

Paola Ceroni
Dipartimento di Chimica "G. Ciamician"
Università di Bologna
paola.ceroni@unibo.it

COMPLESSI METALLICI DENDRIMERICI COME SENSORI E DISPOSITIVI FOTOCONTROLLATI

Accoppiare la chimica dei dendrimeri alla chimica dei composti di coordinazione porta a complessi metallici molto grandi in grado di compiere funzioni più complesse di quelle disponibili alle singole unità componenti. I due esempi presentati hanno applicazioni nel campo del bioimaging e dei dispositivi fotocontrollati.

I dendrimeri (dal greco dendron, che significa albero) sono macromolecole altamente ramificate con struttura chimica ben definita. Possono ospitare nel centro, nelle ramificazioni o alla periferia unità funzionali diverse secondo uno schema predefinito.

Il primo esempio di sintesi iterativa, chiamata "sintesi a cascata", per ottenere macromolecole ramificate con struttura definita è stata riportata nel 1978 da Vögtle [1], seguita alla metà degli anni Ottanta dai lavori di Tomalia [2] e Newkome [3]. In origine la chimica dei dendrimeri si è sviluppata con l'intento di risolvere la sfida di sintetizzare e caratterizzare molecole grandi, ma con struttura definita. È dall'inizio degli anni Novanta che il campo dei dendrimeri subisce una vera e propria impennata. L'approccio divergente usato dai primi autori viene affiancato da quello convergente introdotto da Fréchet [4]. Nel primo approccio, la sintesi avviene con reazioni iterative dal centro verso la periferia, mentre in quello convergente il passaggio finale prevede l'accoppiamento dei dendroni all'unità centrale. Da allora le tipologie di unità funzionali introdotte sono state le più svariate e lo sviluppo del campo dei dendrimeri è stato mirato non più solo alla sintesi e caratterizzazione, ma alle applicazioni [5, 6]: dai nanoreattori per la sintesi di nanoparticelle, alle antenne molecolari per la raccolta dell'energia luminosa, dai trasportatori di farmaci agli agenti di contrasto per risonanza

magnetica, dai sensori con amplificazione del segnale ai catalizzatori. La struttura dendrimerica offre infatti la possibilità di incorporare ed organizzare molteplici unità funzionali di tipo diverso in un oggetto di dimensioni nanometriche. Le interazioni tra le varie unità sono perciò favorite e possono dare origine a nuove funzioni, non disponibili per i componenti separati. La chimica dei dendrimeri si è sviluppata inizialmente nell'ambito della chimica organica. Successivamente l'inserimento di complessi metallici all'interno della loro struttura è stato ampiamente sviluppato [7]. I complessi metallici a base di dendrimeri possono essere suddivisi in tre famiglie, come riportato nella Fig. 1:

1. dendrimeri che presentano uno o più siti leganti nel centro, nelle ramificazioni o alla periferia (Fig. 1a,b);
2. dendrimeri che contengono complessi metallici come parte integrante della loro struttura (Fig. 1c,d);
3. dendrimeri che vengono assemblati tra loro o con un altro legante per interazione col centro metallico (Fig. 1e,f).

Nel seguito saranno discussi due esempi, relativi alle prime due famiglie. I complessi risultanti hanno applicazioni nel campo delle sonde luminescenti per bioimaging e dei dispositivi fotoazionati. Per motivi di spazio, non verranno trattati dendrimeri appartenenti all'ultima famiglia, ma si possono trovare esempi nella review [8].

Questo contributo è stato presentato al XL Congresso Nazionale della Divisione di Chimica Inorganica, 9-13 settembre 2012, Sestri Levante (GE).

