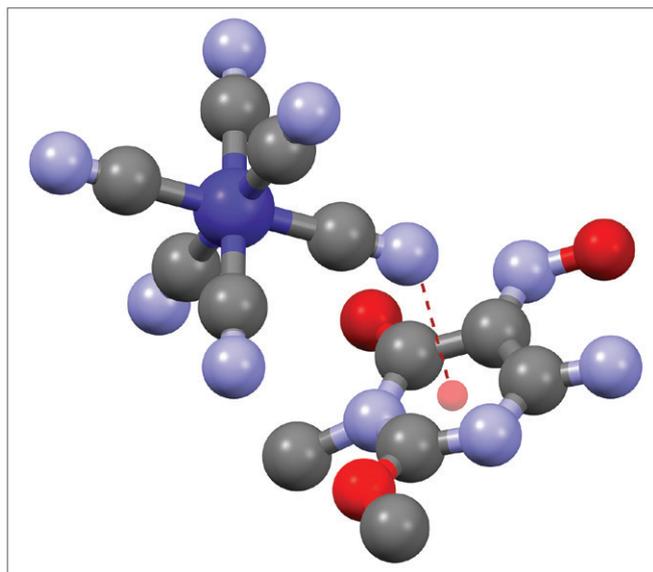




## COMPLESSI ANIONE- $\pi$

L'interazione anione- $\pi$  è una delle forze supramolecolari di più recente riconoscimento. Il presente lavoro sul legante pirimidinico HL contribuisce con dati termodinamici e strutturali allo studio teorico di tale interazione, oltre a delineare possibili applicazioni di questa molecola.



Figlia della chimica supramolecolare, la chimica di coordinazione anionica si propone di comprendere le interazioni non covalenti necessarie alla coordinazione di substrati carichi negativamente e, tramite l'applicazione di tale conoscenza, di produrre strutture e proprietà interessanti dal punto di vista sia chimico che biologico. La realizzabilità degli obiettivi della disciplina ci viene garantita dall'oggetto stesso di indagine, gli anioni, specie ubiquitarie il cui ruolo è prominente in molti ambiti, primo tra tutti la Vita, che utilizza substrati o cofattori anionici in oltre il 70% dei processi enzimatici [1]. Oggi l'importanza percepita delle specie anioniche appare in aumento: se da un lato premono problemi di ordine pratico, come le preoccupazioni ambientali legate all'inquinamento da specie antropogeniche e l'interesse nello sviluppo di sistemi di bonifica, dall'altro l'avanzamento della chimica di coordinazione anionica, insieme a quello della strumentazione in generale, fanno intravedere più vicina la possibilità di applicazioni in campo tecnologico e medico, stimolando così anche l'interesse scientifico.

Si può ravvisare nella chimica di coordinazione anionica un approccio ponderato di tipo modulare: si sono spesso sviluppati o riscontrati in sistemi naturali dei motivi coordinanti più o meno estesi, le cui proprietà leganti verso gli anioni, almeno in un primo momento, sono state studiate per quanto possibile individualmente. Successivamente si è proceduto ad usare questi motivi come subunità molecolari per la costruzione di recettori più complessi, nel tentativo di trasferire proprietà note alle nuove molecole e renderle così capaci di esercitare la selettività voluta verso le specie bersaglio, procedendo così verso sistemi a complessità crescente [1, 2]. Va qui ricordato che la visione modulare della chimica di coordinazione anionica, per quanto utile, sintetica ed efficace, è riduttiva e riduzionistica e deve essere accompagnata dalla consapevolezza della complessità della disciplina, che si estende ben al di là delle librerie di composti e della concezione delle proprietà di una molecola come mera somma delle proprietà delle sue componenti. L'interazione anione- $\pi$ , ossia l'interazione tra una specie carica negativamente ed un sistema aromatico, è una delle forze non covalenti più recentemente riconosciute. La natura di questa interazione può essere razionalizzata attraverso due contributi principali: un termine elettrostatico, derivante dall'interazione dell'anione con il momento di quadrupolo del sistema aromatico, ed uno induttivo, dovuto all'interazione dell'anione con il dipolo che esso stesso induce sul sistema delocalizzato [1]. L'interesse della comunità scientifica e con esso lo studio teorico di questo tipo di forza supramolecolare, da più parti intrapreso, è la fase preliminare per poterne capire potenzialità e limiti, facendola infine rientrare in quel bagaglio di interazioni note e componentistica molecolare a disposizione di chi voglia disegnare recettori selettivi per una qualsivoglia specie di interesse (Fig. 1).

