



# DISPOSITIVI WIRELESS PER RISOLUZIONE CHIRALE

*L'articolo descrive lo sviluppo di pompe polimeriche miniaturizzate ed elettroattive per la risoluzione wireless di analiti chirali. Combinando l'elettrochimica bipolare con oligomeri inerentemente chirali, sono stati sintetizzati dispositivi tubolari cavi in polipirrolo capaci di caricare e rilasciare selettivamente enantiomeri di farmaci e probe molecolari. Il sistema mima le prestazioni di una colonna HPLC in un formato miniaturizzato, aprendo nuove strade per la separazione chirale in situ.*

## La sfida della separazione chirale nell'industria moderna

La chiralità non è solo una curiosità geometrica, ma una proprietà fondamentale che governa le interazioni biologiche [1-4]. In un mondo dove la stragrande maggioranza delle molecole biologicamente attive, dai farmaci alle essenze, esiste in due forme speculari chiamate enantiomeri, la capacità di separarle con efficienza è diventata un pilastro dell'industria chimica moderna. Un enantiomero può essere un farmaco salvavita, mentre l'altro può risultare del tutto inattivo o, in scenari drammatici, persino tossico [4].

Oggi, l'industria farmaceutica investe enormi risorse nello sviluppo di processi di sintesi asimmetrica e tecniche di separazione avanzate [5, 6]. Tuttavia, i metodi standard come la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) su fase stazionaria chirale presentano limiti intrinseci: richiedono apparecchiature costose, alte pressioni, consumi elevati di solventi e tempi di analisi spesso non compatibili con i requisiti di rapidità del monitoraggio *in situ* [7-10]. La sfida del futuro è la miniaturizzazione, ossia portare la precisione della separazione chirale all'interno di dispositivi "lab-on-a-chip" che possano operare autonomamente. In questo contesto si inserisce

questo lavoro, che propone l'uso di polimeri elettroattivi [11] e dell'elettrochimica bipolare (BE) [12-15] per creare pompe miniaturizzate wireless capaci di auto-selezionare le molecole in base alla loro configurazione enantiomerica [16, 17].

## Design e sintesi dei dispositivi tubolari

La progettazione di questi dispositivi tubolari ha richiesto un approccio multi-step (Fig. 1), fondendo la scienza dei materiali con l'elettrochimica avanzata. Il cuore del sistema è un tubo polimerico a doppio strato, sintetizzato con precisione micro-metrica.

Il segreto dell'enantiodiscriminazione risiede nello strato interno del tubo. È stato infatti utilizzato un oligomero inerentemente chirale ( $BT_2T_4$ ) [16-18]. A differenza dei selettori chirali tradizionali, in questi materiali la chiralità non è generata da centri stereo-



Fig. 1 - Step per la fabbricazione dei dispositivi tubolari miniaturizzati attraverso una procedura sequenziale basata sull'elettrodeposizione di polimeri conduttori su un template metallico

A Sara Grecchi è stato conferito il Premio Levi 2024, assegnato dal Gruppo Giovani della SCI.



genici localizzati, ma dalla torsione controllata dello scheletro  $\pi$ -coniugato [11]. La deposizione di questo *layer* avviene tramite elettropolimerizzazione potenziodinamica (Fig. 1, step 1 e 2) su un template di oro sacrificale (usato come elettrodo di lavoro), garantendo una superficie interna omogenea. Successivamente, sopra lo strato chirale è stato depositato elettrochimicamente il polipirrolo (Ppy), che non è solo un supporto strutturale, ma funge da vero e proprio “muscolo” molecolare (Fig. 1, step 3).

A questo punto, il tubo bi-funzionalizzato può essere semplicemente rimosso meccanicamente dal template d'oro (Fig. 1, step 4). Grazie alla capacità del Ppy di scambiare ioni con la soluzione circostante durante i processi redox, il Ppy può espandersi o contrarsi. Questo fenomeno di variazione volumetrica è la chiave per generare il movimento meccanico necessario al pompaggio del fluido. Il risultato finale è un tubo cavo con un diametro interno di circa 300 micrometri che agisce da pompa elettromeccanica autonoma.

### L'elettrochimica bipolare per un pompaggio wireless

Uno degli aspetti più innovativi di questa ricerca risiede nell'impiego dell'elettrochimica bipolare (BE), una tecnica che permette di azionare il dispositivo senza alcun collegamento elettrico fisico diretto. In questo setup, il tubo polimerico è immerso in una soluzione elettrolitica ( $\text{LiClO}_4$  0,2 M) tra due elettrodi, detti feeder, tipicamente in grafite.