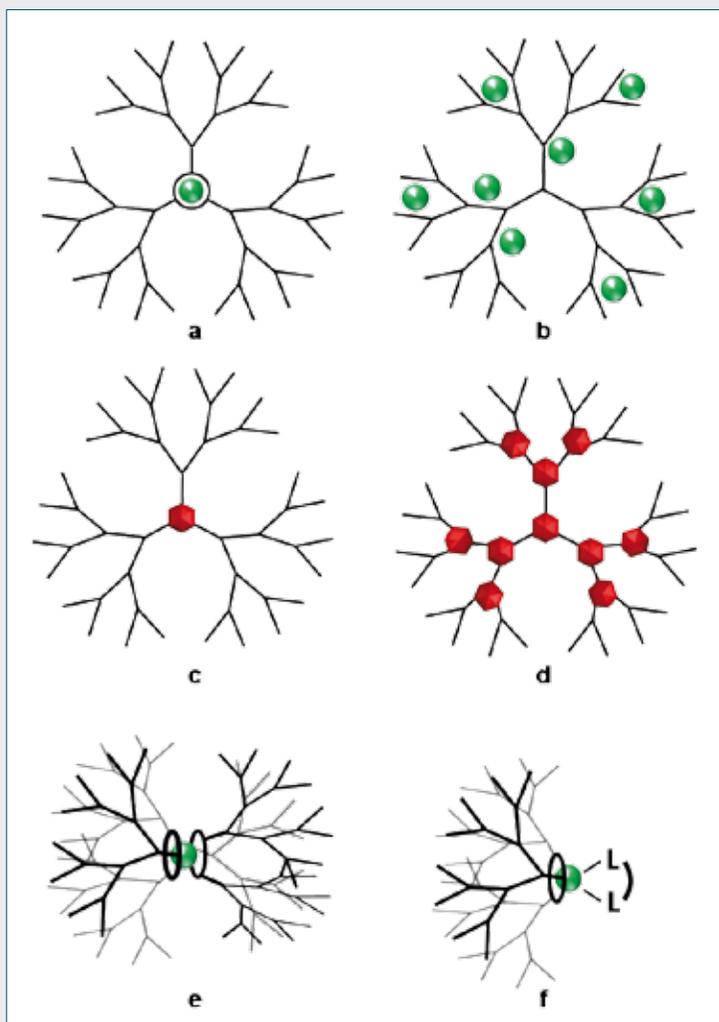


Fig. 1 - Rappresentazione schematica delle famiglie di: dendrimeri capaci di legare uno (a) o più ioni metallici (b); dendrimeri contenenti complessi metallici al centro (c) o nelle ramificazioni (d); dendrimeri assemblati con altri dendrimeri (e) o leganti di tipo diverso (f) tramite l'interazione con uno ione metallico

Dendrimeri come pinze molecolari fotoazionate per ioni metallici

Nella Fig. 2 è rappresentato un dendrimer di prima generazione G1(*t*-Azo) costituito da due macrocicli 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (cyclam), legati tra loro da un'unità azobenzene e funzionalizzati con dendroni contenenti, in totale, 12 naftaleni [9]. Il dendrimer è costituito da unità capaci di svolgere 3 diverse funzioni: coordinazione di ioni metallici (cyclam), antenna per raccogliere l'energia luminosa (naftaleni) e fotoisomerizzazione reversibile (azobenzene).

Il dendrimer G1(*t*-Azo) in soluzione di acetonitrile/diclorometano 1:1 (v/v) è in grado di isomerizzare da *trans* (*t*) a *cis* (*c*) G1(*c*-Azo), per eccitazione diretta dell'azobenzene. Le proprietà fotochimiche mostrano una leggera dipendenza dalla generazione del dendrimer: passando da dendrimer di generazione 0 (non mostrato in figura) a G1, il rendimento quantico di isomerizzazione *t*→*c* diminuisce e cambia la composizione dello stato fotostazionario, indice di una minor stabilità dell'isomero *cis* al crescere della generazione. La luminescenza dei naftaleni periferici

è molto spenta rispetto al 2-metil-naftalene, preso come modello. Lo spegnimento è dovuto alla formazione di eccimeri (interazione tra naftalene eccitato e naftalene allo stato fondamentale) ed ecciplessi (interazione a trasferimento di carica tra naftalene eccitato ed ammine del cyclam), come già osservato in precedenza in dendrimeri simili [10], ma anche ad un processo di trasferimento di energia all'azobenzene. Infatti, è possibile ottenere fotoreazione *t*→*c* anche per irradiazione selettiva dei naftaleni con un'efficienza del processo di trasferimento di energia del 40%. Questo dimostra quindi l'interazione tra la funzione antenna e l'unità fotocromica.

