



di *Gabriella Cavallo, Pierangelo Metrangolo, Giuseppe Resnati, Giancarlo Terraneo*
Laboratory of Nanostructured Fluorinated Materials (NFMLab)
Dipartimento di Chimica,
Materiali ed Ingegneria Chimica "Giulio Natta"
Politecnico di Milano
pierangelo.metrangolo@polimi.it

PAST, PRESENT, AND FUTURE OF CRYSTALLOGRAPHY @POLIMI

Lo scorso giugno eminenti scienziati italiani e stranieri si sono ritrovati presso il Politecnico di Milano per un convegno internazionale dedicato alla cristallografia. Nel 150° anniversario della fondazione dell'ateneo milanese, il Politecnico di Milano ha dedicato un evento a uno dei settori che ha contribuito a segnare la storia.

La cristallografia moderna in Italia nasce al Politecnico di Milano nel 1923 con il Laboratorio di Roentgenografia, allestito con apparecchiature offerte dalla Siemens, donate in conto bellico, sotto la guida di G. Bruni e costituito da G.R. Levi, A. Ferrari, G. Peyronel e G. Natta. Natta non solo fu un pioniere della cristallografia in Italia, ma applicò l'utilizzo della diffrazione di raggi X allo studio della struttura dei polimeri insieme ai suoi collaboratori P. Corradini e G. Allegra. Proprio grazie a questi studi, Giulio Natta ricevette il Premio Nobel per la Chimica nel 1963, di cui ricorre quest'anno il 50° anniversario.

Negli anni la cristallografia ha consolidato il suo ruolo di scienza fondamentale in molti ambiti della ricerca scientifica sia in istituzioni accademiche che in centri di ricerca di tutto il mondo. Si tratta, infatti, di un'area tematica altamente interdisciplinare, che coinvolge non solo chimici, ma anche biochimici, biologi, scienziati dei materiali, ingegneri e fisici, ed è capace di fornire una base comune di conoscenze che va al di là di quelli che sono i tradizionali confini di queste discipline.

La cristallografia è lo strumento che permette di capire il mondo a livello molecolare e consente di unire i piccoli mattoni molecolari in modo razionale per creare strutture supramolecolari (livello nanometrico) caratterizzate da proprietà simili e/o ottimizzate rispetto ai sistemi biologici (sistemi biomimetici). I successi della cristallografia sono moltissimi

e hanno contribuito a creare conoscenze indispensabili in vari settori delle scienze di base e applicate. Basti pensare che tre degli ultimi quattro premi Nobel per la chimica (quelli del 2009 e del 2012) sono stati basati su studi strutturali ai raggi X di grandi complessi di molecole biologiche o di cristalli con proprietà uniche (i quasi-cristalli).

Obiettivo fondamentale del convegno è stato la creazione di un forum comune dove fare incontrare conoscenze di base e tecnologiche sotto il grande "ombrello" della chimica strutturale, evidenziando le sinergie tra differenti settori, quali nanotecnologie, medicina, farmaceutica, energia e biotecnologie.

Il convegno è stato organizzato con il patrocinio dell'International Union of Crystallography (IUCr) che ha anche posto l'evento organizzato dal Politecnico come primo tra quelli italiani dell'Anno Internazionale della Cristallografia (IYCr2014), che sarà aperto ufficialmente presso la sede dell'UNESCO a Parigi il 20 aprile 2014. Altri enti patrocinanti sono stati l'Associazione Italiana di Cristallografia (AIC) e l'Associazione Italiana di Chimica per Ingegneria (AICIng). Hanno inoltre sponsorizzato l'evento l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), la rivista dell'American Chemical Society, *Crystal Growth & Design* e la rivista della Royal Society of Chemistry *CrystEngComm*, Bruker, Sigma-Aldrich, Fondazione Cariplo, il Politecnico di Milano e il Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica del Politecnico di



Un momento dell'apertura dei lavori del convegno da parte del presidente dell'International Union of Crystallography (IUCr), Prof. Gautam R. Desiraju in teleconferenza da Bangalore, India

Milano. Lo spin-off del Politecnico di Milano, FluorIT Srl si è invece occupato degli aspetti organizzativi del convegno stesso.

Numerosi eminenti scienziati italiani e stranieri si sono alternati nel corso della due giorni dedicata alla cristallografia tra i quali undici speaker internazionali provenienti da nove Paesi diversi. Dei 47 contributi presentati alla conferenza, 20 sono stati offerti in forma di presentazione orale e 27 in forma di poster.

