



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN CHIMICA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Studio di scambi di leganti per il controllo di
strutture auto-organizzate a base di
nanocluster metallici**

Relatore: Prof. Sara Bonacchi
Controrelatore: Prof. Federico Rastrelli

LAUREANDO: Rondello Aldo

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Sommario

1. Introduzione	3
1.1 Atomically precise Monolayer-Protected Gold Cluster	3
1.2 MPC utilizzati come building block	5
1.3 Reazione di scambio di leganti (LER)	6
1.3.1 Meccanismo di reazione di scambio di legante e selettività	8
1.4 Struttura chimica e proprietà chimico-fisiche di Au₂₅(SR)₁₈	11
1.5 Scopo della tesi	14
2. Parte sperimentale	15
2.1 Reagenti e solventi	15
2.2 Strumentazione e metodi	15
2.3 Sintesi MPC	16
2.4 Metodologia per reazione di scambio di legante	18
2.5 Procedura analisi cinetiche di reazione	18
3. Risultati e discussione	19
3.1 Caratterizzazione dei MPC	19
3.1.1 Caratterizzazione dei MPC Au₂₅	19
3.1.2 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su Au₂₅(SC₄H₉)₁₈ e Au₂₅(SC₃H₇)₁₈	22
3.1.2.1 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su Au₂₅(SC₄H₉)₁₈ con acido 4-mercaptofenilacetico	23
3.1.2.2 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su Au₂₅(SC₄H₉)₁₈ con acido 11-mercaptoundecanoico	24
3.1.2.3 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su Au₂₅(SC₄H₉)₁₈ con acido 3-mercaptopropanoico	25
3.1.2.4 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su Au₂₅(SC₃H₇)₁₈ con acido 4-mercaptofenilacetico	27
3.2 Misure di cinetiche di reazione di scambio di legante	28
3.2.1 Caratterizzazioni ¹H-NMR dei leganti alcantiolici usati	29
3.2.2 Cinetica LER su Au₂₅C₄	31
3.2.2.1 Andamento cinetico delle LER: calcolo delle costanti cinetiche ed effetto del legante ...	31
3.2.2.2 Reattività dei leganti esogeni e reazioni competitive alla LER	36
3.2.2.3 Selettività dei leganti esogeni nei confronti dei siti d'attacco sul MPC	40
3.2.3 Cinetica LER su Au₂₅C₃ ed effetto del monolayer organico	44
3.3 Procedura di purificazione dell'Au₂₅(SC₃)₁₇(SPhCH₂COOH)	48
4. Conclusioni e Prospettive	51
5. Bibliografia	52

Abstract

Il presente lavoro di tesi si inserisce nell'ambito di un progetto scientifico che ha come scopo ultimo quello di utilizzare i MPC Monolayer-Protected Clusters (MPC) come elementi costitutivi (*building block*) per formare delle sovra-strutture organizzate con peculiari proprietà ottiche ed elettrochimiche. I MPCs, ed in particolare i nanocluster d'oro, caratterizzati da proprietà chimico-fisiche molecolari o quasi-molecolari originate dalle loro dimensioni inferiori ai 2 nm e dalla peculiarità di poter essere sintetizzati con precisione atomica, rappresentano ad oggi una tematica di ricerca in costante evoluzione soprattutto considerando le grandi potenzialità applicative in innumerevoli campi quali la catalisi e la biomedicina. Tuttavia, l'impiego di questi nanocluster per la formazione di strutture funzionali auto-assemblate, come per fare un esempio i dimeri, è ancora limitato in letteratura probabilmente a causa delle difficoltà sintetiche di MPC funzionalizzati ad hoc. In particolare, per ottenere una struttura dimerica con due MPC a ponte è prerogativa riuscire a modificare il singolo MPC in modo che abbia un'unica unità di *anchoring* così da minimizzare la formazione di aggregati statisticamente distribuiti. Uno dei metodi riportati in letteratura per modificare in modo programmato lo shell organico dei MPC è lo scambio dei leganti endogeni con leganti esogeni presenti in soluzione (LER, dall'inglese *Ligand Exchange Reaction*) e tuttavia, non vi sono riportati esempi di LER ottimizzate per ottenere un MPC mono-scambiato in grado di coordinarsi con altre unità in modo direzionale e controllato.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato lo studio cinetico tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ di reazione di scambio di leganti con due nanocluster $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$ ($\text{R} = -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ e $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) e diversi tipologie di tioli esogeni al fine di ottimizzare le condizioni sperimentali per massimizzare la produzione di MPCs mono-scambiati. In particolari i tioli esogeni impiegati sono caratterizzati dalla presenza dell'unità funzionale carbossile/carbossilato (acido 4-mercaptofenilacetico, acido 11-mercaptoundecanoico e acido 3-mercaptopropanoico), scelta per la sua capacità di agire da agente chelante nei confronti di cationi metallici come lo Zn^{2+} e, quindi in grado di formare dimeri supramolecolare con i due MPCs mono-sostituiti a ponte. Per condurre tali studi, è stata fatta la sintesi dei $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$, la loro purificazione e caratterizzazione con tecniche quali spettrometria di massa MALDI, spettroscopia UV-Vis e tecniche elettrochimiche. Quindi, è stato condotto uno studio cinetico tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ supportata da analisi con spettrometria di massa MALDI per monitorare non solo i tempi di reazione e le diverse rese, ma anche per razionalizzare i meccanismi di scambio di legante così da poter identificare le condizioni sperimentali per poter condurre la LER in modo selettivo e quanto più quantitativo verso il prodotto *mono-scambiato*. Infine, è stato ottimizzato un metodo di purificazione del nanocluster mono-scambiato.

I nostri studi hanno evidenziato che l'acido 4-mercaptofenilacetico è il migliore tiolo esogeno per ottenere in breve tempo (circa 2 ore) una buona percentuale di cluster mono-scambiato; inoltre, dai dati NMR è stato possibile valutare la *selettività* del legante entrante rispetto al sito d'attacco sul MPC. Questo lavoro di tesi, sebbene non sia stato possibile dimostrare la presenza del dimero tra due cluster a ponte con metallo, ha tuttavia contribuito ad accrescere le conoscenze necessarie per l'ottimizzazione della sintesi di innovativi building block a base di MPC.

1. Introduzione

1.1 Atomically precise Monolayer-Protected Gold Cluster

I nanocluster di metalli nobili protetti da monostrati (Monolayer-Protected Cluster, MPC) rappresentano una tematica di ricerca innovativa e di crescente interesse. Le ragioni principali di tale interesse sono attribuibili non solo alla possibilità di sintetizzare, controllare e modificare la struttura dei MPC con precisione atomica ovvero, completamente monodispersi e con la precisa conoscenza della loro stechiometria, esattamente come succede per le specie molecolari,¹ ma anche alle loro interessanti proprietà chimico-fisiche ed alla possibilità di modulare quest'ultime in funzione delle specifiche applicazioni.^{1,2} Con gli anni, l'ottimizzazione delle procedure di sintesi, tipicamente a partire dal sale dell'acido tetracloroaurico, ha consentito di isolare e caratterizzare più di 40 diversi nanocluster d'oro protetti da monostrato organico a stechiometria definita come ad esempio Au_{25} , Au_{38} , Au_{102} , Au_{144} e Au_{145} .³

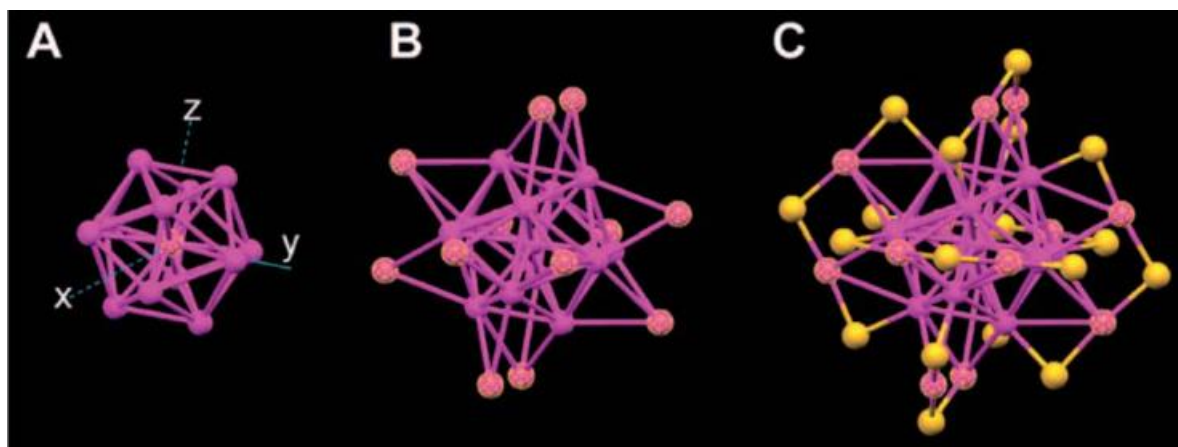


Figura 1.1 Struttura cristallina del cluster $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$. (A) Il nucleo icosaedrico di Au_{13} ; (B) il nucleo di Au_{13} più i 12 atomi di Au esterni; (C) l'intero cluster Au_{25} protetto da 18 leganti (solo S è mostrato per chiarezza, magenta: Au; giallo: S).⁴

A differenza delle nanoparticelle le cui dimensioni sono definite in base al loro indice di polidispersione, nei nanocluster le dimensioni sono determinate dalla struttura a raggi-X stessa e tuttavia, ogni atomo conta determinando le proprietà chimico-fisiche complessive del sistema. In particolare, lo studio di questi nanosistemi ci dà la possibilità di esplorare il mondo di mezzo tra atomi metallici e nanoparticelle. Nei nanoclusters, la struttura elettronica tipicamente metallica dell' Au evolve verso una struttura elettronica discreta che ha come primo importante effetto l'insorgere di proprietà molecolari o quasi molecolari. Questa loro caratteristica dimensionale apre ad una serie di proprietà inedite. In particolare, i cluster con diametro del core di dimensione inferiore a circa 1.6 nm, mostrano la presenza di un gap HOMO-LUMO e peculiari proprietà ottiche, magnetiche ed elettrochimiche diverse da quelle del metallo massivo.^{5,6}

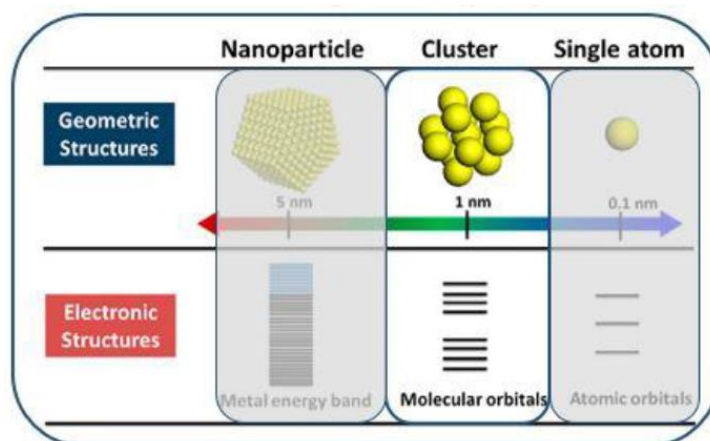


Figura 1.2 Confronto tra atomo discreto, nanocluster protetti da monostrato organico (MPC) e nanoparticelle. La parti riferite alle nanoparticelle e al singolo atomo sono, di proposito, leggermente oscurate per evidenziare gli oggetti principali dell'elaborato di tesi.¹

La struttura elettronica e il gap HOMO-LUMO sono caratteristiche peculiari per ogni tipo di MPC e sono spesso indagati tramite caratterizzazione elettrochimica. In particolare, il valore del gap HOMO-LUMO ha un andamento crescente con il calo delle dimensioni del core metallico. MPC di dimensioni tra i 2.5 e gli 1.6 nm mostrano, in voltammetria (abituamente si utilizza la voltammetria differenziale ad impulsi, DPV, che risulta più sensibile rispetto la voltammetria ciclica), una serie di picchi equamente distanziati corrispondenti agli stati redox del nanocluster. Questo tipo di comportamento viene chiamato Quantized Double Layer Charging. Invece, MPC di dimensioni inferiori mostrano un comportamento molecolare. In quest'ultimo caso si osserva un minor numero di picchi relativi ai vari stati redox esistenti ed è inoltre possibile calcolare il gap HOMO-LUMO del cluster. La dimensione del core di 1.6 nm è stata identificata come la dimensione limite tra questi due comportamenti e corrisponde alla dimensione di nanocluster con 130 atomi di oro (Au_{130}).⁷ La spettroscopia a diffrazione a raggi X è stata fondamentale per la comprensione delle proprietà elettroniche dei MPC e delle relazioni struttura-proprietà. La prima struttura risolta da cristallo singolo è stata quella del cluster $\text{Au}_{102}(\text{SR})_{44}$ nel 2007;⁸ tale struttura ha sorpreso e affascinato i ricercatori dimostrando l'esistenza di motivi strutturali del tutto inattesi in particolare in merito a come i leganti tiolati legano gli atomi di Au formando una struttura a ponte (*staples*) in cui Au e S si alternano (vedere paragrafo 1.1.3 per maggiori dettagli).

Oltre alla fondamentale tecnica di risoluzione a cristallo singolo (Raggi-X), altre tecniche di caratterizzazione sono utili per comprendere la struttura dei MPC. La spettroscopia UV-Vis permette di ottenere in modo semplice, veloce ed immediato informazioni riguardo la natura del cluster, la sua monodispersità, il suo stato di carica e il suo grado di purezza. A differenza delle nanoparticelle di dimensioni superiore che mostrano semplicemente la banda plasmonica, lo spettro di assorbimento dei cluster rappresenta infatti un utile fingerprint che caratterizza in modo specifico gli MPC in funzione del numero di atomi d'oro e della loro struttura.⁹ Tuttavia, questa tecnica di indagine risulta molto meno sensibile al tipo di legante organico che compone il monostrato. La spettrometria di massa (solitamente MALDI o ESI-MS) dà informazione diretta sul peso molecolare del nanocluster analizzato e quindi, se si è a conoscenza della composizione chimica del legante organico utilizzato per formare il monostrato, si può facilmente ricavare il numero di atomi metallici che formano il nanocluster e quindi la sua stechiometria. Tale tecnica risulta, inoltre, particolarmente utile nella caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di leganti in cui solitamente il numero di leganti scambiati non è univoco ma copre un intervallo che dipende dai leganti e dalle condizioni di reazione. Lo spettro di massa è l'unico strumento che fornisce in modo efficace e veloce questa informazione. Per la caratterizzazione del monostrato la tecnica di analisi determinante è la spettroscopia NMR che consente di acquisire utili informazioni sulla natura dei leganti: gli effetti elettronici, le interazioni inter-legante, gli effetti diastereotopici.¹⁰ Tale tecnica è stata utilizzata inoltre non solo per assegnare in modo definitivo la posizione di eteroatomi

metallici nel core del cluster¹¹ ma, anche per seguire la cinetica di reazioni di scambio di leganti, sia monitorando l'integrazione di segnali relativi a leganti che stanno entrando/uscendo dal monostrato risolti nel tempo,¹² sia monitorando come cambiano relativamente tra loro specifici segnali riferiti ai leganti del monolayer, per ottenere così informazioni riguardo la preferenzialità di un sito di attacco dello staple rispetto ad un altro.¹³

A fronte della loro natura molecolare e quindi facilmente "modellabile" e della loro buona stabilità termodinamica, i nanocluster d'oro protetti da monostrato risultano essere sistemi estremamente dinamici. Questo comportamento è alla base della reattività nei confronti sia dello scambio di atomi metallici (Pd, Cd...) nel core metallico dei clusters, sia dello scambio di leganti in soluzione, durante il quale si mette a contatto una soluzione organica di MPC con una soluzione di tioli. Il processo di scambio, per diversi MPC e con diversi gruppi tiolati entranti, è sempre molto efficiente e l'entità dello scambio può essere controllato modulando gli equivalenti di specie entrante ed il tempo di reazione.¹⁴ È importante, tuttavia, ricordare che in particolari condizioni, di tempo, temperatura o concentrazione, anche il core del MPC di partenza può subire trasformazioni. Questo è dovuto alla dinamica di reazione, per la quale, probabilmente, il MPC in soluzione si apre e si richiude più volte portando il core metallico in contatto con l'ambiente di reazione.^{15,16} Questa estrema reattività, quando controllata con risoluzione atomica, ovvero con i giusti accorgimenti sintetici, le giuste funzionalizzazioni e lo studio di un ambiente chimico adeguato ha permesso la sintesi di nuovi sistemi di cluster funzionalizzati ad hoc, per processi di catalisi, ma anche per il loro utilizzo come precursori di nuovi sistemi supramolecolari.¹⁷

1.2 MPC utilizzati come building block

Le nanoparticelle (NP) metalliche sono ampiamente utilizzate come elementi costitutivi (building block) per assemblare nanostrutture con nuove e peculiari proprietà chimico-fisiche. Questi materiali, tuttavia, come già descritto nel paragrafo precedente, non possono essere preparati con precisione atomica, ostacolando la comprensione delle loro proprietà chimico-fisiche a livello atomico e pertanto influenzando la progettazione e il controllo della struttura finale. Tali problematiche possono essere superate utilizzando gli *atomically precise* MPC. Tuttavia, ad oggi sono pochi i lavori nei quali i MPC sono sfruttati per formare nuovi sistemi "organizzati" in una, due e tre dimensioni. Inoltre, nella maggioranza dei casi^{18,19} i MPC formano sistemi autoassemblati in modo disorganizzato e randomico. Una delle ragioni dello scarso controllo nel formare sistemi auto-organizzati di MPC è legata non solo alle difficoltà di progettazione (design) ma anche, alle difficoltà sperimentali di sintesi dei singoli MPC. Infatti, è necessario introdurre una funzionalizzazione singola sulla superficie del cluster che possa dar luogo ad aggregati/sistemi pre-organizzati e a precisione atomica. Questo tipo di funzionalizzazione ad hoc del monostrato può essere ottenuta mediante sintesi diretta da una miscela di tioli appropriati o mediante reazioni di scambio di leganti (LER dall'inglese *Ligand Exchange Reaction*). Queste ultime forniscono uno strumento particolarmente utile per introdurre una grande varietà di leganti, come leganti a ponte e leganti inerti o labili, senza alterare la struttura del core.

Tra gli articoli di maggiore interesse in questo ambito, nel 2016 Lahtinen e collaboratori hanno provato ad ottenere un dimero di cluster $\text{Au}_{102}(\text{p-MBA})_{44}$ (p-MBA: acido *para*-mercaptobenzoico),²⁰ facendo precedentemente reagire il cluster con il composto bifenile-4,4'-ditiolo (BPDT), in modo da sfruttare il gruppo funzionale di-tioloico come linker tra due MPC. Tuttavia, il prodotto di reazione ottenuto mostrava una non completa selettività nella formazione di dimeri, dando luogo anche a trimeri di nanocluster. Inoltre, la caratterizzazione della struttura del dimero lascia in sospeso dei dubbi sulla forma effettiva del linker, ossia sull'effettiva quantità di molecole di BPDT che collegano i due MPC. Nello stesso lavoro è presentata anche la stessa reazione partendo da un cluster a ca. 250 atomi di oro, il quale ha dato come risultato una popolazione di oligomeri. In un altro lavoro del 2018 di Ho-Wu, viene evidenziata la potenziale importanza del linker nella formazione di aggregati supramolecolari di MPC.²¹ Nella fattispecie, viene utilizzato il 4,4'-tiobisbenzenetiolo (TBT) per formare dimeri di $\text{Au}_{25}(\text{GSH})_{18}$; essendo

il TBT un cromoforo, le sue peculiari proprietà chimico-fisiche vengono introdotte all'interno dell'aggregato di MPC, conferendo per l'appunto proprietà ottiche inedite ai nanocluster. Nonostante i molti spunti interessanti offerti, anche in questo studio emergono le criticità e difficoltà nel caratterizzare, ma soprattutto nell'ottenere con selettività e precisione atomica sistemi del genere. Infatti, anche in questo caso il prodotto di reazione della LER mostra una distribuzione di oligomeri indesiderati e le caratterizzazioni del dimero lasciano in sospeso alcuni dubbi.

Come si può evincere dai risultati appena descritti, la formazione di dimeri stabili e atomicamente precisi è ancora una sfida aperta che richiede procedure di purificazione di alto livello e un adeguato controllo del legante esogeno che possa fungere da ponte, soprattutto per ridurre al minimo lo scambio di tioli intra-cluster o la formazione di oligomeri come prodotti indesiderati.

1.3 Reazione di scambio di leganti (LER)

Uno dei metodi più efficaci per apportare modifiche ad hoc del monostrato organico dei MPC è la reazione di scambio dei leganti introdotta per la prima volta da Murray e collaboratori.²²⁻²⁶ In tale reazione, uno o più tioli presenti nel monostrato organico del MPC, chiamati endogeni, possono essere sostituiti da altri tioli presenti nell'ambiente di reazione, i quali vengono invece chiamati esogeni. Tale processo è reso possibile grazie alla dinamicità del nanocluster e della reattività chimica dell'interfaccia Au-S del nanocluster.²⁷ La reazione è stata osservata sia in soluzione che in stato solido.

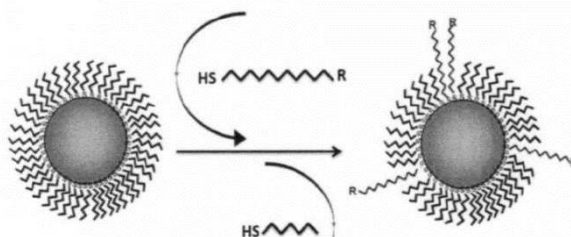


Figura 1.3 Schema generale per reazione di scambio di leganti tra un MPC di partenza e un tiolo funzionalizzato. Usando tioli con gruppo R differente si può funzionalizzare il MPC secondo le necessità.²⁸

Grazie alla LER è possibile modificare le proprietà chimico-fisiche del nanocluster, in particolar modo quelle che dipendono dal monostrato organico, come la solubilità ed è possibile introdurre delle nuove funzionalità al nanocluster altrimenti impossibile da impartire per sintesi diretta. In particolare, il diverso utilizzo della LER ha coinvolto: (i) l'aggiunta di leganti con polarità diversa da quelli del monostrato con l'intento di modificare la solubilità del cluster, consentendo talvolta un trasferimento di fase dello stesso; (ii) l'aggiunta di leganti chirali, per impartire chiralità al nanocluster; (iii) l'aggiunta di leganti con particolari gruppi funzionali, come, per fare un esempio, leganti fluorurati che hanno aperto le porte alla possibilità di utilizzare i nanocluster metallici anche in ambito biologico. Lo scambio di leganti è stato utilizzato anche per aumentare l'eccesso enantiomerico di MPC intrinsecamente chirali. Inoltre, è stato provato che la LER può avvenire anche tra i cluster stessi senza l'aggiunta di tioli esogeni. In generale quindi, la reazione di scambio di leganti è un importante processo che estende ampiamente la diversità degli MPC e quindi per estensione, le loro potenziali applicazioni.

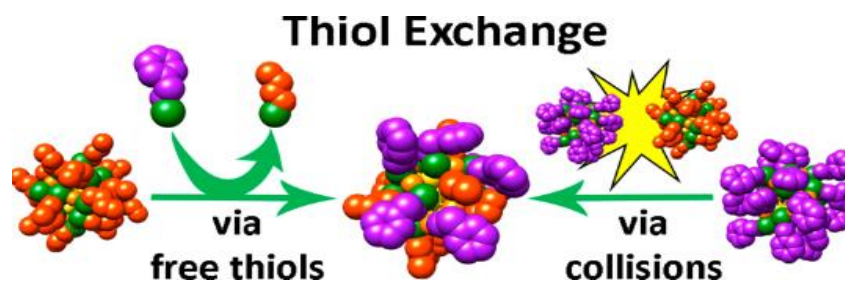


Figura 1.4 Rappresentazione delle due tipologie di LER. La prima descrive la reazione in cui il legante esogeno è libero in soluzione, la seconda una reazione del tipo inter-cluster.¹²

Le LER vengono solitamente monitorate tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$, analisi termica e spettroscopia IR, oltre che utilizzando la spettrometria di massa.^{22,23,25,26}

La spettroscopia IR è stata utilizzata per monitorare i due segnali relativi, rispettivamente, allo stretching simmetrico e antisimmetrico dei $-\text{CH}_2-$ degli alcantioli costituenti il monolayer del MPC. Tali segnali sono caratteristici della conformazione delle catene e dallo studio approfondito dei loro valori, i quali sono stati finemente confrontati con valori standard di specie in soluzione, in film e in stato solido, Templeton & co. hanno concluso che gli alcantioli legati ai nanoclusters presentano caratteristiche del tipo “liquid-like” e possono quindi essere considerate specie molto dinamiche.²² Questa stessa caratteristica è stata osservata anche dal nostro gruppo di ricerca, proprio per l' $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$, sia in soluzione²⁹ che in stato solido³⁰. Il primo lavoro si basa sullo studio approfondito sul trasferimento elettronico eterogeneo in soluzione, tra cluster ed elettrodo, con il quale si sono ottenuti dati riguardo la dimensione del cluster e in particolare del monolayer, dimostrando come questo risulti molto fluido, con i leganti molto spesso ripiegati in loro stessi; il secondo invece si è basato su uno studio sistematico sul trasferimento elettronico omogeneo tra cluster in stato solido (in particolare su film ottenuti attraverso dropcast). Anche in questo caso si è dimostrato come i leganti siano ripiegati e addirittura interdigerati e come presentino un certo grado di fluidità anche quando si trovano allo stato solido. La caratteristica “liquid-like” del monolayer può essere correlata alla reattività che presentano gli MPC nei confronti proprio della reazione di scambio di leganti, essendo il monolayer il mezzo con cui interagiscono con l'ambiente chimico circostante. Nello studio del 1998 di Templeton, informazioni di questo tipo hanno inoltre contribuito alla razionalizzazione del meccanismo di una reazione di scambio di leganti su $\text{Au}_{\text{ca}145}$, supportando un meccanismo di tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (vedi paragrafo 1.3.2)

La spettroscopia $^1\text{H-NMR}$, come accennato in precedenza, è stata spesso utilizzata per studiare il decorrere delle LER e la loro cinetica. Ad esempio, in uno studio del 2017 Salassa e collaboratori hanno sfruttato tale tecnica per studiare una reazione di scambio tra $\text{Au}_{25}(\text{2PET})_{18}$ (2PET: feniletantiolo) e 1-butantiolo, monitorando nel tempo un segnale caratteristico del legante esogeno in soluzione (segnale decrescente nel tempo) e uno caratteristico del legante endogeno che si libera in soluzione a seguito dello scambio (segnale crescente nel tempo).¹² Facendo un fitting dei due andamenti con un'equazione funzione della concentrazione e coadiuvando i risultati con spettrometria MALDI al termine della reazione, è stato possibile ottenere informazioni sulla concentrazione assoluta delle specie all'equilibrio.

Tuttavia, lo scambio di leganti dipende dalle proprietà chimiche all'interfaccia oro-zolfo e soprattutto dalla loro dinamicità, pertanto a causa delle difficoltà sperimentali nel sondare e monitorare in tempo reale tale interfaccia, la tecnica della LER non ha ancora raggiunto le sue potenzialità massime e studi meccanicistici sono tuttora in corso.

1.3.1 Meccanismo di reazione di scambio di legante e selettività

Diversi studi fatti negli ultimi anni, di natura sia sperimentale che computazionale, hanno suggerito un percorso associativo per quanto riguarda il meccanismo delle reazioni di scambio di leganti.^{12,31,32} Heinecke e collaboratori hanno riportato la prima struttura cristallina di $\text{Au}_{102}(\text{p-MBA})_{40}(\text{p-BBT})_4$ (*p*-BBT = *para*-bromobenzene tiolo), il quale è stato sintetizzato dalla reazione di scambio di leganti di $\text{Au}_{102}(\text{p-MBA})_{44}$ con *p*-BBT.³² Le strutture cristalline disponibili di $\text{Au}_{102}(\text{p-MBA})_{44}$ e $\text{Au}_{102}(\text{p-MBA})_{40}(\text{p-BBT})_4$ sono state supportate da calcoli con teoria del funzionale della densità (DFT) sull'energia, sugli intermedi di reazione e sugli stati di transizione rilevanti durante le reazioni di scambio di leganti, rivelando dettagli microscopici di questo processo.

Il meccanismo di scambio associativo di leganti, come emerso dallo studio computazionale, è illustrato nella Fig. 1.5, dove il metantiolo è il legante esogeno.