Per quanto riguarda la coordinazione di ioni metallici, per aggiunta di $Zn(CF_3SO_3)_2$, G1(*t*-Azo) può coordinare due ioni $Zn(II)$, corrispondenti a uno ione metallico per cyclam, con costanti $K_1=7 \times 10^7 M^{-1}$, $K_2=1 \times 10^5 M^{-1}$. In G1(*c*-Azo) i due cyclam si trovano ad essere molto più vicini tra loro e un singolo ione $Zn(II)$ è coordinato cooperativamente dai due cyclam in una sorta di pinza molecolare fotoazionata con costante leggermente superiore al caso precedente (Fig. 3a). Esiste quindi una dipendenza delle proprietà di coordinazione dallo stato dell'unità fotocromica centrale. Per di più, la presenza di ioni $Zn(II)$ coordinati ai cyclam previene la formazione di ecciplessi in quanto impegna il doppietto elettronico sugli atomi di N. Questo porta come conseguenza un aumento dell'efficienza del trasferimento di energia dai naftaleni all'azobenzene dal 40 al 60% per aggiunta di ioni $Zn(II)$ alla soluzione di legante. Lo stesso comportamento è atteso per coordinazione di ioni metallici che non possiedano stati elettronici eccitati a bassa energia e che non abbiano processi redox a potenziali facilmente accessibili. In tal modo, la formazione del complesso non aggiunge altri possibili meccanismi di spegnimento e previene la formazione degli ecciplessi con il naftalene. G1(*t*-Azo) è in grado di complessare anche ioni $Cu(II)$ (controione: $CF_3SO_3^-$); due per ogni dendrimer, con costanti simili a quelle trovate per lo $Zn(II)$, ma il comportamento fotofisico del complesso risultante è completamente diverso. Per eccitazione dei naftaleni, la fotoisomeriz-

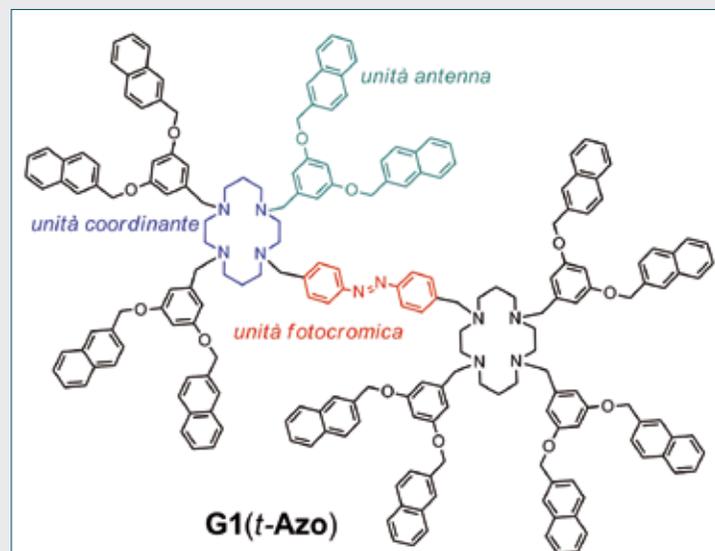


Fig. 2 - Formula di struttura del dendrimer G1(*t*-Azo) che funziona da pinza fotocontrollata per ioni metallici

