



RADICALI LIBERI E MATERIALI MOLECOLARI

I radicali liberi inerti sono tra le specie organiche più promettenti per lo sviluppo di materiali molecolari multifunzionali. Hanno trovato impiego in svariati settori, spaziando dal magnetismo molecolare all'optoelettronica organica. Recentemente abbiamo impiegato tali specie a valenza aperta anche nel campo del bio-imaging e del bio-sensing, estendendo il ventaglio di possibili applicazioni per queste affascinanti specie chimiche.

Nel 1900, il chimico ucraino (allora Impero Russo) Moses Gomberg gettava le fondamenta della chimica dei radicali liberi con il suo lavoro intitolato "An Instance of Trivalent Carbon: Triphenylmethyl" [1]. Nel tentativo di sintetizzare l'esafeniletano, egli aveva involontariamente ottenuto il radicale del trifenilmetano (o radicale tritilico) (Fig. 1), una specie sufficientemente stabile da poter essere isolata in atmosfera inerte. Tale evidenza sfidava la convinzione che il carbonio dovesse necessariamente formare quattro legami e per questo venne inizialmente accolta da un certo scetticismo [2]. Tuttavia, già negli anni Trenta i radicali erano divenuti un argomento che potremmo definire *mainstream* nell'ambito della chimica fisica organica. Fu però alla fine degli anni Sessanta, grazie al chimico spagnolo Manuel Ballester, che vennero gettate le basi per trasformare i radicali tritilici in materiali molecolari multifunzionali. Utilizzando le reazioni di

perclorurazione da lui precedentemente sviluppate, Ballester sintetizzò dapprima il perclorotifenilmetano, che, una volta trattato con base forte e successivamente ossidato, dà la formazione del perclorotrifenilmetil radicale (PTM) (Fig. 1) [3].

Il PTM a differenza del radicale tritilico è una specie totalmente inerte, sia in soluzione che in presenza di ossigeno, nonostante abbia un elettrone spaiato (valenza aperta) su un atomo di carbonio. Si stima che il tempo di dimezzamento del PTM sia dell'ordine delle centinaia di anni. Tale inerzia chimica è dovuta principalmente alla presenza dei sei atomi di cloro nelle posizioni orto, i quali esercitano una duplice azione:

- i) costringono la molecola ad assumere una forma ad elica, inducendo una torsione dei sostituenti fenilici che limita la delocalizzazione dell'elettrone spaiato su di essi;
- ii) una volta confinato sul carbonio metilico, l'elettrone spaiato è protetto da una "gabbia" di alogeni, che impediscono anche a piccole molecole come l'ossigeno di potervi reagire.

Il risultato è una specie puramente organica e paramagnetica, che ha sin da subito affascinato numerosi ricercatori nell'ambito del magnetismo molecolare e non solo, viste le interessanti proprietà elettroniche e ottiche. Tra queste,

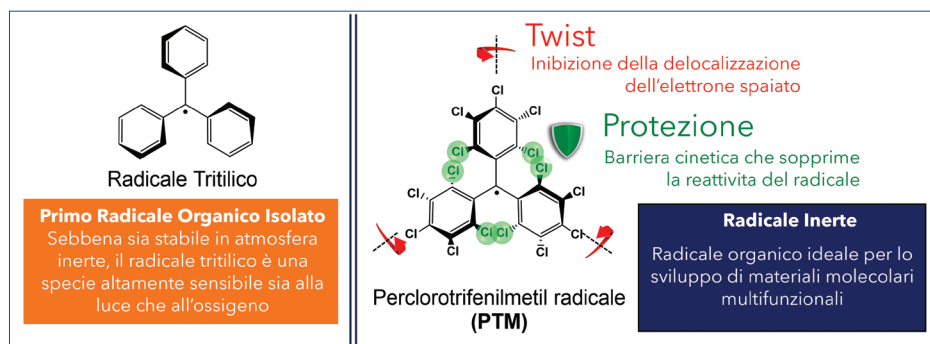


Fig. 1 - Strutture molecolari del radicale tritilico (sinistra), e del suo analogo inerte PTM (destra). La presenza di sei atomi di cloro nelle posizioni orto sono alla base della sua straordinaria stabilità

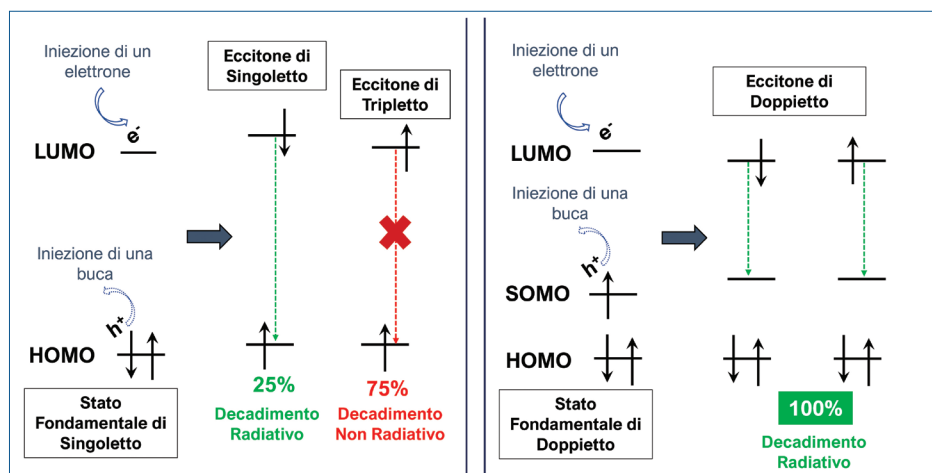


Fig. 2 - Rappresentazione schematica del processo di formazione di eccitoni in molecole con configurazione elettronica a valenza chiusa (sinistra) e valenza aperta (destra)