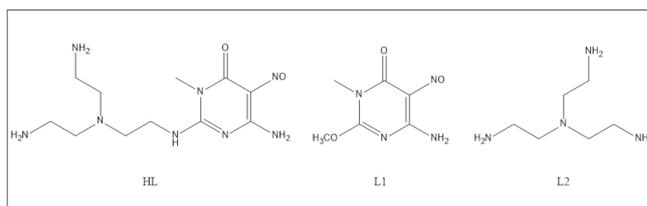


Fig. 1 - Formule di struttura dei leganti oggetto di studio in questo lavoro

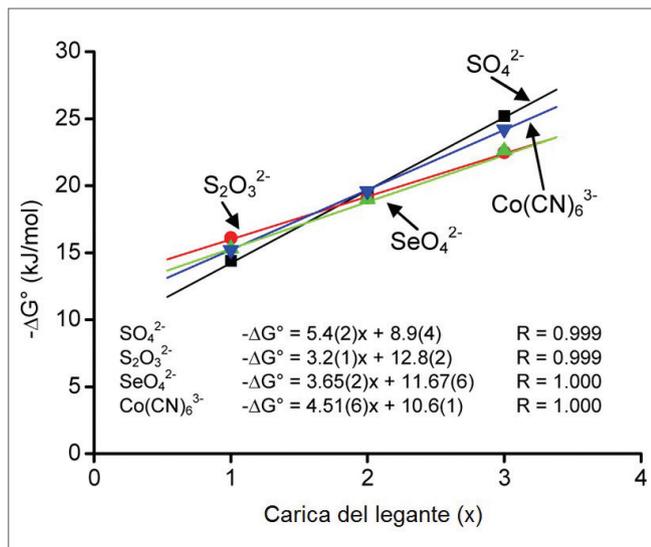


Fig. 2 - Correlazione lineare tra la carica del legante e l'energia libera di legame degli anioni oggetto di studio in questo lavoro. Riprodotto con l'autorizzazione di [4]. Copyright 2013 American Chemical Society

### Risultati e discussione

Lo studio presentato di seguito concerne il legante HL, ottenuto per reazione della pirimidina L1 con il legante classico tren, L2. Il legante HL fu già oggetto di indagine in un precedente lavoro degli stessi gruppi di ricerca [3], nel quale venne riscontrata la formazione di diversi complessi legante-anione in soluzione acquosa e allo stato solido, esibenti forti interazioni anione- $\pi$ . Il lavoro qui presentato [4] prende le mosse dalla correlazione lineare che fu notata tra l'energia libera di legame dello ione SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> al recettore HL e la carica presente su quest'ultimo, dipendente dal suo stato di protonazione. In particolare si è riscontrato un andamento del tipo:

$$-\Delta G^{\circ} = 5,4(\pm 0,2)x + 8,9(\pm 0,4) \text{ kJ/mol}$$

con  $x$  carica sul recettore [3].

I due termini del secondo membro dell'equazione sono rispettivamente l'incremento di energia libera di legame per incremento unitario di carica sul recettore, ovvero sia il contributo energetico alla stabilità del complesso dovuto alla formazione dei *salt-bridges* e l'energia libera di legame residua a carica del legante zero, che tiene conto di tutte le interazioni supramolecolari, di cui la principale, data la struttura del legante, è da attendersi sia quella anione- $\pi$ .