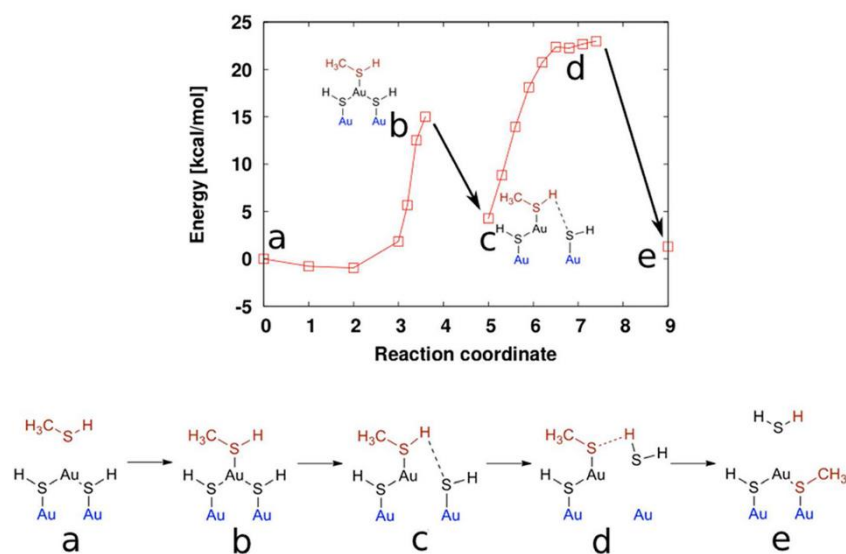


Figura 1.5 In basso, schema del processo di scambio di leganti sul cluster $\text{Au}_{102}(\text{SR})_{44}$ con metantiolo come legante esogeno. In alto, andamento dell'energia di reazione.³²

Per lo scambio di leganti dal carattere associativo, i siti di zolfo più esposti al solvente su $\text{Au}_{102}(\text{p-MBA})_{44}$ sono più reattivi e subiscono più facilmente l'attacco nucleofilo del tiolo entrante, creando un intermedio con entrambi i leganti in entrata e in uscita contemporaneamente legati all'atomo d'oro accessibile (Fig. 1.5b). In seguito, si forma il nuovo legame S-H a seguito della rottura del legame S-Au (Fig. 1.5c). A questo punto, la lunghezza del legame appena formato si accorcia fino a che lo zolfo del legante uscente viene rilasciato dal nucleo d'oro (Fig. 1.5d). Per completare lo scambio, l'atomo di idrogeno del metantiolo adsorbito viene trasferito al legante uscente, che viene poi rilasciato nella soluzione come H_2S (Fig. 1.5e). Gli stati intermedi b (oro legato a tre atomi di zolfo) e d (rottura del legame S-H) hanno la massima energia durante il processo di scambio, come mostrato nella figura 1.5 (in alto). Altri studi hanno mostrato come la velocità e l'entità delle reazioni di scambio di leganti aumentano con l'aumentare della carica elettronica positiva sul core del cluster di Au,²³ ma diminuiscono con l'aumentare delle dimensioni del legante entrante e della lunghezza della catena carboniosa del monostrato protettivo.²⁶ A causa della complessità dello scambio di leganti, è difficile individuare i dettagli microscopici del processo con carattere $\text{S}_{\text{N}}2$ basandosi solo sui dati sperimentali. Per questa ragione, il supporto di metodi computazionali come i calcoli DFT è stato fondamentale nel fare luce sul meccanismo dello scambio dei leganti.

Recentemente Wu e collaboratori hanno proposto anche un meccanismo dal carattere $\text{S}_{\text{N}}1$ (figura 1.6), analizzando la struttura di cristallo singolo di cluster scambiati.³³ Le strutture cristalline hanno mostrato che una parte degli atomi di zolfo ha mantenuto la propria configurazione al momento dello scambio di leganti, il che sembra escludere un processo di tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. Tuttavia, questo argomento è valido solo se la configurazione dell'atomo di zolfo viene mantenuta in soluzione, cosa che non è stata verificata.

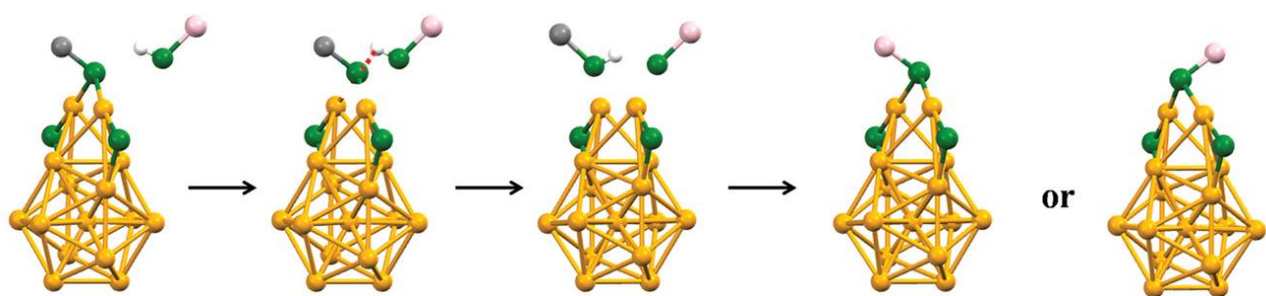


Figura 1.6 Meccanismo di carattere S_N1 della reazione di scambio di leganti. Au, giallo; S, verde; l'atomo α -C del tiolo uscente, grigio; l'atomo α -C del tiolo entrante, rosa. Sono presentati solo uno staple e il nucleo di Au₁₃. Gli altri cinque staple e il resto degli atomi di C e H sono omessi per chiarezza. Le linee rosse tratteggiate rappresentano l'interazione tra il tiolo in ingresso e il nanocluster.³³

Oltre alla possibilità di scambio di tioli attraverso lo scambio di leganti liberi in soluzione, esiste un secondo meccanismo per lo scambio di tioli, che avviene attraverso collisioni *inter-cluster*. Nel 2013, Niihori e collaboratori hanno osservato le LER *inter-cluster* tra Au₂₅(SC₁₀H₂₁)₁₈ e Au₂₅(SC₁₂H₂₅)₁₈ nello studiare l'influenza del drogaggio con atomi di Pd dei nanocluster di Au₂₅ sulla reattività dello scambio di leganti.³⁴ In quel caso, gli autori avevano ipotizzato che lo scambio di leganti fosse dovuto a un distacco del legante endogeno direttamente dal cluster. In seguito, Salassa e collaboratori hanno effettuato la LER *inter-cluster* tra Au₂₅(SC₄H₉)₁₈ e Au₂₅(2-PET)₁₈, dimostrando sperimentalmente che il processo si verifica, a temperatura ambiente già dopo 15 minuti. Per dimostrare che questo avvenga senza il rilascio di tioli in soluzione da parte dei cluster, è stato messo appunto un esperimento in cui le soluzioni dei due MPC sono state separate fisicamente da una membrana di dialisi, ponendo una soluzione al suo interno e l'altra all'esterno (figura 1.7). Mentre la membrana impedisce ai cluster di attraversarla, specie a più basso peso molecolare come i tioli liberi possono comunque penetrarla.

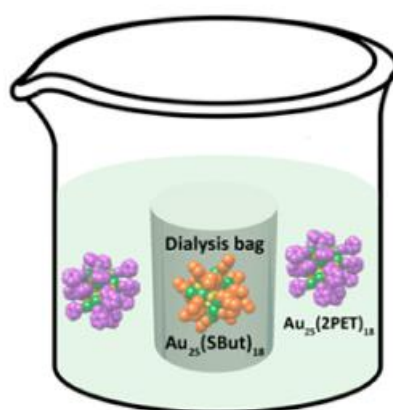


Figura 1.7 Set-up dell'esperimento appena descritto per lo studio della LER *inter-cluster*.¹²

Registando degli spettri di massa MALDI dopo 5 ore in cui le due soluzioni a contatto con la membrana sono state tenute sotto agitazione, è stato possibile mostrare che entrambi i cluster non avevano subito nessuna reazione di scambio di leganti, supportando che il meccanismo di sostituzione *inter-cluster* avviene senza rilascio di tioli in soluzione.¹² Tuttavia, rispetto allo scambio di tioli liberi, il meccanismo dello scambio di leganti tra cluster è ancora piuttosto inesplorato.

Per completare questa descrizione riguardo le reazioni di scambio di legante, è importante spendere qualche parola relativamente alla loro selettività riguardo i diversi siti del MPC. Diversi studi hanno mostrato che durante la reazione di scambio di leganti, molti siti sul monostrato reagiscono lentamente o non reagiscono affatto, mentre altri sono relativamente più reattivi.^{26,35,36} Il monostrato organico, quindi, risulta eterogeneo, offrendo siti di attacco con diversa preferenzialità.²⁴

Dato che il nanocluster protagonista di questo elaborato di tesi è l' $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$, ci focalizzeremo sugli studi inerenti alla selettività delle LER su tali MPC, iniziando con il ritornare brevemente sulla loro struttura cristallina. Il cluster $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$ (Fig. 1.8) ha un core icosaedrico Au_{13} circondato da sei staples del tipo: SR-Au-SR-Au-SR.^{27,37,38}



Figura 1.8 Struttura del MPC Au_{25} , con evidenziati i tre siti di attacco possibili (A, B e C) e le due tipologie di leganti tiolici ("terminali", leganti interni (inner); "centrali", leganti esterni (outer))

In virtù della simmetria di $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$, sei staple dimerici condividono lo stesso intorno chimico, ma i gruppi SR in uno staple possono essere suddivisi in gruppi -SR "centrali" (riferiti, quindi ai leganti esterni), legati ai due atomi d'oro dello staple, e gruppi -SR "terminali" (riferiti, quindi ai leganti interni), legati al core d'oro per un'estremità. Da recenti studi di natura sia sperimentale sia computazionale è emerso che le LER tra cluster e tioli liberi in soluzione decorrono inizialmente a livello dei gruppi SR *terminali*.^{38,39} Questa tendenza è stata dimostrata sperimentalmente da Niihori e collaboratori.³⁸ In questo caso, la distribuzione degli isomeri del prodotto dopo lo scambio di leganti tra $\text{Au}_{24}\text{Pd}(\text{SC}_2\text{H}_4\text{Ph})_{18}$ e $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SH}$ è stata determinata mediante cromatografia liquida ad alta risoluzione. La valutazione quantitativa degli isomeri di coordinazione attesi e dei prodotti ottenuti dalle reazioni ha mostrato che la reazione di scambio inizia preferenzialmente dal legante interno, quello con lo zolfo legato direttamente al core metallico.

La preferenza per il tipo di sito di una reazione di scambio di legante è stata studiata anche con metodi computazionali. Aikens e collaboratori hanno utilizzato DFT per esaminare lo scambio di leganti sul cluster modello $\text{Au}_{25}(\text{SH})_{18}$ con un metantiolo in ingresso,³⁹ calcolando gli intermedi e gli stati di transizione e prevedendo le energie di attivazione e di reazione. Come mostrato in figura 1.8, l' Au_{25} presenta tre diversi siti di legame (A, B e C). I dati ottenuti indicano che lo scambio di leganti avviene in modo più favorevole nel sito B, mentre il sito C presenta la più alta barriera energetica. Questi risultati confermano dunque quanto appena discusso: il sito terminale appare come favorito per lo scambio.

Tuttavia, in un lavoro di Zhu e collaboratori è stato invece evidenziata una non preferenzialità rispetto al sito di attacco. Dopo la reazione di scambio di leganti tra $\text{Au}_{24}\text{Cd}(\text{SCH}_2\text{Ph})_{18}$ e $\text{SCH}_2\text{Ph-tBu}$ è stato ottenuto $\text{Au}_{24}\text{Cd}(\text{SCH}_2\text{Ph-tBu})_{17}(\text{SCH}_2\text{Ph})_1$.³³ L'area integrata dei picchi estratti dagli spettri $^1\text{H-NMR}$ di questa specie ha mostrato che il legante endogeno rimanente SCH_2Ph era equamente distribuito tra gli atomi di zolfo terminali e centrali. Questo potrebbe essere dovuto a diverse ragioni, come l'ingombro sterico all'interno del monostrato o l'inevitabile migrazione intra-cluster del legante a 80 °C. Uno studio importante in questo ambito è stato condotto da Pasquato e collaboratori, i quali hanno dimostrato, attraverso spettroscopia NMR, che la distribuzione del legante esogeno sui siti centrali e terminali dipende soprattutto dalle proprietà del legante.¹³

1.4 Struttura chimica e proprietà chimico-fisiche di $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$

Un cluster particolarmente stabile, $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$, avente un diametro del core d'oro pari a 1 nm,⁴⁰ è stato il primo ad essere studiato in maniera sistematica e ad oggi viene considerato il nanocluster per eccellenza per lo studio della correlazione struttura-proprietà chimica.³ La ricerca sui MPC nel nostro gruppo di ricerca, negli ultimi anni, si è focalizzata soprattutto sullo studio di Au_{25} con l'intento di comprendere le relazioni che esistono tra proprietà chimico-fisiche, dimensione e struttura del nanocluster. Tale scelta è stata dettata dal fatto che $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$ (i) è relativamente semplice da sintetizzare, (ii) si conosce un metodo di purificazione efficiente, (iii) è molto stabile in diversi stati di ossidazione, (iv) è facilmente modificabile o funzionalizzabile e (v) le sue possibilità applicative sono molto promettenti.

In figura 1.9 è rappresentata la struttura di questo cluster mettendo in evidenza la stechiometria degli staples e la presenza di due gruppi di leganti (detti esterni ed interni).

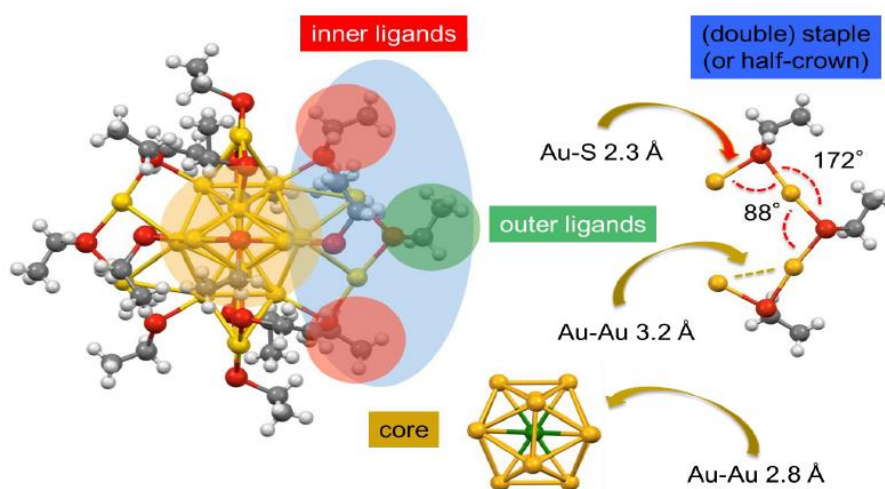


Figura 1.9 Struttura ai raggi X di $\text{Au}_{25}(\text{SEt})_{18}^0$. Au = giallo; S = rosso; C = grigio; H = bianco. Al lato sono evidenziati i due tipi di popolazione di leganti (interni ed esterni), il core metallico (12 Au + 1 Au al centro, verde) e il "doppio" complesso Au-tiolo che forma il monostrato di protezione.⁴¹

L' $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$ è formato da un core icosaedrico a 13 atomi di oro, in cui il tredicesimo atomo occupa il centro della struttura. Attorno al core ci sono 18 leganti necessari per la sua stabilizzazione che si legano attraverso complessi Au-tiolo. Nel caso dell' Au_{25} sono stati osservati sei motivi del tipo $\text{Au}_2(\text{SR})_3$ i quali individuano due diverse popolazioni di leganti in base a come si legano al nucleo metallico: i leganti interni, nei quali lo zolfo si lega anche direttamente ad un atomo di oro del core icosaedrico, e i leganti esterni, nei quali invece lo zolfo fa legami solo con atomi di oro del complesso Au-tiolo. L'organizzazione dei leganti a staples è una peculiarità dei MPC che dipende soprattutto dal raggio di curvatura del core metallico e quindi per estensione dalla dimensione del cluster. Per fare un esempio, nell' $\text{Au}_{38}(\text{SR})_{24}$ sono stati osservati anche staples monomerici del tipo $-\text{SR}-\text{Au}-\text{SR}-$, a differenza dell' Au_{25} che possiede solamente staples dimerici $-\text{SR}-\text{Au}-\text{SR}-\text{Au}-\text{SR}-$, come menzionato sopra.

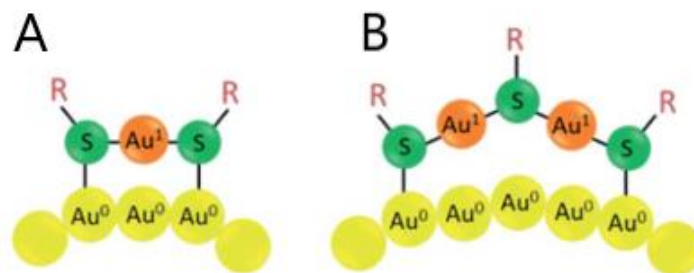


Figura 1.10 Rappresentazioni schematiche dello staple monomero presente nella struttura di $Au_{38}(SR)_{24}$ (A) e di quello dimerico presente nella struttura di $Au_{25}(SR)_{18}$ (B).²⁷

Dal punto di vista elettrochimico l' Au_{25} si comporta come una normale specie redox molecolare. In particolare, in voltammetria, si osservano due processi redox reversibili: il processo di riduzione a Au_{25}^{-1} e il processo di ossidazione a Au_{25}^{+1} (figura 1.11). Qui di seguito una tipica DPV di Au_{25}^0 , nella quale sono evidenziati i vari processi e i tempi di vita delle specie prodotte.

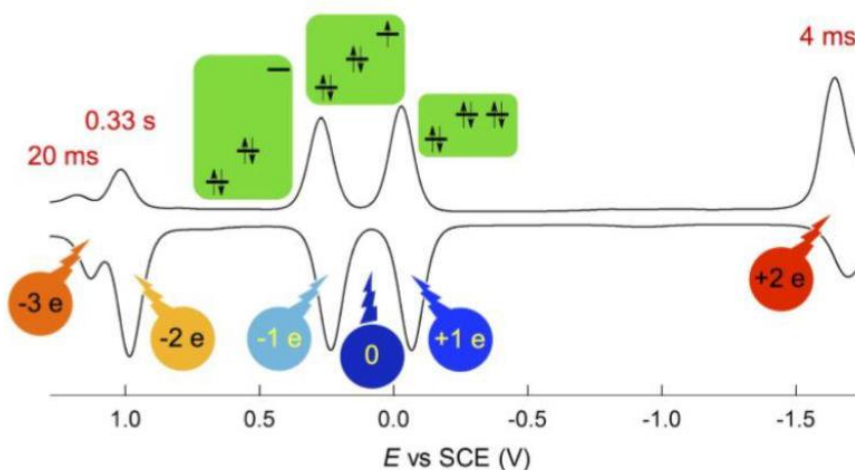


Figura 1.11 Tipica DPV di $Au_{25}(SR)_{18}^0$, nella quale sono evidenziati i vari processi e i tempi di vita delle specie prodotte. $R = -C_2H_4Ph$; 1 mM in DCM/0.1 M TBAH; glassy Carbon electrode; 25 °C⁴¹

L' Au_{25} ha la particolarità di avere ben tre stati di carica stabili. In voltammetria ciclica, infatti, si possono osservare due processi redox reversibili che corrispondono alla perdita e all'acquisto di un elettrone dallo stato "0" dell'MPC, il quale corrisponde allo stato di carica a cui viene sintetizzato. È possibile osservare altri stati redox riferiti alla formazione di specie molto labili, con tempi di vita molto brevi. Il potenziale standard (E°) dell'MPC può essere modulato cambiando i leganti che fanno da monostrato protettivo.⁴² Tra i tre stati di carica stabili dell' Au_{25} , l' Au_{25}^0 ha la peculiarità di presentare un carattere paramagnetico, in quanto il suo HOMO è solo singolarmente occupato (SOMO). L'HOMO-LUMO gap è stato calcolato sia attraverso analisi di assorbimento UV-Vis sia da esperimenti di voltammetria ciclica e risulta essere pari a circa 1.3 V a seconda del legante.⁴² Nello spettro UV-Vis (fig 1.12a, rosso), il gap è associato alla banda a circa 700 nm: tale segnale è particolarmente importante per la caratterizzazione dell' Au_{25} . È caratterizzante anche la regione dello spettro tra 360 e 460 nm, la quale aggiunge informazioni riguardo lo stato di ossidazione del cluster.

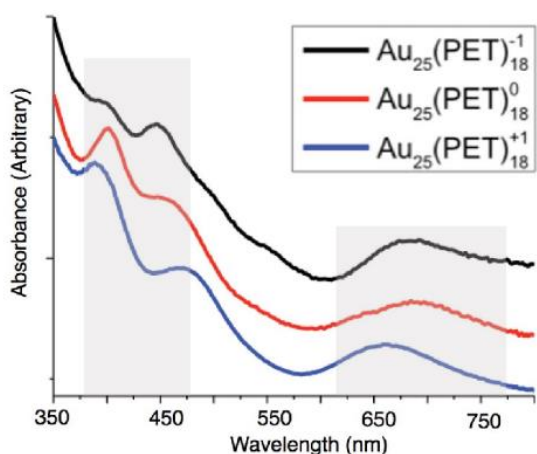


Figura 1.12a Spettri UV-Vis relativi ai tre stati redox del MPC $Au_{25}(SR)_{18}$, con evidenziate le due regioni caratteristiche. $R = PET = 2$ -feniletantiolo. Le curve sono state traslate lungo l'asse delle ascisse per meglio apprezzarne le differenze.⁴³

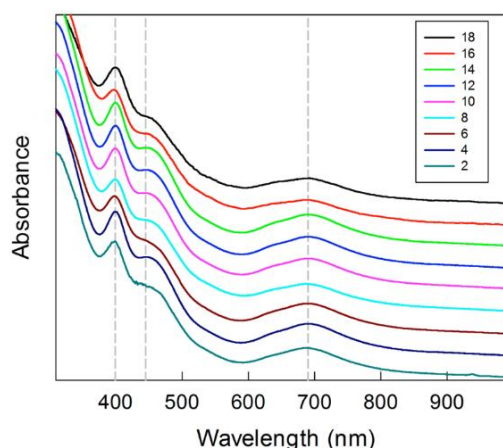


Figura 1.12b Confronto degli spettri di assorbimento UV-Vis di $Au_{25}(SCn)_{18}^0$, dove n va da 2 a 18. Le misure sono state effettuate in diclorometano (C2-C14) o benzene (C16, C18) a 25 °C. Per chiarezza, gli spettri sono stati traslati verticalmente. Le linee tratteggiate indicano i segnali caratteristici.²⁹

Infatti, il pattern costituito da un picco e un successivo plateau è peculiare dell' Au_{25}^0 , mentre gli altri due cluster con stato di ossidazione -1 e +1 presentano un fingerprinting diverso. Oltre le già menzionate DPV e spettroscopia UV-Vis, sono molto utilizzate anche la spettrometria di massa MALDI (fig 1.13) e la spettroscopia 1H -NMR (fig 1.14) per caratterizzare l'MPC $Au_{25}(SR)_{18}$.

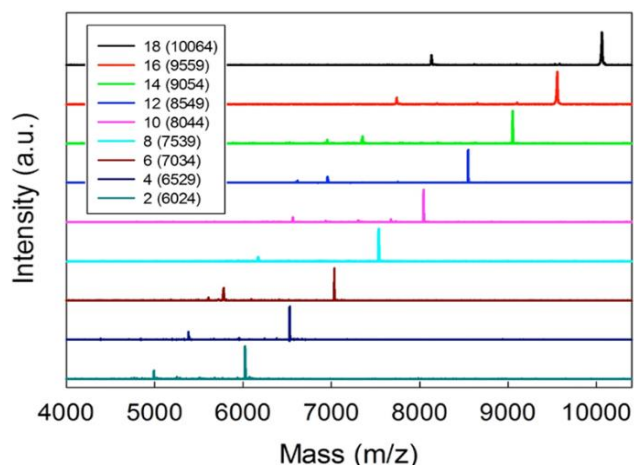


Figura 1.13 Spettri di massa MALDI-TOF di $Au_{25}(SCn)_{18}^0$. Per chiarezza, gli spettri sono stati traslati verticalmente. La legenda indica i pesi molecolari degli MPC. I picchi a sinistra sono associabili a un cluster stabile originato da una frammentazione dell' Au_{25} ($Au_{21}(SR)_{14}$).²⁹

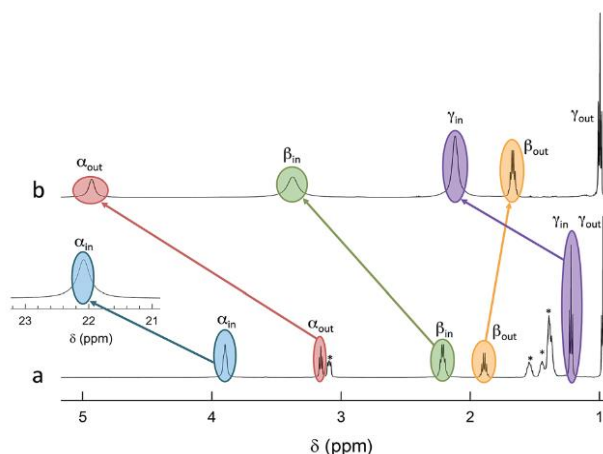


Figura 1.14 (a) Spettro 1H -NMR di $[n-Oct_4N^+] [Au_{25}(SPr)_{18}]$ a 25 °C. I picchi contrassegnati da un asterisco si riferiscono a $n-Oct_4N^+$. (b) Spettro 1H -NMR di $Au_{25}(SPr)_{18}^0$ a 25 °C; la porzione dello spettro che mostra i protoni $(\alpha-CH)_{in}$ (a 70 °C) è sfalsata e ingrandita.⁴⁴

Nelle figure sopra riportate un comune spettro di massa MALDI e spettro 1H -NMR di $Au_{25}(SR)_{18}$. Come già accennato in precedenza, queste tecniche di caratterizzazione risultano particolarmente importanti nello studio dei MPC (e quindi di Au_{25}), in quanto riescono a fornire informazioni immediate e più precise sulla struttura dei leganti che lo proteggono. Per questa ragione, risultano di fondamentale rilievo anche per lo studio della reazione di scambio di leganti. Inoltre, come verrà meglio approfondito successivamente, l'NMR permette di distinguere i sei leganti interni (in) dai dodici esterni (out). Per questa ragione, le due tecniche sono di fondamentale rilievo per lo studio di reazione di scambio di leganti.

1.5 Scopo della tesi

Lo scopo di questo progetto di tesi è quello di esplorare le possibilità di ottenere un dimero supramolecolare di $Au_{25}(SR)_{18}$. L'idea del progetto è quella di ottenere nuove sovrastrutture mantenendo la precisione atomica che caratterizza gli MPC, utilizzando questi ultimi come building block. Per riuscire ad ottenere selettivamente un dimero e non strutture più complesse, risulta di fondamentale importanza non solo introdurre, sfruttando la reazione di scambio di leganti, un gruppo funzionale che possa fungere da linker tra i nanocluster, ma anche che la reazione di scambio decorra preferenzialmente verso il prodotto *mono*-scambiato, proprio per evitare di avere molteplici centri di reticolazione e la formazione, quindi, di oligomeri di clusters. Nello specifico, è stato scelto di utilizzare separatamente tre leganti esogeni con gruppi carbossilici, con l'idea di sfruttare le proprietà chelanti di questi ultimi nel coordinare centri metallici^{45,46} quali per esempio Zn^{2+} , che possa fare da ponte tra due cluster, formando così un vero e proprio dimero. I tioli esogeni scelti sono stati: l'acido 4-mercaptofenilacetico, l'acido 11-mercaptoundecanoico e l'acido 3-mercaptopropanoico.

Per ottimizzare la formazione del dimero, sono state monitorate separatamente, in uguali condizioni, le tre cinetiche di reazione di scambio di legante su $Au_{25}(SC_4H_9)_{18}$ mediante spettroscopia 1H -NMR, in modo da misurare l'effetto del legante e selezionare quello più efficace nella formazione del cluster mono-scambiato, individuando anche il miglior tempo di reazione. Inoltre, sono stati effettuati studi cinetici anche sul MPC $Au_{25}(SC_3H_7)_{18}$, per valutare, oltre gli effetti del legante, anche quelli del monostato sulle cinetiche LER. Infine, il sistema più promettente è stato purificato attraverso lavaggi con solventi diversi e caratterizzato per via elettrochimica ed ottica.

I risultati qui ottenuti saranno propedeutici per ulteriori approfondimenti riguardo le migliori condizioni per massimizzare la formazione di dimeri di MPC a carattere molecolare. Inoltre, come già accennato, analoghe strategie potrebbero essere utilizzate per introdurre nuove proprietà chimico-fisiche ad-hoc nei MPC, sfruttando ad esempio carbossilati cromofori o fluorescenti in modo da conferire inedite caratteristiche chimico-fisiche al sistema finale.

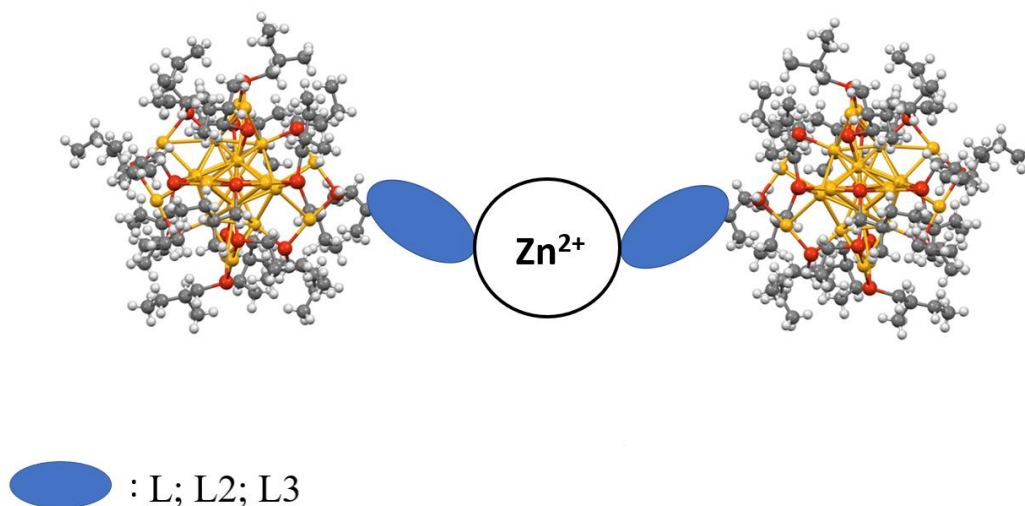


Figura 1.15 Rappresentazione del dimero supramolecolare $Au_{25}(SR)_{17}(SR'COO)-Zn-(OOCR'S)Au_{25}(SR)_{17}$

2. Parte sperimentale

2.1 Reagenti e solventi

Tutti i prodotti chimici utilizzati nel presente lavoro sono stati utilizzati come ricevuti. In particolare: acido tetracloroaurico triidrato ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 99.9%), bromuro di tetraottilammonio ($[\text{C}_{18}\text{H}_{37}]\text{NBr}$, 98%) sono stati acquistati da Alfa Aesar (Alfa Aesar, Ward Hill, Massachusetts, U.S.); sodio boroidruro (NaBH_4 , $\geq 99\%$), 1-propantiolo ($\text{C}_3\text{H}_8\text{S}$, 99%), butantiolo ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{S}$, 99%), acido 3-mercaptopropanoico ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2\text{S}$, $\geq 99\%$), acido 4-mercaptofenilacetico ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$, 97%), acido 11-mercaptoundecanoico ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$, 98%), diclorometano ($\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$, $\geq 99.9\%$), toluene (C_7H_8 , 99.8%), esano (C_6H_{14} , 95%), tetraidrofurano ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, $\geq 99.9\%$), benzene-d (C_6D_6 , 99.96%) sono stati acquistati da Merk, Sigma Aldrich (Merck KGaA, Darmstadt, Germany); acetonitrile ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, $\geq 99.9\%$) è stato acquistato da Carlo Erba Reagenti S.A.S).