Il meccanismo si basa sulla polarizzazione asimmetrica dello strato polimerico esterno (in Ppy) indotta da un campo elettrico ( $\epsilon$ ). Quando il valore di  $\epsilon$  è tale da generare una differenza di potenziale che supera la soglia termodinamica ( $\Delta V_{\text{min}}$ ), le due estremità del tubo iniziano a comportarsi simultaneamente come poli elettrochimici opposti. In particolare, all'estremità rivolta verso il catodo dei

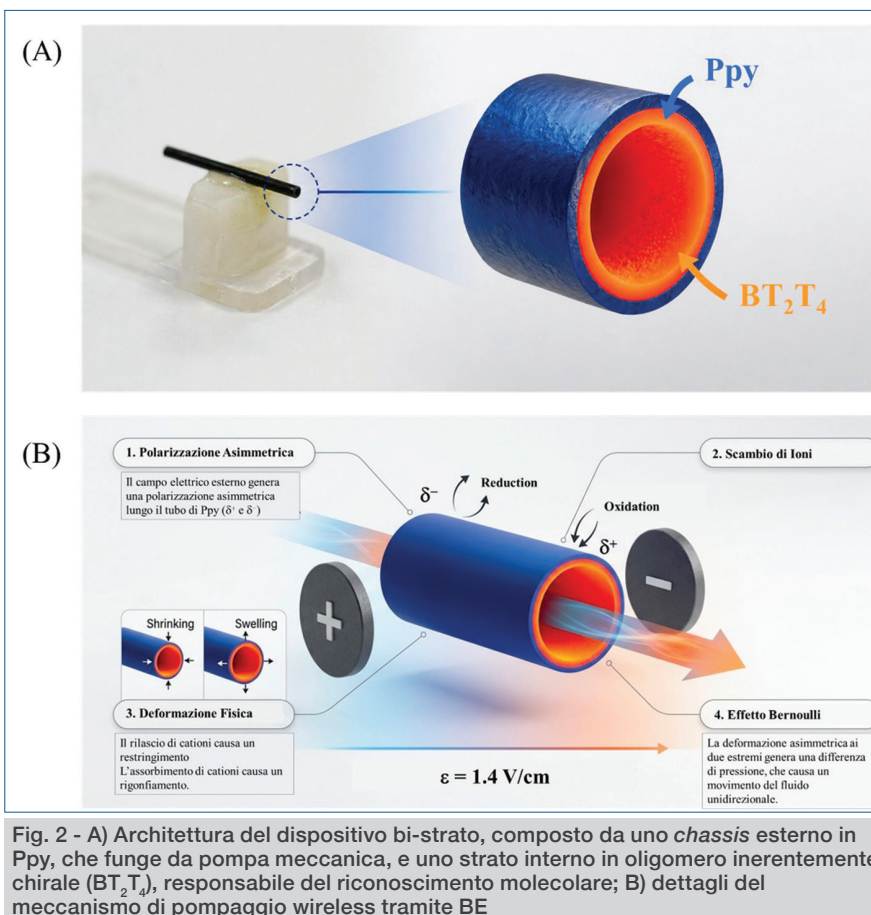


Fig. 2 - A) Architettura del dispositivo bi-strato, composto da uno *chassis* esterno in Ppy, che funge da pompa meccanica, e uno strato interno in oligomero inerentemente chirale ( $\text{BT}_2\text{T}_4$ ), responsabile del riconoscimento molecolare; B) dettagli del meccanismo di pompaggio wireless tramite BE

feeder, il Ppy si polarizza positivamente ( $\delta^+$ ). Per mantenere l'elettroneutralità, il polimero espelle cationi, causando un restringimento (*shrinking*) del materiale e un conseguente aumento del diametro interno del tubo [16, 17]. Al contrario all'estremità opposta, rivolta verso l'anodo dei feeder, avviene la riduzione del Ppy ( $\delta^-$ ). In questa zona, il polimero assorbe cationi dalla soluzione elettrolitica, provocando un rigonfiamento (*swelling*) locale che riduce il diametro interno del tubo (Fig. 2).

Questa deformazione fisica asimmetrica rompe la simmetria del sistema idrodinamico e la variazione differenziale dei diametri alle estremità genera una differenza di pressione locale. In accordo con il principio di Bernoulli, tale gradiente innesca un movimento meccanico del fluido, producendo un flusso unidirezionale netto. Il risultato è una pompa miniaturizzata che trasforma l'energia elettrica wireless in energia meccanica, permettendo il trasporto di analiti senza la necessità di contatti fisici rigidi.