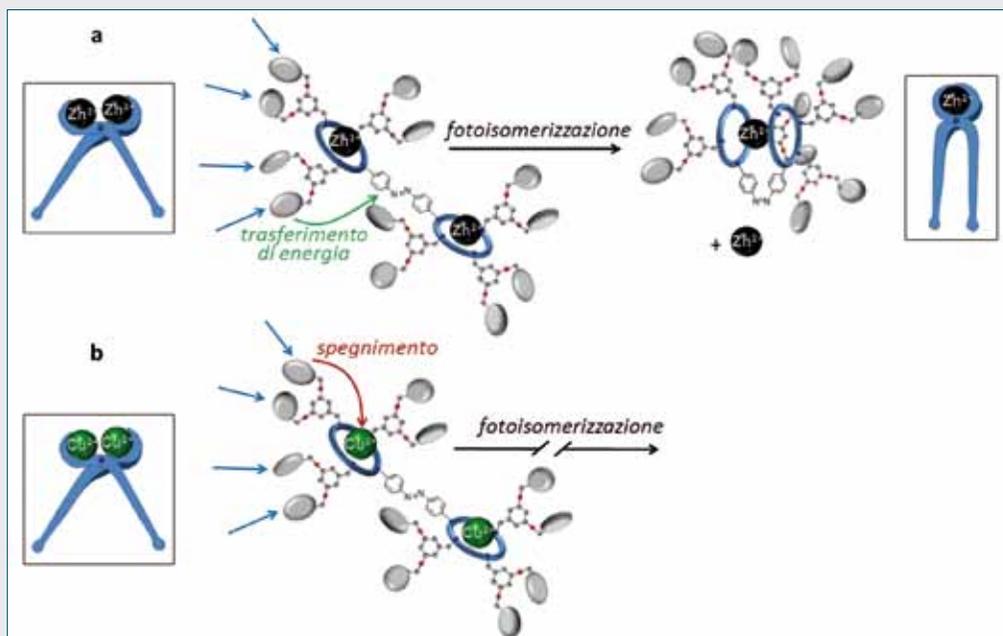


Fig. 3 - Rappresentazione delle funzioni svolte dal dendrimero G1(Azo): diversa capacità di coordinazione dei cyclam (anelli blu) a seconda dello stato di isomerizzazione dell'azobenzene; fotoisomerizzazione sensibilizzata dai cromofori naftaleni (ovali grigi) possibile solo per il complesso con Zn(II) e non con Cu(II)

zazione sensibilizzata dell'azobenzene non ha luogo a causa dello spegnimento da parte del complesso di Cu(II) (Fig. 3b) per trasferimento di energia e/o elettroni, che avviene con velocità maggiore rispetto al trasferimento di energia all'azobenzene. Infatti il complesso di Cu(II) ha sia stati elettronici eccitati a bassa energia, derivanti da transizioni centrate sul metallo, sia bassi potenziali di riduzione Cu(II)/Cu(I).

La presenza di ioni Cu(II) previene anche la fotoisomerizzazione per eccitazione diretta dell'azobenzene con meccanismi di trasferimento di energia e/o elettroni simili a quelli appena discussi per lo spegnimento del naftalene. Questo rappresenta il primo esempio di dendrimero contenente unità fotocromiche, unità luminescenti e unità coordinanti ioni metallici. È in grado perciò di svolgere tre diverse funzioni che possono tra loro cooperare o interferire a seconda della natura dello ione metallico presente: ioni Zn(II) aumentano l'efficienza di sensibilizzazione dell'azobenzene dai gruppi antenna alla periferia, mentre ioni Cu(II) prevengono completamente tale processo. Ioni Zn(II) possono essere rilasciati in soluzione sotto stimolo fotochimico. Il sistema in esame non è perciò solo un esempio di pinza fotocontrollata, di cui Shinkai [11] è stato un pioniere, ma accoppia tale funzione all'effetto antenna dei dendroni e alla possibilità di controllare l'effetto antenna in base alla natura dello ione metallico coordinato. Il cyclam non è in grado di differenziare tra Zn(II) e Cu(II), ma i complessi corrispondenti possono essere differenziati sulla base delle proprietà fotofisiche e fotochimiche.

Dendrimeri come sensori luminescenti di ossigeno in tessuti

La necessità di sensori per ossigeno per mapparne la concentrazione *in vivo* nasce dal fatto che condizioni di ipossia possono essere legate a diverse malattie, dai tumori alle malattie degenerative della retina.

A tale scopo è possibile utilizzare un composto fosforescente la cui luminescenza è spenta da parte dell'ossigeno secondo l'equazione di Stern-Volmer sotto riportata:

$$\tau^{\circ}/\tau = 1 + k_q\tau^{\circ}[O_2]$$

dove τ° e τ sono i tempi di vita dello stato eccitato fosforescente in assenza ed in presenza di ossigeno e k_q è la costante del processo di spegnimento.

I dendrimeri rappresentati in Fig. 4 presentano una benzoporfirina di Pd(II), come unità centrale fosforescente, legata a dendroni di poli-arilglicina funzionalizzati alla periferia con catene di polietilenglicole (PEG) [12].