2.2 Strumentazione e metodi

Spettroscopia di assorbimento UV-Vis

Gli spettri di assorbimento UV-Vis presenti in questo elaborato di tesi sono stati registrati con lo spettrofotometro Thermo Scientific Evolution 60S, utilizzando il software VISIONlite (Fischer Bioblock Scientific). La risoluzione spettrale era di 0.5 nm. La cuvetta aveva cammino ottico di 10 mm. I campioni sono stati preparati in modo da ottenere soluzioni aventi concentrazione pari a 2×10^{-5} M. Il coefficiente di estinzione molare del cluster $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}$ è di $5.5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Spettrometria di massa MALDI-TOF

Gli esperimenti di spettrometria di massa MALDI-TOF sono stati acquisiti con uno spettrometro Applied Biosystems 4800 MALDI-TOF/TOF equipaggiato con un laser Nd:YAG operante a 355 nm. La frequenza d'impulso (*firing rate*) del laser era di 2000 Hz, mentre l'accelerazione era data da una differenza di potenziale di 25 kV. Come matrice si è utilizzato il trans-2-[3-(4-terbutilfenil)-2-metil-2-propenilidene] malononitrile (DCTB). I campioni sono stati preparati sciogliendoli in DCM contenente DCTB, ottenendo una soluzione circa 0.2 mM con un rapporto di nanocluster/matrice 1:400. 3 μL di soluzione sono stati depositati nell'apposita piastra e seccati all'aria prima dell'inserimento nel portacampione dello spettrometro. Tutti gli spettri sono stati registrati in "negative mode".

Analisi elettrochimica: Voltammetria Differenziale ad Impulsi (DPV)

Le misure di voltammetria differenziale ad impulsi (DPV) sono state condotte utilizzando la workstation elettrochimica CHI 660C (CHI Instruments, Inc.). In particolare, si sono utilizzati i seguenti parametri: ampiezza di picco di 50 mV; larghezza di impulso di 0.05 s; incremento per ciclo di 2 mV; periodo di impulso di 0.1 s. Le curve sono state registrate con il software CHI Version 12.03 (CHI Instruments, Inc.). La cella di misura era una microcella di vetro Pirex GO193 Jacketed cell Bottom (E.G. & G. Princeton Applied Research) che permette di lavorare con volumi di soluzione dell'ordine di 1 mL. Come elettrodo lavorante è stato utilizzato un elettrodo di carbone vetroso con area superficiale di $9.0 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2$. Come elettrodo di riferimento è stato utilizzato un filo di Ag immerso in una soluzione di DCM/0.1 M TBAH e separato dalla soluzione di lavoro mediante un setto poroso. Alla fine di ogni esperimento è stato calibrato l'elettrodo di riferimento contro la coppia redox ferrocenio/ferrocene (Fc^+/Fc).

In DCM, $E^{\circ}_{\text{Fc}^+/\text{Fc}} = 0.460$ V contro l'elettrodo al calomelano saturo in KCl (SCE). Come contro elettrodo è stato utilizzato un filo di platino. Nelle soluzioni elettrolitiche è stato gorgogliato argon (SIAD, 99.9995%) per deossigenarle; per evitare l'evaporazione del solvente durante le misure, il gas veniva saturato con DCM tramite una trappola posta a monte della cella. All'uscita della cella, invece, è stata utilizzata una trappola di acido solforico concentrato, che serviva sia come filtro per l'umidità di controcorrente che come flussimetro. Prima di ogni misura, l'elettrodo è stato sottoposto ad un processo di pulizia meccanica consistente in un lavaggio con acetone, asciugatura con un flusso di aria fredda e lucidatura con pasta di diamante (Struer) $0.25 \mu\text{m}$, cui segue un ulteriore lavaggio con acetone e sonicazione per 5 minuti in EtOH. Successivamente, l'elettrodo è stato lavato con acetone ed asciugato con aria fredda. Gli stessi passaggi sono stati utilizzati per le successive lucidature con allumina da 0.075 e $0.015 \mu\text{m}$ (BDH). Alla fine di ogni esperimento l'elettrodo è stato lavato con acetone e posto in EtOH per proteggerlo da contaminazioni

Spettroscopia $^1\text{H-NMR}$

Gli studi di caratterizzazione e di cinetica delle reazioni di scambio di legante sono stati condotti in benzene- d_6 , utilizzando lo spettrometro Bruker 400 Avance III HD, equipaggiato con BBI-z grad probehead. Gli spettri sono stati registrati mediante il software Topspin 3.5, mentre l'elaborazione è stata fatta utilizzando MestReNova. Per le misure di caratterizzazione sono stati usati tubi NMR Wilmad da 5 mm di diametro (Merck), mentre per le misure delle cinetiche di reazione sono stati usati tubi Wilmad screw-cap, sempre da 5 mm di diametro, ambrati e con il collo allargato e chiusura a vite (Merck), per poter meglio aggiungere il tiolo esogeno e miscelare la soluzione. I valori di chemical shift vengono riportati in ppm, e sono stati calibrati sul segnale del solvente, a 7.15 ppm. Tutte le misure sono state eseguite alla temperatura di 298 K.

I campioni sono stati preparati sciogliendo circa 10 mg di cluster, in 0.75 mL di benzene- d_6 , in modo da ottenere soluzioni con concentrazione circa 2 mM. Il campione era stato precedentemente seccato utilizzando l'evaporatore rotante per evitare qualsiasi presenza di tracce di solventi, potenzialmente osservabili nello spettro NMR.

2.3 Sintesi MPC

Nel corso della tesi sono stati sintetizzati due differenti MPC a 25 atomi di oro (Au_{25}): (i) $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4\text{H}_9)_{18}$ (d'ora in poi semplicemente Au_{25}C_4), (ii) $\text{Au}_{25}(\text{SC}_3\text{H}_7)_{18}$ (d'ora in poi semplicemente Au_{25}C_3), entrambi allo stato redox "0". Per la preparazione è stato seguito il protocollo⁴⁷ presentato, nel 2014, dal gruppo del Prof. Maran, che proponeva una sintesi simile, ma migliorata, rispetto a quella proposta da Murray nel 2010.⁴⁸ Questa prevede una sintesi a fase singola che passa attraverso la formazione della specie ridotta di Au_{25} . Per praticità ogni sintesi può essere divisa in tre processi fondamentali: la sintesi di Au_{25}^{-1} , la purificazione di Au_{25}^{-1} e l'ossidazione di Au_{25}^{-1} ad Au_{25}^0 .

Sintesi di $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4\text{H}_9)_{18}$

1. Sintesi di $[\text{Au}_{25}(\text{SC}_4\text{H}_9)_{18}]^{-1}$. In un pallone da 250 mL, vengono fatti reagire, sotto agitazione tramite ancoretta magnetica, 500 mg (1 eq) di acido tetracloroaurico ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) con 833 mg (1.2 eq) di bromuro di tetraottilammonio ($[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}]_4\text{NBr}$) in 40 mL di THF. La colorazione bordeaux della soluzione conferma la formazione del complesso tra Au^{3+} e l'azoto del tetraottilammonio. A questo punto viene aggiunta, molto lentamente (quasi goccia a goccia) una soluzione preparata sciogliendo 0.82 mL (6 eq) di butantiolo in 10 mL di THF. La soluzione si colora di giallo pallido e diventa sempre più trasparente. Questo conferma la formazione del polimero Au-tiolo. Appena la soluzione risulta trasparente (dopo circa 60 minuti) si aggiunge velocemente e agitando vigorosamente, una soluzione preparata sciogliendo 480 mg (10 eq) di sodio boroidruro (NaBH_4) in 10 mL di acqua ghiacciata (bagno di acqua e ghiaccio). La

soluzione nel pallone si colora subito di marrone scuro, con sfumature, sui contorni del pallone, arancioni e sul fondo si osserva il depositarsi di un precipitato bianco. La miscela deve essere lasciata reagire per almeno 40 h. L'aggiunta del sodio boroidruro riduce gli atomi di oro da Au^{+1} ad Au^0 e forma una soluzione polidispersa di nanoparticelle di Au. Inoltre, rende il sistema di reazione fortemente basico favorendo, nel corso delle successive 40 h, il processo di formazione dell' Au_{25} . Il prodotto principale di questa prima parte di reazione è $[Au_{25}(SC_4H_9)_{18}]^{-1}$.

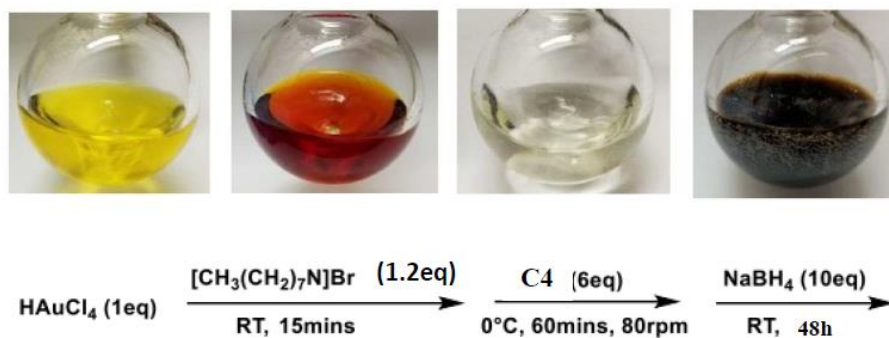


Figura 2.1 Foto e schema della reazione di sintesi di MPC ridotto.

2. *Purificazione di $[Au_{25}(SC_4H_9)_{18}]^{-1}$.* Il prodotto della reazione viene filtrato con carta da filtro per separare il precipitato bianco. A questo punto il solvente viene evaporato. Il prodotto risulta di colore nerastro. Tra le impurezze presenti ci sono i tioli e il tetraottilammonio non reagiti. Questi vengono estratti facendo tre separazioni con imbuto separatore e utilizzando, per ciascuna, 50 mL di toluene (dove si scioglie il cluster prodotto) e 50 mL di acqua. Viene tenuta la soluzione in toluene (a questo punto c'è la possibilità di mantenere il cluster in frigo anche per un mese). Il solvente viene evaporato. Il prodotto è sempre di colore nero con una consistenza di un liquido viscoso. A questo punto viene sciolto in 50 mL di DCM e lasciato a riposo a temperatura ambiente, lontano da fonti di calore e dalla luce, per circa 2.5 h. Il DCM ha l'effetto di favorire il processo di ossidazione che verrà presentato di seguito.

3. *Ossidazione di $[Au_{25}(SC_4H_9)_{18}]^{-1}$ a $[Au_{25}(SC_4H_9)_{18}]^0$.* Nel caso la soluzione di cluster lasciata a riposo in DCM presenti un precipitato bianco, deve essere filtrata con carta da filtro. Dopo di che viene fatta passare in una colonna di gel di silice utilizzando toluene come eluente. In questa fase avviene l'ossidazione da Au_{25}^{-1} a Au_{25}^0 . È stato supposto essere un'ossidazione ad opera dell'ossigeno atmosferico, catalizzata dalla silice. Durante la reazione, il nanocluster si colora di verde in colonna, mentre in uscita si presenta di colore nero con sfumature verdi. Il solvente viene evaporato. Il prodotto si presenta come un film nero e contiene disolfuri provenienti dall'ossidazione precedente. A questo punto il prodotto viene lavato con acetonitrile. Se si osserva del precipitato, si prosegue con filtrazione ed evaporazione tramite flusso di Ar. A questo punto il prodotto, $[Au_{25}(SC_4H_9)_{18}]^0$, è purificato e si trova in stato solido, in particolare sotto forma di film. Può essere facilmente ripreso in toluene o diclorometano.

Sintesi di $Au_{25}(SC_3H_7)_{18}$

Per la sintesi di questo nanocluster si è seguita la stessa procedura sopra riportata, utilizzando come tiolo aggiunto il propantiolo (HSC_3H_7 , 98%). La frazione di equivalenti tra sale di Au^{3+} e tiolo è stata sempre di 1:6.

2.4 Metodologia per reazione di scambio di legante

La reazione di scambio di legante è di fondamentale importanza per riuscire ad ottenere il dimero supramolecolare di nanocluster che è lo scopo ultimo del progetto di ricerca all'interno del quale il presente lavoro di tesi si inserisce. Come già accennato, per ottenere in modo preciso, selettivo e controllato una struttura supramolecolare composta da solamente due nanocluster di Au₂₅ è necessario non solo introdurre tramite la LER un legante che possa fungere da linker, ma anche che la reazione di scambio decorra preferenzialmente verso il prodotto *mono*-scambiato, per evitare la formazione di strutture indesiderate originate da più centri di reticolazione. Come leganti esogeni sono stati scelti degli acidi carbossilici, quali acido 4-mercaptofenilacetico (HSPHCH₂COOH, **L**), acido 11-mercaptoundecanoico (HSC10COOH, **L2**), acido 3-mercaptopropanoico (HSC2COOH, **L3**). Per questi leganti esogeni è stata studiata la cinetica di scambio di leganti per valutare la loro affinità nei confronti della reazione in questione. Per favorire la formazione del mono-scambiato (a discapito dei poli-scambiati) è stato scelto di utilizzare un rapporto molare tra cluster e legante esogeno pari a 1:1. Confrontando i risultati delle tre reazioni, è stato possibile scegliere il migliore tiolo esogeno per i nostri scopi. Le cinetiche di reazione sono state seguite attraverso misure di spettroscopia ¹H-NMR, mentre la natura del prodotto finale è stata valutata attraverso misure di spettrometria di massa MALDI-TOF. Questi studi sono stati effettuati sul cluster Au₂₅C₄. Successivamente è stata anche condotta un'ulteriore LER con l'acido 4-mercaptofenilacetico sul MPC Au₂₅C₃, sia per ottenere informazioni sull'effetto del monolayer, sia in quanto l'acido 4-mercaptofenilacetico è stato valutato essere il migliore tra i leganti esogeni, sempre in riferimento ai fini dell'elaborato di tesi.

2.5 Procedura analisi cinetiche di reazione

Tutte le cinetiche di reazione di scambio di leganti sono state monitorate attraverso misure di spettrometria ¹H-NMR. Il solvente usato è stato il benzene deuterato ed è stato utilizzato un rapporto molare MPC:L_{esogeno} = 1:1, con concentrazione di cluster di circa 2 mM.

LER su Au₂₅C₄ e Au₂₅C₃ monitorate con spettroscopia ¹H-NMR

Per le tre reazioni di scambio di legante condotte sul MPC Au₂₅C₄ sono stati pesati, per ognuna delle reazioni, 9.14 mg di cluster (9.40 mg per Au₂₅C₃). Questi sono poi stati sciolti in 0.75 mL di benzene-d, per trasferire successivamente la soluzione in un tubo NMR. Dopo aver registrato uno spettro di controllo al campione con il solo cluster, (seguendo le condizioni già esposte nel paragrafo precedente), è stato aggiunto il tiolo esogeno (**L**, **L2** e **L3**). Il tempo operativo per tutti questi passaggi è stato cronometrato e tenuto in considerazione durante l'elaborazione dei dati. Per quanto riguarda i tioli esogeni sono state preparate tre soluzioni madre: per **L**, sono stati sciolti 5.49 mg in 0.75 mL di benzene-d; per **L2**, 7.12 mg in 0.75 mL di benzene-d; mentre per **L3**, 14.7 µL sono stati diluiti in 1.2 mL di benzene-d. Successivamente sono stati prelevati rispettivamente 32 µL, 32 µL e 10 µL dalle soluzioni madre, per poi aggiungerli al cluster già sciolto in benzene.

La cinetica è stata seguita per 15 h, registrando uno spettro ogni 5 minuti, per un totale di 180 spettri raccolti e analizzati. In particolare, verranno successivamente presentati solo gli spettri più rappresentativi.

Prima di effettuare gli integrali dei segnali scelti per seguire le cinetiche, tutti gli spettri sono stati fasati manualmente ed è stata effettuata una correzione della linea di base. Inoltre, i valori degli integrali sono stati normalizzati per i relativi valori del benzene e per il numero di idrogeni equivalenti.

3. Risultati e discussione

3.1 Caratterizzazione dei MPC

Come descritto nel capitolo 2, la prima parte del lavoro di tesi è stata incentrata sulla sintesi dei due nanocluster di Au_{25} funzionalizzati dai leganti alcantiolici HSC4 e HSC3. Una volta finalizzata la sintesi, e la purificazione dei due nanocluster, questi ultimi sono stati caratterizzati ed utilizzati per studiare le reazioni di scambio di legante in soluzione. Qui di seguito verranno descritte nello specifico le caratterizzazioni dei MPC di partenza e di quelli ottenuti dopo la reazione di scambio.

3.1.1 Caratterizzazione dei MPC Au_{25}

Allo scopo di confermarne la stechiometria e verificare la purezza dei nanocluster da me sintetizzati durante questo lavoro di tesi sono state utilizzate la spettroscopia di assorbimento UV-Visibile, la spettrometria di massa (MALDI-TOF) e le tecniche elettrochimiche, quali la voltammetria. In aggiunta a queste tecniche di analisi, in questo lavoro di tesi è stata utilizzata anche la spettroscopia $^1\text{H-NMR}$, sia per confermare la purezza dei cluster, sia per ottenere fondamentali informazioni preliminari per lo studio delle cinetiche delle LER, come verrà approfondito nel paragrafo 3.2.

In Figura 3.1, 3.2 e 3.3 vengono presentati i risultati delle suddette analisi per i campioni di $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4\text{H}_9)_{18}$ e $\text{Au}_{25}(\text{SC}_3\text{H}_7)_{18}$.

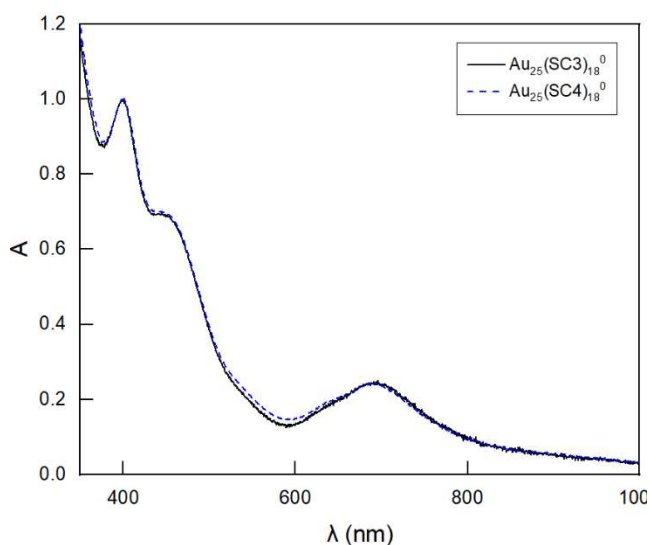


Figura 3.1a Spettri UV-Vis degli MPC Au_{25}C_3 (linea nera) e Au_{25}C_4 (linea tratteggiata blu). Gli spettri sono stati normalizzati a 400 nm.

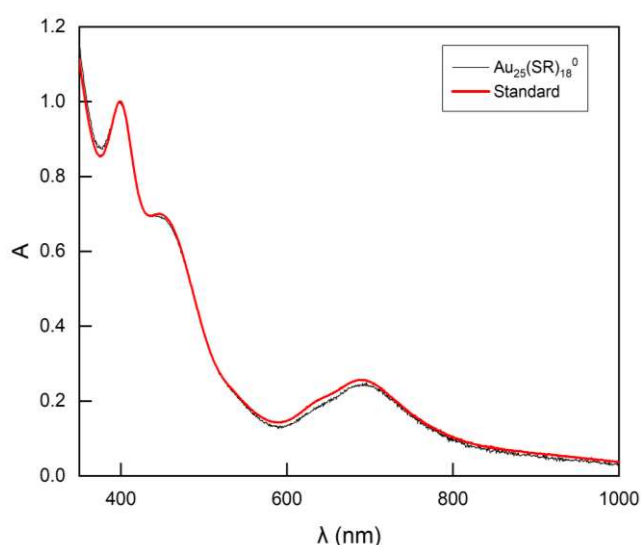


Figura 3.1b Sovrapposizione tra spettro sperimentale (nero) e spettro di un Au_{25} usato come standard di riferimento (rosso). Gli spettri sono stati normalizzati a 400 nm.

In Figura 3.1a, si nota come gli spettri dei due cluster siano praticamente coincidenti, confermando come le proprietà ottiche siano poco sensibili al tipo di legante che forma il monolayer del cluster. In particolare, gli spettri presentano i tre fingerprinting attesi (banda a 700 nm ca., plateau a 450 nm ca. e picco a 400 nm ca.) a conferma della buona riuscita di entrambe le sintesi. Gli spettri mostrano inoltre un'ottima sovrapposizione con uno spettro di un Au_{25} purificato (precedentemente preparato dal gruppo di ricerca), il quale è stato usato come standard per confermare la natura e la purezza del cluster sintetizzato (fig. 3.1b).

Le figure 3.2a e 3.2b mostrano i risultati delle caratterizzazioni di spettrometria di massa MALDI:

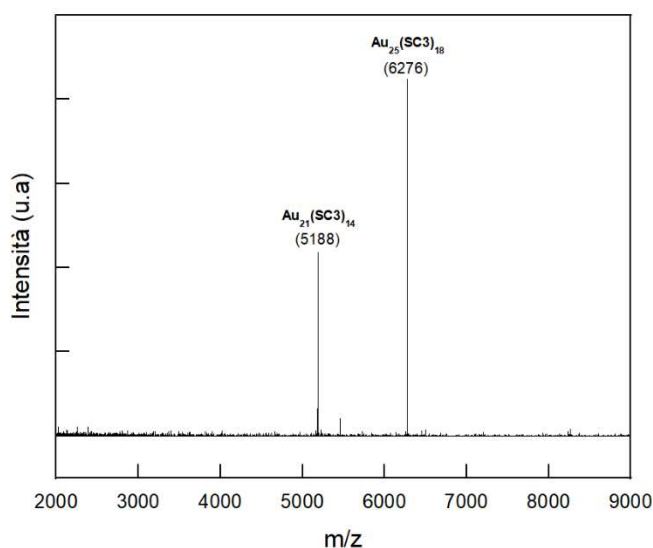


Figura 3.2a Spettro di massa MALDI dell' $Au_{25}C_3$. Tra parentesi sono riportati i pesi corrispondenti ai picchi dello ione molecolare e della sua frammentazione più evidente.

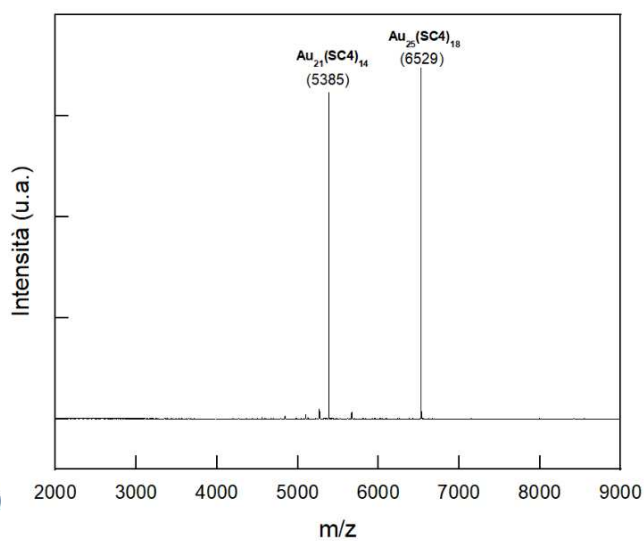


Figura 3.2b Spettro di massa MALDI dell' $Au_{25}C_4$. Tra parentesi sono riportati i pesi corrispondenti ai picchi dello ione molecolare e della sua frammentazione più evidente.

Lo spettro dell' $Au_{25}C_3$ mostra un ben definito picco a 6276 m/z corrispondente al valore del peso molecolare del MPC in esame. A valori di m/z più bassi si possono invece osservare le frammentazioni del cluster. In particolare, il picco a più alta intensità è quello relativo alla frammentazione più stabile, $Au_{21}(SC_3H_7)_{14}$ (5188 m/z), originata dalla perdita di quattro unità $Au-SCH_2CH_2CH_3$, in accordo con i dati di letteratura.

Considerazioni analoghe si possono fare per l' $Au_{25}C_4$, con il picco del cluster a 6529 m/z e quello associato alla sua quarta frammentazione, Au_{21} a 5385 m/z.

Come ulteriore controllo, i pattern isotopici dei picchi riferiti allo ione molecolare di entrambi i MPC sono stati confrontati con i relativi pattern simulati mostrando in entrambi i casi un'ottima sovrapposizione. La simulazione è stata ottenuta utilizzando il software gratuito EnviPat.

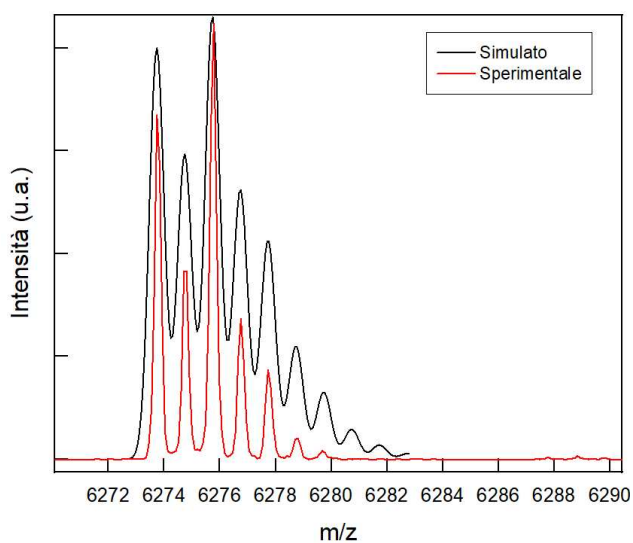


Figura 3.3a Sovrapposizione del pattern isotopico del picco riferito allo ione molecolare di $Au_{25}C_3$ con pattern teorico simulato. La simulazione è stata eseguita impostando una risoluzione di 5000.

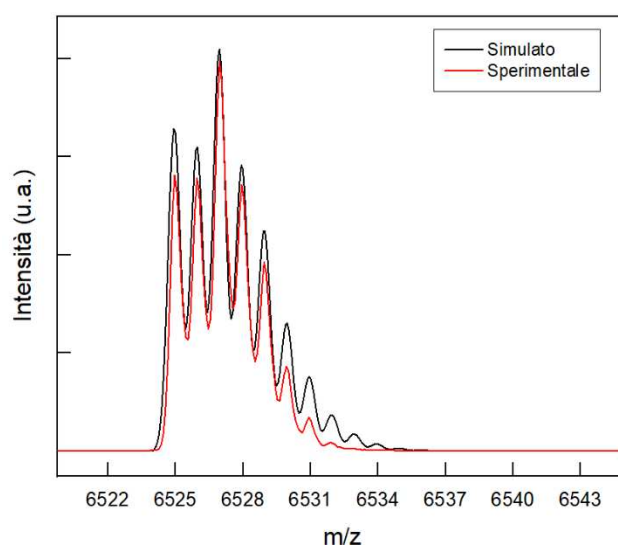


Figura 3.3b Sovrapposizione del pattern isotopico del picco riferito allo ione molecolare di $Au_{25}C_4$ con pattern teorico simulato. La simulazione è stata eseguita impostando una risoluzione di 5000.

I due MPC sono stati anche caratterizzati con un'analisi elettrochimica, mediante misure di DPV. Per entrambi i nanocluster (viene presentata solamente l'analisi eseguita su Au₂₅C₃), si osservano i picchi caratteristici di Au₂₅ (si veda capitolo 1, par. 1.1.3), i quali sono riferiti ai vari stati redox monoeltronici come indicato in figura. L'assenza di ulteriori picchi conferma la purezza dei campioni.

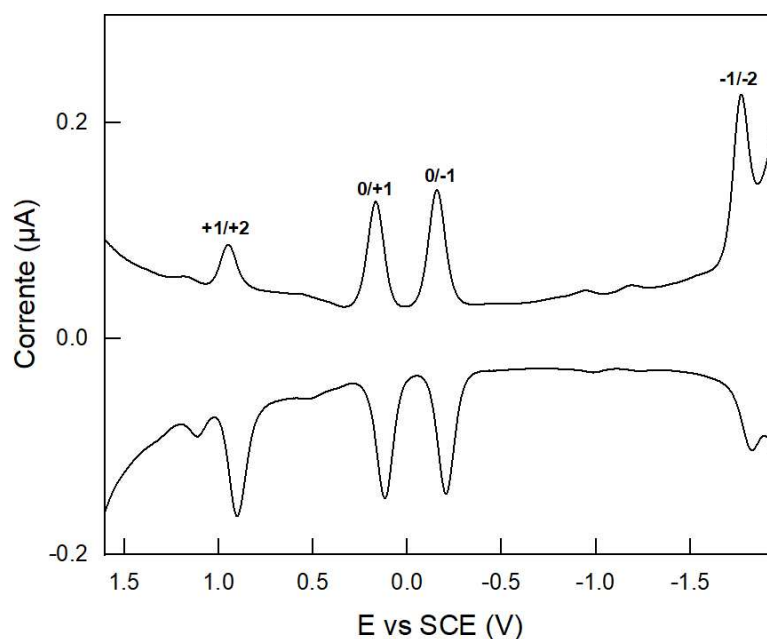


Figura 3.4 DPV di Au₂₅C₃ in DCM/0.1M TBAPF₆, su elettrodo di glassy carbon. In corrispondenza di ogni picco principale vengono evidenziati i vari stati redox del nanocluster.