Sulla base di questi risultati si è intrapreso lo studio dell'interazione del legante HL in soluzione acquosa con un numero più ampio di anioni non protonabili nel range di pH investigato (2,5-11), al fine di verificare se fosse possibile estrapolare una stima dell'interazione anione- $\pi$  mediante regressione lineare, come nel caso di SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, e se, modificando le condizioni sperimentali, si potessero ottenere evidenze empiriche dirette della presenza di complessi anionici in soluzione acquosa con un legante scarico, la cui formazione fosse quindi promossa principalmente dall'interazione anione- $\pi$ .

Il primo sistema investigato è stato HL-SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, per il quale, utilizzando un largo eccesso di anione, è stato possibile determinare potenzio-

metricamente la costante di formazione dell'addotto dell'anione con il legante a carica zero, trovando un valore consistente con quello proveniente dalla regressione lineare sopra citata.

Il dato così trovato è stato ulteriormente verificato con l'impiego della calorimetria isoterma di titolazione (ITC), che, oltre a confermare i dati precedenti, ci ha fornito un quadro termodinamico completo, consentendoci la determinazione dei calori di reazione associati alla formazione delle singole specie in soluzione ed il calcolo dei relativi contributi entropici.

La solidità riscontrata per i dati relativi a SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> ci ha spinti ad applicare lo stesso metodo di indagine ad una nuova serie di anioni, segnatamente S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup> e [Co(CN)<sub>6</sub>]<sup>3-</sup>.

Tutto il lavoro è stato svolto in soluzione acquosa 0,1 M di NMe<sub>4</sub>Cl a 298,1 K, con un rapporto anione-legante compreso tra 1 e 3.

Come si vede chiaramente in Fig. 2, ogni sistema legante-anione mostra un'ottima correlazione lineare tra l'energia libera di legame e lo stato di protonazione del recettore, suggerendo la reale presenza di interazioni tra gli anioni ed il legante a carica zero. Tale interazione, così come l'effettiva presenza delle relative specie complesse in soluzione, è stata confermata attraverso la tecnica ITC, che ci ha inoltre fornito tutti i parametri termodinamici relativi a questi sistemi. I risultati otte-

	log K			-ΔG° (kJ/mol)	ΔH° (kJ/mol)	TΔS° (kJ/mol)
	Potenziometria	Corr. lineare	ITC			
HL+SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,76(5)	1,6(1)	1,7(1)	10,0(3)	0,6(7)	11(1)
H <sub>2</sub> L <sup>+</sup> +SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	2,53(5) <sup>b</sup>			14,4(3)	-5,0(4)	9,4(4)
H <sub>3</sub> L <sup>2+</sup> +SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	3,41(2) <sup>b</sup>			19,5(1)	-3,3(4)	16(1)
H <sub>4</sub> L <sup>3+</sup> +SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	4,42(2) <sup>b</sup>			25,2(1)	18,0(4)	43,2(4)
HL+S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup>		2,19(4)	1,9(1)	10,8(6) <sup>c</sup>	2,3(2)	13,1(8)
H <sub>2</sub> L <sup>+</sup> +S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	2,83(7)			16,1(4)	<sup>d</sup>	
H <sub>3</sub> L <sup>2+</sup> +S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	3,34(8)			19,1(5)	<sup>d</sup>	
H <sub>4</sub> L <sup>3+</sup> +S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	3,95(9)			22,5(5)	<sup>d</sup>	
HL+SeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>		2,05(2)	2,1(1)	12,0(6) <sup>c</sup>	3,34(9)	15,3(7)
H <sub>2</sub> L <sup>+</sup> +SeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	2,68(6)			15,3(6)	9,9(2)	25,2(8)
H <sub>3</sub> L <sup>2+</sup> +SeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	3,34(6)			19,0(3)	5,2(1)	24,2(4)
H <sub>4</sub> L <sup>3+</sup> +SeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	3,96(8)			22,6(5)	15,2(4)	37,8(9)
HL+Co(CN) <sub>6</sub> <sup>3-</sup>		1,87(1)	2,0(1)	11,4(6) <sup>c</sup>	-2,43(7)	9,0(7)
H <sub>2</sub> L <sup>+</sup> +Co(CN) <sub>6</sub> <sup>3-</sup>	2,72(6)			15,2(6)	9,99(2)	25,2(6)
H <sub>3</sub> L <sup>2+</sup> +Co(CN) <sub>6</sub> <sup>3-</sup>	3,44(5)			19,6(3)	7,26(3)	26,9(3)
H <sub>4</sub> L <sup>3+</sup> +Co(CN) <sub>6</sub> <sup>3-</sup>	4,24(6)			24,22(3)	<sup>e</sup>	