Al crescere della generazione del dendrimero aumenta la resa quantica di fosforescenza e diminuisce il valore della costante di spegnimento k_q , come atteso. Per il dendrimero di generazione 0, lo spegnimento è così effi-

ciente che non è possibile discriminare tra tessuti sani e malati perché la concentrazione di ossigeno è in entrambi i casi sufficiente a spegnerne completamente la fosforescenza. Si dimostra così la necessità di usare derivati dendrimerici. Il meccanismo di spegnimento descritto è lo stesso utilizzato nella terapia fotodinamica (PDT) per produrre ossigeno allo stato eccitato di singoletto ($^1\Delta_g$). Questa specie è altamente reattiva e provoca, in condizioni opportune, la morte delle cellule circostanti. La produzione di ossigeno allo stato eccitato $^1\Delta_g$ rappresenta quindi un ostacolo al tentativo di ottenere una sonda luminescente per mappare la concentrazione di ossigeno *in vivo*. È stato quindi necessario verificare l'efficienza del processo di trasferimento di energia dalla benzoporfirina all'ossigeno per i dendrimeri in esame. Gli esperimenti condotti sciogliendo i dendrimeri in soluzione acquosa a pH=7 hanno mostrato che tale efficienza è simile per i dendrimeri in esame, senza forti effetti della generazione. Sono stati poi condotti esperimenti in matrici biologiche, analizzando, a parità di luce assorbita, la percentuale di sopravvivenza di cellule trattate con il dendrimero G2 o con Photofrin, un fotosensibilizzatore approvato clinicamente per PDT. Tali esperimenti hanno mostrato una fototossicità trascurabile del dendrimero G2 per dosi di luce assorbita uguali o inferiori a quelle usate nella terapia fotodinamica. Tale comportamento può essere spiegato sulla base del fatto che le catene PEG impediscono al dendrimero di penetrare la membrana cellulare e di esercitare quindi la loro funzione citotossica.

Tale studio ha perciò dimostrato la necessità di proteggere l'unità fosforescente centrale all'interno della struttura dendrimerica per poter:

- regolare la velocità dello spegnimento da parte dell'ossigeno in base alla generazione;
- assicurare solubilità in acqua senza problemi di aggregazione, presenti per il composto G0;

c) ridurre fortemente il problema della fototossicità, sfavorendo la penetrazione attraverso la membrana cellulare;

d) prevenire l'interazione col sistema biologico da analizzare.

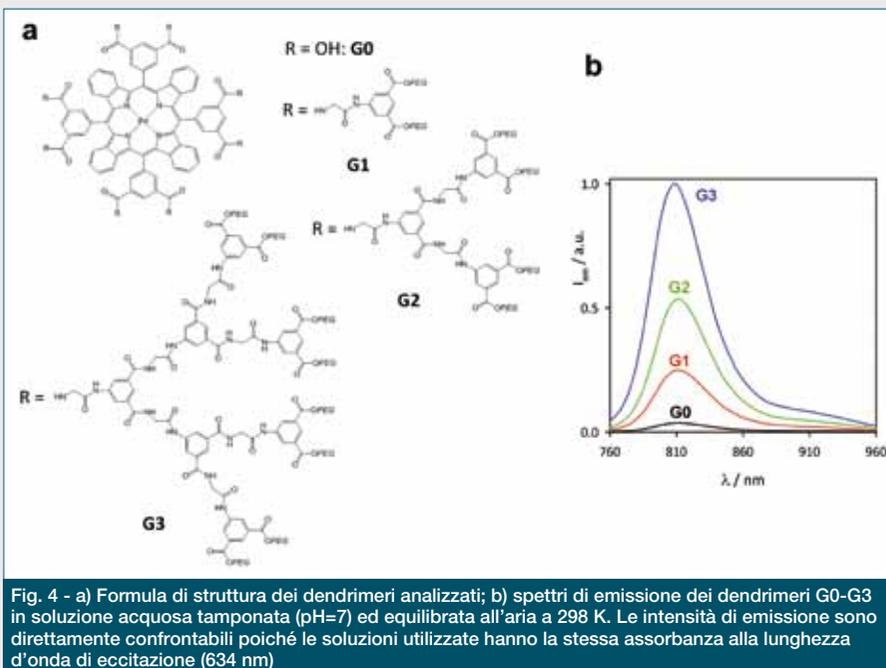
Quest'ultimo fattore è molto importante se si desidera effettuare misure quantitative della concentrazione di ossigeno in un determinato tessuto. Infatti, l'associazione dell'unità luminescente con proteine diminuirebbe l'accessibilità dell'ossigeno in maniera significativa e imprevedibile.