Gli MPC sono stati quindi caratterizzati tramite spettroscopia ¹H-NMR. Questa è l'unica tecnica, tra quelle sopra descritte, in grado di fornire informazioni strutturali sui leganti che formano il monolayer, fornendo pertanto una descrizione dettagliata e completa del cluster analizzato. In particolare, oltre a confermare la purezza di entrambi i cluster sintetizzati, l'analisi NMR è risultata di fondamentale importanza per la programmazione dello studio cinetico della LER (si veda paragrafo successivo).

Prima di descrivere gli spettri NMR dei due nanocluster, riportiamo di seguito la già discussa struttura cristallina dell'Au₂₅(SR)₁₈, in modo da mettere maggiormente in evidenza i leganti "inner" e "outer" (par. 1.1.3), di fondamentale importanza per la descrizione degli spettri NMR.

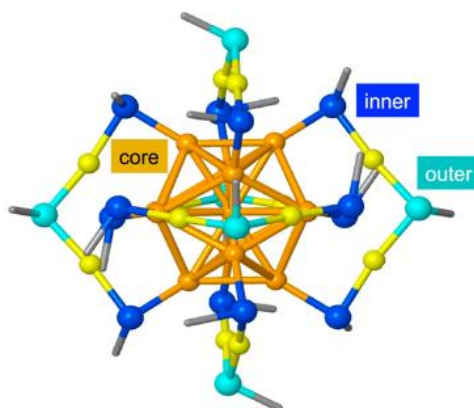


Figura 3.5 Struttura cristallina dell'Au₂₅(SR)₁₈, con evidenziati gli Au appartenenti al core (arancioni), gli Au non appartenenti al core (gialli) e gli S appartenenti a leganti interni (blu) ed esterni (azzurro).²⁹

Come si può notare dalla figura, e come già spiegato nei capitoli precedenti, ogni Au_{25} presenta due popolazioni di leganti con diverso intorno chimico: 12 leganti interni (atomi di zolfo in blu nella figura) e 6 leganti esterni (atomi di zolfo in azzurro nella figura), per un totale di 18.

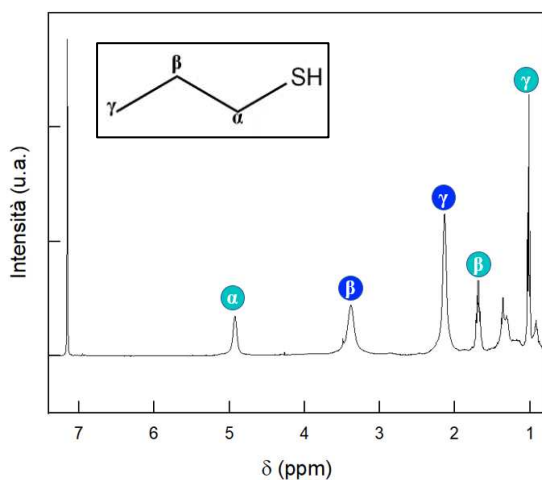


Figura 3.6a Spettro $^1\text{H-NMR}$ dell' $\text{Au}_{25}\text{C3}$. Come mostrato nell'inset, le posizioni α , β , γ dei vari idrogeni equivalenti sono assegnate rispetto al gruppo tiolico legato al cluster. I colori utilizzati sono gli stessi della figura 3.5, per segnalare le posizioni interne (blu) ed esterne (azzurro).

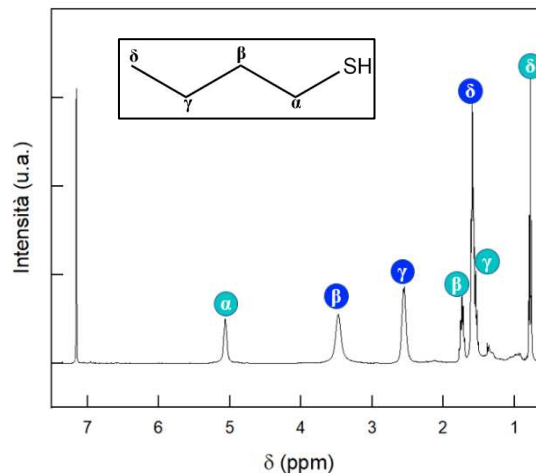


Figura 3.6b Spettro $^1\text{H-NMR}$ del $\text{Au}_{25}\text{C4}$. Come mostrato nell'inset, le posizioni α , β , γ , δ dei vari idrogeni equivalenti sono assegnate rispetto al gruppo tiolico legato al cluster. I colori utilizzati sono gli stessi della figura 3.5, per segnalare le posizioni interne (blu) ed esterne (azzurro).

Come atteso, l' $^1\text{H-NMR}$ ha confermato la purezza dei due cluster. In entrambi i casi non si osserva il segnale relativo all' α_{inner} poiché risuona a chemical shift relativamente molto alti (circa 25 ppm).

Tutti i segnali osservati coincidono con quelli riportati in letteratura e sono quindi facilmente identificabili.^{18,44} In particolare, per quanto riguarda l' $\text{Au}_{25}\text{C3}$, i 6 propantioli esterni, costituenti parte del monolayer, presentano un segnale riconducibile ai due idrogeni equivalenti del $-\text{CH}_2-$ in alfa allo zolfo a 5 ppm ca., un segnale del $-\text{CH}_2-$ in beta a 1.7 ppm ca. ed infine un segnale dovuto ai tre idrogeni equivalenti del $-\text{CH}_3$ in gamma a 1 ppm ca. Questi stessi segnali, ma a valori di chemical shift diversi, si possono individuare anche per i 12 leganti interni.

Considerazioni analoghe si possono fare per l'MPC protetto da 1-butantioli, con la differenza che questi ultimi presentano una coppia di segnali in più: uno relativo ai due idrogeni equivalenti del $-\text{CH}_2-$ dei leganti interni e un altro relativo agli stessi idrogeni per leganti esterni.

3.1.2 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4\text{H}_9)_{18}$ e $\text{Au}_{25}(\text{SC}_3\text{H}_7)_{18}$

Una volta confermata la purezza del campione di $\text{Au}_{25}\text{C4}$, sono state prelevate tre aliquote uguali per poi sottoporle a tre LER con altrettanti leganti esogeni diversi, mentre per l' $\text{Au}_{25}\text{C3}$ è stata eseguita una LER con solamente uno dei tre leganti esogeni: l'acido 4-mercaptofenilacetico (paragrafo 2.5). Come già ampiamente spiegato in precedenza, le LER sono state monitorate tramite NMR. Tuttavia, la spettroscopia NMR da sola non è in grado di dare informazioni sull'avvenuta formazione di cluster scambiati. Per questo motivo sono state utilizzate la spettroscopia UV-Vis, fondamentale per confermare l'integrità del cluster a seguito della reazione di scambio, e la spettrometria di massa MALDI, indispensabile non solo per supportare che la reazione di scambio sia avvenuta con successo dando origine a cluster scambiati, ma anche per identificare l'entità dei prodotti e cioè il loro grado di scambio. Queste ultime caratterizzazioni sono state eseguite su campioni prelevati direttamente dai tubi NMR al termine delle 15 ore di cinetica di scambio.

3.1.2.1 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4\text{H}_9)_{18}$ con acido 4-mercaptofenilacetico

In figura 3.7 viene riportato lo spettro UV-Vis, il quale mostra una perfetta sovrapposizione con lo spettro dell' Au_{25}C_4 , a conferma dell'integrità strutturale del cluster dopo la reazione di scambio.

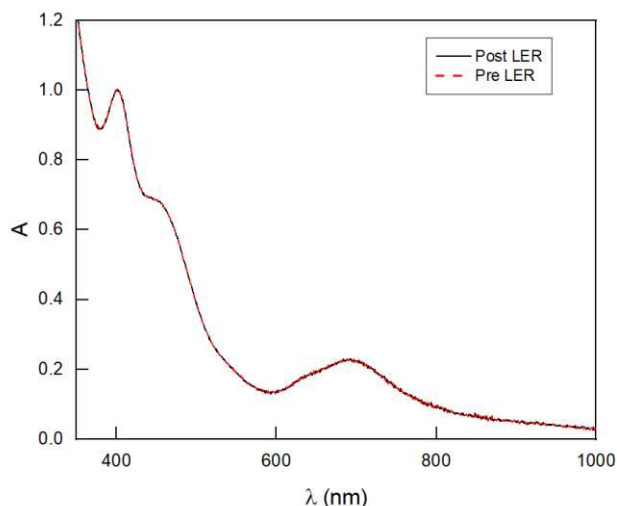


Figura 3.7 Spettro di assorbimento UV-Vis del prodotto di scambio di Au_{25}C_4 con acido 4-mercaptofenilacetico (linea nera) sovrapposto con lo spettro di Au_{25}C_4 (linea rossa tratteggiata). Spettri normalizzati a 400 nm.

Lo spettro di massa (figura 3.8a) conferma la riuscita della reazione di scambio di leganti, grazie alla presenza di nuovi picchi relativi a cluster parzialmente scambiati (in cui uno o più leganti esogeni sono entrati nella struttura del monolayer a discapito dei leganti originari). In particolare, il primo dei nuovi picchi cade a 6607 m/z, un valore maggiore del peso molecolare del cluster non-scambiato di 78 u. Un secondo picco si osserva a 6685 m/z, ad ulteriori 78 u di differenza dal picco appena descritto. È importante evidenziare come 78 u coincida con la differenza tra i pesi molecolari del legante esogeno L e dell'endogeno HSC4 confermando pertanto la riuscita della reazione di scambio, con conseguente formazioni di cluster multiscambiati, in particolare il mono e il bis-scambiato.

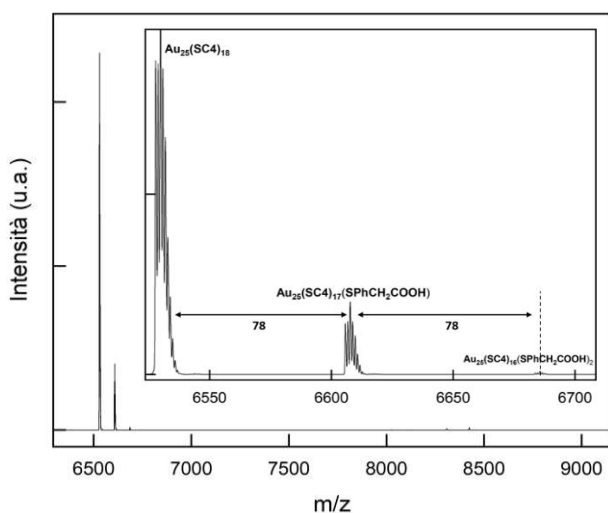


Figura 3.8a Spettro di massa MALDI registrato al termine della LER di Au_{25}C_4 con l'acido 4-mercaptofenilacetico. Nell'inset, uno zoom sui picchi d'interesse, con evidenziata la differenza di 78 u.

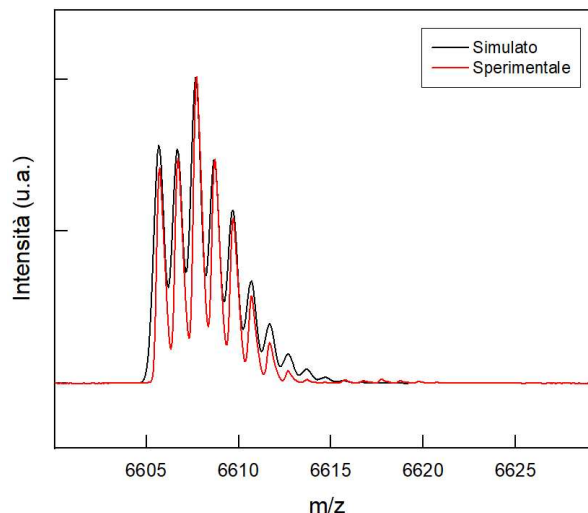


Figura 3.8b Sovrapposizione tra il pattern isotopico del picco relativo allo ione molecolare del MPC mono-scambiato $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4)_{17}(\text{L})$ con spettro simulato. La simulazione è stata eseguita impostando una risoluzione di 5000.

Da notare inoltre che il cluster bi-scambiato è presente solo come tracce, avendo un'intensità relativa di circa lo 0.05%. L'analisi del MALDI dimostra come la LER sia avvenuta in modo pressoché selettivo nei confronti del cluster mono-scambiato $Au_{25}(SC4)_{17}(SPhCH_2COOH)$, dando origine a una composizione relativa di quest'ultimo del 12.8%. Le intensità relative sono state calcolate dall'integrale eseguito su tutti i segnali presenti, riferiti sia allo ione molecolare (Au_{25}) sia alla sua frammentazione (Au_{21}). Il pattern isotopico del MPC mono-scambiato mostra un'ottima sovrapposizione con quello simulato (figura 3.8b).

3.1.2.2 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su $Au_{25}(SC_4H_9)_{18}$ con acido 11-mercaptoundecanoico

Per la reazione di scambio con l'acido 11-mercaptoundecanoico, le considerazioni sono analoghe a quelle della LER appena discussa. Infatti, anche qui lo spettro UV-Vis (figura 3.9) conferma l'integrità del cluster, mentre lo spettro di massa (3.10a) rivela la formazione del cluster $Au_{25}(SC_4)_{17}(SC_{10}COOH)$ come prodotto preferenziale, con una percentuale relativa pari al 6.91%.

La sovrapposizione con i pattern isotopici simulati appare eccellente anche in questo caso (figura 3.10b).

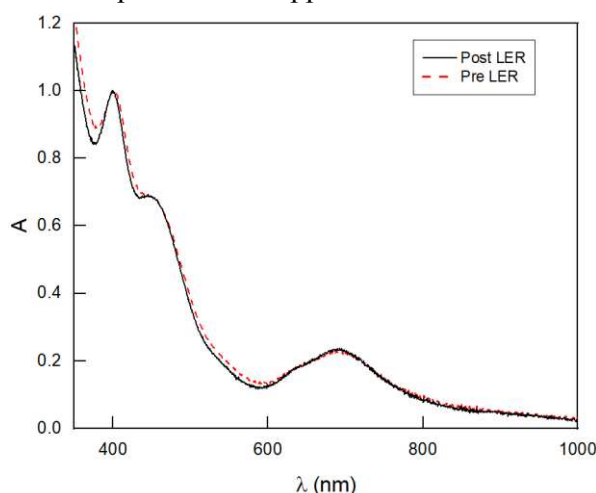


Figura 1.9 Spettro di assorbimento UV-Vis del prodotto di scambio di $Au_{25}C_4$ con acido 11-mercaptoundecanoico (linea nera) sovrapposto con lo spettro di $Au_{25}C_4$ (linea rossa tratteggiata). Spettri normalizzati a 400 nm.

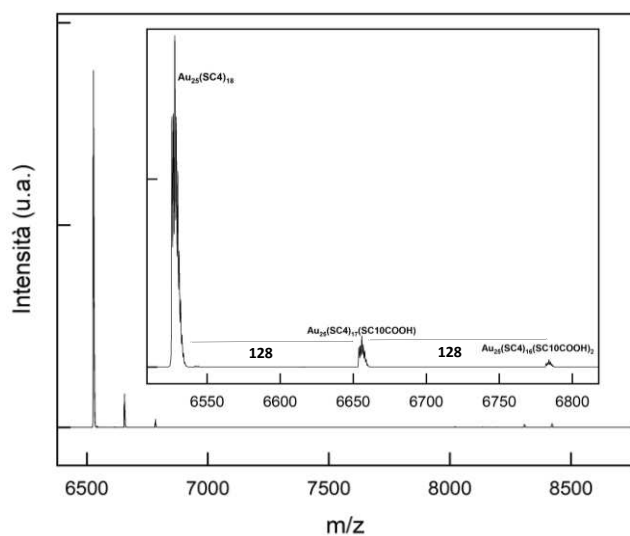


Figura 3.10a Spettro di massa MALDI registrato al termine della LER di $Au_{25}C_4$ con acido 11-mercaptoundecanoico. Nell'inset, uno zoom sui picchi d'interesse, con evidenziata la differenza di 128 u.

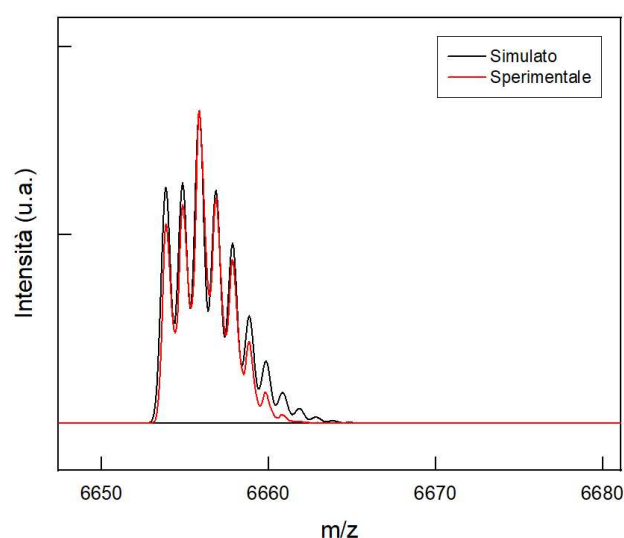


Figura 3.10b Sovrapposizione tra il pattern isotopico del picco relativo allo ione molecolare del MPC mono-scambiato $Au_{25}(SC_4)_{17}(L_2)$ con spettro simulato. La simulazione è stata eseguita impostando una risoluzione di 5000.

3.1.2.3 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4\text{H}_9)_{18}$ con acido 3-mercaptopropanoico

Anche per questa reazione di scambio, la spettroscopia UV-Vis (figura 3.11) e la spettrometria di massa MALDI (figura 3.12a e figura 3.12b) forniscono i medesimi risultati, con una percentuale relativa del cluster $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4)_{17}(\text{SC}_2\text{COOH})$ pari al 10.7%.

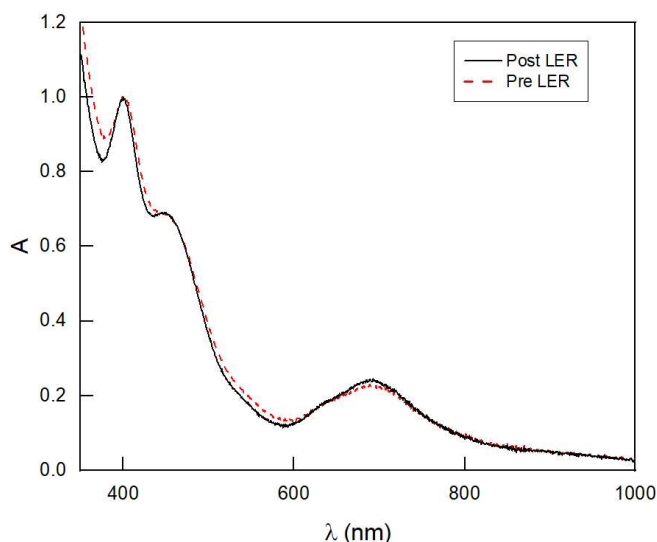


Figura 3.11 Spettro di assorbimento UV-Vis del prodotto di scambio di Au_{25}C_4 con acido 3-mercaptopropanoico (linea nera) sovrapposto con lo spettro di Au_{25}C_4 (linea rossa tratteggiata). Spettri normalizzati a 400 nm.

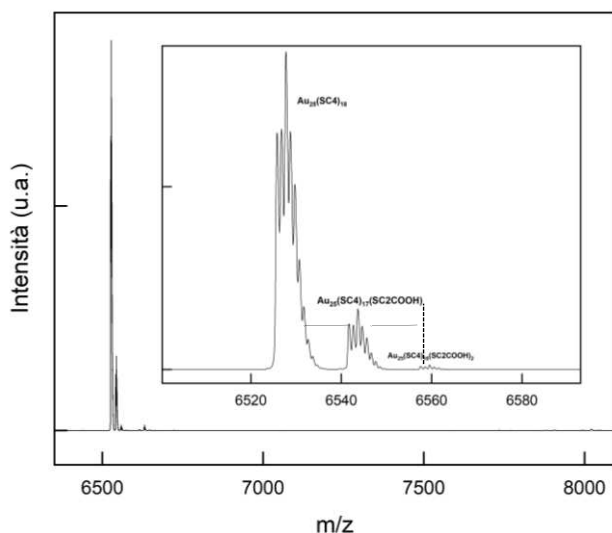


Figura 3.12a Spettro di massa MALDI registrato al termine della LER di Au_{25}C_4 con acido 3-mercaptopropanoico. Nell'inset, uno zoom sui picchi d'interesse, con evidenziata la differenza di 16 u.

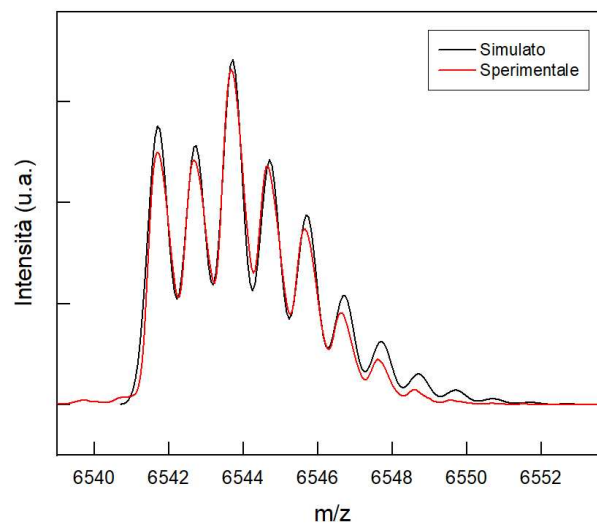


Figura 3.12b Sovrapposizione tra il pattern isotopico del picco relativo allo ione molecolare del MPC mono-scambiato $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4)_{17}(\text{L}_3)$ con spettro simulato. La simulazione è stata eseguita impostando una risoluzione di 5000.

Tuttavia, i prodotti di quest'ultima reazione di scambio di legante mostrano alcune peculiarità, come evidenziato dallo spettro di massa in figura 3.13a. Seppur con un'intensità relativa molto bassa, è infatti presente un picco a 6617 m/z ; quest'ultimo è stato da noi assegnato ad un cluster mono-scambiato che ha successivamente subito una reazione di tioesterificazione con un tiolo libero HSC_4 , originando così il prodotto $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4)_{17}(\text{SC}_2\text{COSC}_4\text{H}_9)$. Interessante osservare, inoltre che tale cluster risulta aver subito un

ulteriore reazione di scambio di leganti, formando i MPC mono-scambiato tioesterificato $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4)_{16}(\text{SC}_2\text{COOH})(\text{SC}_2\text{COSC}_4\text{H}_9)$ (6633 m/z) e il bis-scambiato tioesterificato $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4)_{15}(\text{SC}_2\text{COOH})_2(\text{SC}_2\text{COSC}_4\text{H}_9)$ (6649 m/z), con il primo cluster presente con una composizione relativa maggiore. Il fatto che tali specie si siano osservate esclusivamente dopo la reazione di scambio con l'acido 3-mercaptopropanoico è giustificabile considerando la maggiore reattività del suo gruppo carbossilico, come verrà approfondito nel paragrafo 3.2.2.2. Sarà importante considerare anche la presenza di questo fenomeno durante la fase di analisi delle cinetiche attraverso spettroscopia $^1\text{H-NMR}$.

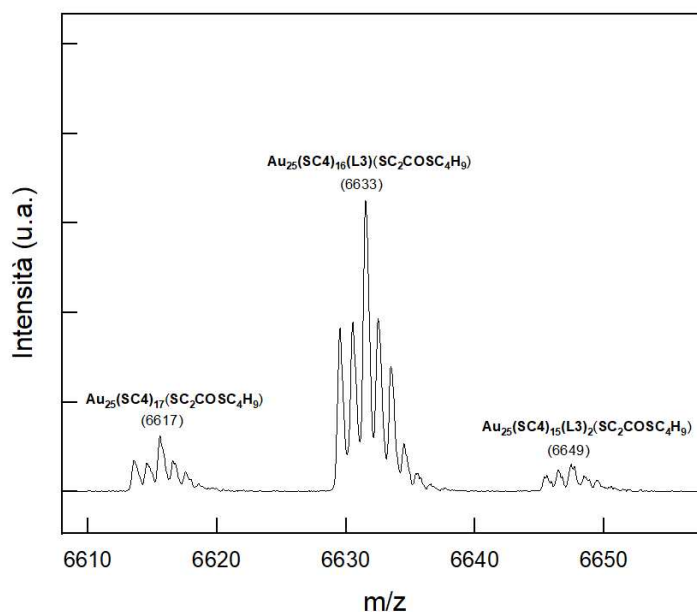


Figura 3.13a Zoom dello spettro di massa riportato in figura 3.12a, per evidenziare la zona dei cluster tioesterificati

Per il cluster tioesterificato presente in maggiore quantità è stato effettuato un controllo con il pattern isotopico simulato attraverso EnviPat, confermando la natura del prodotto (figura 3.13b).

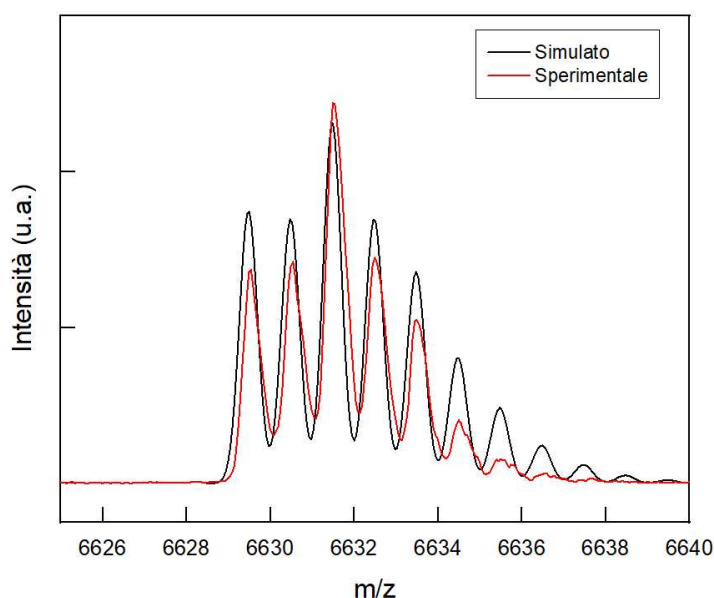


Figura 3.13b Sovrapposizione del pattern isotopico del MPC $\text{Au}_{25}(\text{SC}_4)_{16}(\text{L}_3)(\text{SC}_2\text{H}_4\text{COSC}_4\text{H}_9)$ con spettro simulato. La simulazione è stata eseguita impostando una risoluzione di 5000.

3.1.2.4 Caratterizzazione dei prodotti di reazioni di scambio di legante su $\text{Au}_{25}(\text{SC}_3\text{H}_7)_{18}$ con acido 4-mercaptofenilacetico

Le caratterizzazioni per i prodotti di questa LER sono state analoghe a quelle descritte per l' Au_{25}C_4 . È stato dunque registrato uno spettro UV-Vis (figura 3.14) per verificare l'integrità del cluster e un successivo spettro di massa MALDI (figura 3.15a) per confermare che lo scambio di leganti sia avvenuto con successo e soprattutto per ottenere informazioni riguardo la natura del prodotto e il grado di scambio.

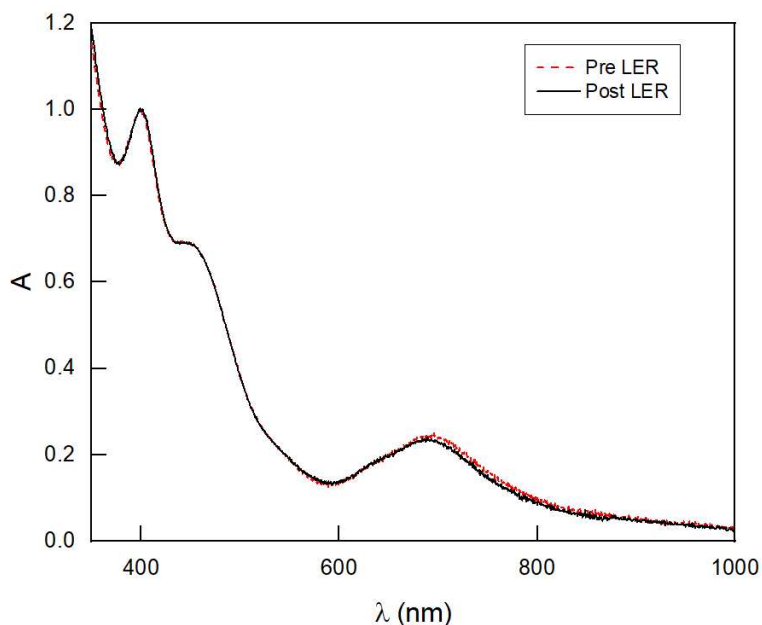


Figura 3.14 Spettro di assorbimento UV-Vis del prodotto di scambio di Au_{25}C_3 con acido 4-mercaptofenilacetico (linea nera) sovrapposto con lo spettro di Au_{25}C_3 (linea rossa tratteggiata). Spettri normalizzati a 400 nm.

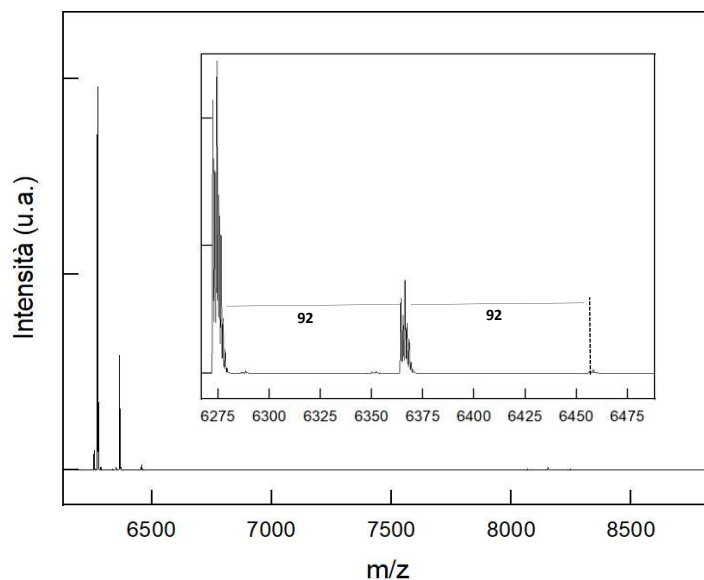


Figura 3.15a Spettro di massa MALDI registrato al termine della LER di Au_{25}C_3 con acido 4-mercaptofenilacetico. Nell'inset, uno zoom sui picchi d'interesse, con evidenziata la differenza di 92 u.