L'evento è stato aperto in via telematica da Bangalore (India) da Gautam R. Desiraju, Presidente della IUCr del quale citiamo un passaggio originale di particolare significato: "...Politecnico di Milano... has seen a lot of crystallography. So there is a very nice past; the present certainly is very well known in my own subject... and the future, you know, who knows what the future will bring? As I said, crystallographers and people who use crystallography need to have a very, very open mind about what the subject means".

Michele Saviano ha invece portato i saluti dell'Associazione Italiana di Cristallografia (AIC) nella sua qualità di presidente. Diversi speaker del convegno sono infatti soci dell'AIC a dimostrazione della qualità e rilevanza della ricerca cristallografica italiana.

Nel corso del convegno, numerose presentazioni hanno discusso lo sviluppo di nuovi co-cristalli farmaceutici, dimostrando come la cristallografia a raggi X sia uno strumento essenziale per l'industria farmaceutica. Infatti, la progettazione e la sintesi di co-cristalli contenenti principi attivi farmaceutici è attualmente la nuova frontiera dell'ingegneria cristallina poiché offre la grande opportunità di modificare le proprietà chimico-fisiche delle forme solide di farmaci. I co-cristalli farmaceutici mostrano motivi intermolecolari e struttura cristallina diverse dal principio attivo puro e di conseguenza possono presentare anche proprietà fisiche diverse e specifiche, quali solubilità e velocità di dissoluzione, che possono influenzare la biodisponibilità e rilascio del farmaco stesso. La prima sessione scientifica è stata aperta da Mike Zaworotko (University of South Florida), Associate Editor della

rivista *Crystal Growth & Design*, che nella sua presentazione intitolata "Smart(ly designed) materials" ha parlato sia dell'ingegnerizzazione di co-cristalli farmaceutici che passino la barriera emato-encefalica, che dei cosiddetti MOMs (Metal-Organic Materials), strutture altamente porose costituite da centri metallici tenuti insieme da leganti organici che possono trovare interessanti applicazioni in catalisi, come setacci molecolari e nel gas storage. Valeria Ferretti (Università di Ferrara) ha invece tenuto una presentazione intitolata "Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals" focalizzata sulla sintesi e caratterizzazione di nuovi co-cristalli farmaceutici.

Il tema del polimorfismo al fine di accedere a nuove proprietà dello stato solido con conseguenze pratiche enormi che incidono sulla stabilità, lavorabilità, riproducibilità, condizioni di trasporto e fabbricazione, quindi, dei potenziali di mercato, di qualsiasi specie chimica con attività farmaceutica è stato affrontato da Susan M. Reutzel-Edens (Eli Lilly & Company, USA), come rappresentante dell'industria farmaceutica, nella sua presentazione "Structure-based solid-state form design: Identifying commercially-viable crystal forms for high quality drug products". Fabrizia Grepioni (Università di Bologna) nella presentazione intitolata "Multiple crystal forms: Sword of Damocles or an opportunity for the pharma industry?" ha invece esposto i risultati ottenuti nel suo gruppo di ricerca con particolare riferimento a co-cristalli farmaceutici ionici. La caratterizzazione strutturale di farmaci a base di platino è stata invece presentata in un poster, mentre in un altro è stata descritta una tecnica per seguire in tempo reale e *in situ* reazioni in fase solida condotte con la tecnica del ball-milling per la formazione di co-cristalli farmaceutici.

Numerose sono state anche le presentazioni dedicate allo sviluppo di nuovi materiali caratterizzati da proprietà funzionali innovative ed è stato evidenziato come la cristallografia a raggi X giochi un ruolo fondamentale nella loro progettazione.



Premiazione del poster di Krunoslav Užarević (Ruđer Bošković Institute, Croatia) dal titolo "Selective Mechanochemistry: Flexible Molecular Receptors for Recognition of Organic Isomers in Milling Processes" da parte di Mike Zaworotko (University of South Florida), Associate Editor della rivista dell'American Chemical Society, *Crystal Growth & Design*. Primo da sinistra Pierangelo Metrangolo ed ultimo Giuseppe Resnati, organizzatori del convegno



Andrea Monica (Università degli Studi di Parma) è stato premiato per il poster "Polymorphism And Solid Forms In 1,1,4,4-Tetraphenyl-1,3-Butadiene"

Ad esempio Lucia Carlucci (Università di Milano) nella presentazione "Porous coordination networks: Structures, entanglements and properties" ha parlato ancora di materiali metallorganici porosi riportando gli studi strutturali condotti sui complessi sintetizzati nel suo gruppo di ricerca. L'intervento di Consiglia Tedesco (Università di Salerno) intitolato "Organic macrocycles for designing porous materials" è stato invece dedicato a nuovi materiali organici autoassemblati a base di calixareni e ciclopeptoidi, caratterizzati da una struttura cristallina con pori di dimensioni nanometriche.