Conclusioni

L'introduzione di dendrimeri come leganti ha espanso notevolmente le potenzialità della chimica dei composti di coordinazione e, in particolare, ha rivitalizzato lo studio di complessi luminescenti. L'interesse verso complessi metallici dendrimerici è dato dalla possibilità di inserire diverse unità foto- e redox-attive nella loro struttura, accoppiata alla varietà di ioni metallici che possono essere coordinati. L'utilizzo di unità luminescenti nel dendrimero dà luogo a proprietà luminescenti inaspettate e a sistemi particolarmente adatti allo studio di processi di trasferimento di energia e/o elettroni. Inoltre, la luminescenza permette di studiare il processo di complessazione. I due esempi riportati dimostrano le potenziali applicazioni nel campo dell'imaging biologico e dei dispositivi fotocontrollati. Per il futuro, il miglioramento della progettazione e l'introduzione di diverse unità funzionali potrà portare a nuovi sviluppi della chimica inorganica con composti di coordinazione dendrimerici, eventualmente accoppiati a nanocristal-

li semiconduttori, in grado di compiere funzioni ancora più sofisticate, come energy up-conversion, elettrochemiluminescenza, conversione dell'energia luminosa in energia elettrica o chimica (fotosintesi artificiale).

Ringraziamenti: Desidero ringraziare le persone coinvolte nella ricerca qui presentata (vedi riferimenti nel testo) e tutto il gruppo di fotochimica di Bologna. Per il supporto finanziario ringrazio il progetto ERC-StG (PhotoSi, 278912).



Bibliografia

- [1] E.W. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, 1978, 155.
- [2] D.A. Tomalia *et al.*, *Macromolecules*, 1986, **19**, 2466.
- [3] G.R. Newkome *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 2003.
- [4] C.J. Hawker, J.M.J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7638.
- [5] a) Designing Dendrimers S. Campagna, P. Ceroni, F. Puntoriero (Eds.), Wiley, Hoboken, USA, 2012; b) A.-M. Caminade *et al.*, Dendrimer. Towards Catalytic, Material and Biomedical Uses, Wiley, Chichester, UK, 2011; c) F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, Dendrimer Chemistry, Wiley-VCH, Chichester, 2009.
- [6] a) P. Ceroni, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 9560; b) G. Franc, A.K. Kakkar, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1536; c) D. Wilms, S.E. Stiriba, H. Frey, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 129;
- d) W.D. Jang *et al.*, *Progr. Polym. Sci.*, 2009, **34**, 1;
- e) W.S. Li, T. Aida, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 6047.
- [7] Vedi ad esempio: a) D. Astruc *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 630; b) K.A. Green *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2011, **255**, 2025; c) V. Balzani *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **251**, 525.
- [8] V. Balzani, G. Bergamini, P. Ceroni in Advances in Inorganic Chemistry. Inorganic Photochemistry, R. van Eldik, G. Stochel (Eds.), Vol. 63, Elsevier, Amsterdam, 2011, pp. 105.
- [9] E. Marchi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 15277.
- [10] G. Bergamini, E. Marchi, P. Ceroni, *Coord. Chem. Rev.*, 2011, **255**, 2458.
- [11] S. Shinkai *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 111.
- [12] P. Ceroni *et al.*, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2011, **10**, 1056.

ABSTRACT

Dendritic Metal Complexes as Sensors and Photocontrolled Devices

Combinations of suitably chosen metal ions and dendritic ligands may lead to giant metal complexes that display interesting spectroscopic properties, particularly as far as luminescence is concerned. This paper illustrates two examples of dendrimers (i) capable of coordinating metal ions and (ii) containing one metal complex as a core for applications in luminescent sensors and photocontrolled devices.