Come atteso, quest'ultima LER ha fornito una composizione relativa di mono-scambiato maggiore (22%) rispetto alla stessa eseguita su Au₂₅C₄, già discussa nel paragrafo 3.1.2.1. I motivi di ciò verranno descritti nel paragrafo successivo.

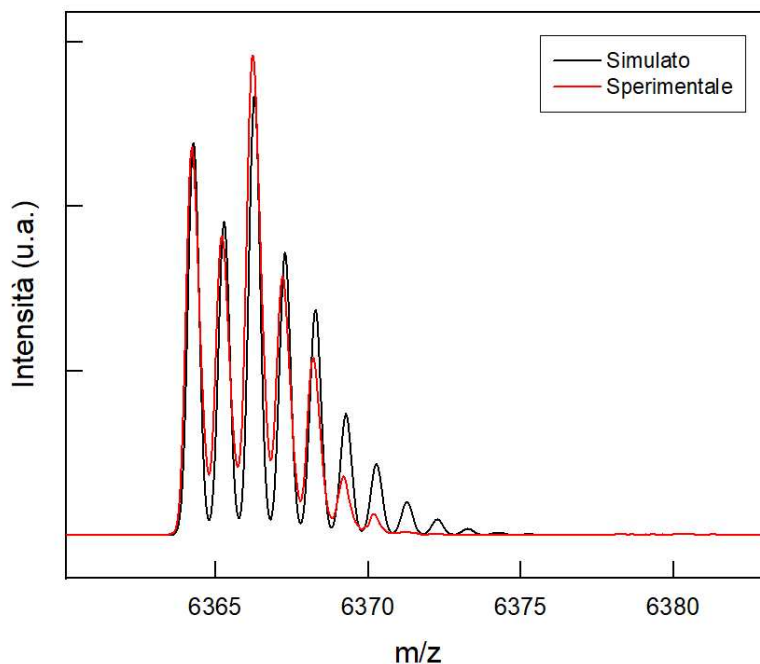


Figura 3.15b Sovrapposizione del pattern isotopico del picco relativo allo ione molecolare del MPC Au₂₅(SC₃)₁₇(L) con spettro simulato. La simulazione è stata eseguita impostando una risoluzione di 5000.

Anche in questo caso è stato simulato il pattern isotopico del MPC mono-scambiato, in modo da confrontarlo con quello ottenuto sperimentalmente. La sovrapposizione risulta ottima

3.2 Misure di cinetiche di reazione di scambio di legante

Come già anticipato, lo studio delle cinetiche di reazione di scambio di legante su MPC ha rivestito un ruolo centrale in questo lavoro di tesi. Grazie allo studio delle cinetiche di scambio è stato possibile ottenere (i) informazioni sull'effetto del legante esogeno nei confronti dello scambio di leganti, monitorando le LER con tre leganti esogeni diversi su uno stesso MPC (Au₂₅C₄), e (ii) informazioni sull'effetto del monolayer, confrontando due LER con medesimo legante entrante (acido 4-mercaptofenilacetico) su due MPC protetti da leganti alcantiofici diversi (Au₂₅C₄ e Au₂₅C₃).

Lo studio è stato eseguito tramite spettroscopia ¹H-NMR, monitorando le reazioni di scambio per un totale di 15 ore. Dallo studio cinetico delle reazioni di scambio di legante sono state ottenute fondamentali informazioni riguardo la velocità di reazione di scambio in funzione del tipo di legante esogeno utilizzato. Queste ultime, insieme alle informazioni ottenute tramite analisi MALDI sulla natura dei cluster scambiati, hanno permesso di individuare il miglior candidato per la formazione di un cluster mono-scambiato come prodotto principale, pre-requisito fondamentale per ottenere un dimerico di Au₂₅. Inoltre, grazie allo studio cinetico e al calcolo degli integrali di alcuni segnali degli spettri NMR è stato possibile ottenere informazioni sulla preferenza dei diversi leganti esogeni rispetto al sito di attacco nel cluster, ottenendo così, per la prima volta in letteratura, importanti informazioni riguardanti la selettività nei confronti di LER su Au₂₅ di leganti esogeni carbossilati di varie lunghezze e gradi di ingombro sterico.

3.2.1 Caratterizzazioni $^1\text{H-NMR}$ dei leganti alcantiolici usati

Per esaminare le cinetiche di reazione di scambio di legante, è stato di fondamentale importanza verificare l'esistenza di segnali, tra i leganti endogeni (uscenti) ed esogeni (entranti), non sovrapposti tra loro, così da poter monitorare con sicurezza la variazione dei loro integrali con il decorrere del tempo. Per questo motivo, sono stati registrati e studiati gli spettri $^1\text{H-NMR}$ dei tre leganti esogeni e dei due leganti endogeni HSC4 e HSC3. Di seguito sono riportati gli spettri relativi al 1-butantiolo (figura 3.16a) e ai tre leganti esogeni L (figura 3.16b), L2 (figura 3.16c) e L3 (figura 3.16d), protagonisti delle LER su Au_{25}C_4 , con la relativa assegnazione dei picchi.

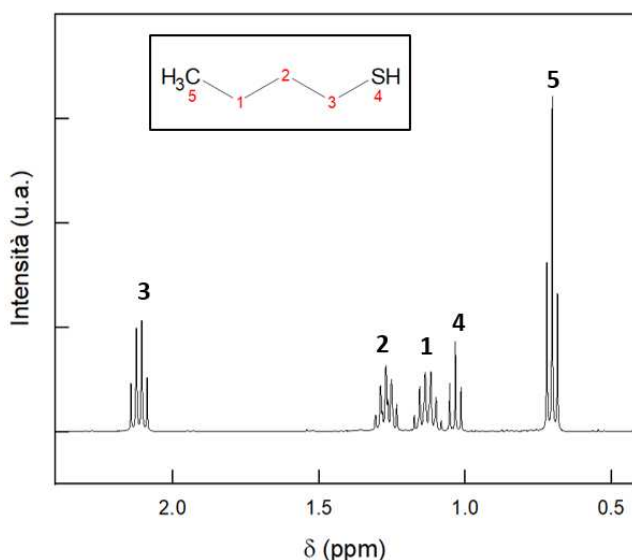


Figura 3.16a Spettro $^1\text{H-NMR}$ dell'1-butantiolo con l'attribuzione dei relativi picchi.

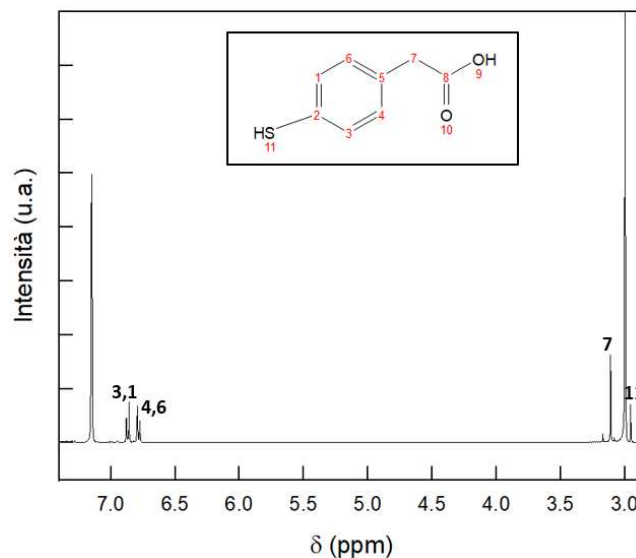


Figura 3.16b Spettro $^1\text{H-NMR}$ di L con l'attribuzione dei relativi picchi.

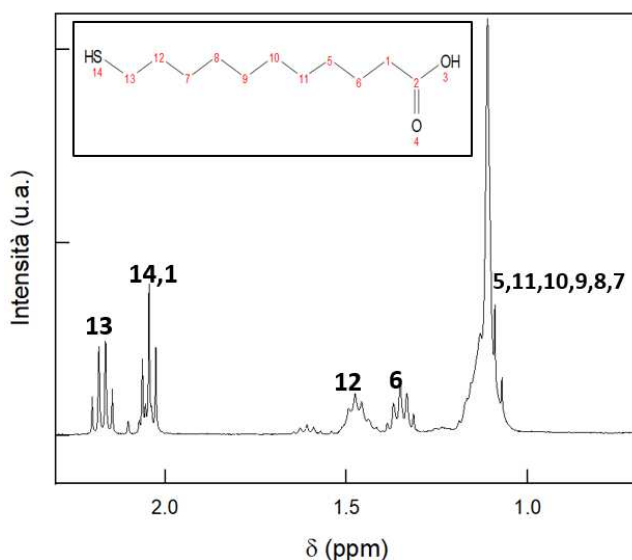


Figura 3.16c Spettro $^1\text{H-NMR}$ di L2 con l'attribuzione dei relativi picchi.

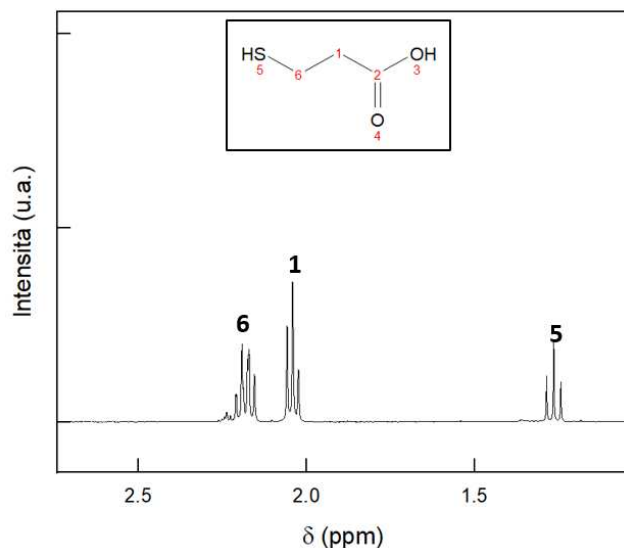


Figura 3.16d Spettro $^1\text{H-NMR}$ di L3 con l'attribuzione dei relativi picchi.

Confrontando i segnali relativi a L2 e L3 con l' Au_{25}C_4 (caratterizzazione NMR riportata nel par. 3.1.1, figura 3.6b), abbiamo individuato la finestra di chemical shift tra 2.00 e 2.22 ppm come la migliore per seguire le LER rispetto ai leganti entranti, in quanto non si osserva alcuna sovrapposizione tra i segnali dei due tioli liberi entranti e quelli del cluster. Tuttavia, in quella regione vi è una sovrapposizione tra i segnali $-\text{CH}_2-$ in alfa al tiolo dei due leganti esogeni e il $-\text{CH}_2-$ in alfa al tiolo dell'1-butantiolo. Di

conseguenza è stato scelto il segnale relativo al $-\text{CH}_2-$ in alfa al carbossile sia per **L2** che **L3** e il segnale associato al $-\text{CH}_3$, anch'esso non sovrapposto ai segnali del cluster, per seguire il legante uscente. Per il legante **L** sono stati scelti i segnali relativi all'anello aromatico, i quali risuonano in una finestra di ppm (6.7-7) completamente libera e facilmente indagabile anche rispetto agli altri protagonisti delle LER. Di seguito sono riportati tutti gli spettri sovrapposti, con evidenziate in grigio le regioni di chemical shift di interesse, per maggiore chiarezza:

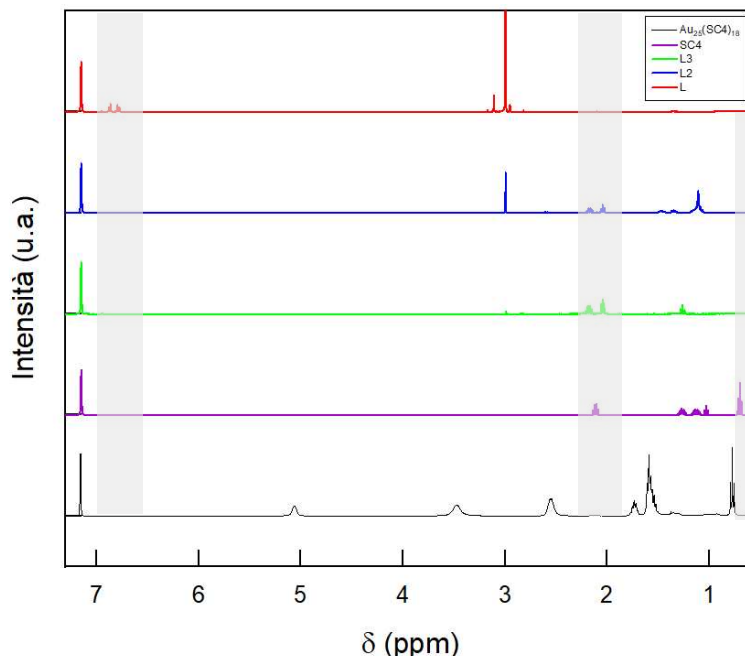


Figura 3.17 Spettri $^1\text{H-NMR}$ di Au_{25}C_4 e di tutti i leganti tiolici coinvolti nelle LER. I segnali sono stati traslati verso l'alto per maggiore chiarezza.

Per quanto riguarda la LER su Au_{25}C_3 , è stato registrato lo spettro NMR per il legante endogeno (uscente) HSC3, oltre che ovviamente quello del cluster:

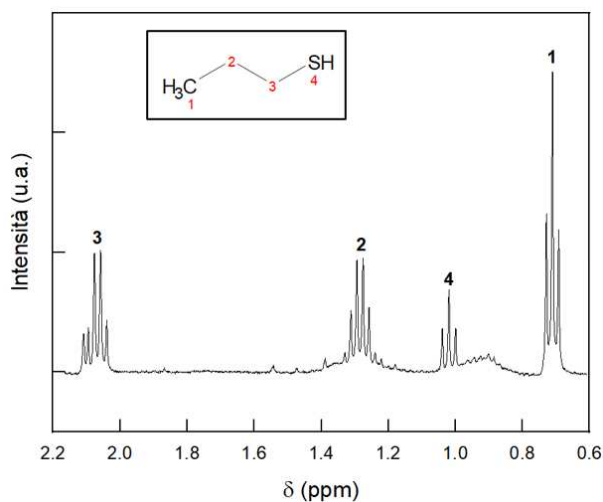


Figura 3.18 Spettro $^1\text{H-NMR}$ dell'1-propantiolo con l'attribuzione dei relativi picchi.

Visto che il segnale "3" si sovrappone al γ_{in} del MPC (par. 3.1.1, figura 3.6a), è stato scelto di monitorare nel tempo il tripletto del $-\text{CH}_3$ (segnale "1"). Come per l' Au_{25}C_4 , anche in questo caso non vi è sovrapposizione tra i segnali del MPC e quelli relativi all'anello aromatico del legante esogeno **L**.

3.2.2 Cinetica LER su Au₂₅C₄

Per tutte le cinetiche effettuate, sono stati monitorati i segnali, appena descritti, del tiolo entrante e del tiolo uscente, oltre che a quelli relativi al β_{out} del MPC (tabella 3.1), in modo da ottenere informazioni sulla velocità di reazione, ricavare le costanti cinetiche e in questo modo trovare il legante migliore per i nostri scopi. Inoltre, è stata indagata la *selettività* della reazione, monitorando, come variano nel tempo, relativamente tra di loro, i segnali β_{in} e β_{out} .

Specie	Chemical shift (ppm)
<i>Au₂₅C₄</i>	1.73 (β_{out})
	3.47 (β_{in})
LER con L	
<i>L</i>	6.87
<i>HSC4</i>	2.12
LER con L2	
<i>L2</i>	2.05
<i>HSC4</i>	0.71
LER con L3	
<i>L3</i>	2.04
<i>HSC4</i>	0.71

Tabella 3.1 Valori dei chemical shift di tutti i segnali scelti per seguire le cinetiche LER

3.2.2.1 Andamento cinetico delle LER: calcolo delle costanti cinetiche ed effetto del legante

Di seguito sono riportati gli andamenti della coppia $L_{esogeno}$ - $L_{endogeno}$ insieme al β_{out} del cluster, per ognuna delle tre LER eseguite su Au₂₅C₄.

Tutti gli integrali sono stati normalizzati per il numero di idrogeni equivalenti relativi a quel determinato segnale; quindi, i valori degli integrali del β_{out} sono stati divisi per 12, essendo relativo a 12 idrogeni (2 per ogni -CH₂- β dei leganti tiolici esterni), mentre quelli dei leganti esogeni ed endogeni in soluzione sono stati divisi per 2 o per 3 a seconda se si è seguito un segnale riferito a 2 idrogeni (-CH₂-) o a tre idrogeni equivalenti (-CH₃). Da notare che il segnale scelto per il legante **L2**, l'unico che non ha mostrato alcuna sovrapposizione con altri segnali relativi al cluster o al 1-butantiolo, è la sovrapposizione di due segnali (par 3.2.1); in questo caso è stato considerato il numero totale di 3 idrogeni (due per il -CH₂- e uno per il gruppo -HS).

Normalizzando in questo modo i valori degli integrali è stato possibile associare i valori degli stessi con le concentrazioni delle specie nel tempo. Questo passaggio risulta di fondamentale importanza per i calcoli relativi alle costanti cinetiche che verranno a breve presentati.

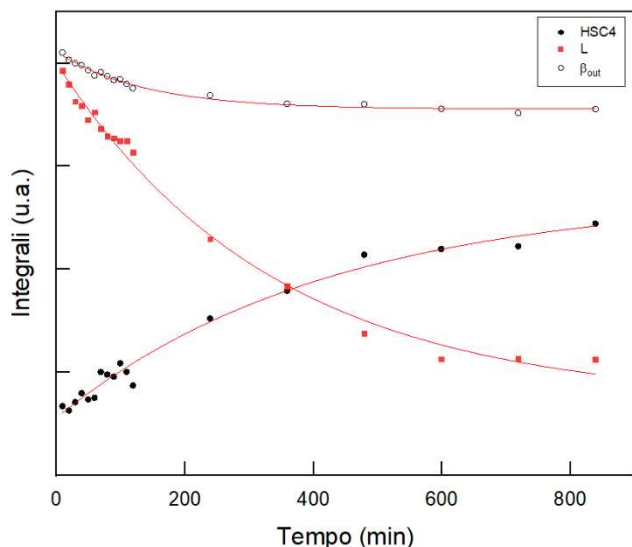


Figura 3.19 Andamenti sperimentali che mostrano come sono variati nel tempo gli integrali NMR monitorati per il legante L, per HSC4 e del segnale β_{out} del cluster. Nel grafico sono mostrati anche i fitting esponenziali effettuati tramite Origin per ogni andamento.

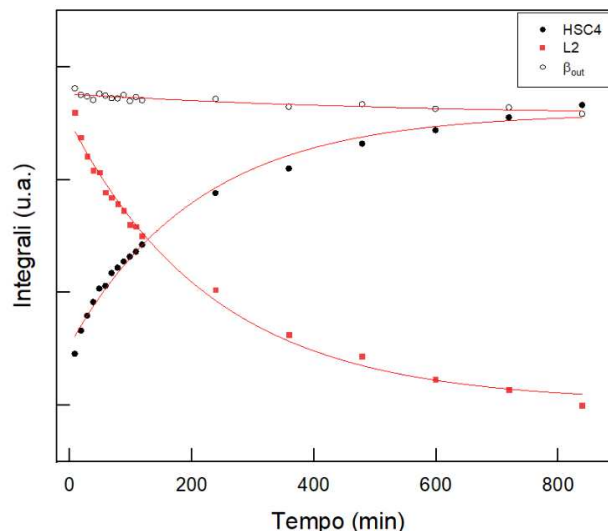


Figura 3.20 Andamenti sperimentali che mostrano come sono variati nel tempo gli integrali NMR monitorati per il legante L2, per HSC4 e del segnale β_{out} del cluster. Nel grafico sono mostrati anche i fitting esponenziali effettuati tramite Origin per ogni andamento.

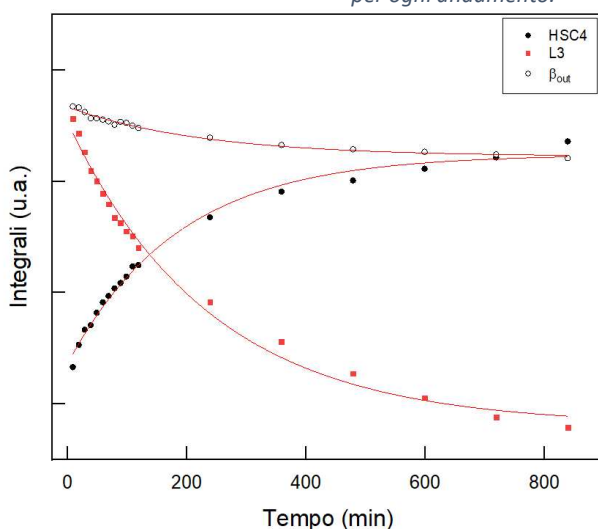


Figura 3.21 Andamenti sperimentali che mostrano come sono variati nel tempo gli integrali NMR monitorati per il legante L3, per HSC4 e del segnale β_{out} del cluster. Nel grafico sono mostrati anche i fitting esponenziali effettuati tramite Origin per ogni andamento.

In tutti i casi, nel tempo, si osserva un aumento in soluzione del legante endogeno con una contestuale diminuzione del legante esogeno. Per confermare che questi andamenti siano effettivamente collegati ad una reazione di scambio di legante sono stati registrati degli spettri di massa MALDI alla fine di ogni reazione (paragrafo 3.1), i quali hanno confermato l'avvenuta formazione di MPC scambiati, con una netta formazione di cluster mono-scambiati i quali risultano essere predominanti rispetto a cluster con gradi di scambio più alti (multi-scambiati).

Anche i segnali β_{out} vanno decrescendo nel tempo a seguito della reazione di scambio di legante, tuttavia, il decadimento di questo segnale risulta meno rapido rispetto a quello del legante esogeno. Questa osservazione è particolarmente evidente nel caso del legante L2. Per confrontare nel migliore dei modi le cinetiche delle tre LER, abbiamo rielaborato i dati sperimentali ipotizzando vari meccanismi di scambio. I migliori risultati sono stati ottenuti rielaborando i segnali β_{out} ed $L_{esogeno}$ e considerando l'inverso dell'integrale normalizzato in funzione del tempo e ricavando così le costanti cinetiche per reazioni del

secondo ordine (tabella 3.2). Le costanti cinetiche sono state calcolate solamente considerando i punti presi nelle prime due ore di reazione, cioè i punti in cui la variazione degli integrali nel tempo risulta più importante, in modo da minimizzare il contributo della reazione inversa.

Ad esempio, per la costante cinetica ricavata dall'andamento del legante esogeno:

$$\frac{d[L_{es}]}{dt} = -k_f[Au_{25}(HSC4)_{18}][L_{es}] + k_b[Au_{25}(HSC4)_{17}(L_{es})][HSC4] \approx -k_f[Au_{25}(HSC4)_{18}][L_{es}] \quad (1)$$

dove L_{es} è il legante esogeno, k_f la reazione diretta (forward) e k_b la reazione inversa (backward). Da ora in poi la k_f verrà chiamata semplicemente k_L indipendentemente dal tipo di legante esogeno indagato.

Di seguito sono riportati gli andamenti cinetici del secondo ordine per ognuna delle tre LER:

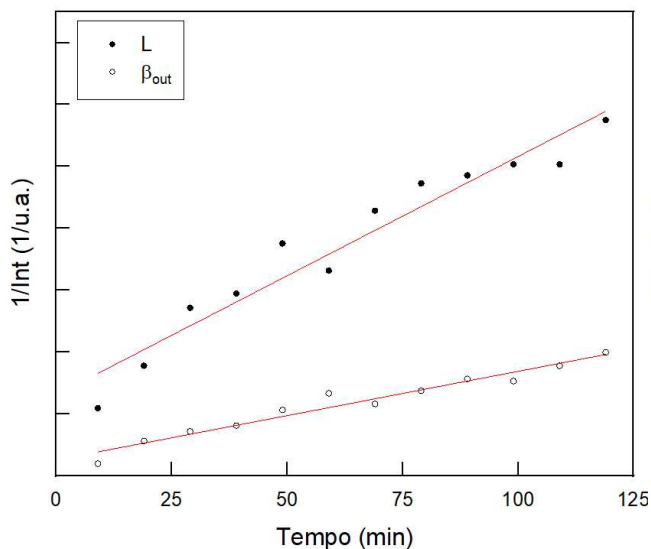


Figura 3.22 Andamenti sperimentali ottenuti riportando l'inverso dell'integrale ($1/Int$) contro il tempo per il segnale NMR monitorato per L e il β_{out} del cluster. Nel grafico sono mostrati anche i fitting lineari (in rosso) effettuati tramite Origin.

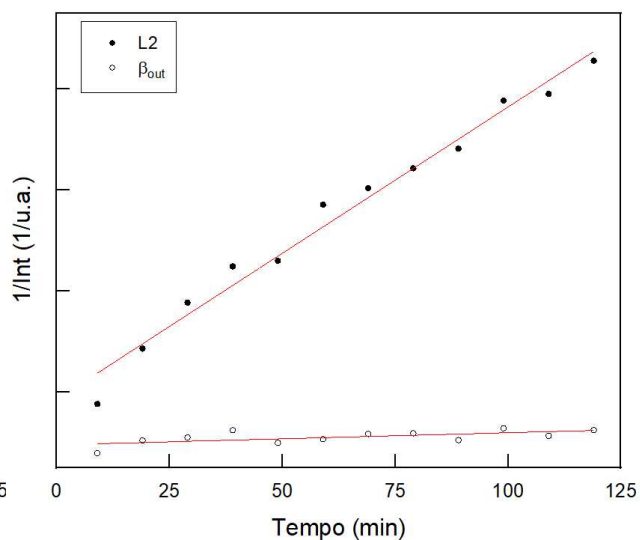


Figura 3.23 Andamenti sperimentali ottenuti riportando l'inverso dell'integrale ($1/Int$) contro il tempo per il segnale NMR monitorato per L2 e il β_{out} del cluster. Nel grafico sono mostrati anche i fitting lineari (in rosso) effettuati tramite Origin.

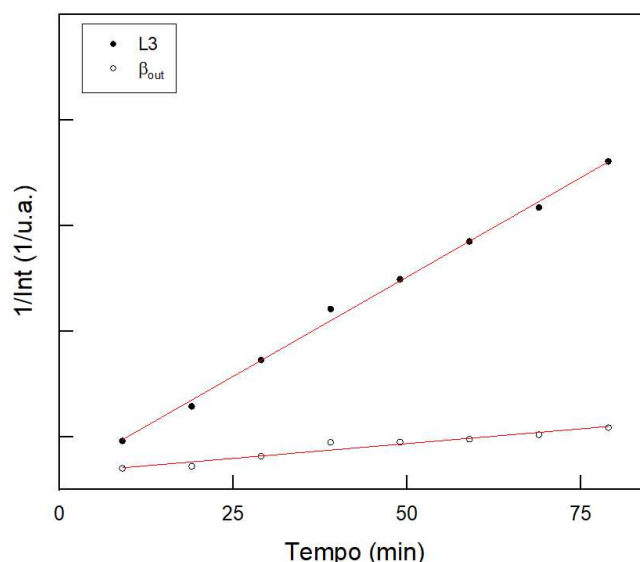


Figura 3.24 Andamenti sperimentali ottenuti riportando l'inverso dell'integrale ($1/Int$) contro il tempo per il segnale NMR monitorato per L3 e il β_{out} del cluster. Nel grafico sono mostrati anche i fitting lineari (in rosso) effettuati tramite Origin.

<i>L</i> esogeno	$10^2 \cdot k_L$ ($Int^{-1} min^{-1}$)	R^2	$10^3 \cdot k_\beta$ ($Int^{-1} min^{-1}$)	R^2	k_L/k_β
<i>L</i>	1.5	0.93	5.7	0.95	2.6
<i>L2</i>	2.9	0.98	0.4	0.94	72.5
<i>L3</i>	3.5	0.99	5.6	0.94	6.25

Tabella 3.2 Valori delle costanti cinetiche del secondo ordine ottenute dai fitting lineari tramite Origin con i relativi valori di R^2

Tutti gli andamenti sperimentali risultano ben rappresentati da una cinetica del secondo ordine, come evincibile dalla linearità dei punti raccolti plottando l'inverso dell'integrale dei segnali considerati in funzione del tempo, e dai valori di R^2 riportati in tabella. Questo è in accordo col meccanismo di tipo S_N2 previsto per le reazioni di scambio di legante (par. 1.3.1).^{31,32} È stato inoltre interessante osservare che dal confronto della costante cinetica calcolata dalla variazione nel tempo del legante esogeno rispetto a quella ricavata dal segnale β_{out} del cluster (k_β), in tutte e tre le LER la concentrazione del legante esogeno decresce più velocemente rispetto a quella del MPC, ossia le k_L sono sempre maggiori delle k_β in accordo con quanto già precedentemente osservato monitorando gli andamenti esponenziali degli integrali NMR nel tempo. Per giustificare tali andamenti, si immagina di seguire i segnali NMR per una generica LER che sta avvenendo tra una molecola in soluzione e l'MPC, su un sito esterno (outer) dello stesso, scegliendo arbitrariamente un segnale per reagente:

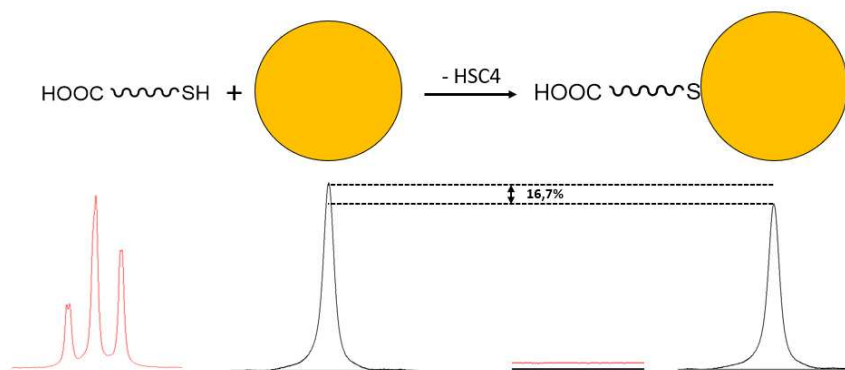


Figura 3.25 Rappresentazione di una generica LER, dove l'MPC viene rappresentato da un cerchio arancione. Nella parte bassa sono riportati un segnale del tiolo esogeno (in rosso) e un segnale del MPC (in nero) prima e dopo la LER, immaginando che in soluzione vi siano soltanto le due molecole che stanno reagendo.

Per quanto riguarda il segnale relativo al tiolo libero in soluzione, questo semplicemente scomparirà del tutto una volta che il legante sarà entrato nel cluster. Invece, per quanto concerne l'MPC, è necessario fare alcune considerazioni ulteriori, partendo dal presupposto che tutti i segnali "outer" del cluster integrano per 2 idrogeni moltiplicati per i sei leganti esterni costituenti il monolayer, per un totale di 12 idrogeni. Se ad esempio è stato scelto il segnale β_{out} , quando, a seguito della reazione di scambio, l'MPC di partenza dà luogo al cluster mono-scambiato, ci aspettiamo che questo conservi lo stesso segnale, allo stesso valore di chemical shift, relativo ai cinque HSC4 rimasti legati al monolayer. Semplicemente, tale segnale sarà adesso relativo ad un gruppo di 10 idrogeni equivalenti anziché 12, e perciò avrà un'intensità inferiore di 1/6 (16,7%). Ovviamente, durante la reale LER, avremo sempre un contributo di entrambi i cluster Au₂₅ (non scambiato e mono-) al segnale β_{out} , dato dalla somma dei due e, il fatto che durante la reazione si formi un prodotto che abbia dei segnali con uguali chemical shift di quelli del reagente iniziale implica che il segnale β_{out} decrescerà più lentamente rispetto al segnale del legante esogeno. Questo è inoltre il motivo per cui l'NMR non è sufficiente a caratterizzare un cluster scambiato, come accennato all'inizio del par. 3.2, rendendo indispensabile la spettrometria di massa MALDI per verificare l'avvenuta formazione di cluster scambiati e soprattutto la reale natura di questi ultimi (grado di scambio). A tal proposito è doveroso sottolineare che, a seguito della reazione di scambio, dovrebbero anche comparire dei nuovi picchi relativi al tiolo esogeno adesso legato al cluster: questi non si possono individuare sperimentalmente a causa della loro intensità relativamente troppo bassa rispetto agli altri segnali del MPC. Infatti, in un cluster mono-scambiato, vi è soltanto un legante esogeno rispetto a 17 leganti endogeni rimasti legati dopo la LER.

Tornando ai confronti relativi tra le costanti cinetiche, ci si aspetterebbe che se la differenza tra k_L e k_β fosse causata solamente dai motivi appena spiegati, il rapporto tra le costanti L e β per i tre diversi tipi di leganti risulterebbe molto simile in valore assoluto. Il fatto che sia stata invece osservata una tendenza del tipo $L_2 > L_3 > L$ implica che vi siano delle *reazioni competitive* (che verranno meglio discusse nel sottoparagrafo successivo), rispetto allo scambio di legante, subite dai leganti esogeni e che queste dipendano dalla natura chimica del legante in questione. Nella fattispecie, la concentrazione del legante L2 scende in modo paragonabile a quella degli altri due leganti, come evidenziato dal confronto tra le tre k_L . Tuttavia, L2 è risultato essere il meno reattivo nei confronti della LER, come evidenziato dal basso valore della sua k_β (un ordine di grandezza inferiore rispetto agli altri). Questo consolida il fatto che la sua concentrazione nel tempo è scesa per lo più a causa di reazioni competitive alla LER. In sintesi, più il rapporto k_L/k_β si avvicina al valore di 1, più la concentrazione del legante esogeno scende nel tempo esclusivamente in virtù della LER (reazione quantitativa), a conferma sia della sua buona reattività nei confronti della reazione di scambio col cluster, sia dell'inerzia del legante esogeno in soluzione nei confronti di reazioni competitive. Da queste osservazioni emerge come l'acido 4-mercaptofenilacetico (L) risulti il legante migliore nei confronti della LER con Au₂₅C4: la k_L e la k_β relative a questa reazione sono quelle con i valori più simili e, quindi con il rapporto più tendente a 1. Infine, si osserva come i valori

di k_{β} per L ed L3 siano quasi uguali. Sebbene da questo risultato potrebbe sembrare che i due leganti abbiano un'efficienza nei confronti della LER molto simile, è importante ricordare che la k_L per L3 è 2.33 volte la k_L di L, pertanto L3 è reattivo più del doppio rispetto a L nei confronti delle reazioni competitive ed anche per questa ragione L è stato definitivamente selezionato come il migliore tra i leganti esogeni esaminati per i nostri scopi e, come verrà approfondito successivamente, è stato quello scelto per la LER su $Au_{25}C_3$, con lo scopo di indagare anche l'effetto del legante endogeno.

In conclusione, è importante, per ottenere una panoramica completa sull'effetto del legante esogeno sulla cinetica delle reazioni di scambio legante, ricavare sia le k_L sia le k_{β} per poi confrontarle tra di loro, in modo da avere informazioni riguardo il peso, nelle reazioni di scambio, delle reazioni competitive. Da questi studi, il legante migliore è risultato essere L, seguito da L3 ed infine L2:

$$\left(\frac{k_L}{k_{\beta}}\right)_L : \left(\frac{k_L}{k_{\beta}}\right)_{L3} : \left(\frac{k_L}{k_{\beta}}\right)_{L2} = 1 : 2.6 : 27.9.$$

Le ragioni di questi risultati, legati alle differenti proprietà chimiche e strutturali dei leganti esogeni in funzione di quelle del MPC, verranno descritte nel sottoparagrafo successivo, insieme alla natura delle reazioni competitive.

3.2.2.2 Reattività dei leganti esogeni e reazioni competitive alla LER

Per razionalizzare gli andamenti cinetici appena esposti, è fondamentale ragionare sulla reattività dei leganti esogeni. Nella fattispecie, avendo dimostrato che la LER segue un meccanismo del tipo S_N2 , in cui il legante entrante funge da nucleofilo, bisogna indagare le proprietà cinetiche dei leganti in funzione della reazione di scambio e quindi, per estensione, le loro proprietà di nucleofilicità.

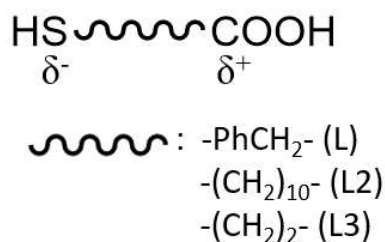


Figura 3.26 Struttura dei tre leganti esogeni con evidenziata la densità di carica sui gruppi funzionali.

A tal proposito, in figura 3.26 è riportata la struttura generica dei leganti utilizzati per le reazioni di scambio, la quale mette in evidenza i principali gruppi funzionali responsabili della loro reattività. Infatti, i tre leganti entranti sono tutti degli acidi carbossilici con una funzione tiolica, per questa ragione possono agire sia da nucleofili, a causa del gruppo tiolico, che da elettrofili, a causa del gruppo carbossilico.

Descrivendo inizialmente la reazione di scambio con il cluster, consideriamo soltanto la nucleofilicità dei leganti. Per quanto riguarda i leganti con catena alifatica del tipo **L2** e **L3**, si consideri inizialmente l'effetto induttivo esercitato dal gruppo tiolico sul carbonio sp^2 : questo è sicuramente trascurabile per quanto riguarda **L2** mentre per **L3**, in cui le unità CH_2 che separano i due gruppi funzionali sono solamente due, diventa più importante. È ipotizzabile un effetto pressoché nullo sul gruppo tiolico ma una piccola diminuzione di densità elettronica sul gruppo carbossilico, come verrà discusso successivamente. Quindi, l'effetto induttivo è complessivamente trascurabile nelle differenze di nucleofilicità tra **L3** e **L2**, la causa principale di ciò risiede nel diverso ingombro sterico delle due molecole. Infatti, la molecola **L2** è ovviamente molto più ingombrata per via della sua catena più lunga e dato che la reazione di scambio di leganti è una sostituzione nucleofila bimolecolare, l'ingombro sterico assume un rilievo ancor maggiore durante la reazione, considerando inoltre che l'altra specie reagente, l'MPC Au_{25} , presenta un monolayer organico relativamente ingombrato composto da ben 18 leganti. Per concludere, il legante **L2** presenta una k_{β} molto minore (1/14 di quella di **L3**) probabilmente a causa del suo maggiore ingombro sterico, mentre l'effetto induttivo è trascurabile in queste analisi.

Nel caso del legante **L**, questo presenta la particolarità di avere un anello fenilico al posto di un gruppo metilenico rispetto a **L3**, con la conseguenza di avere un maggiore ingombro sterico rispetto a quest'ultimo. Questo sembrerebbe andare in contrasto con il valore di k_{β} osservato per **L** poco maggiore rispetto a quello calcolato per **L3**. Tuttavia, questo è spiegabile dall'effetto di risonanza dell'anello aromatico abbinato alla capacità dello zolfo di accettare doppietti elettronici, come descritto dalla struttura di risonanza sotto riportata

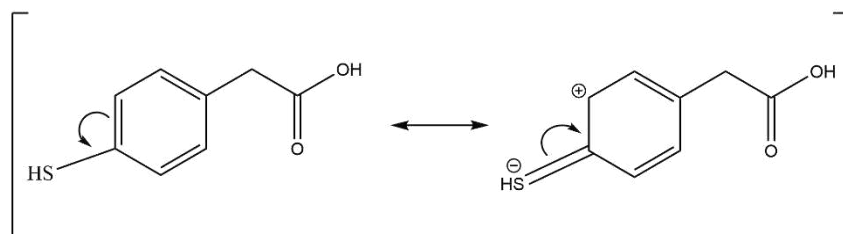


Figura 3.27 Struttura di risonanza del legante **L** che mostra la parziale carica negativa sul gruppo tiolico

Grazie all'effetto di risonanza, il gruppo tiolico legato all'anello è dunque maggiormente nucleofilo, presentando una parziale carica negativa su di esso. Possiamo pertanto ipotizzare che tale effetto riesca a compensare il maggiore ingombro sterico, rendendo la nucleofilicità di **L** molto simile a quella di **L3**. Razionalizzato il trend delle k_{β} sulla base della nucleofilicità dei leganti esogeni, abbiamo analizzato i valori delle k_L prendendo in considerazione anche la diversa *elettrofilicità* dei leganti e, dunque, descrivendo le reazioni competitive alla LER. Come ampiamente descritto nel paragrafo precedente, questo fenomeno è importante per avere una panoramica veramente completa sull'effetto del legante esogeno sullo scambio. Infatti, non basta osservare quale legante presenti la k_{β} maggiore per valutare la reattività nei confronti della LER, ma è anche opportuno trovare il legante meno soggetto a reazioni competitive per avere informazioni complete sull'efficienza e quindi quantitative nei confronti della reazione di scambio di leganti. Sulla base delle considerazioni appena descritte in merito ai gruppi funzionali dei tre leganti, è ipotizzabile pensare alla *tio-esterificazione* come una delle più probabili reazioni competitive alla LER.

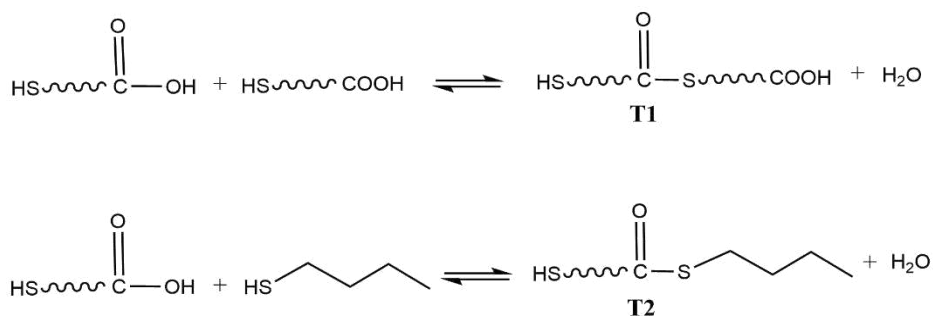


Figura 3.28 Reazioni di tio-esterificazione che subiscono i leganti esogeni. **T1** indica il tio-estere formato dalla reazione del legante esogeno con sé stesso, **T2** il tio-estere formato dalla reazione del legante esogeno con l'1-butantiolo

Come descritto dalle reazioni sopra riportate, per ognuna delle LER si possono formare due tipi di tio-esteri, a seconda che il tiolo nucleofilo a reagire sia lo stesso legante esogeno oppure il legante endogeno liberato dal cluster per opera di una prima reazione di scambio. È plausibile ipotizzare che la formazione del tio-estere **T2** avverrà sempre più facilmente con il decorrere della LER, visto che questa genererà un aumento di concentrazione in soluzione del tiolo endogeno. La formazione della molecola **T1** in soluzione è stata confermata grazie alle misure $^1\text{H-NMR}$ ottenute durante la caratterizzazione dei leganti **L2** e **L3**, anche prima delle LER.

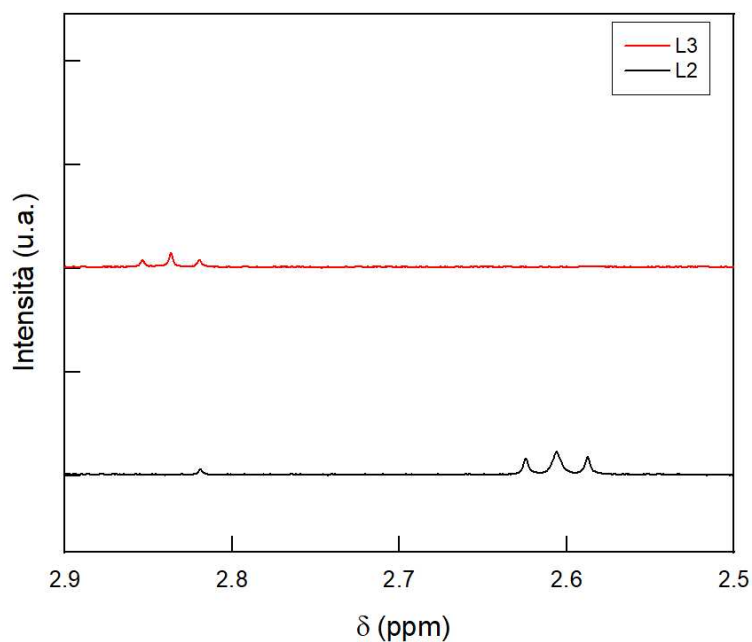


Figura 3.29 Zoom nella finestra di chemical shift 2.9-2.5 ppm degli spettri NMR di L2 e L3 riportati nel paragrafo 3.2.1

Da uno zoom dei due spettri effettuato nella zona di chemical shift 2.9-2.5 ppm, si osservano infatti due nuovi tripletti associabili, in entrambi i casi, al $-\text{CH}_2-$ in alfa al gruppo tio-estereo. Gli idrogeni di questo gruppo, come visto nel paragrafo 3.2.1, mostravano un quartetto a circa 2.17 ppm per entrambi i leganti esogeni; quando questi ultimi reagiscono per formare un tio-estere, accoppieranno con un idrogeno in meno (perso a seguito della formazione di una molecola di H_2O durante la reazione) e risulteranno inoltre più deschermati a causa della presenza del gruppo carbossilico. Il risultato finale è che il segnale passa dall'essere un quartetto all'essere un segnale di tripletto, il quale risuona ora a campi più bassi. Inoltre, si nota come quest'ultimo effetto è maggiore nel caso di **L3**. Infatti, a causa della sua catena molto più corta, il gruppo tiolico della molecola riesce ad esercitare un'azione deschermante maggiore. Da sottolineare che, utilizzando la spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ come tecnica di caratterizzazione, l'unico fingerprinting inedito che può essere riscontrato è proprio il tripletto appena discusso dato che tutti gli altri idrogeni mantengono lo stesso intorno chimico anche dopo la tio-esterificazione. Per concludere, l'analisi NMR ha confermato la presenza di nuove specie tio-esterive derivanti da reazioni competitive di **L2** ed **L3**, sia tra loro stessi (produzione del composto secondario **T1**), sia con il legante endogeno (produzione del composto secondario **T2**).

Per quanto riguarda, invece, il legante **L**: nello spettro NMR non sono stati osservati nuovi segnali. Infatti, il carbonio in alfa al tiolo fa parte dell'anello aromatico e non ha, quindi, idrogeni legati a sé. Di conseguenza tutti gli idrogeni di **L** mantengono lo stesso intorno chimico dopo la potenziale reazione di tioesterificazione. Tuttavia, **L** è l'unico dei tre leganti esogeni ad avere il segnale $-\text{HS}$ a chemical shift che non si sovrappone né con i segnali dell'**HSC4** né con quelli del cluster (2.95 ppm). È stato quindi possibile controllare la formazione di tio-esteri, calcolando la k cinetica del secondo ordine (k_{HS}), integrando nel tempo quest'ultimo segnale, per poi effettuare un confronto con la k_{L} calcolata da uno dei due doppietti aromatici che, come detto in precedenza, non possono risentire in nessun modo della tio-esterificazione. Se **L** non andasse incontro a nessuna reazione competitiva, il valore delle due k dovrebbe essere uguale, mentre se il segnale relativo all'idrogeno tiolico cala anche a causa di reazioni competitive, allora la sua diminuzione sarà più rapida rispetto a quella degli altri segnali e quindi rispetto a quella dei segnali aromatici. La k_{HS} calcolata risulta uguale a $1.5 \cdot 10^{-2} \text{ Int}^{-1} \text{ min}^{-1}$, identica a quella che si calcola per il legante **L**, il cui valore è riportato in tabella 3.2 Questa osservazione conferma che il legante aromatico non dà luogo ai prodotti secondari **T1** e **T2** in soluzione.

Per concludere questa analisi, è opportuno approfondire la peculiare reattività del legante **L3**. Come accennato nel paragrafo 3.1.2.3, lo spettro di massa MALDI registrato alla fine della LER è l'unico a mostrare dei picchi relativi a MPC scambiati tio-esterificati, ossia cluster contenenti la molecola **T2** nel monolayer. Da un punto di vista termodinamico, tali MPC esterificati sono dunque gli unici ad essere stabili. Infatti, il tio-estere **T2** relativo a **L3** è quello meno ingombrato stericamente, e ciò gli consente di essere l'unico a poter far parte del monolayer del MPC. Per le stesse ragioni, è possibile ipotizzare che questi cluster siano anche quelli favoriti cineticamente rispetto agli analoghi con **L** e **L2**. Dato che lo spettro di massa registrato a fine reazione conferisce informazioni di natura termodinamica (all'equilibrio di reazione), (fig. 3.21), è stata effettuata una LER, nelle stesse condizioni precedenti, ma stoppando la reazione dopo 45 minuti, registrando poi uno spettro di massa MALDI (fig. 3.30). In questo modo, è stato possibile caratterizzare i prodotti di reazione di scambio di leganti durante la prima parte di reazione e cioè nella parte di cinetica in cui l'esponenziale risultava avere maggiore pendenza.

Lo spettro mostra il picco a 6617 m/z relativo al MPC $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{17}(\text{T2})$ e tracce di $\text{Au}_{25}(\text{SR})_{16}(\text{T2})(\text{L3})$ (6633 m/z).

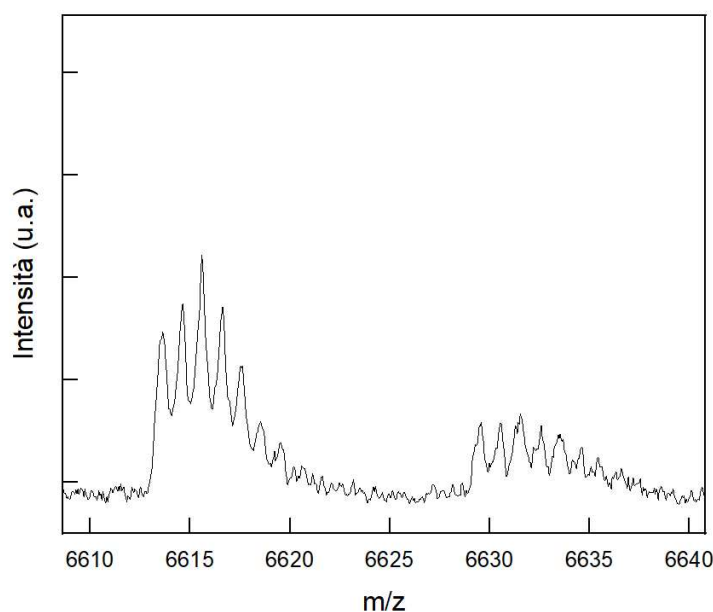


Figura 3.30 Spettro di massa MALDI registrato dopo 45 min per una LER con il legante **L3**, nelle stesse condizioni delle LER monitorate tramite NMR per lo studio cinetico. Lo spettro è zoomato nella finestra 6600-6640 m/z per mostrare i prodotti di interesse.

In conclusione, il cluster tio-esterificato, oltre ad essere il più stabile termodinamicamente, comincia già a formarsi dopo poco tempo dall'inizio della LER. Il fatto che **L3** sia l'unico a formare anche cluster tio-esterificati in tempi molto più brevi, può spiegare il valore maggiore della sua k_L , rispetto sempre agli altri due leganti. Riassumendo, **L3** risulta essere più reattivo nei confronti di altre reazioni competitive, facendo così scendere, durante il monitoraggio della LER attraverso $^1\text{H-NMR}$, la concentrazione di legante esogeno più velocemente. Questo è in accordo con un valore di k_L maggiore rispetto agli altri leganti.

Un'approfondita analisi delle reazioni competitive di tio-esterificazione ha permesso di offrire una spiegazione relativamente completa di tutti gli andamenti cinetici osservati, razionalizzando sia l'andamento delle k_L che quello delle k_β . Come sottolineato più volte, solo in questo modo è possibile offrire una panoramica completa che permetta di scegliere il legante esogeno migliore per i nostri scopi. Infatti, dai semplici valori di k_β , **L** e **L3** sembrerebbero ugualmente reattivi nei confronti della LER, tuttavia l'analisi contestuale delle k_L ha fatto emergere come il legante **L** risulti essere effettivamente il miglior candidato per la formazione di cluster mono-scambiato in alta percentuale, in quanto meno reattivo nei confronti di reazioni competitive alla LER e soprattutto, in quanto completamente non reattivo nei confronti della formazione di cluster tio-esterificati, i quali costituiscono, sulla base della nostra

analisi, un prodotto particolarmente indesiderato, non solo perché diminuiscono la resa del MPC mono-scambiato, ma soprattutto perché determinano la scomparsa di cluster con la funzionalità carbossilica che è di fondamentale importanza per l'ottenimento del dimero supramolecolare, scopo finale del progetto scientifico all'interno del quale questo lavoro di tesi si sviluppa.

3.2.2.3 Selettività dei leganti esogeni nei confronti dei siti d'attacco sul MPC

In aggiunta agli effetti del legante esogeno sulla reazione di scambio di leganti, è possibile, dagli studi cinetici, ottenere ulteriori informazioni riguardo la *selettività* dei leganti nei confronti del sito di attacco nel cluster. Il MPC Au₂₅ presenta infatti due popolazioni di leganti endogeni e, di conseguenza, due tipologie di sito d'attacco a seconda che il legante esogeno vada a sostituirsi con un legante endogeno interno oppure esterno. Per valutare la selettività nei confronti del sito d'attacco, è stata monitorata una coppia di segnali outer/inner, scegliendo arbitrariamente il segnale β . In particolare, i segnali β inner sono stati normalizzati rispetto agli idrogeni equivalenti totali nel cluster, cioè dividendo l'intensità dei segnali per 24, in analogia a quanto fatto per l'analisi dei segnali β outer.

In Figura 3.31 sono riportati gli andamenti dei segnali β_{out} e β_{in} del cluster durante la reazione di scambio con il legante L.

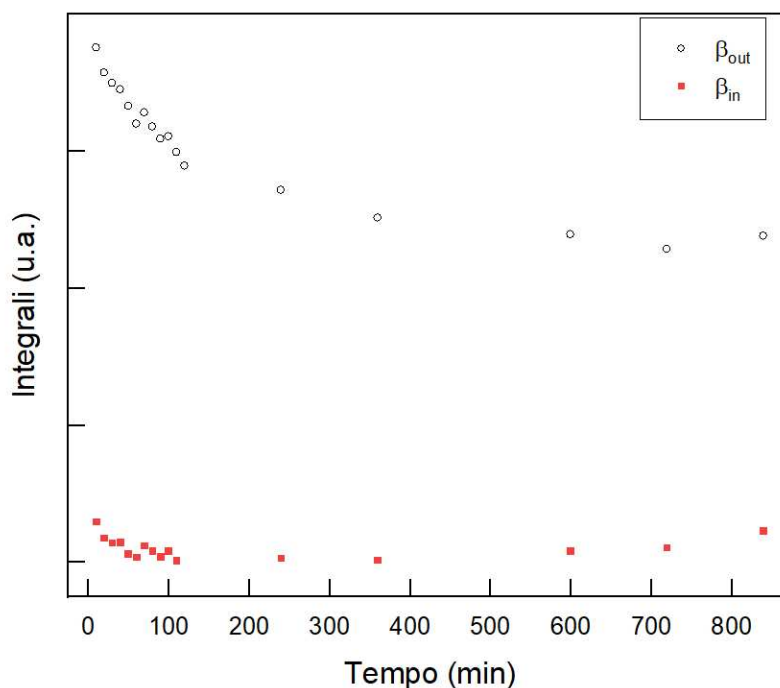


Figura 3.31 Integrali dei segnali NMR β_{out} e β_{in} in funzione del tempo per la LER con L.

Come atteso, entrambi i segnali diminuiscono nel tempo a seguito della LER. Tuttavia, il segnale β_{out} decresce molto più velocemente nel tempo, presentando una pendenza maggiore. Per apprezzare meglio il confronto relativo tra i segnali β_{out} e β_{in} si riporta in grafico il rapporto tra i due in funzione del tempo (Figura 3.32).

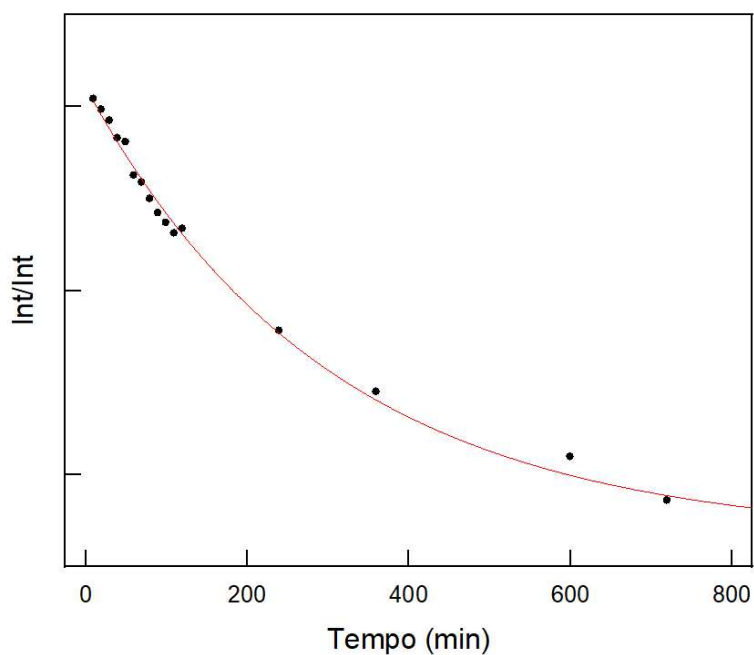


Figura 3.32 Rapporto tra gli integrali dei due segnali NMR β (β_{out}/β_{in}) in funzione del tempo per la LER con L.

Considerando che il rapporto β_{out}/β_{in} decresce nel tempo, ovvero che il numeratore diminuisce maggiormente rispetto al denominatore, è possibile concludere che il sito d'attacco preferito è quello *esterno* per la LER effettuata con il legante L.

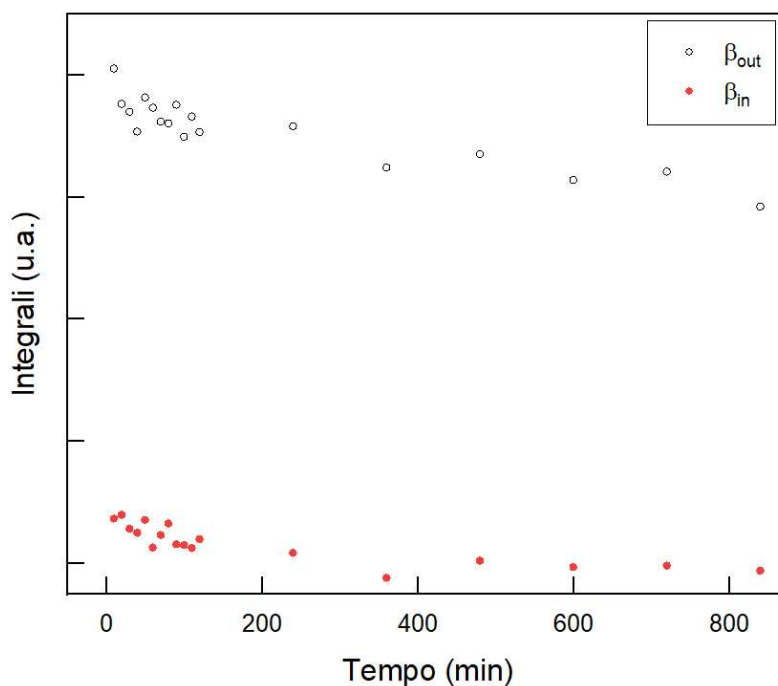


Figura 3.33 Integrali dei segnali NMR β_{out} e β_{in} in funzione del tempo per la LER con L2

Nel caso del legante L2 (Figura 3.33) si osserva come le pendenze dei due segnali siano molto simili tra di loro, a differenza degli andamenti con legante L. A conferma di tale dato sperimentale, si riscontra come il rapporto β_{out}/β_{in} (Figura 3.34) rimanga praticamente costante nel tempo.