<sup>a</sup>Dove non specificato altrimenti i valori di log K e ΔG° sono stati determinati potenziometricamente

<sup>b</sup>Preso da [3]

<sup>c</sup>Valori determinati tramite ITC

<sup>d</sup>Non determinato a causa della decomposizione di S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>

<sup>e</sup>Non determinato a causa dell'insufficiente solubilità del complesso

Tab. 1 - Parametri termodinamici relativi alla formazione dei complessi degli anioni con HL in NMe<sub>4</sub>Cl 0,1 M a 298,1 K<sup>a</sup>. I numeri in parentesi indicano la deviazione standard sull'ultima cifra significativa. Riprodotto con l'autorizzazione di [4]. Copyright 2013 American Chemical Society



	log K	-ΔG° (kJ/mol)	ΔH° (kJ/mol)	TΔS° (kJ/mol)
L1+SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,5(1)	8,6(6)	3,28(9)	11,9(7)
L1+S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	1,91(9)	10,9(5)	1,37(7)	12,3(6)
L1+SeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,85(6)	10,6(2)	1,78(4)	12,4(2)
L1+Co(CN) <sub>6</sub> <sup>3-</sup>	1,77(8)	10,1(5)	-1,96(3)	8,1(5)

Tab. 2 - Parametri termodinamici relativi alla formazione dei complessi degli anioni con L1 determinati via ITC in NMe<sub>4</sub>Cl 0,1 M a 298,1 K. I numeri in parentesi indicano la deviazione standard sull'ultima cifra significativa. Riprodotto con l'autorizzazione di [4]. Copyright 2013 American Chemical Society

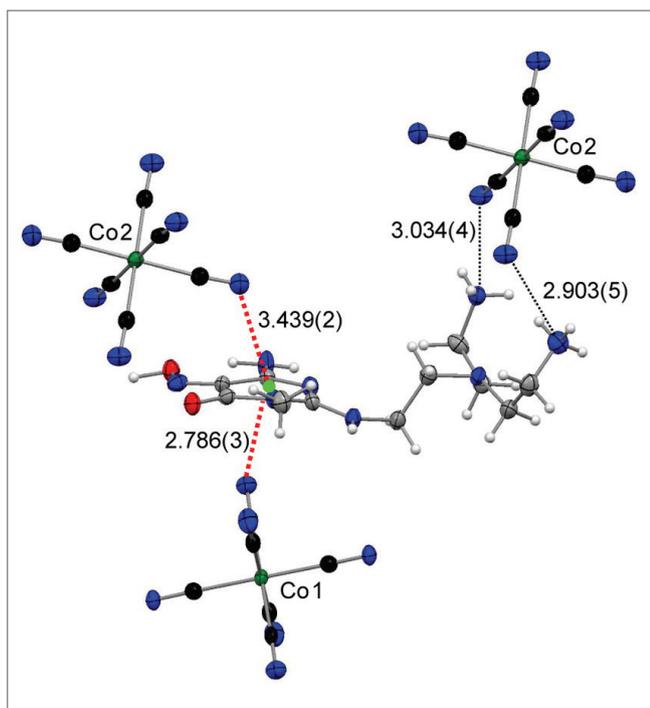


Fig. 3 - Porzione della struttura di  $[H_4L[Co(CN)_6]] \cdot 2H_2O$  che mostra l'interazione del legante  $H_4L^{3+}$  con gli anioni  $[Co(CN)_6]^{3-}$ . Riprodotto con l'autorizzazione di [4]. Copyright 2013 American Chemical Society

nuti sono riportati in Tab. 1.

Si può innanzitutto notare come i valori di energia libera di interazione determinati sperimentalmente siano in buon accordo con quelli estrapolati tramite lo studio di correlazione lineare, ad indicare la sostanziale validità di questo tipo di approccio.

I dati termodinamici per l'interazione anione- $\pi$  indicano che la formazione di questi complessi è sostanzialmente atermica e guidata da forti contributi entropici: questo tipo di caratteristiche termodinamiche è tipico di processi di associazione in soluzione acquosa che siano accompagnati da importanti effetti di desolvatazione. Data la scarsa neutralizzazione di carica che avviene in questo caso, dal momento che l'anione interagisce con un legante scarico, il termine entropico favorevole è probabilmente dovuto alla riduzione della superficie idrofoba della pirimidina esposta al solvente, limitando così il suo effetto negativo sulla struttura dinamica dell'acqua.

Per provare che la formazione dei complessi con il legante scarico sia effettivamente governata principalmente dall'interazione anione- $\pi$ , escludendo ad esempio effetti dovuti alla catena poliamminica, si sono condotte misure calorimetriche anche sulla sola porzione pirimidinica della molecola L1.

I risultati di questo studio, riportati in Tab. 2, mostrano come anche i complessi di anioni della sola porzione pirimidinica L1 del legante siano effettivamente formati in soluzione. Inoltre la stabilità di tali complessi è solo leggermente inferiore a quella degli analoghi complessi con HL, a dimostrazione che il contributo energetico fornito dalla catena poliamminica non è determinante. Si noti anche come le caratteristiche termodinamiche dei processi di associazione restino sostanzialmente analoghe.

Sulla base di questi dati, in mancanza di altri possibili contributi evidenti alla stabilità di questi addotti legante-anione, si può concludere che i parametri termodinamici determinati siano effettivamente associati alla reale formazione di complessi anionici in acqua la cui stabilità è assicurata dall'interazione anione- $\pi$ .

Ulteriore evidenza sperimentale delle forti interazioni anione- $\pi$  a cui questo legante può dar luogo è stata riscontrata allo stato solido: è stato infatti isolato un cristallo singolo del complesso  $[H_4L[Co(CN)_6]] \cdot 2H_2O$ , la cui struttura, ottenuta per diffrazione di raggi X, è riportata in Fig. 3. Come si vede, il cristallo non è costituito da singole coppie legante-anione, ma da una struttura tridimensionale continua in cui ciascuna molecola di legante interagisce con due anioni  $[Co(CN)_6]^{3-}$  attraverso la formazione di salt-bridges, mediante gli atomi di azoto e di ossigeno protonati, e forti interazioni anione- $\pi$ . Come si può notare uno dei due anioni presenta un'interazione significativamente più forte con l'anello aromatico, trovandosi a soli 2,8 Å di distanza dal suo centroide: la ricerca effettuata sul Cambridge Structural Database ha rivelato come questa sia la più corta distanza osservata tra un eterociclo ed uno ione CN<sup>-</sup> legato ad un centro metallico.