Alessia Bacchi, (Università of Parma) nella sua presentazione "Molecular recognition of small guests by crystalline supramolecular systems" ha parlato di come sia possibile sfruttare il crystal engineering per progettare in maniera razionale materiali metallorganici responsivi dotati di strutture flessibili e dinamiche, in grado di creare pori su richiesta per ospitare piccole molecole.

Len Barbour (University of Stellenbosch, South Africa) ha parlato di "Porosity in flexible metal-organic systems" esponendo i risultati della sua ricerca su sistemi metallorganici caratterizzati da una struttura cristallina porosa la cui formazione è favorita dalla presenza di opportuni solventi. Tali complessi infatti non sono in grado di cristallizzare se non in presenza di un solvente che agisce da template. La successiva rimozione del solvente permette di ottenere dei materiali porosi che possono trovare applicazione nel gas storage, nei processi di separazione e come sensori.

Chiara Massera (Università di Parma) nella sua presentazione "Crystallography and supramolecular sensing" ha mostrato come il gruppo di Parma abbia utilizzato la cristallografia a raggi X per studiare le interazioni alla base del funzionamento di nuovi sensori supramolecolari a base di resorcinareni. Di sensori supramolecolari ha parlato anche Paola Paoli (Università di Ferrara), nel suo intervento intitolato "Recognition and sensing through preorganised supramolecular hosts" in cui ha esposto i suoi studi sulla progettazione di recettori artificiali a base di poliammine in grado di riconoscere specie cariche in soluzione acquosa.

Ricerche su materiali porosi sono state espone anche in numerosi poster. Sono stati presentati infatti materiali organici caratterizzati da un'interessante struttura supramolecolare dovuta alla presenza di una fitta rete di legami a idrogeno in grado di incapsulare un'ampia varietà di piccole molecole organiche, ma anche di materiali porosi a base di calix[6]areni e tiourea, di materiali organici assemblati mediante legame a idrogeno e ad alogeno operanti simultaneamente in maniera ortogonale e di network metallorganici assemblati mediante legame ad alogeno. È stato presentato un recettore flessibile, a base di poliammine, in grado di riconoscere isomeri organici in miscele allo stato solido e sono stati studiati processi di polimerizzazione condotti all'interno dei pori di materiali cristallini a base di dipeptidi o composti metallorganici.

Di materiali liquido-cristallini ha invece parlato Alessandra Crispini (Università della Calabria) nella sua presentazione intitolata "Liquid-crystal engineering: From molecules to materials" in cui ha mostrato come la cristallografia a raggi X può essere utilizzata per studiare le relazioni tra struttura molecolare e comportamento liquido-cristallino di una serie di cristalli liquidi contenenti centri metallici. In un contributo poster è stato inoltre introdotto un nuovo software per indicizzare gli spettri di diffrazione di cristalli liquidi. Juan J. Novoa, (University of Barcelona) ha parlato delle proprietà magnetiche di alcuni cristalli molecolari presentando uno studio teorico e sperimentale intitolato "Intermolecular interactions in molecule-based magnets: Long distance bonds between radical ions" volto ad analizzare le interazioni intermolecolari che danno origine a tali proprietà.

In numerosi poster sono stati presentati nuovi materiali cristallini ibridi organici-organometallici caratterizzati da bassa costante dielettrica per applicazioni in dispositivi di micro/nano-elettronica, molecole fluorurate con struttura push-pull caratterizzate da interessanti proprietà NLO, molecole donator-acceptor contenenti un'unità cumarinica come donatore e una di NBD come accettore, raccordate da uno scaffold calixarenico, che possono trovare applicazioni come strati attivi in celle solari organiche e ibride, complessi luminescenti di Cu(I) per appli-



A Nadia Marino (Università della Calabria, Italy e Syracuse University, USA) è stato assegnato il premio sponsorizzato dalla rivista *CrystEngComm* per il poster "A Voyage In The B Vitamins World: B6 As Novel Ligand In Cluster Chemistry And New Discoveries In The Field Of B12 Crystallography"



Il poster "Structural Studies of Supramolecular Gyroscope-like Co-crystals" di Jinxiang Lin (Politecnico di Milano) ha ricevuto il premio sponsorizzato dalla rivista *CrystEngComm*

cazione in optoelettronica, gel supramolecolari autoassemblati mediante legame ad alogeno, cocristalli organici a base di naftalendiimidi fosforescenti a temperatura ambiente.

Di particolare rilievo è stato l'intervento di Lia Addadi (Weizmann Institute, Israel), che ha affrontato il tema della biomineralizzazione nella sua lezione intitolata "Crystallography and biomineralization: on crystals, disordered phases, and their transformations" in cui ha mostrato, attraverso una serie di interessanti esempi, come la cristallografia possa essere utilizzata per raccogliere informazioni sul meccanismo di formazione dei cristalli, sulle loro proprietà, e sulle transizioni disordine-ordine che avvengono durante alcuni processi di biomineralizzazione. Molto apprezzata anche la lezione di Olli Ikkala (Aalto University, Finland) intitolata "Self-assemblies for biomimetic materials", che ha parlato di materiali biomimetici mostrando come traendo ispirazione dai materiali biologici che sono costituiti tipicamente da strutture auto-assemblate basate su sottili combinazioni di interazioni supramolecolari di diversa intensità, sono riusciti ad ottenere nuovi materiali biomimetici caratterizzati da una struttura gerarchica autoassemblata e dotata di nuove ed interessanti funzioni.

Nell'intervento di Kari Rissanen (University of Jyväskylä, Finland) intitolato "Crystallography of large supramolecular complexes", invece, si è parlato di come la cristallografia a raggi X su cristallo singolo sia un potente strumento per individuare le deboli interazioni non covalenti che sono responsabili della formazione di complessi supramolecolari, mentre Lars Öhrström (Chalmers University of Technology, Sweden) ha riportato uno studio dal titolo "Network analysis in crystal engineering, more than dull taxonomy exercises" in cui si è focalizzato sulla determinazione della topologia dei network cristallini mediante cristallografia a raggi X.

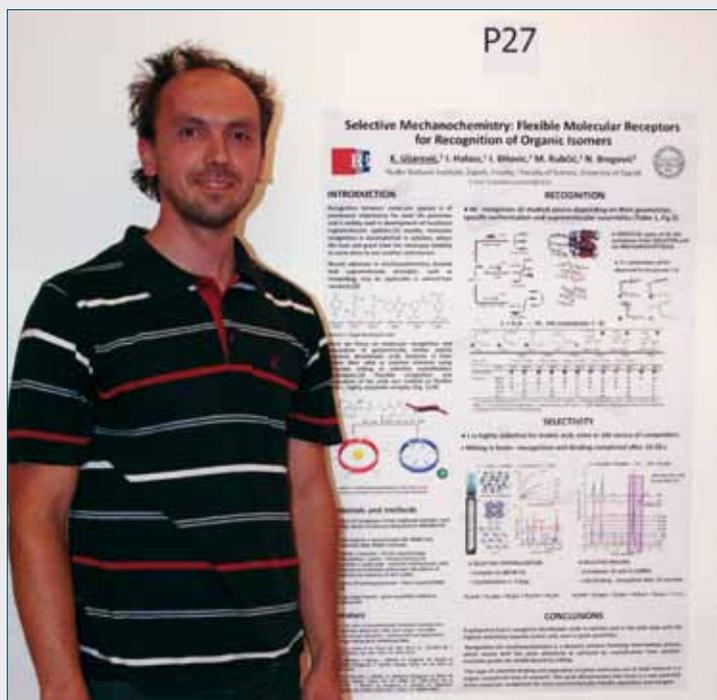
Mir Wais Hosseini, (University of Strasbourg) nella presentazione "Challenges in crystal engineering: The molecular tectonics approach" ha parlato di una strategia che hanno sviluppato negli anni e chiamata "molecular tectonics" che si basa sulla formazione di networks supramolecolari a partire dalla progettazione di unità molecolari dotate di

funzionalità complementari. La generazione di questi network si ottiene mediante processi di auto-assemblaggio basati su eventi ripetitivi di riconoscimento molecolare. Con questo approccio molto versatile è possibile progettare e costruire una varietà di architetture complesse puramente organiche o ibride, fino ad ottenere strutture macroscopicamente gerarchiche come i "cristalli di cristalli".

In questo ambito sono stati numerosi i poster presentati. È stata illustrata la caratterizzazione strutturale di un giroscopio supramolecolare, di complessi di rutenio del tipo "Wheel-And-Axle" capaci di clatrare piccole molecole volatili, di complessi di Mn e Cu aventi come leganti le vitamine B₆ e B₁₂, di due amminoacidi, di complessi supramolecolari a base di aril-benzil-solfossidi contenenti atomi di fluoro come sostituenti degli anelli aromatici. Sono stati inoltre studiati i polimorfi del 1,1,4,4-tetraphenyl-1,3-butadiene, una molecola interessante perché emette con elevata efficienza nel blu, di una base di Schiff ottenuta dalla reazione tra la salicilaldeide e la 2-ammino-3-idrossipiridina e del tetrapentossicalix[4]arene e sono stati indagati i cambiamenti conformazionali che si verificano nei calix[5]areni dopo complessazione di cationi ammonio. Un poster è stato dedicato alla sintesi e caratterizzazione di nanoparticelle a base di ZnO, mentre il contributo dato dal gruppo di Pisa allo sviluppo della cristallografia a raggi X e una celebrazione del lavoro fatto da E. Fermi nello sviluppo della tecnica sono state oggetto di un altro poster.

La sessione scientifica del convegno si è, infine, conclusa con tre presentazioni dedicate alla tecnica della criocristallizzazione *in situ*, uno strumento d'avanguardia di cui il Politecnico di Milano si è recentemente dotato. La criocristallizzazione *in situ*, ovvero la cristallizzazione di liquidi e gas a basse temperature direttamente in capillari montati sul diffrattometro a raggi X, è una vecchia tecnica che oggi però può essere facilitata mediante l'uso di un dispositivo controllato da un software (OHCD) che permette di riscaldare una piccola zona del capillare con un laser a raggi infrarossi. In questo modo si possono ottenere dei cristalli singoli da sostanze che in genere difficilmente cristallizzano, come per esempio cristalli liquidi, cristalli plastici, liquidi ionici, cristalli disordinati, composti che tendono a formare stati vetrosi, che frantumano durante le transizioni di fase, che si decompongono senza acque madri o che devono essere mantenuti ad alte pressioni in capillari di quarzo.

Roland Boese (Ruhr-Universität Bochum, Germany), universalmente riconosciuto come uno degli inventori della tecnica OHCD, ha introdotto gli aspetti fondamentali e i vantaggi offerti da tale tecnica nel suo intervento intitolato "At The Limits - *In Situ* Crystallization for Structure Determination", in cui ha mostrato una dozzina di esempi selezionati dal suo gruppo, che rappresentano le sfide sperimentali più estreme e dimostrano le immense possibilità di realizzare nuovi approfondimenti nei settori classici della chimica, ma anche nelle scienze dei materiali, e della chimica supramolecolare. Hanno continuato a parlare di criocristallizzazione *in situ* Giancarlo Terraneo, (Politecnico di Milano) e Vera Vasylyeva, (University of Duesseldorf, Germany). Entrambe hanno utilizzato questa tecnica per studiare interazioni intermolecolari deboli



Krunoslav Užarević e il poster premiato

il cui ruolo nei processi di autoassemblaggio allo stato solido non è ancora del tutto chiaro. In particolare Giancarlo Terraneo nella presentazione “*In-situ* cryocrystallization of halogen-bonded complexes” ha preso in esame cocristalli formati da di-aloperfluorocarburi e molecole contenenti atomi di ossigeno come accettori di legame ad alogeno.

Vera Vasylyeva, invece ha tenuto una presentazione intitolata “Fluorine and deuterium: Influence on the crystal architecture” in cui ha analizzato l’influenza della sostituzione con atomi di fluoro e di deuterio sulla cristallizzazione di piccole molecole aromatiche.

Numerosi sono stati i premi poster offerti dagli sponsor per premiare la ricerca dei più giovani. I 6 premi sono stati assegnati da una giuria di esperti a poster selezionati sulla base dell’originalità degli argomenti trattati e del rigore con cui è stata condotta la ricerca. Il due premi offerti dalla rivista *Crystal Growth and Design* sono stati assegnati a Krunoslav Užarević (Ruđer Bošković Institute, Croatia) autore del poster “Selective Mechanochemistry: Flexible Molecular Receptors for Recognition of Organic Isomers in Milling Processes” e ad Andrea Monica (Università degli Studi di Parma) per il poster “Polymorphism And Solid Forms In 1,1,4,4-Tetraphenyl-1,3-Butadiene”.

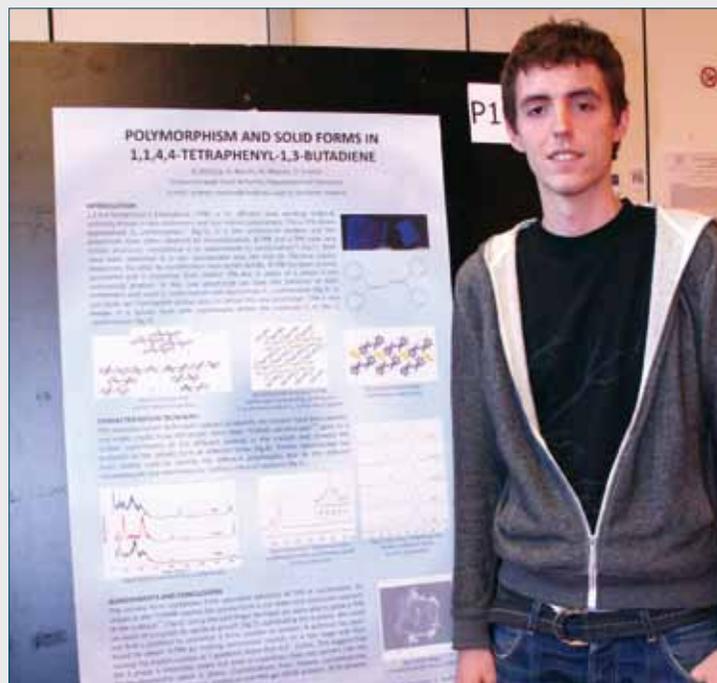
I premi sponsorizzati dalla rivista *CrystEngComm* sono invece andati a Nadia Marino (Università della Calabria, Italy e Syracuse University, USA) per il poster “A Voyage In The B Vitamins World: B6 As Novel Ligand In Cluster Chemistry And New Discoveries In The Field Of B12 Crystallography” e a Jinxiang Lin (Politecnico di Milano, Italy) per il poster “Structural Studies of Supramolecular Gyroscope-like Co-crystals”. Il premio sponsorizzato da FluorIT Srl è invece andato a Luca Catalano (Università di Bologna), autore del poster “Activation of room temperature phosphorescence of organic co-crystals. A novel approach based on Halogen-Bond”, mentre Irene Bassanetti (Univer-

sità di Milano Bicocca, Italy) è stata premiata con il premio sponsorizzato dall’AICInG per il poster “Supramolecular Interactions as Glue for the design of Smart Architectures”.

Degno di nota, inoltre, è anche il “Focus Group” sulla criocristallizzazione *in situ*, che ha seguito l’evento principale nel pomeriggio del 7 giugno, durante il quale Martin Adam (Bruker), Roland Boese e Dieter Blaser (Ruhr-Universität Bochum, Germany) hanno tenuto dei seminari tecnici sulla criocristallizzazione, mentre Giancarlo Terraneo ha tenuto una dimostrazione pratica sull’uso dell’OHCD nei laboratori dell’NFMLab, mostrando sia la preparazione dei campioni che la crescita dei cristalli mediante irraggiamento laser. Il Focus Group ha visto la partecipazione di un cospicuo numero di giovani ricercatori, interessati a conoscere e ad approfondire l’argomento.

Il passato del Politecnico di Milano nell’ambito della cristallografia è glorioso; il convegno organizzato dai professori Pierangelo Metrangolo e Giuseppe Resnati ha dimostrato che il presente è in grado di attrarre conferenze internazionali di altissimo livello e il futuro si preannuncia brillante grazie alle ricerche che si stanno sviluppando negli ambiti delle nuove interazioni intermolecolari, la chimica supramolecolare ed i materiali biomimetici.

Questa consolidata esperienza è stata anche riconosciuta dall’Unione Internazionale di Chimica Pura e Applicata (IUPAC), che, in collaborazione con l’Unione Internazionale di Cristallografia, ha affidato all’ateneo milanese il prestigioso compito di guidare un gruppo di 16 esperti internazionali per realizzare il primo ‘vocabolario’ di termini da utilizzare nel campo dell’ingegneria dei cristalli. