehn iniziò nel 1967 la ricerca che lo portò alla sintesi dei criptandi. Pubblicò il suo primo articolo a riguardo nel 1972, dove descriveva il più noto composto di questa famiglia, il criptando [2.2.2] (Fig. 6).

Questa molecola, dotata di tre "braccia", è capace di coordinare uno ione K^+ o Na^+ , "nascondendolo" rispetto all'ambiente circostante (da qui il nome dal greco *kryptós*, nascosto), in maniera più stabile di quanto faccia l'etere 18-corona-6.

Caratteristica di tutti questi sistemi è il

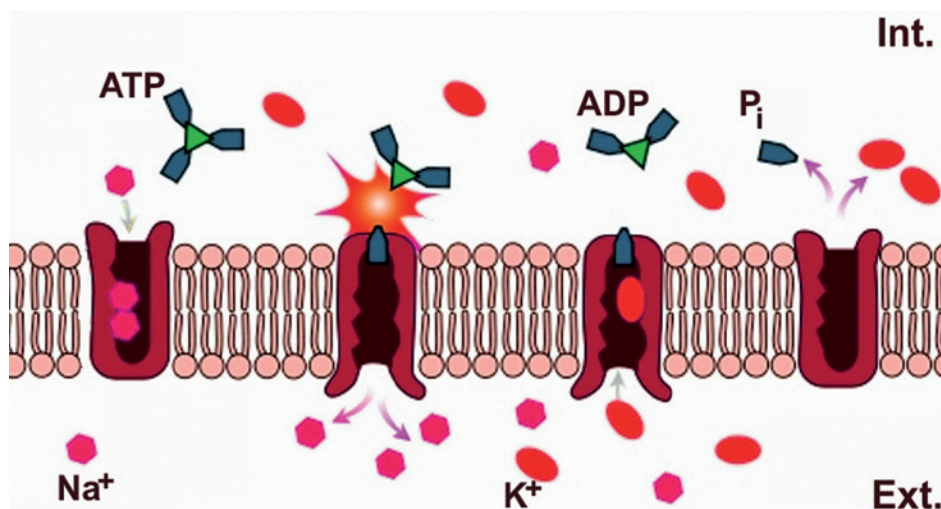


Fig. 5 - I canali trans-membrana qui illustrati sono specifici per il trasporto di ioni sodio Na^+ e potassio K^+ . Fanno parte del sistema attivo di trasporto in quanto consumano energia fornita dall'ATP per veicolare contro il gradiente di concentrazione Na^+ verso l'esterno della cellula e K^+ verso l'interno.

gruppo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ che serve da spaziatore per gli atomi complessanti (Fig. 7). I sistemi criptandi di Lehn presentano diverse caratteristiche interessanti, possono nascondere Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Mg^{++} , Ba^{++} e molti altri cationi. Le loro proprietà dipendono dalla grandezza del catione, dalla cavità e dal numero e specie degli atomi (ossigeno o azoto) che formano i bracci complessanti. C'è uno specifico riconoscimento della molecola criptante per il suo ospite che, una volta circondato dalle catene alchiliche, diventa quindi criptato, nascosto all'ambiente che circonda il sistema complessante.

Queste nuove tipologie di legami che si formano tra specie chimiche così differenti, quali sono i cationi e molecole organiche neutre, portano a conseguenze altrimenti difficilmente immaginabili se non si sintetizzassero nuove molecole per poi studiare le loro proprietà facendole interagire con in vari tipi di sostanze che si hanno a disposizione. In questo caso i computer sono poco utili per una fare simulazioni e predizioni della reattività e della proprietà dei composti di nuova sintesi: la realtà talvolta supera sia l'immaginazione che la potenza dei più moderni supercomputer.

Un'applicazione pratica, molto utilizzata a livello industriale, è quella della catalisi di trasferimento di fase. Quest'ultima tecnica, studiata tra gli altri da Mieczysław Mąkosza in Polonia, Charles Starks della Conoco (Oklahoma, Usa) e Montanari dell'Università di Milano, consiste nel trasferire in fase organica un anione che così può reagire con le molecole organiche disciolte in tale fase. Le reazioni organiche fra specie neutre e anioni o cationi sono così rese molto più semplici e selettive; cioè più sostenibili, in accordo con i principi della *green chemistry* (Green n. 1, pagg. 4-9).

Per illustrare il meccanismo del trasferimento supponiamo di avere il sistema con criptando [2.2.2] che è stato dotato di una lunga catena alchilica come quella mostrata in Fig. 8 (un idrocarburo alchilico con 14 atomi di carbonio).

Questa catena addizionale di 14 atomi di carbonio rende il sistema molto solubile in fase organica e praticamente insolubile in fase acquosa; quando complessa un sale inorganico tale molecola trasporta appresso in fase organica sia il catione complessato che, necessariamente, l'anione associato.

Nella quattro immagini riportate in Fig. 9 troviamo, nell'ordine, una provetta che contiene due fasi separate; una organica (cloruro di metilene, in basso) e una superiore (semplice acqua). Entrambe sono incolori. Nella seconda provetta viene aggiunta una piccola quantità di permanganato di potassio, che essendo un sale, è

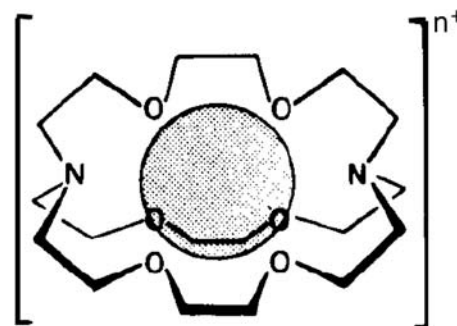


Fig. 6 - Il criptando [2.2.2] sintetizzato da Jean-Marie Lehn, premio Nobel per la chimica nel 1987 assieme al già citato Charles John Pedersen e a Donald J. Cram. La nomenclatura di questi particolari composti deriva dal numero di ossigeni contenuti nelle catene unite dall'azoto, nel nostro caso due ossigeni per ognuna delle tre catene, pertanto 2.2.2.

solubile solo nella fase acquosa: la fase superiore si colora di porpora. Aggiungendo alla provetta una piccola quantità del criptante [2.2.2] sostituito di Fig. 8, che si dissolve solo nella fase organica, complessa lo ione potassio K^+ e trascina con sé in fase organica anche l'anione permanganato (MnO_4^-). Ciò è mostrato chiaramente dalla

ESEMPI DI CRIPTANDI



Fig. 7a - Questo particolare criptando presenta forma sferica, la catena che segue il diametro verticale della molecola forma un semicerchio sopra il piano con un ossigeno al polo, l'altra disposta in orizzontale è identica, ma posta sotto il piano. In tal modo i quattro azoti si trovano disposti a tetraedro, ciò permette il riconoscimento e la chelazione di particolari cationi con questa simmetria, tra cui lo ione ammonio NH_4^+ , con cui reagisce per formare complessi particolarmente stabili. Si tratta della stessa molecola ritratta nell'immagine di apertura dove sul vertice alto della struttura tetraedrica degli azoti (sfere violette) è riportato un simbolo che indica il doppietto di elettroni libero che permette di coordinare le cariche positive.

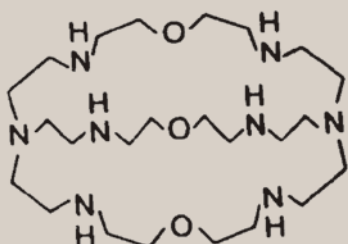


Fig. 7b - La particolare struttura con simmetria sferica di questo criptando gli permette di riconoscere e stabilizzare anioni particolari come lo ione azoturo, N_3^- . Ciò grazie ai sei azoti delle catene orizzontali che possono trovarsi in forma protonata, formando una gabbia trilineare con sei cariche positive.

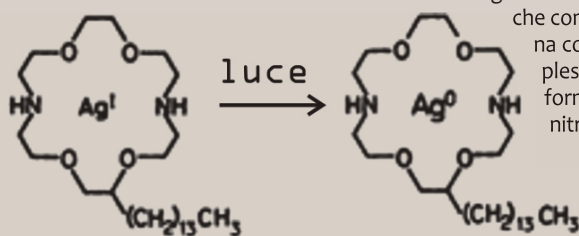


Fig. 7c - La riduzione fotochimica di ioni Ag^+ complessati ad atomi di argento metallico Ag^0 , stabili e complessati essi stessi, può essere ottenuta grazie all'uso dell'eterociclo qui riportato che combina le proprietà di un etere corona con quelle di un tensioattivo. Il complesso tra la molecola ciclica e l' Ag^+ si forma spontaneamente in presenza di nitrato d'argento, AgNO_3 .

Fig. 9 - Meccanismo di azione del criptando sostituito mostrato nella Fig. 8 che agisce da PTC, phase-transfer catalyst (catalizzatore di trasferimento di fase).

A: nella provetta troviamo due fasi, una acquosa (semplice acqua) che si trova al di sopra di quella organica (cloruro di metilene), più densa.

B: viene aggiunto permanganato di potassio, KMnO_4 , un sale colorato in rosso/violetto, solubile solo nella fase acquosa.