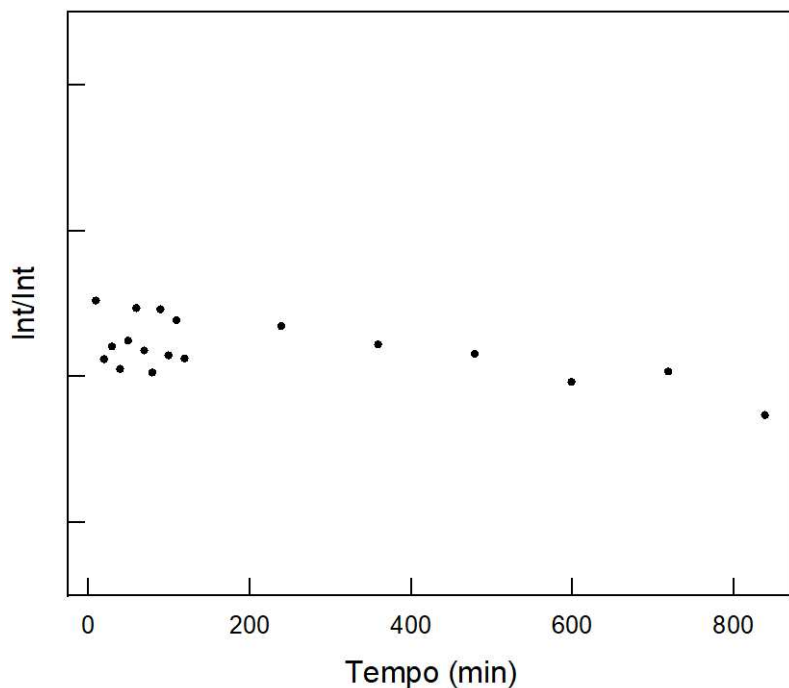


Figura 3.34 Rapporto tra gli integrali dei due segnali NMR β (β_{out}/β_{in}) in funzione del tempo per la LER con L2. La scala utilizzata è la stessa della figura 3.32 per poter meglio confrontare i due andamenti.

L2 non mostra una selettività nei confronti del sito del MPC, scambiando in ugual modo sia in posizione *outer* che *inner* (si noti come l'effetto statistico sia già stato incluso nell'analisi normalizzando gli integrali per il numero di idrogeni equivalenti e quindi anche per il numero diverso di siti di attacco).

Per quanto riguarda, infine, il legante **L3**, si sono osservati i seguenti andamenti.

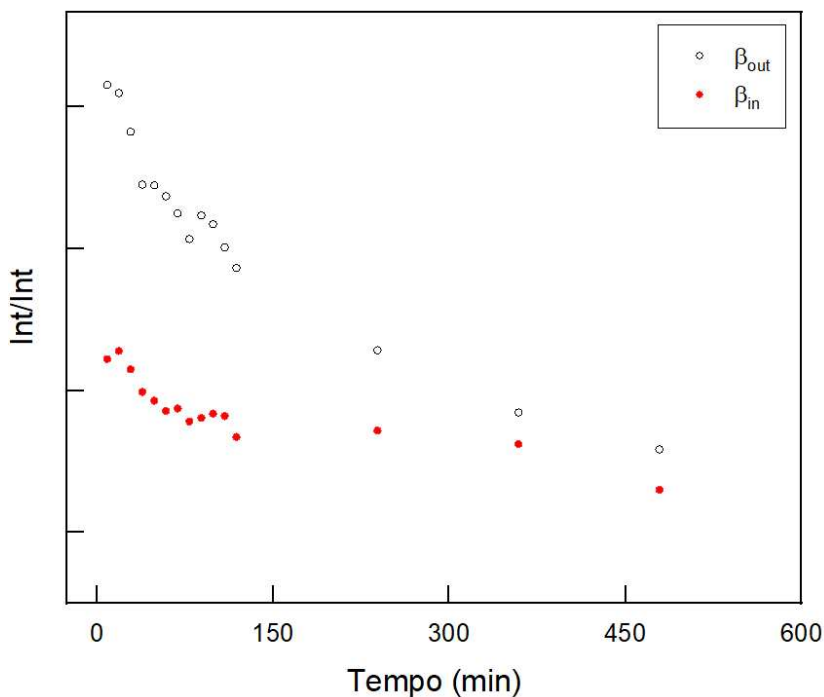


Figura 3.35 Integrali dei segnali NMR β_{out} e β_{in} in funzione del tempo per la LER con L3.

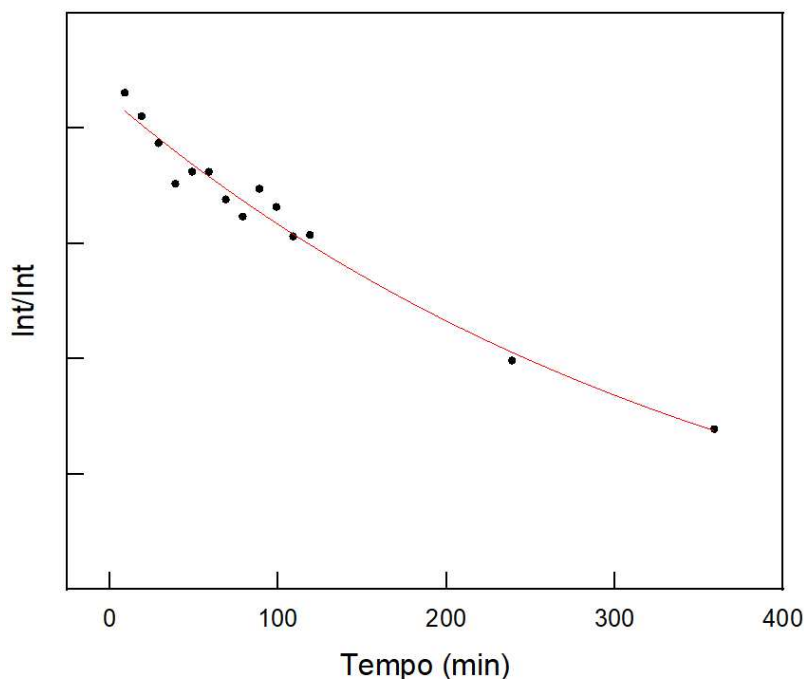


Figura 3.36 Rapporto tra gli integrali dei due segnali NMR β (β_{out}/β_{in}) in funzione del tempo per la LER con L3.

Analogamente a L, si riscontra una maggiore pendenza nell'andamento decrescente di β_{out} , maggiormente apprezzabile riportando il rapporto β_{out}/β_{in} in funzione del tempo. Pertanto, L3 mostra una selettività analoga a quella di L, con una preferenza per il sito *esterno* del MPC.

In conclusione, le selettività osservate per i tre leganti esogeni sono riassunte in tabella.

<i>Legante esogeno</i>	<i>Sito preferenziale</i>
L	esterno
L2	(nessuna selettività)
L3	esterno

Tabella 3.3 Preferenzialità dei tre leganti esogeni nei confronti del sito esterno o interno del MPC.

È possibile razionalizzare i dati sperimentali appena descritti considerando l'ingombro sterico del gruppo carbossilico nel legante esogeno quando si trova ancorato al cluster. Per motivi sterici, infatti, la posizione del carbossile più lontana dal core è preferibile rispetto ad una più vicina. Per questa ragione, i siti *outer*, non direttamente legati al core e più esposti al solvente, sono probabilmente siti d'attacco più vantaggiosi (che corrispondono ad una stabilizzazione, sia dello stato di transizione della reazione, che del prodotto della stessa). Viceversa, è ipotizzabile che il legante L2, avendo una catena alifatica particolarmente lunga, minimizzi l'effetto dell'ingombro sterico esercitato dal gruppo carbossilico nei confronti del cluster, col risultato di non mostrare nessuna preferenzialità per il sito d'attacco.

Nell'introduzione della tesi (par. 1.3.1), era stato riportato come in diversi studi fosse stato riscontrato il sito interno come preferenziale per lo scambio, per via del maggiore effetto induttivo esercitato direttamente dal core del cluster. I nostri risultati sperimentali evidenziano invece una preferenzialità per il sito *outer* correlabile al maggior effetto sterico rispetto a quello induttivo nella diversa reattività dei siti del MPC. A tal proposito, infatti, ci sono lavori in cui è stato osservato il sito esterno come preferenziale per la reazione di scambio.¹³

3.2.3 Cinetica LER su Au₂₅C3 ed effetto del monolayer organico

Considerando gli studi cinetici della LER con il nanocluster Au₂₅C4 che hanno permesso di dimostrare come il legante esogeno **L** sia il miglior candidato per la produzione di Au₂₅ mono-scambiato, in quanto più reattivo e selettivo rispetto agli altri tioli esogeni scelti, lo stesso legante è stato selezionato per effettuare un'ulteriore reazione di scambio di leganti sul MPC con catena alchilica più corta, Au₂₅C3. La reazione è stata effettuata nelle stesse condizioni delle precedenti, così come i dati sono stati analizzati in modo analogo, ricavando sia informazioni riguardo la selettività nei confronti del sito di attacco nel cluster, sia le *k* cinetiche. Il confronto tra i risultati ottenuti con quelli del paragrafo 3.2.2.1 (per quanto concerne il legante **L**) ha permesso, tuttavia, di ottenere importanti informazioni riguardo l'effetto del monolayer protettivo sulla reazione di scambio.

In Figura 3.37 sono riportati gli andamenti esponenziali (integrali dei segnali ¹H-NMR risolti nel tempo) ottenuti per i leganti esogeno ed endogeno e per il β_{out} del cluster.

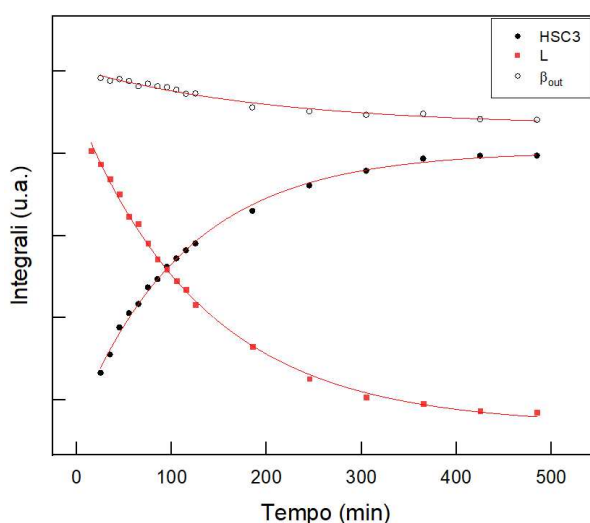


Figura 3.37 Andamenti sperimentali che mostrano come sono variati nel tempo gli integrali NMR per il legante L ($\delta = 6.76$ ppm), per HSC3 ($\delta = 0.71$ ppm) e del segnale β_{out} ($\delta = 1.68$ ppm) del cluster. È anche mostrato, in rosso, il fitting esponenziale effettuato tramite Origin.

Anche in questo caso si nota una diminuzione nel tempo del legante esogeno in soluzione, con un contestuale aumento del legante endogeno HSC3. Anche il segnale β_{out} subisce una decrescita di tipo esponenziale, come previsto. Da queste osservazioni, abbinate allo spettro di massa MALDI registrato al termine della reazione (par 3.1.2.4), è stato confermato che la LER sia effettivamente andata a buon fine.

Per confrontare la cinetica LER dell' $\text{Au}_{25}\text{C3}$ con quella avvenuta sull' $\text{Au}_{25}\text{C4}$, sono stati analizzati i due andamenti esponenziali di L:

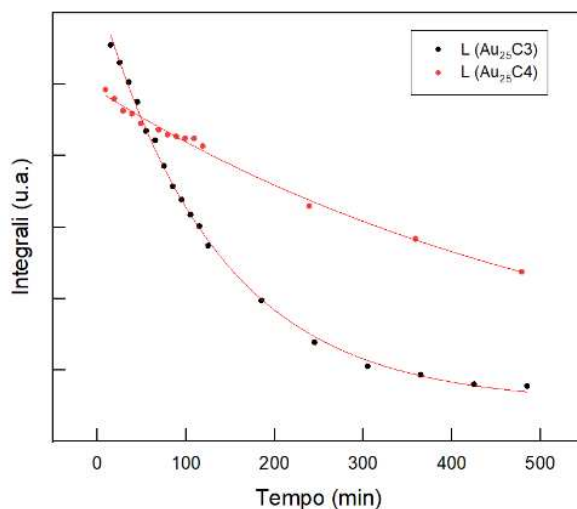


Figura 3.38 Confronto degli andamenti sperimentali ottenuti per il legante esogeno L durante la LER con $\text{Au}_{25}\text{C3}$ (punti neri) e la LER con $\text{Au}_{25}\text{C4}$ (punti rossi). È anche mostrato, in rosso, il fitting esponenziale effettuato tramite Origin.

Dal grafico si nota come la concentrazione del legante esogeno durante la LER con $\text{Au}_{25}\text{C3}$ diminuisca molto più rapidamente che con $\text{Au}_{25}\text{C4}$. Come già detto in precedenza, l'ingombro sterico è particolarmente determinante nelle cinetiche delle reazioni studiate, infatti, l' $\text{Au}_{25}\text{C3}$ è protetto da un monolayer meno denso e pertanto i siti di attacco sono maggiormente esposti all'ambiente esterno. Questo giustifica l'aumento di velocità osservato durante la LER con $\text{Au}_{25}\text{C3}$. Inoltre, il prodotto mono-scambiato ottenuto partendo da Au_{25} protetto da propantioli dovrebbe risultare più stabile rispetto all'analogo protetto da butantioli come conseguenza del minor ingombro sterico dovuto al monolayer protettivo stesso. Questa ulteriore ipotesi è verificata considerando la percentuale maggiore di mono-scambiato ottenuta dai dati MALDI al termine della reazione di scambio, 22% per l' $\text{Au}_{25}(\text{SC3})_{17}(\text{L})$ contro 12.8% per l' $\text{Au}_{25}(\text{SC4})_{17}(\text{L})$.

Per quanto riguarda la selettività del legante esogeno nei confronti del sito d'attacco, L ha mostrato, come atteso, lo stesso comportamento per la LER con $\text{Au}_{25}\text{C4}$, con una preferenzialità nei confronti del sito esterno:

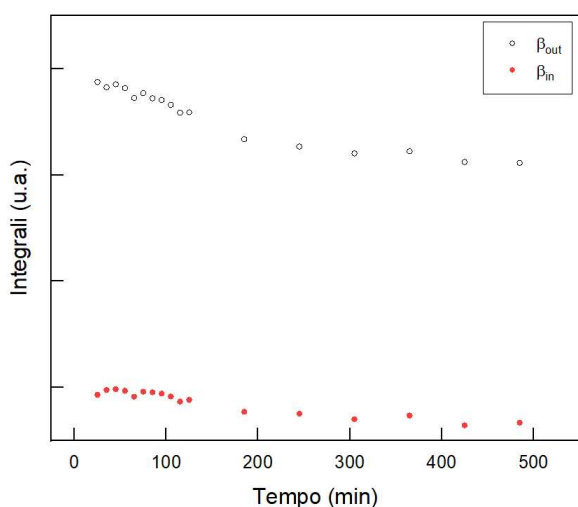


Figura 3.39 Integrali dei segnali β_{out} e β_{in} in funzione del tempo. È già possibile notare, dal confronto dei due segnali, come β_{out} decresca più rapidamente rispetto a β_{in} .

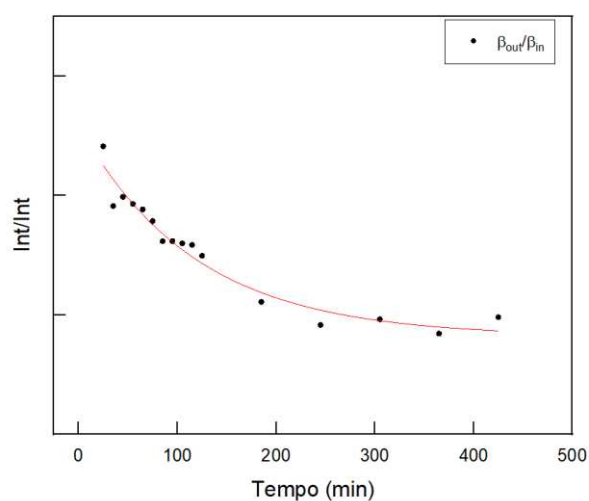


Figura 3.40 Rapporto tra i due segnali β in funzione del tempo, per mettere meglio in evidenza come l'outer decresca più rapidamente dell'inner. Il sito d'attacco favorito dal legante esogeno è dunque quello esterno.

Per completare l'analisi cinetica di questa LER, sono state calcolate le costanti cinetiche del secondo ordine k_L e k_β (tabella 3.4) per un confronto con quelle ottenute dalla reazione di scambio con $Au_{25}C4$.

<i>LER</i>	$10^2 \cdot k_L$ ($Int^{-1} min^{-1}$)	R^2	$10^3 \cdot k_\beta$ ($Int^{-1} min^{-1}$)	R^2
$L + Au_{25}C4$ (1)	1.5	0.93	5.7	0.95
$L + Au_{25}C3$ (2)	7.2	0.99	4.1	0.96

Tabella 3.4 Valori delle costanti cinetiche del secondo ordine, con relativo R^2 , della LER con $Au_{25}C3$ ottenute dai fitting lineari tramite Origin, messi a confronto con le costanti già riportate in tabella 3.2 per l' $Au_{25}C4$.

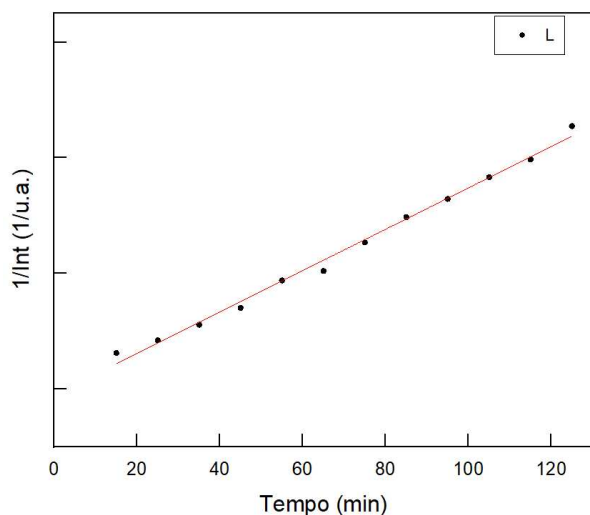


Figura 3.41 Andamento sperimentale ottenuto riportando l'inverso dell'integrale ($1/Int$) contro il tempo per il segnale NMR del legante esogeno. È anche mostrato, in rosso, il fitting lineare effettuato tramite Origin.

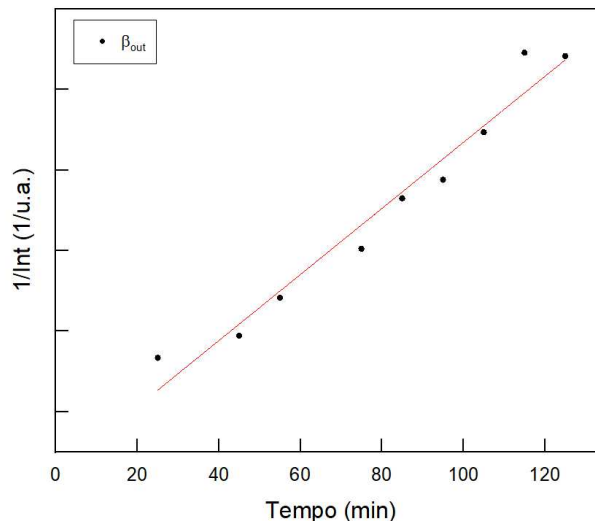


Figura 3.42 Andamento sperimentale ottenuto riportando l'inverso dell'integrale ($1/Int$) contro il tempo per il segnale NMR β_{out} . È anche mostrato, in rosso, il fitting lineare effettuato tramite Origin.

Come indicato anche nella tabella, per semplicità ho indicato con (1) la LER con l'MPC $Au_{25}C4$ e con (2) l'analoga LER con $Au_{25}C3$.

Dai valori delle k_L si osserva subito quanto già anticipato dagli andamenti esponenziali in figura 3.38. Infatti, la costante cinetica ottenuta per (1) è 4.8 volte quella di (2), a conferma di come L stia reagendo molto più velocemente. Tuttavia, il valore di k_β sembrerebbe invece andare in disaccordo con le considerazioni appena fatte, avendo un valore minore per (2) rispetto alla LER con $Au_{25}C4$. Questa discrepanza può essere tuttavia razionalizzata considerando il fatto che durante la reazione di scambio di legante, oltre il prodotto mono-scambiato di nostro interesse, si forma sempre una piccola parte di cluster bis-scambiato. Mentre il primo scambio avviene preferenzialmente nei siti esterni del MPC, il secondo legante entrante va a scambiarsi in posizione *inner* tenendo conto che l'effetto statistico diventa via via più importante per il secondo scambio di legante sullo stesso cluster ovvero, per il secondo legante

entrante un sito di attacco, dei soli 6 outer utilizzabili, risulta già occupato dal legante esogeno che ha scambiato. Tali ipotesi trovano supporto dalle analisi cinetiche per i segnali β_{in} , di seguito riportate.

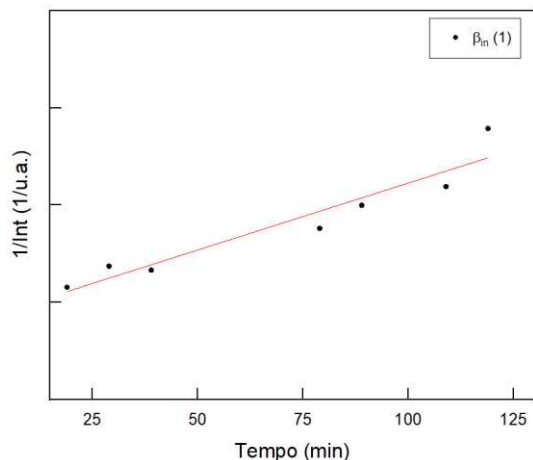


Figura 3.43 Andamento sperimentale ottenuto riportando l'inverso dell'integrale ($1/Int$) contro il tempo per il segnale NMR β_{in} dell' $Au_{25}C4$. In rosso, il fitting lineare fatto tramite Origin.

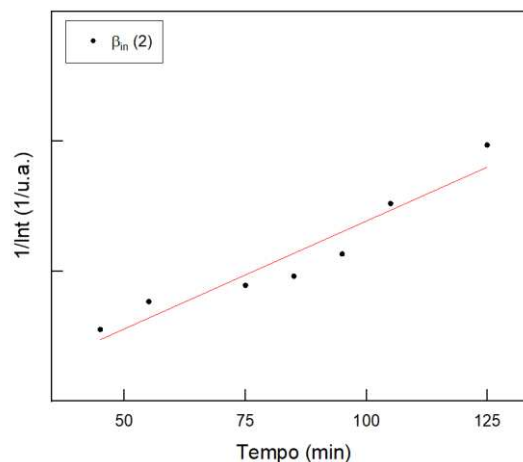


Figura 3.44 Andamento sperimentale ottenuto riportando l'inverso dell'integrale ($1/Int$) contro il tempo per il segnale NMR β_{in} dell' $Au_{25}C3$. In rosso, il fitting lineare fatto tramite Origin.

Dai fitting lineari degli andamenti riportati nelle figure 3.43 e 3.44 sono state calcolate le costanti cinetiche del secondo ordine $k_{\beta,in}$ (tabella 3.5)

<i>LER</i>	$10^3 * k_{\beta,in} (Int^{-1} min^{-1})$	R^2
<i>L + Au₂₅C4 (1)</i>	2.8	0.91
<i>L + Au₂₅C3 (2)</i>	3.3	0.92

Tabella 3.5 Valori delle costanti cinetiche del secondo ordine per i segnali β_{in} di entrambi i cluster con relativo R^2 , ottenute dai fitting lineari tramite Origin.

Dal confronto tra le $k_{\beta,in}$ per le due LER emerge, come ci si aspettava, che per la (2) il valore della costante sia maggiore e che quindi lo scambio nei confronti del sito di attacco *inner* sia, in questo caso, più importante.

In conclusione, il valore di k_{β} osservato per (2) (tabella 3.4) non è minore a causa della LER che sta decorrendo più lentamente, bensì il cluster essendo più reattivo riesce a scambiare maggiormente anche nei siti interni per dare luogo anche a prodotti bis-scambiati (figura 3.45).

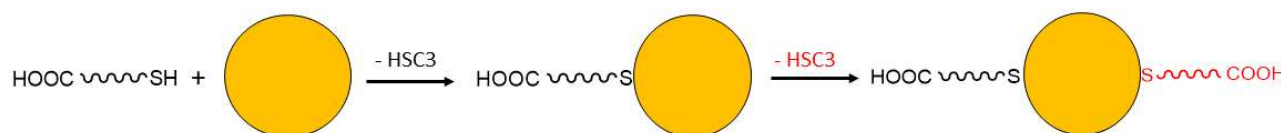


Figura 3.45 Rappresentazione schematica dell'ulteriore reazione di scambio subita da un MPC mono-scambiato per formare un MPC bis-scambiato. Il cerchio arancione rappresenta l'MPC $Au_{25}C3$, in nero sono rappresentati i leganti legati al sito esterno del cluster, in rosso quelli legati al sito interno.

Inoltre, le stesse considerazioni fatte in precedenza riguardo la composizione relativa del prodotto mono-scambiato osservata al MALDI (maggiore rispetto all'analogo cluster $Au_{25}C4$) valgono anche per il prodotto bis-scambiato: si è infatti osservata una composizione relativa doppia di $Au_{25}C3$ bis-scambiato rispetto all'analogo con legante HSC4.

L'analisi cinetica della LER (2) ha messo in evidenza l'importanza del monolayer nella velocità di scambio confermando quanto atteso: il cluster col monolayer meno ingombrato reagisce più velocemente con il legante esogeno.

3.3 Procedura di purificazione dell' $\text{Au}_{25}(\text{SC3})_{17}(\text{SPhCH}_2\text{COOH})$

Per la formazione del dimero supramolecolare è di fondamentale importanza avere a disposizione un campione arricchito di Au_{25} mono-scambiato, sia per spingere la reazione verso i prodotti, sia perché risulta più facile lo studio del dimero auspicato come prodotto. Per questo motivo, una volta identificate nel cluster $\text{Au}_{25}\text{C3}$ e nel legante esogeno **L** (acido 4-mercaptofenilacetico) la migliore combinazione per massimizzare la resa di produzione del mono-scambiato, si è proceduto con la sintesi del cluster mono-scambiato seguendo le condizioni sintetiche ottimizzate grazie agli studi cinetici, e con la separazione di quest'ultimo dal cluster non scambiato. La sintesi di LER è stata svolta in toluene (solvente analogo al benzene utilizzato per gli studi cinetici ma più idoneo per lavoro di sintesi) e sulla base dei dati cinetici ottenuti, la reazione è stata fermata dopo circa 2 h, ovvero in corrispondenza del plateau nelle cinetiche. A questo punto sono state provate una serie di procedure per estrarre il cluster mono-scambiato. I risultati più soddisfacenti si basano su un'estrazione con doppio solvente, mediata da carrier. Si è sfruttata, quindi, la diversa polarità attesa del cluster mono-scambiato rispetto a quello non reagito, grazie proprio alla presenza del gruppo carbossilico. In particolare, sono stati utilizzati l'esano (HEX), solvente molto apolare nel quale il campione originale (ca 22% di mono-scambiato) risulta solubile e l'acetonitrile (ACN) solvente polare in cui il cluster di partenza non risultava solubile. Per favorire il trasferimento del MPC mono-scambiato dall'esano all'acetonitrile, sono state utilizzate gocce di toluene, che hanno fatto da trasferitore di fase (essendo il toluene miscibile sia con l'esano che con l'acetonitrile). Da sottolineare che la stessa procedura, senza l'aggiunta del toluene, non ha portato a nessuna estrazione. In figura 3.46 viene riportato lo schema della procedura seguita:

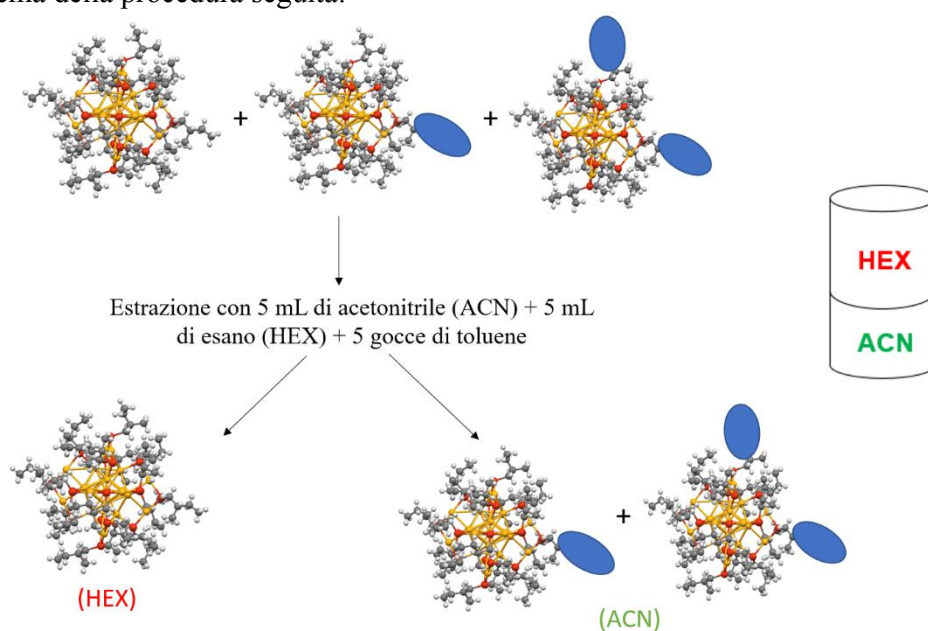


Figura 3.46 Rappresentazione schematica dell'estrazione tramite solvente dei cluster scambiati. Le quantità di solvente descritte sono state utilizzate per 15 mg di prodotto ottenuto da una LER alle solite condizioni. A destra, lo schema delle due fasi originate: in basso, quella più polare in acetonitrile, in alto quella meno polare in esano. Gli ovali blu indicano in legante esogeno **L**.