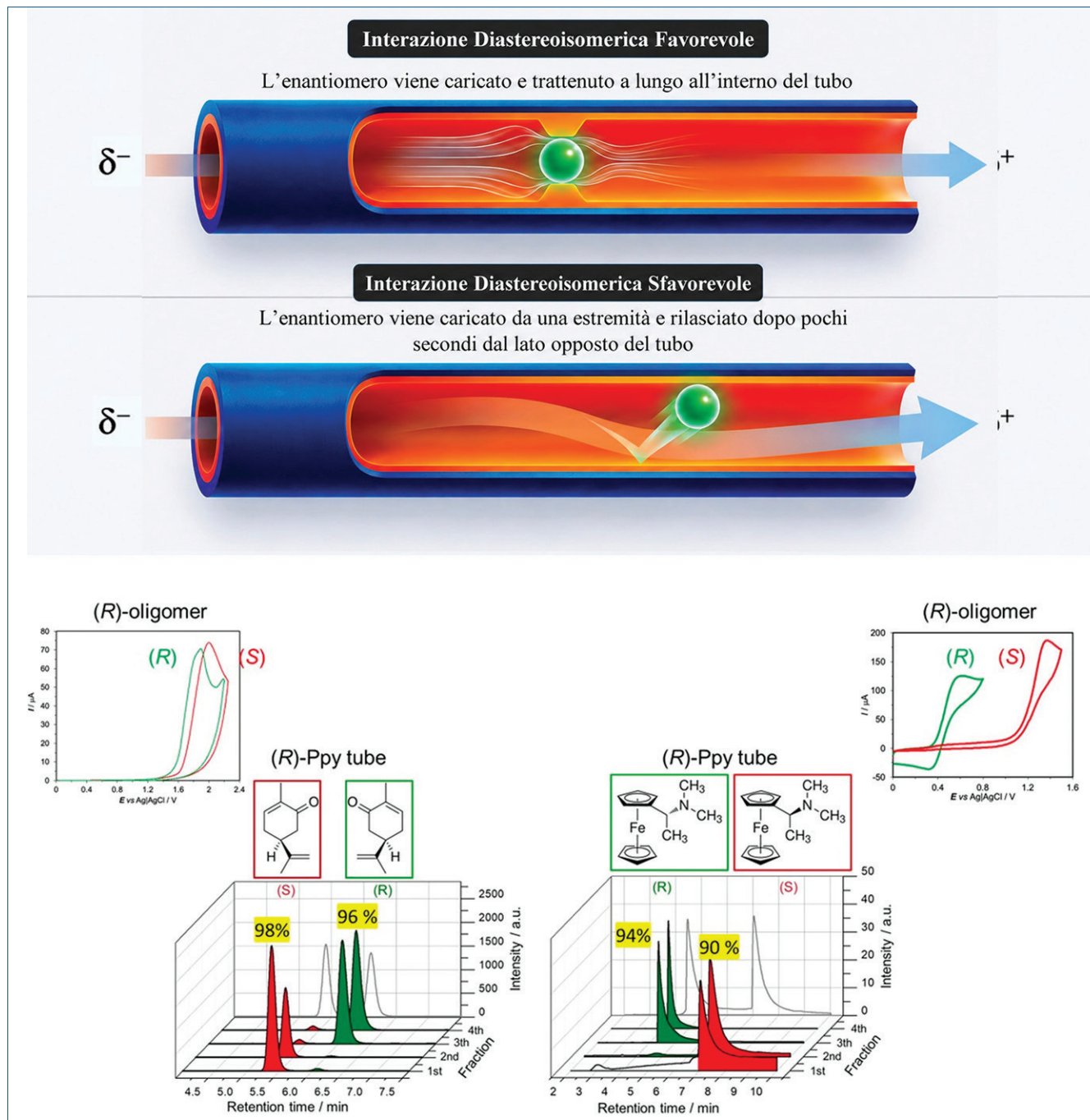


Fig. 3 - Risoluzione chirale wireless e separazione fisica degli enantiomeri. Il dispositivo separa gli enantiomeri in base alla loro affinità con la superficie interna: l'antipodo favorito è trattenuto per diversi minuti, mentre quello sfavorito viene espulso in pochi secondi. La raccolta delle frazioni permette la separazione fisica del racemo con un eccesso enantiomerico (ee) superiore al 90%

## Risoluzione chirale wireless

Il fenomeno più significativo osservato con questi dispositivi è la capacità di operare una vera e propria risoluzione chirale wireless. Il meccanismo non si limita a una distinzione superficiale, ma sfrutta

la differenza nei tempi di ritenzione degli antipodi all'interno del tubo per ottenere una separazione fisica.