una delle più affascinanti è sicuramente la fluorescenza. Nonostante l'assenza di un esteso sistema coniugato, i derivati del PTM mostrano emissione ad elevata lunghezza d'onda, tra il giallo-arancio e il rosso, in funzione della natura e del numero degli alogeni presenti nella struttura [4, 5]. Accoppiando questi radicali (elettron-accettori), con dei gruppi elettron-donatori, è possibile ottenere dei derivati di tipo donatore-accettore altamente fluorescenti e fotostabili, con un'emissione tra il profondo rosso e il vicino infra-rosso (NIR). È però nel 2015 che questi radicali si impongono come una delle più rilevanti novità nel mondo dell'elettroluminescenza organica [6]. Tipicamente, fluorofori a valenza chiusa presentano una molteplicità di spin di singoletto. Quando vengono utilizzati come emettitori nei diodi organici emettitori di luce (OLED), essi si rivelano estremamente inefficienti a causa del cosiddetto "problema della statistica di spin", ovvero solo il 25% delle cariche iniettate nel dispositivo (elettroni e buche) potrà ricombinarsi radiativamente (formazione di eccitoni di singoletto), mentre il 75% degli eccitoni saranno di tripletto e ricombineranno per via non radiativa (Fig. 2).

Per ovviare a questo problema si utilizzano dei complessi organometallici (generalmente dell'iridio e del platino) fosforescenti, cioè in grado di emettere da stati eccitati di tripletto e che quindi non risentono del problema della statistica di spin. I radicali hanno invece una molteplicità di spin di doppietto e, proprio grazie alla loro valenza aperta, non sono soggetti al problema della statistica di spin. In que-

sto modo è possibile generare fino al 100% di eccitoni di doppietto, ottenendo dispositivi estremamente efficienti (efficienza quantica interna del 100%) senza ricorrere all'utilizzo di metalli preziosi (Fig. 2) [7]. Anche nell'ambito della visualizzazione e dello studio dei tessuti biologici, i derivati del PTM possono rivelarsi dei materiali molecolari estremamente interessanti, basti pensare alla possibilità di accoppiare differenti tecniche di *imaging* come la fluore-

scenza e la risonanza magnetica, utilizzando un'unica sonda. A tale scopo, nel tentativo di sviluppare delle nanoparticelle organiche dopate con un derivato del PTM, il tris(2,4,6-triclorofenil)metil radicale (TTM), abbiamo scoperto un'ulteriore proprietà di questi radicali, cioè quella di formare eccimeri quando vengono confinati in matrici solide [8]. Variando la quantità di TTM all'interno di nanoparticelle costituite dal suo precursore (TTM- α H) (Fig. 3), è possibile indurre la formazione di eccimeri con emissione attorno ai 660-670 nm, in quella che viene chiamata la prima finestra di trasparenza dei tessuti biologici (dove appunto si ha la massima penetrazione della luce nel tessuto). Il confinamento del radicale in un ambiente rigido come quello della nanoparticella permette di incrementare notevolmente sia l'efficienza quantica di fluorescenza che la fotostabilità, aprendo all'utilizzo di tali sistemi *host-guest* come potenziali sonde per la visualizzazione dei tessuti biologici. Inoltre, scegliendo opportunamente la quantità di radicale, è possibile ottenere dei sistemi con emissione duale, cioè dovuta sia al monomero (570 nm) che all'eccimero. Variando la temperatura è possibile promuovere la dissociazione dell'eccimero determinando, quindi, una riduzione della sua luminescenza, mentre l'emissione dal monomero rimane pressoché invariata. Monitorando il rapporto tra l'intensità della fluorescenza del monomero (I_M) e dell'eccimero (I_E) al variare della temperatura è possibile sviluppare un termometro sub-micrometrico (il diametro delle particelle è di circa 100 nm) avente un segnale ratiometrico, cioè non basato su