In particolare, per purificare il prodotto ottenuto dalla LER, dopo aver eseguito dei lavaggi con metanolo freddo, con lo scopo di rimuovere i tioli in eccesso, sono stati sciolti, all'interno di una vial da 20 mL, 15 mg di cluster in 5 mL di esano. A questo punto, è stato aggiunto lo stesso volume di acetonitrile, formando così due fasi, per poi aggiungere il toluene (5 gocce) e agitare energicamente la vial. Quest'ultima è stata quindi lasciata a riposo per alcuni minuti, durante i quali si sono riformate le due fasi, con in particolare quella di ACN che si è colorata di un giallo pallido (prima dell'agitazione risultava completamente trasparente). Infine, la fase in acetonitrile è stata prelevata con l'ausilio di una pipetta, per poi effettuare lo stesso tipo di estrazione per altre due volte con la fase in esano rimasta. Sia la fase in ACN che quella

in esano sono state poi seccate e in seguito sono state caratterizzate, prima attraverso UV-Vis, DPV e soprattutto spettrometria MALDI, per ottenere informazioni sul tipo di cluster che era stato estratto in ACN.

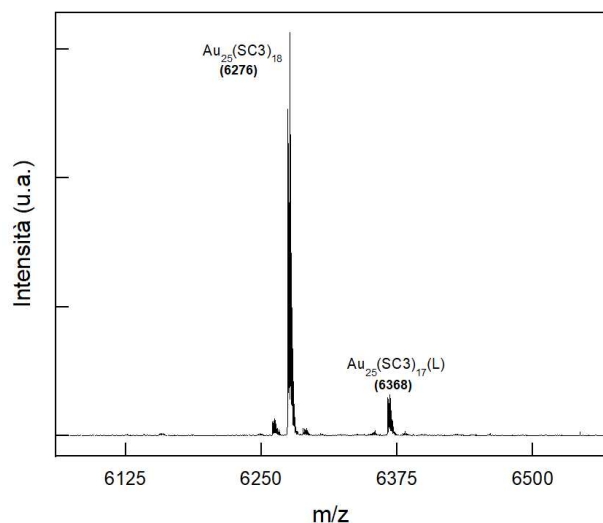


Figura 3.47 Spettro di massa MALDI della fase in esano che mostra solo una piccola traccia di cluster mono-scambiato. Tra parentesi i pesi molecolari delle specie.

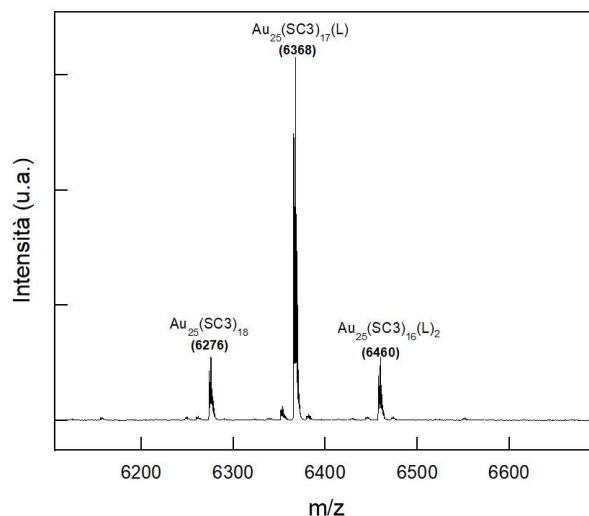


Figura 3.48 Spettro di massa MALDI della fase in acetonitrile che mostra una composizione relativa del mono-scambiato nettamente aumentata. Tra parentesi i pesi molecolari delle specie.

Gli spettri di massa sopra riportati hanno dimostrato come la procedura di purificazione e arricchimento del cluster scambiato sia andata a buon fine, con l'ottenimento di un campione purificato di mono-scambiato del 70% (calcolato effettuando gli integrali dei picchi su Origin). Va precisato che in questo modo, insieme al MPC mono-scambiato, è stato estratto anche il cluster bis-scambiato. Tuttavia, la quantità di questo cluster risulta essere trascurabile, come mostrato più volte durante le caratterizzazioni di questo elaborato tesi.

Lo stesso tipo di purificazione è stata testata anche per il prodotto ottenuto dall'analogo LER con Au₂₅C₄. Tale cluster però, avendo un monolayer costituito da leganti con catene più lunghe, è complessivamente più apolare del cluster Au₂₅C₃. Di conseguenza, la differenza di polarità indotta dal legante esogeno è relativamente minore. Probabilmente per questa ragione, l'estrazione con questo cluster ha mostrato diverse problematiche sul piano sperimentale e non si è riusciti ad ottenere un campione di mono-scambiato purificato. Sono state provate inoltre altre strategie, senza però nessun particolare successo.

Di seguito vengono mostrate e discusse le ulteriori caratterizzazioni effettuate sul MPC mono-scambiato Au₂₅(SC3)₁₇(L) effettuate al fine di verificare gli effetti della presenza del solo legante L sulle proprietà chimico-fisiche del cluster

La spettroscopia UV-Vis ha mostrato le stesse features di un Au₂₅, con in particolare la banda a circa 700 nm che conferma l'integrità del core metallico. Si osserva inoltre un leggero red shift, rilevabile soprattutto sul picco a 400 nm. Questo shift risulta essere una caratteristica del cluster monoscambiato, in quanto è stato osservato aumentare con l'aumentare del grado di purificazione del cluster scambiato.

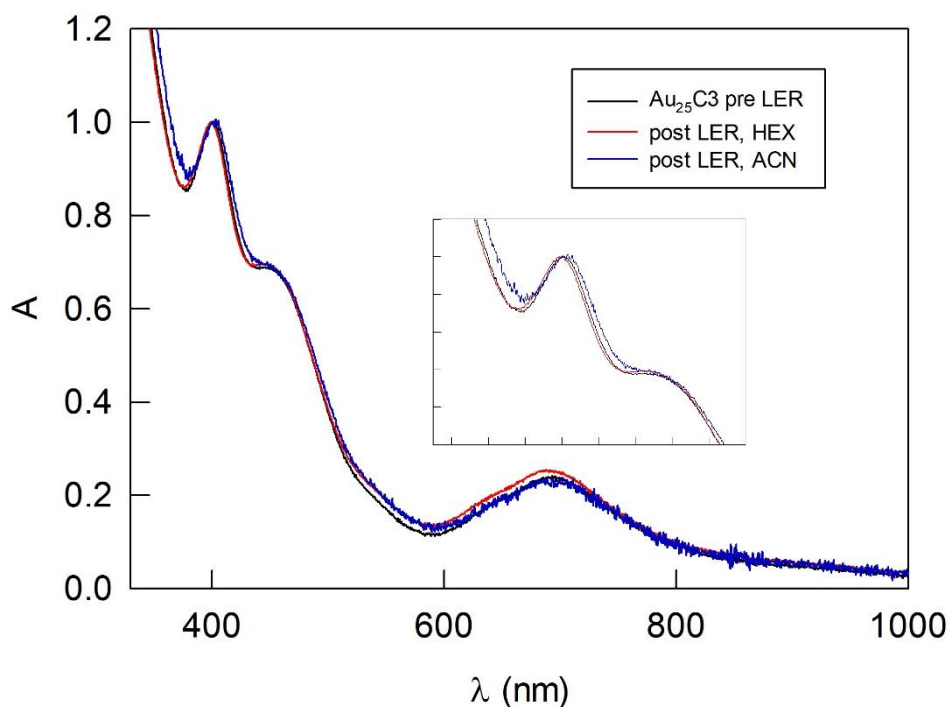


Figura 3.49 Spettri UV-Vis dell' $Au_{25}C_3$ pre-*LER*, confrontato con gli spettri dei prodotti di reazione dopo la purificazione. Nell'inset, uno zoom sulla zona a 400 nm mostra il piccolo red shift del prodotto in acetonitrile, con una composizione relativa elevata di MPC mono-scambiato.

Infine, il nuovo campione arricchito di cluster scambiato è stato caratterizzato attraverso misure di DPV, le quali hanno mostrato chiaramente l'effetto del sostituito del legante esogeno, nel comportamento redox del cluster.

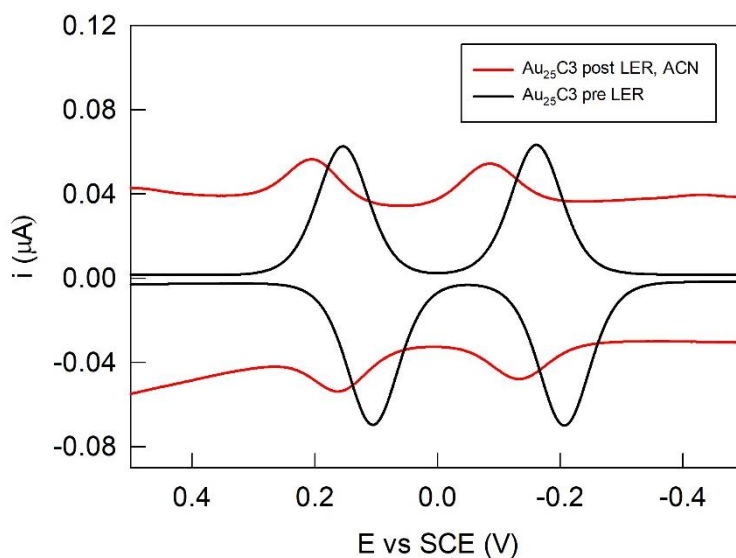


Figura 3.50 Confronto tra le DPV dell' $Au_{25}C_3$ e del campione estratto in ACN, ricco di cluster mono-scambiato.

Dal confronto con la DPV del cluster non-scambiato, si osserva che i picchi di riduzione appaiono a potenziali meno negativi. La riduzione del cluster scambiato risulta quindi più favorita dalla presenza di un legante con una funzione carbossilica. Questo è spiegabile considerando gli effetti elettronici del gruppo carbossilico il quale, essendo un gruppo elettrone-attrattore, attira densità elettronica dal core del cluster, stabilizzando quindi più facilmente la carica negativa delocalizzata nel cluster dopo la riduzione.

Tale effetto non sarebbe stato altrettanto facilmente apprezzabile con un campione non arricchito del cluster mono-scambiato.

In conclusione, la procedura di estrazione del cluster mono-scambiato ha fornito ottimi risultati per l' Au_{25}C_3 . Questo, a nostra conoscenza, è il primo caso riportato in cui si riesce ad ottenere un campione di cluster mono-scambiato, puro al 70% e così ben caratterizzato. La possibilità di sintetizzare un cluster mono-scambiato e di ottenere un campione arricchito di quest'ultimo tramite separazione dagli altri cluster, offre interessanti ed inedite possibilità relativamente allo studio degli effetti del legante esogeno sulle proprietà chimico-fisiche del MPC e consente, inoltre, di effettuare in modo più efficace i test riguardanti la formazione del dimero di MPC sfruttando le proprietà chelanti del legante esogeno.

4. Conclusioni e Prospettive

Il progetto di tesi presentato rientra in un filone di ricerca particolarmente importante ed ambizioso per la comunità scientifica che si interessa di nanosistemi ed incontra l'interesse del gruppo di ricerca dove ho svolto l'internato di tesi (Molecular Electrochemistry and Nanosystems Group). L'obiettivo finale del progetto di tesi è infatti l'utilizzo di nanocluster Au_{25} protetti da alcantioli come building block per la formazione di un dimero supramolecolare. La strategia è stata quella di utilizzare la ligand exchange reaction "LER", utilizzando come leganti esogeni, con cui scambiare quelli endogeni originali (con cui è formato il monolayer dell' Au_{25}), leganti con un gruppo finale carbossilico, in modo da poterlo poi sfruttare in ambiente basico come complessante chelante nei confronti di cationi metallici quali, ad esempio, lo Zn^{2+} .

Fondamentale per tale obiettivo finale è ottenere le condizioni ottimali per sintetizzare un cluster *mono-scambiato* così da evitare di avere più centri di reticolazione che determinerebbero la formazione di sovrastrutture non controllate ed indesiderate, quali, per fare un esempio, oligomeri. Per queste ragioni, in questo elaborato, gli studi cinetici di LER eseguiti su Au_{25}C_4 e Au_{25}C_3 , con i tre leganti esogeni differenti, hanno rivestito un ruolo chiave per gli sviluppi futuri del progetto scientifico più ampio. Questi ultimi sono stati studiati tramite spettroscopia $^1\text{H-NMR}$, grazie alla quale è stato possibile monitorare la variazione di segnali associabili alle concentrazioni di specie in soluzione, nel tempo. In questo modo abbiamo potuto: (i) confrontare la reattività di tre leganti esogeni per quanto riguarda LER sull' Au_{25}C_4 ; (ii) ottenere informazioni riguardo le costanti cinetiche delle varie reazioni di scambio e quindi supporre il meccanismo di reazione; (iii) ottenere informazioni riguardo anche reazioni competitive alla LER, per i tre diversi leganti testati e razionalizzare i risultati a seconda della diversa natura e reattività chimica degli stessi; (iv) valutare la diversa selettività nei confronti dei diversi siti di attacco; e (v) valutare l'effetto del legante endogeno e quindi per estensione del monolayer protettivo, nelle LER in soluzione. Grazie allo studio cinetico, accoppiato con informazioni di tipo più termodinamico ottenute tramite spettrometria di massa MALDI, è stato selezionato il migliore legante per lo scopo finale del progetto scientifico nel quale sono stato coinvolto. I dati sperimentali ottenuti hanno permesso di identificare nell'*acido 4-mercaptofenilacetico* (**L**) il miglior legante esogeno per la LER. Il rapporto tra le costanti cinetiche ricavate per il legante esogeno (k_L) e per il cluster (seguendo il segnale relativo al carbonio β_{outer} , k_β) è risultato infatti essere il minore nel caso di **L**, con un valore di 2.6, a fronte di un valore di 6.25 per **L3** e addirittura 72.5 per **L2**. A tal proposito, è stato messo in evidenza (nel paragrafo 3.2.2.2) come per ottenere una panoramica completa sull'effettiva efficienza della LER a seconda del legante esogeno, sia di fondamentale importanza il *confronto* tra le costanti cinetiche ottenute per il legante esogeno (k_L) e per il cluster (k_β): il segnale NMR del cluster cala nel tempo esclusivamente a seguito della LER, viceversa quello del legante esogeno può diminuire anche a causa di reazioni competitive.

Dopo aver individuato **L** come miglior legante esogeno e Au_{25} protetto da propantioli (Au_{25}C_3) come miglior cluster di partenza, è stata eseguita LER per accumulare nanocluster scambiato e successivamente

per ottimizzare una procedura di purificazione in grado di arricchire il campione il più possibile di cluster mono-scambiato. Grazie ad un'estrazione con doppio solvente (uno polare, acetonitrile, e uno non polare, esano), mediato da un carrier (toluene) è stato possibile ottenere un campione arricchito di cluster scambiato al 70%. Questo risulta essere il primo caso riportato di cluster scambiato, del tipo "atomically precise", ad alta percentuale relativa. Nell'ultimo periodo di tesi ci si è concentrati sulle caratterizzazioni di questo particolare campione così da ottenere informazioni riguardo l'effetto del singolo legante sulle proprietà chimico-fisiche del cluster.

Gli sviluppi a breve termine di questo progetto di ricerca prevedono: (i) approfondire il meccanismo di scambio di legante abbinando alla cinetica NMR, la cinetica seguita attraverso misure MALDI, (ii) lo studio più approfondito di alcune proprietà chimico-fisiche del cluster mono-scambiato, come le sue proprietà di luminescenza e le sue potenzialità come materiale per Langmuir-Blodgett (provando a sfruttare il gruppo carbossilico per avere una faccia preferenziale per la superficie acquosa); (iii) lo studio di tecniche di caratterizzazione che consentano di ottenere informazioni riguardo l'avvenuta formazione del dimero supramolecolare utilizzando un sale di un metallo M^{2+} chelato a ponte tra i due Au_{25} . Alcune di queste potrebbero essere di tipo strutturale quale la spettrometria di massa (per esempio HR ESI-MS) con la quale verificare l'effettiva formazione del dimero, ma anche analisi di tipo chimico-fisico quali la voltammetria ciclica, con la quale valutare la potenziale comunicazione elettronica tra i due cluster una volta collegati e protagonisti del sistema dimero, misure di luminescenza con cui osservare un potenziale effetto sinergico dei due cluster e la spettroscopia FT-IR con cui ottenere informazioni riguardo la natura del legame del gruppo carbossilato, potendo questa tecnica fornire fingerprinting caratteristici se il carbossilato si sta comportando da chelante.⁴⁶

Queste analisi dovranno essere accompagnate dall'ottimizzazione delle condizioni sperimentali per la formazione del dimero, come la scelta del solvente, il tipo di coreagente (base per la deprotonazione dei gruppi carbossilati), il tipo di sale metallico (Zn^{2+} , Pb^{2+} ...). Infine, la reversibilità del sistema supramolecolare dimero dovrà essere provata grazie, per esempio, all'utilizzo di complessanti per la cattura del metallo M^{2+} .

Nonostante sia ancora lunga la strada da percorrere per vedere realizzato il primo dimero 'atomically precise' supramolecolare a base di nanocluster, questo lavoro di tesi ha contribuito ad aumentare le conoscenze necessarie per tale traguardo fornendo importanti linee guida per la scelta del cluster, le condizioni sperimentali e le cinetiche da seguire per ottenere in modo selettivo un nanocluster stabile mono-scambiato.

5. Bibliografia

- (1) Jin, R.; Zeng, C.; Zhou, M.; Chen, Y. Atomically Precise Colloidal Metal Nanoclusters and Nanoparticles: Fundamentals and Opportunities. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (18), 10346–10413.
- (2) Chakraborty, I.; Pradeep, T. Atomically Precise Clusters of Noble Metals: Emerging Link between Atoms and Nanoparticles. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (12), 8208–8271.
- (3) Kang, X.; Chong, H.; Zhu, M. Au 25 (SR) 18 : The Captain of the Great Nanocluster Ship. *Nanoscale* **2018**, *10* (23), 10758–10834.
- (4) Zhu, M.; Aikens, C. M.; Hollander, F. J.; Schatz, G. C.; Jin, R. Correlating the Crystal Structure of A Thiol-Protected Au₂₅ Cluster and Optical Properties. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (18), 5883–5885.
- (5) Antonello, S.; Maran, F. Molecular Electrochemistry of Monolayer-Protected Clusters. *Curr. Opin. Electrochem.* **2017**, *2* (1), 18–25.
- (6) Agrachev, M.; Ruzzi, M.; Venzo, A.; Maran, F. Nuclear and Electron Magnetic Resonance Spectroscopies of Atomically Precise Gold Nanoclusters. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (1), 44–52.
- (7) Reddy Jupally, V.; G. Thrasher, J.; Dass, A. Quantized Double Layer Charging of Au 130 (SR) 50 Nanomolecules. *Analyst* **2014**, *139* (8), 1826–1829.

- (8) Jadzinsky, P. D.; Calero, G.; Ackerson, C. J.; Bushnell, D. A.; Kornberg, R. D. Structure of a Thiol Monolayer-Protected Gold Nanoparticle at 1.1 Å Resolution. *Science* **2007**, *318* (5849), 430–433.
- (9) Jin, R. Atomically Precise Metal Nanoclusters: Stable Sizes and Optical Properties. *Nanoscale* **2015**, *7* (5), 1549–1565.
- (10) Dainese, T.; Agrachev, M.; Antonello, S.; Badocco, D.; M. Black, D.; Fortunelli, A.; A. Gascón, J.; Stener, M.; Venzo, A.; L. Whetten, R.; Maran, F. Atomically Precise Au₁₄₄(SR)₆₀ Nanoclusters (R = Et, Pr) Are Capped by 12 Distinct Ligand Types of 5-Fold Equivalence and Display Gigantic Diastereotopic Effects. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (47), 8796–8805.
- (11) Fei, W.; Antonello, S.; Dainese, T.; Dolmella, A.; Lahtinen, M.; Rissanen, K.; Venzo, A.; Maran, F. Metal Doping of Au₂₅(SR)₁₈ Clusters: Insights and Hintsights. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (40), 16033–16045.
- (12) Salassa, G.; Sels, A.; Mancin, F.; Bürgi, T. Dynamic Nature of Thiolate Monolayer in Au₂₅(SR)₁₈ Nanoclusters. *ACS Nano* **2017**, *11* (12), 12609–12614.
- (13) Pengo, P.; Bazzo, C.; Boccalon, M.; Pasquato, L. Differential Reactivity of the Inner and Outer Positions of Au₂₅(SCH₂CH₂Ph)₁₈ Dimeric Staples under Place Exchange Conditions. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (15), 3204–3207.
- (14) Shibu, E. S.; Muhammed, M. A. H.; Tsukuda, T.; Pradeep, T. Ligand Exchange of Au₂₅SG₁₈ Leading to Functionalized Gold Clusters: Spectroscopy, Kinetics, and Luminescence. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112* (32), 12168–12176.
- (15) Knoppe, S.; Dolamic, I.; Bürgi, T. Racemization of a Chiral Nanoparticle Evidences the Flexibility of the Gold–Thiolate Interface. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (31), 13114–13120.
- (16) Malola, S.; Häkkinen, H. Chiral Inversion of Thiolate-Protected Gold Nanoclusters via Core Reconstruction without Breaking a Au–S Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (14), 6006–6012.
- (17) Bonacchi, S.; Antonello, S.; Dainese, T.; Maran, F. Atomically Precise Metal Nanoclusters: Novel Building Blocks for Hierarchical Structures. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (1), 30–38.
- (18) De Nardi, M.; Antonello, S.; Jiang, D.; Pan, F.; Rissanen, K.; Ruzzi, M.; Venzo, A.; Zoleo, A.; Maran, F. Gold Nanowired: A Linear (Au₂₅)_n Polymer from Au₂₅ Molecular Clusters. *ACS Nano* **2014**, *8* (8), 8505–8512.
- (19) Chakraborty, P.; Nag, A.; Chakraborty, A.; Pradeep, T. Approaching Materials with Atomic Precision Using Supramolecular Cluster Assemblies. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (1), 2–11.
- (20) Lahtinen, T.; Hulkko, E.; Sokołowska, K.; Tero, T.-R.; Saarnio, V.; Lindgren, J.; Pettersson, M.; Häkkinen, H.; Lehtovaara, L. Covalently Linked Multimers of Gold Nanoclusters Au₁₀₂(p-MBA)₄₄ and Au_{~250}(p-MBA)_n. *Nanoscale* **2016**, *8* (44), 18665–18674.
- (21) Ho-Wu, R.; Sun, K.; Goodson, T. I. Synthesis and Enhanced Linear and Nonlinear Optical Properties of Chromophore–Au Metal Cluster Oligomers. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122* (4), 2315–2329.
- (22) Templeton, A. C.; Hostetler, M. J.; Kraft, C. T.; Murray, R. W. Reactivity of Monolayer-Protected Gold Cluster Molecules: Steric Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (8), 1906–1911.
- (23) Song, Y.; Murray, R. W. Dynamics and Extent of Ligand Exchange Depend on Electronic Charge of Metal Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (24), 7096–7102.
- (24) Donkers, R. L.; Song, Y.; Murray, R. W. Substituent Effects on the Exchange Dynamics of Ligands on 1.6 Nm Diameter Gold Nanoparticles. *Langmuir* **2004**, *20* (11), 4703–4707.
- (25) Guo, R.; Song, Y.; Wang, G.; Murray, R. W. Does Core Size Matter in the Kinetics of Ligand Exchanges of Monolayer-Protected Au Clusters? *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (8), 2752–2757.
- (26) Hostetler, M. J.; Templeton, A. C.; Murray, R. W. Dynamics of Place-Exchange Reactions on Monolayer-Protected Gold Cluster Molecules. *Langmuir* **1999**, *15* (11), 3782–3789.
- (27) Wang, Y.; Bürgi, T. Ligand Exchange Reactions on Thiolate-Protected Gold Nanoclusters. *Nanoscale Adv.* **2021**, *3* (10), 2710–2727.
- (28) Knipp, R. Triggered Release of Small Molecules from Solid Supports Using Heat or an Applied Magnetic Field., University of Louisville, 2014.

- (29) Antonello, S.; Arrigoni, G.; Dainese, T.; De Nardi, M.; Parisio, G.; Perotti, L.; René, A.; Venzo, A.; Maran, F. Electron Transfer through 3D Monolayers on Au₂₅ Clusters. *ACS Nano* **2014**, *8* (3), 2788–2795. <https://doi.org/10.1021/nn406504k>.
- (30) Reato, M.; Dainese, T.; Antonello, S.; Maran, F. Electron Transfer in Films of Atomically Precise Gold Nanoclusters. *Chem. Mater.* **2021**, *33* (11), 4177–4187.
- (31) Rojas-Cervellera, V.; Raich, L.; Akola, J.; Rovira, C. The Molecular Mechanism of the Ligand Exchange Reaction of an Antibody against a Glutathione-Coated Gold Cluster. *Nanoscale* **2017**, *9* (9), 3121–3127.
- (32) Heinecke, C. L.; Ni, T. W.; Malola, S.; Mäkinen, V.; Wong, O. A.; Häkkinen, H.; Ackerson, C. J. Structural and Theoretical Basis for Ligand Exchange on Thiolate Monolayer Protected Gold Nanoclusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (32), 13316–13322.
- (33) Yan, N.; Xia, N.; Wu, Z. Metal Nanoparticles Confronted with Foreign Ligands: Mere Ligand Exchange or Further Structural Transformation? *Small* **2021**, *17* (27), 2000609.
- (34) Niihori, Y.; Kurashige, W.; Matsuzaki, M.; Negishi, Y. Remarkable Enhancement in Ligand-Exchange Reactivity of Thiolate-Protected Au₂₅ Nanoclusters by Single Pd Atom Doping. *Nanoscale* **2012**, *5* (2), 508–512.
- (35) Woehrle, G. H.; Brown, L. O.; Hutchison, J. E. Thiol-Functionalized, 1.5-Nm Gold Nanoparticles through Ligand Exchange Reactions: Scope and Mechanism of Ligand Exchange. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (7), 2172–2183.
- (36) Brown, L. O.; Hutchison, J. E. Convenient Preparation of Stable, Narrow-Dispersity, Gold Nanocrystals by Ligand Exchange Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (50), 12384–12385.
- (37) Knoppe, S.; Bürgi, T. The Fate of Au₂₅(SR)₁₈ Clusters upon Ligand Exchange with Binaphthyl-Dithiol: Interstaple Binding vs. Decomposition. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (38), 15816–15820.
- (38) Niihori, Y.; Kikuchi, Y.; Kato, A.; Matsuzaki, M.; Negishi, Y. Understanding Ligand-Exchange Reactions on Thiolate-Protected Gold Clusters by Probing Isomer Distributions Using Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *ACS Nano* **2015**, *9* (9), 9347–9356.
- (39) Fernando, A.; Aikens, C. M. Ligand Exchange Mechanism on Thiolate Monolayer Protected Au₂₅(SR)₁₈ Nanoclusters. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119* (34), 20179–20187.
- (40) Parker, J. F.; Fields-Zinna, C. A.; Murray, R. W. The Story of a Monodisperse Gold Nanoparticle: Au₂₅L₁₈. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43* (9), 1289–1296.
- (41) Antonello, S.; Perera, N. V.; Ruzzi, M.; Gascón, J. A.; Maran, F. Interplay of Charge State, Lability, and Magnetism in the Molecule-like Au₂₅(SR)₁₈ Cluster. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (41), 15585–15594.
- (42) Antonello, S.; Dainese, T.; De Nardi, M.; Perotti, L.; Maran, F. Insights into the Interface Between the Electrolytic Solution and the Gold Core in Molecular Au₂₅ Clusters. *ChemElectroChem* **2016**, *3* (8), 1237–1244.
- (43) Tofanelli, M.; Salorinne, K.; Ni, T.; Malola, S.; Newell, B.; Phillips, B.; Häkkinen, H.; Ackerson, C. Jahn–Teller Effects in Au₂₅(SR)₁₈. *Chem Sci* **2015**, *7*.
- (44) Agrachev, M.; Antonello, S.; Dainese, T.; Gascón, J.; Pan, F.; Rissanen, K.; Ruzzi, M.; Venzo, A.; Zoleo, A.; Maran, F. A Magnetic Look into the Protecting Layer of Au₂₅ Clusters. *Chem Sci* **2016**, *7*, 6910–6918.
- (45) Nara, M.; Torii, H.; Tasumi, M. Correlation between the Vibrational Frequencies of the Carboxylate Group and the Types of Its Coordination to a Metal Ion: An Ab Initio Molecular Orbital Study. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (51), 19812–19817.
- (46) Zamborini, F. P.; Hicks, J. F.; Murray, R. W. Quantized Double Layer Charging of Nanoparticle Films Assembled Using Carboxylate/(Cu²⁺ or Zn²⁺)/Carboxylate Bridges. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (18), 4514–4515.
- (47) Dainese, T.; Antonello, S.; Gascón, J. A.; Pan, F.; Perera, N. V.; Ruzzi, M.; Venzo, A.; Zoleo, A.; Rissanen, K.; Maran, F. Au₂₅(SEt)₁₈, a Nearly Naked Thiolate-Protected Au₂₅ Cluster: Structural

Analysis by Single Crystal X-Ray Crystallography and Electron Nuclear Double Resonance. *ACS Nano* **2014**, *8* (4), 3904–3912.

- (48) Parker, J. F.; Weaver, J. E. F.; McCallum, F.; Fields-Zinna, C. A.; Murray, R. W. Synthesis of Monodisperse [Oct₄N⁺][Au₂₅(SR)₁₈⁻] Nanoparticles, with Some Mechanistic Observations. *Langmuir* **2010**, *26* (16), 13650–13654.