

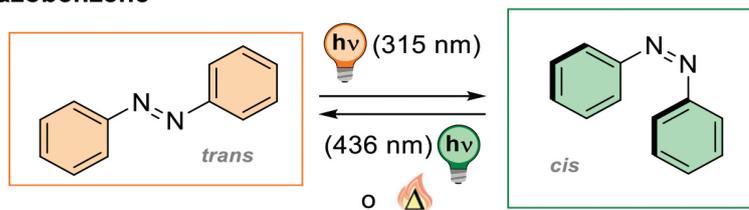


GLI ARILAZOINDOLI: UNA NUOVA CLASSE DI AZO FOTOSWITCH

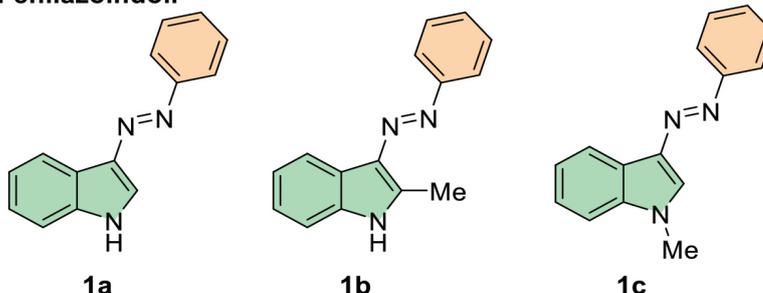
L'azobenzene è senza dubbio l'archetipo dei cosiddetti fotoswitch, molecole in grado di isomerizzare da una forma stabile ad una metastabile se soggette a stimolo fotochimico e ritornare alla specie termodinamicamente più stabile al buio. L'introduzione di un anello indolico nell'azobenzene permette di sintetizzare una nuova classe di azoswitch caratterizzati da una forma metastabile con stabilità che può essere regolata dai giorni ai nanosecondi.

Gli azo composti e i coloranti azoici da essi derivati rappresentano un pilastro della chimica industriale moderna. La possibilità di sintetizzare composti aventi differenti caratteristiche spettrali li hanno resi perfetti per applicazioni nel trattamento dei tessuti e delle pelli, come additivi per prodotti alimentari o nell'industria della gomma e della plastica. Negli anni Trenta del secolo scorso un azo composto - commercializzato con il nome di prontosil - divenne il primo antibiotico commerciale. È durante questo periodo che la comunità chimica ha scoperto la caratteristica più peculiare delle molecole contenenti un gruppo N=N, ovvero la possibilità di isomerizzare dalla forma *trans*, più stabile, a quella *cis* tramite irraggiamento con luce di differenti lunghezze d'onda. Il controllo spazio temporale del movimento molecolare associato a questo gruppo funzionale ha dato origine a una considerevole produzione scientifica, rendendo l'azobenzene (PhNNPh) l'archetipo degli azo composti, a causa della sua stabilità e alla pos-

A: L'azobenzene



B: 3-Fenilazoindoli



C: Ulteriori sostituzioni

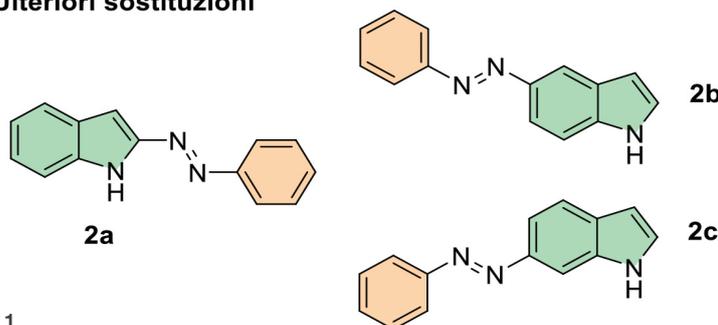


Fig. 1

Nell'ambito del Premio Primo Levi 2018, assegnato ad un Socio Giovane SCI, autore di una ricerca originale e di ampio interesse per le scienze chimiche, pubblicata su una rivista scientifica internazionale nel periodo 1° gennaio - 31 dicembre 2018, il Direttivo del Gruppo Giovani ha assegnato una menzione di merito al dott. Stefano Crespi, autore del lavoro "Tuning the thermal isomerization of phenylazoindole photoswitches from days to nanoseconds", pubblicato sul *Journal of the American Chemical Society*, 2018, **140**, 2940 e condotto presso l'Università degli Studi di Pavia.

sibilità di controllare in modo fine le sue proprietà fotochimiche e fotofisiche mediante modifiche strutturali (vedi Fig. 1A).