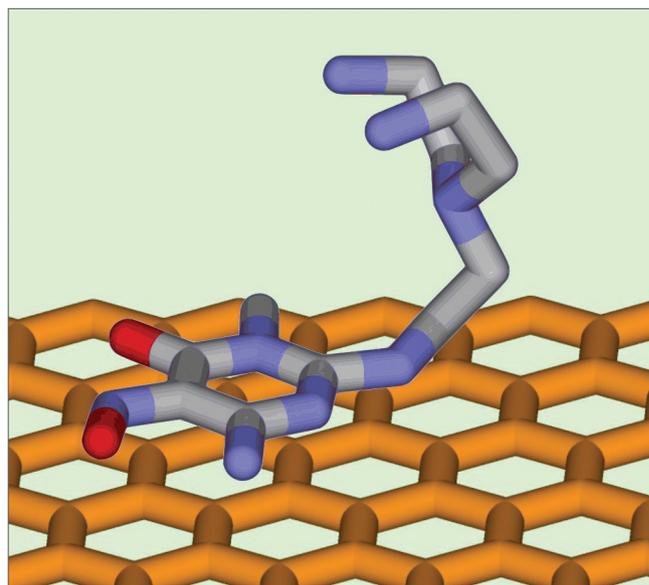


Fig. 4 - Rappresentazione schematica dell'interazione tra la superficie del carbone attivo e il residuo pirimidinico di HL. Riprodotto da [5] con l'autorizzazione della Royal Society of Chemistry

Specie anionica	$X_{m_{AC}}$ (mmol m <sup>-2</sup> )	$X_{m_{AC/HL}}$ (mmol m <sup>-2</sup> )	Fattore di miglioramento
SeO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	5,7(2) 10 <sup>-5</sup>	2,8(2) 10 <sup>-4</sup>	4,9
Pt(CN) <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,34(3) 10 <sup>-4</sup>	6,1(2) 10 <sup>-4</sup>	4,5
Au(S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>3-</sup>	1,48(5) 10 <sup>-4</sup>	4,2(1) 10 <sup>-4</sup>	2,8
Co(CN) <sub>6</sub> <sup>3-</sup>	9,2(5) 10 <sup>-5</sup>	3,26(6) 10 <sup>-4</sup>	3,5
Fe(CN) <sub>6</sub> <sup>4-</sup>	1,62(2) 10 <sup>-4</sup>	1,10(4) 10 <sup>-3</sup>	6,8

Tab. 3 - Capacità massima di adsorbimento di Langmuir del carbone attivo come tale ( $X_{m_{AC}}$ ) e del materiale ibrido ( $X_{m_{AC/HL}}$ ) verso le diverse specie anioniche. I numeri in parentesi indicano la deviazione standard sull'ultima cifra significativa. Riprodotto da [5] con l'autorizzazione della Royal Society of Chemistry

Stanti le buone capacità coordinative del legante HL verso specie anioniche e la possibilità di utilizzare la subunità pirimidinica come sito di ancoraggio del legante su superfici di tipo grafittico, successivi studi di natura più applicativa sono stati intrapresi sulla stessa molecola [5]. In particolare si è esteso lo studio ad anioni di notevole interesse tecnologico, come Au(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>3-</sup> e Pt(CN)<sub>4</sub><sup>2-</sup>, con l'intento di preparare un materiale ibrido carbone attivo-HL, mediante adsorbimento irreversibile del legante sulla superficie idrofoba (si veda Fig. 4) che consentisse il recupero di queste specie dalle loro soluzioni acquose. Si è inoltre intrapreso uno studio comparativo tra le proprietà coordinative di HL e quelle della sola subunità tren L2 nei confronti dello stesso set di substrati.

Entrambi i leganti, data la loro forma a tripode, esibiscono preferenze per anioni di geometria ottaedrica e tetraedrica, ivi incluso l'anione lineare Au(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>3-</sup>, poiché coordinato attraverso le estremità tetraedriche, rispetto a quella quadrata planare. Inoltre il legante HL si è rivelato miglior legante del solo L2 per i due anioni di metalli preziosi in un ampio range di pH (2,5-10).