C: viene aggiunto il PTC che complessa stabilmente lo ione potassio K^+ (formando una nuova specie salina) e comincia a trasportarlo assieme al controione permanganato MnO_4^- nella fase organica che comincia a colorarsi anch'essa.

D: alla fine, vista la stabilità del complesso PTC-catione-controione, tutto il KMnO_4 viene trasportato nella fase organica che diventa più scura, mentre quella acquosa torna ad essere in pratica trasparente. (Immagine originale: Matteo Chiurato, usata per gentile concessione dell'autore)



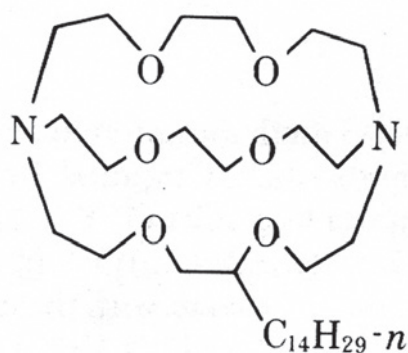


Fig. 8 - Criptando [2.2.2] funzionalizzato con una lunga catena alchilica a 14 atomi di carbonio, che lo rende solubile nei comuni solventi organici (P. Tundo et al., 1975).

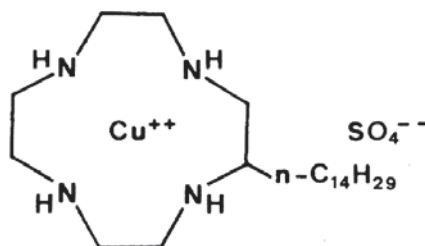


Fig. 10 - Una molecola ciclica lipofila con quattro funzioni amminiche riesce a portare in fase organica ioni rame Cu^{++} (P. Tundo, 1978).

colorazione porpora che è presente infine solo nella fase inferiore organica.

L'anione permanganato, che è un forte ossidante, può così espletare le sue proprietà nei riguardi della molecole organiche in un ambiente diverso dall'acqua e in maniera più pulita, selettiva ed efficace.

Un altro esempio intrigante di sistemi ciclici è quello in cui la molecola contiene quattro atomi di azoto; come detto prima, questi sistemi, quando sono dotati di una lunga catena alchilica lipofila, sono in grado di complessare il rame bivalente (Cu^{++}) e portarlo in fase organica assieme al suo controanione (Fig. 10).

La interazione fra cationi e specie organiche cicliche o ordinate ha dato luogo ad un'esplosione di attività di progettazione di molecole complessanti sempre più innovative aventi caratteristiche a volte sorprendenti; esse hanno reso possibile lo studio comparato di sistemi naturali. Il loro confronto con i sistemi biologici ci ha reso

consapevoli della similitudine strutturale e meccanicistica fra la chimica delle molecole complesse e i fenomeni che esistono in natura; così alcune affascinanti strutture molecolari sintetiche, che strutturalmente si avvicinano alle eliche proteiche, rendono possibile costruire in provetta architetture simili a quelle esistenti in natura, grazie al legame con cationi metallici (Fig. 11).

Negli ultimi trenta anni, da quando sono stati scoperti gli eteri corona, i chimici organici hanno affinato le loro capacità divenendo "architetti molecolari" capaci di sintetizzare molecole sempre più complesse, con forme e funzioni prima inimmaginabili. Al pari dell'architettura, la chimica si evolve e genera l'oggetto del suo studio, entrambe creano qualcosa di straordinario che prima non c'era.

Piero Tundo

Professore di Chimica Organica
Università Ca' Foscari Venezia

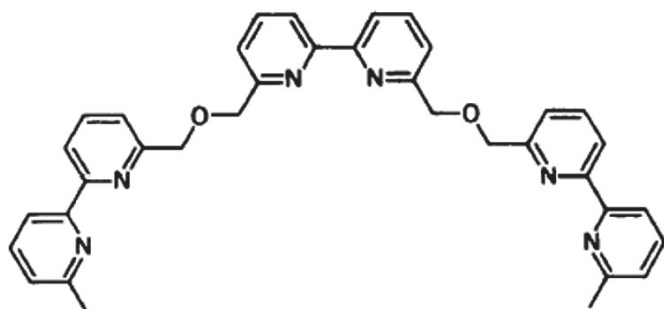


Fig. 11 - Strutture come quelle qui riportate (studiate da J.-M. Lehn e V. Balzani) sono in grado di auto-riconoscersi e di auto-assemblarsi a formare strutture elicoidali interagendo con particolari cationi metallici. Ciò viene raffigurato nello schema a destra, dove due molecole identiche, rappresentate una in bianco e una in nero per visualizzare la struttura a spirale, interagiscono con tre ioni rame monovalenti Cu^+ (rappresentati dalle sfere) a formare un'elica.