Le prestazioni dell'azobenzene come *fotoswitch*, ossia una molecola capace di esistere in due o più stati che possono essere popolati mediante un impulso luminoso, possono essere catalogate mediante quattro differenti parametri. Il primo tra questi corrisponde alla lunghezza d'onda del massimo assorbimento nello spettro UV-Vis delle forme *cis* e *trans* e alla resa quantica (o efficienza) del processo di isomerizzazione alla data lunghezza d'onda. Il secondo parametro è la resistenza del materiale a successivi cicli di isomerizzazione senza mostrare segni di decadimento. Il terzo è la relativa abbondanza delle due forme al raggiungimento del cosiddetto *stato fotostazionario*. Uno tra i parametri più rilevanti per le possibili applicazioni degli azo composti è la stabilità termica delle due forme.

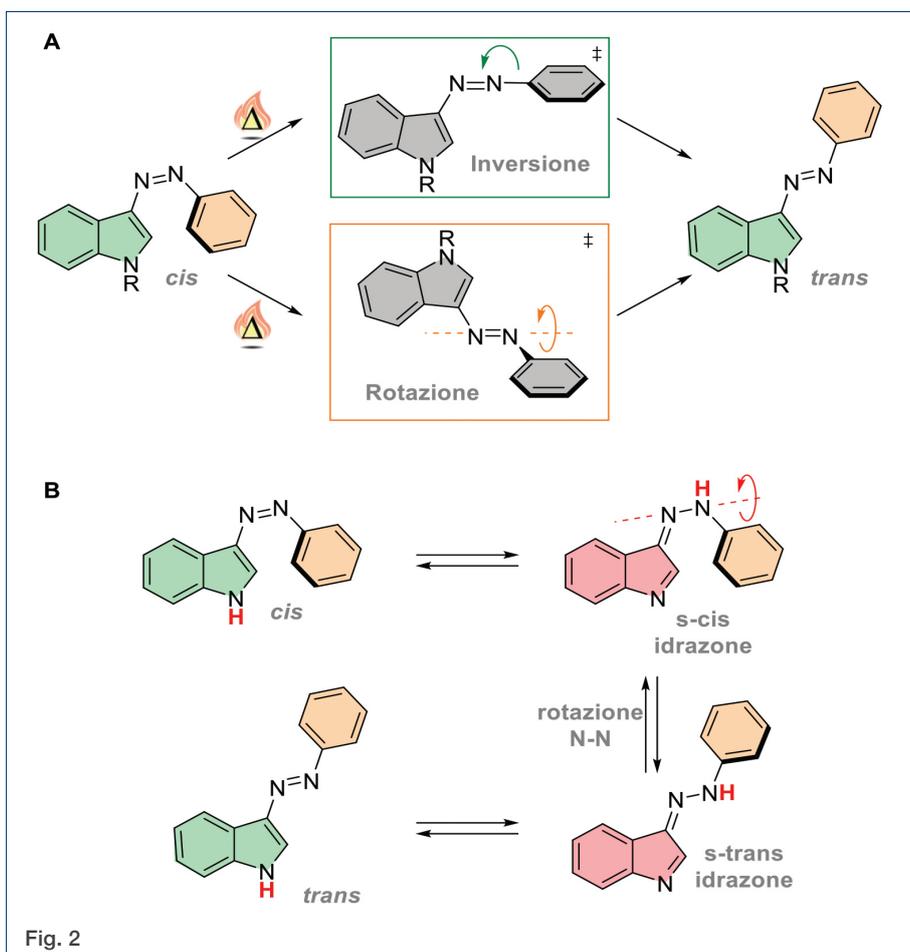
In alcuni composti l'isomero *cis* si converte in quello *trans* quasi istantaneamente dopo la sua formazione, mentre in altri casi entrambe le forme sono caratterizzate da un'emivita superiore agli anni. Questa figura di merito è cruciale poiché a diversi tempi di vita vengono associate differenti tipi di applicazioni, quali l'immagazzinamento di dati ottici (per forme *cis* molto stabili) o l'impiego come *core* di macchine molecolari, o *smart materials* (per forme *cis* via via più instabili).

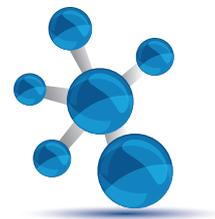
Ritornando a PhNNPh, l'introduzione di gruppi funzionali di diversa natura, aventi differenti richieste elettroniche e steriche, permette di controllare i parametri prima menzionati. Recentemente, tuttavia, la comunità chimica ha iniziato a scoprire o, in alcuni casi, riscoprire la possibilità di sostituire uno o entrambi gli anelli omoaromatici con un corrispondente eteroaromatico, espandendo la gamma

di possibilità accessibili tramite minime o nessuna modifica della struttura molecolare. La semplice introduzione di un anello eteroaromatico può spostare l'assorbimento della molecola nel campo del visibile o nel vicino infrarosso, permettendo l'applicazione nel crescente campo della fotofarmacologia. Inoltre sistemi contenenti atomi appartenenti al gruppo 15 o 16 della tavola periodica introducono la possibilità di avere anelli a cinque membri, idrogeni acidi o siti basici, scoprendo una miriade di ramificazioni meccanicistiche tuttora inesplorate.