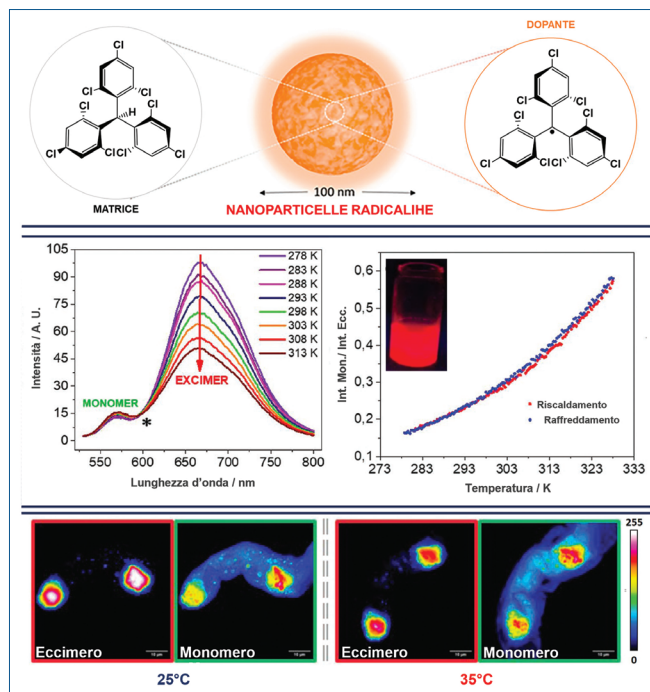


Fig. 3 - In alto: rappresentazione delle nanoparticelle radicaliche ottenute utilizzando il precursore del radicale (TTM- α H) come matrice e il radicale (TTM) come dopante. In funzione della concentrazione del radicale è possibile avere emissione monomerica (bassa percentuale di TTM) o eccimerica (alta concentrazione di TTM); al centro: spettro di emissione di una sospensione di nanoparticelle dopate con il 20% in peso di TTM al variare della temperatura (sinistra) e segnale ratiometrico della temperatura ottenuto dal rapporto dell'intensità della banda monomerica e della banda eccimerica in funzione della temperatura (destra). Insetto foto della sospensione di nanoparticelle in acqua a temperatura ambiente irraggiata a 365 nm; in basso: immagine, a due differenti temperature, al microscopio confocale dell'intestino di un *C. elegans* dopo aver ingerito le nanoparticelle dopate col radicale TTM (20% in peso). Il riquadro verde riporta l'intensità nella regione 420-670 nm (monomero), il riquadro rosso nella regione (620-720 nm). Utilizzando l'approccio ratiometrico è possibile apprezzare variazioni di 0,6 °C [9]

una misura di intensità assoluta bensì da un rapporto di due segnali, il che offre il vantaggio di ottenere un segnale di luminescenza indipendente dalla concentrazione. Tali sistemi sono stati quindi impiegati come nanotermometri per la misurazione *in vivo* della temperatura all'interno di *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) [9], un verme nematode trasparente lungo circa 1 mm, tipicamente utilizzato come organismo modello. Le nanoparticelle non hanno mostrato alcuna tossicità a seguito dell'ingestione da parte dei *C. elegans*, e, una volta nell'intestino del verme, è stato possibile monitorarne le variazioni di temperatura andando a misurare il rapporto I_M/I_E (Fig. 3).

Vista la semplicità di realizzazione, la stabilità colloidale, l'elevata sensibilità ($3,4\% \cdot K^{-1}$ a 328 K) e la biocompatibilità di tali sistemi, è evidente il loro potenziale nell'ambito della nanotermometria biologica, anche in combinazione con tecniche di visualizzazione basate su fenomeni ottici non lineari come la microscopia a due fotoni [10]. Queste sono solo alcune delle potenzialità di questi sistemi nell'ambito dell'optoelettronica e della fotonica organica, e, grazie al continuo sviluppo di nuove strutture molecolari, è logico aspettarsi l'ampliamento delle possibili applicazioni di questa classe di fluorofori come sistemi fotofunzionali.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1900, **22**, 757.
- [2] J.M. McBride, *Tetrahedron*, 1974, **30**, 2009.
- [3] M. Ballester, J. Riera *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2215.
- [4] P. Mayorga-Burrezo, V.G. Jiménez *et al.*, *Chem. - A Eur. J.*, 2020, **26**, 3776.
- [5] D. Mesto, Y. Dai *et al.*, *European J. Org. Chem.*, 2023, **26**, DOI: [10.1002/ejoc.202201030](https://doi.org/10.1002/ejoc.202201030).
- [6] Q. Peng, A. Obolda *et al.*, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2015, **54**, 7091.
- [7] S. Gao, Z. Cui, F. Li, *Chem. Soc. Rev.*, 2023, **52**, 2875.
- [8] D. Blasi, D.M. Nikolaidou *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 9313.
- [9] D. Blasi, N. Gonzalez-Pato *et al.*, *Small*, 2023, **19**, DOI: [10.1002/smll.202207806](https://doi.org/10.1002/smll.202207806).
- [10] N. Gonzalez-Pato, D. Blasi *et al.*, *Small Methods*, 2023, **2301060**, DOI: [10.1002/smt.202301060](https://doi.org/10.1002/smt.202301060).

Free-Radicals and Molecular Materials

Inert free radicals are one of the most promising organic species for the development of multifunctional materials. In fact, their use ranged from molecular magnetism to organic optoelectronics. Recently, we have also employed such species having an open-shell valence in bio-imaging and bio-sensing, expanding the range of possible applications for these fascinating chemical species.