Durante gli esperimenti con analiti come il carvone o la doxorubicina, è stato osservato che l'enantio-



mero sfavorito, a causa di un mismatch con la superficie chirale interna, interagisce debolmente con le pareti del tubo. Di conseguenza, viene trascinato quasi istantaneamente dal flusso elettrodinamico e viene espulso dopo pochi secondi dall'attivazione del campo (Fig. 3).

Al contrario, l'enantiomero favorito instaura interazioni diastereoisomeriche forti con l'oligomero inerentemente chirale. Questo legame transitorio agisce come un freno molecolare, facendo sì che l'enantiomero rimanga intrappolato all'interno del dispositivo più a lungo, con tempi di permanenza che superano i 20-25 minuti (Fig. 3).

Questa asimmetria temporale è la chiave per la separazione fisica. Iniettando una miscela racemica (50:50) all'interno del tubo, il dispositivo agisce come una colonna cromatografica chirale. È stato quindi possibile raccogliere diverse frazioni di effluente in uscita nel tempo. L'analisi di queste frazioni tramite HPLC chirale ha fornito la prova definitiva del successo del processo. Infatti, le prime frazioni raccolte (nei primi secondi di pompaggio) risultano fortemente arricchite dell'enantiomero sfavorito. Le frazioni tardive mostrano invece una prevalenza netta dell'enantiomero favorito [16].

In entrambi i casi, i dati sperimentali mostrano un'efficienza straordinaria per un sistema così miniaturizzato, con un eccesso enantiomerico (ee) superiore al 90% (fino al 98%). Questo risultato trasforma il tubo polimerico da semplice attuatore a un vero e proprio micro-separatore wireless ad alte prestazioni, capace di fornire enantiomeri otticamente puri partendo da un racemo [16].

Questa tecnologia offre vantaggi significativi per l'industria. In termini di sostenibilità, i dispositivi operano con minimi volumi di reagenti e sono rigenerabili tramite semplice lavaggio. In termini di portabilità, permettono di effettuare separazioni senza pompe HPLC esterne, aprendo la strada a kit di analisi rapida per il controllo qualità.

Il Premio Levi 2024 ha riconosciuto un lavoro che unisce la creatività dell'elettrochimica con le necessità concrete della farmacologia moderna. La fusione tra polimeri conduttori e chiralità ha prodotto un device avanzato e innovativo, capace di manipolare le molecole con estrema precisione. Il cammino verso la miniaturizzazione totale della chimica analitica è appena iniziato.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] N.M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *Separation. J. Chromatogr. A*, 2001, **906**, 3.
- [2] Y. Okamoto, T. Ikai, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 2593.
- [3] L.A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.*, 2006, **2**, 85.
- [4] G.K.E. Scriba, *J. Chromatogr. A*, 2016, **1467**, 56.
- [5] M. Gumustas, S.A. Ozkan, B. Chankvetadze, *Curr. Med. Chem.*, 2018, **25**, 4152.
- [6] F. Malacarne, S. Grecchi *et al.*, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2024, **416**, 3677.
- [7] O.H. Ismail, M. Antonelli *et al.*, *J. Chromatogr. A*, 2017, **1520**, 91.
- [8] M. Catani, S. Felletti *et al.*, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2018, **410**, 2457.
- [9] S. Felletti, C. De Luca *et al.*, *J. Chromatogr. A*, 2020, **1630**, 461532.
- [10] D.C. Patel, Z.S. Breitbach *et al.*, *Anal. Chem.*, 2015, **87**, 9137.
- [11] S. Arnaboldi, S. Grecchi *et al.*, *Curr. Opin. Electrochem.*, 2018, **7**, 188.
- [12] S.E. Fosdick, K.N. Knust *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2013, **52**, 10438.
- [13] N. Karimian, P. Hashemi *et al.*, *Curr. Opin. Electrochem.*, 2019, **17**, 30.
- [14] R.M. Crooks, *ChemElectroChem*, 2016, **3**, 357.
- [15] N. Shida, Y. Zhou, S. Inagi, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 2598.
- [16] S. Grecchi, G. Salinas *et al.*, *Chem*, 2024, **10**, 660.
- [17] S. Grecchi, F. Malacarne *et al.*, *Anal. Chem.*, 2024, **96**, 4901.
- [18] F. Sannicolò, P.R. Mussini *et al.*, *Chemistry*, 2014, **20**, 15298.

### Wireless Devices for Chiral Resolution

The article describes the development of miniaturized and electroactive polymer pumps for the wireless resolution of chiral analytes. By integrating bipolar electrochemistry with inherently chiral oligomers, polypyrrole tubular devices were created, capable of selectively loading and releasing enantiomers of drugs and molecular probes. The system mimics HPLC column performance in a miniaturized format, paving the way for *in situ* chiral separation.