In quest'ottica, recentemente abbiamo introdotto e studiato i meccanismi di isomerizzazione fotochimici e termici degli arilazindoli, utilizzando questa nuova classe di *fotoswitch* come paradigma per analizzare e predire il comportamento termico di svariate classi di azo composti contenenti *N*-eterocicli [1].

Tra tutti i composti analizzati, il 3-fenilazindolo si è dimostrato il più interessante dal punto di vista della





complessità dei suoi meccanismi di isomerizzazione termica *cis-trans* (vedi Fig. 1b) [2]. In particolare, minime modifiche strutturali alla molecola o la variazione della natura del solvente hanno permesso di controllare i tempi di vita della forma metastabile *cis* dai giorni ai nanosecondi. Ciò è stato reso possibile grazie alla possibilità di accedere a differenti meccanismi di isomerizzazione termica, associati a diversi tempi di vita. Dopo l'isomerizzazione fotochimica *trans-cis*, il composto **1a** in Fig. 1B ritorna alla specie *trans* dopo alcuni millisecondi-secondi in solventi aprotici. Ciò è dovuto ad un meccanismo detto di rotazione (Fig. 2A), nel quale uno degli anelli aromatici si sposta mediante un movimento fuori dal piano definito dall'altro anello e dal legame N=N. La presenza di solvente protico nella miscela di reazione permette di aumentare considerevolmente la velocità del processo termico, che arriva ad attestarsi nei micro o nanosecondi. Mediante l'utilizzo combinato di tecniche spettroscopiche e computazionali il meccanismo associato a queste condizioni è stato attribuito alla presenza di un rapido equilibrio tautomerico mediato dal solvente protico tra l'azo composto e la sua forma idrazonica (Fig. 2B). Un controllo dell'intervallo di isomerizzazione dai secondi ai nanosecondi può essere così ottenuto tramite l'aggiunta di crescenti percentuali di acqua in dimetilsolfossido. La spettroscopia transiente ha permesso di registrare lo spettro di assorbimento della specie idrazonica, assegnando in modo univoco la natura di questo meccanismo [2].

La metilazione di **1a** consente, inoltre, di ottenere ulteriore controllo sulle cinetiche di isomerizzazione *cis-trans*. L'aggiunta di un metile in posizione 2 dell'indolo nella molecola **1b** (Fig. 1B) permette di diminuire i tempi di vita della specie *cis*, a causa di una destabilizzazione di natura sterica dello stato metastabile, pur seguendo gli stessi meccanismi attribuibili a **1a**. Al contrario, la metilazione dell'azoto indolico nella specie **1c** (Fig. 1B) stabilizza la forma *cis* attribuendole tempi di vita nell'ordine dei giorni. La ragione di questo comportamento anomalo è stata associata ad un terzo meccanismo di isomerizzazione definito di inversione (Fig. 2A), più lento rispetto ai due precedentemente riportati. In questo caso, un movimento di uno dei due anelli nel piano definito dal legame N=N connette la specie *cis* alla *trans* [2].

Se il 3-fenilazoindolo permette di accedere a tredici ordini di grandezza di tempi di vita di isomerizzazione termica, la stessa cosa non si può dire per i suoi isomeri strutturali [2-4]. Infatti, attaccare l'azogruppo in posizione 2 permette di accedere al solo meccanismo di isomerizzazione di rotazione in tutti i solventi testati, dando origine a uno switch che isomerizza con tempi di vita nei nanosecondi (**2a**, Fig. 1C). Se invece l'N=N viene legato alla parte omoaromatica dell'indolo, il solo meccanismo di inversione è accessibile, garantendo lunghi tempi di vita per l'isomero *cis* (**2a** e **2b** in Fig. 1C) [4].

Le informazioni raccolte per l'azoindolo hanno permesso lo studio degli effetti stereoelettronici che governano la stabilità dell'isomero *cis* e di predire la possibilità di un equilibrio idrazonico in ambiente protico. Tali nozioni, sviluppate tramite un approccio computazionale, sono state estese alla maggior parte degli azoswitch contenenti *scaffold* con *N* eterocicli aromatici, risultando in una generalizzazione dei meccanismi associabili ai tempi di vita termici della forma metastabile osservati sperimentalmente [4].

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Crespi, N.A. Simeth, B. König, *Nat. Rev. Chem.*, 2019, **3**, 133.
- [2] N.A. Simeth, S. Crespi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 2940.
- [3] N.A. Simeth, A. Bellisario *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 6565.
- [4] S. Crespi, N.A. Simeth *et al.*, *J. Phys. Chem. A*, 2019, **123**, 1814.

Arylazoindoles: a New Class of Azo Photoswitches

Azobenzene is undoubtedly the archetype of the so called azo photoswitches, molecules able to isomerize from a stable to a metastable configuration upon photochemical stimulus and to revert to the thermodynamically stable species in the dark. The introduction of an indolic scaffold in the azobenzene core allowed to synthesize a new class of azoswitches with a stability of the metastable form that can be tuned between the days and the nanosecond regime.