Questi risultati sono particolarmente interessanti dal punto di vista applicativo, in quanto il processo di cianurazione e successivo adsorbimento dei complessi metallici su carbone attivo è una tecnica tuttora in uso per l'estrazione di metalli nobili, soprattutto per l'oro. In quest'ottica la funzionalizzazione superficiale del carbone attivo con recettori adeguati si prefigura come una possibile via per il miglioramento del recupero di questi metalli. Ancora più interessante è forse la coordinazione dell'anione Au(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>3-</sup>: il tiosolfato infatti potrebbe avere il potenziale per sostituire il cianuro nell'estrazione dell'oro, considerando il fatto che il complesso Au(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>3-</sup> è molto stabile ed è la specie maggioritaria ottenuta trattando con tiosolfato i minerali auriferi, offrendo il vantaggio di eliminare dal processo di estrazione gli svantaggi legati alla manipolazione di grandi quantità di una specie tossica come il cianuro. Tuttavia fino ad oggi l'impiego in tal senso del tiosolfato è stato limitato proprio dalla mancanza di un metodo efficace per recuperare Au(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>3-</sup> dalle sue soluzioni acquose.

Si è proceduto con la preparazione del materiale ibrido HL-carbone attivo, sospendendo quest'ultimo in una soluzione acquosa del legante ed attendendo il completamento del chemisorbimento spontaneo, per poi studiarne le proprietà coordinative attraverso isoterme di adsorbimento degli anioni: preparazione e funzionamento del materiale sono schematizzati in Fig. 5. I risultati ottenuti, ivi incluso il raffronto tra

l'adsorbimento degli anioni sul materiale ibrido e sul carbone attivo come tale, sono riportate in Tab. 3.

I dati, riportati in mmol m<sup>-2</sup> per tener conto della perdita di superficie specifica del materiale in seguito alla funzionalizzazione con HL (da 1.062 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> a 495 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>), dovuta all'occlusione di una parte dei micropori del carbone attivo da parte delle molecole di legante, mostrano come il materiale ibrido ottenuto sia un miglior adsorbente per tutte le specie in esame. I risultati ottenuti lasciano intravedere la possibilità di migliorare le capacità di recupero di questi materiali ibridi attraverso il design di recettori poliamminici capaci di riconoscere selettivamente la specie di interesse.

### Conclusioni

Si è messo in luce come per leganti flessibili, che non necessitano di cambi conformazionali importanti al momento della coordinazione di substrati, i contributi all'energia libera di formazione dell'addotto anione-legante provenienti dalla formazione di *salt-bridges* e dall'interazione anione- $\pi$  possano essere separati ed analizzati individualmente.

Si è dimostrato come l'interazione anione- $\pi$  possa fornire una stabilizzazione a complessi anionici in soluzione acquosa anche di 12 kJ/mol. Tale stabilizzazione, almeno per quanto riguarda i casi studiati, si è dimostrata di natura entropica, probabilmente originata da fenomeni di desolvatazione.

Infine si è illustrata una possibile applicazione reale del legante HL nel campo dell'estrazione dei metalli preziosi, sotto forma di funzione superficiale per materiali ibridi di carbonio.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] K. Bowman-James *et al.*, Anion Coordination Chemistry, Wiley-VCH, New York, 2012.
- [2] J.L. Sessler *et al.*, Anion Receptor Chemistry, RSC Publishing, Cambridge, 2006.
- [3] P. Arranz *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 9321.
- [4] P. Arranz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(1), 102.
- [5] P. Arranz *et al.*, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 58505.

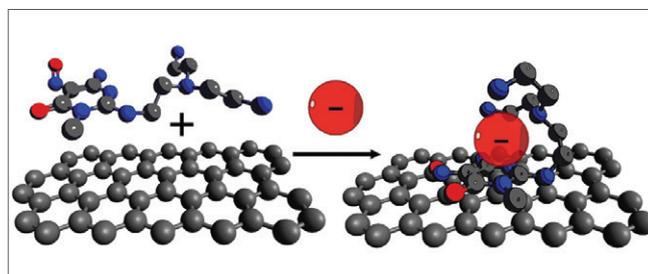


Fig. 5 - Rappresentazione schematica della preparazione del funzionamento del materiale ibrido HL-carbone attivo

### Anion- $\pi$ Complexes

The anion- $\pi$  interaction is one of the most recently recognized supramolecular forces. This work, concerning the pyrimidinic ligand HL, contributes to the theoretical study of this interaction with thermodynamic and structural data; possible applications of this molecule are also illustrated.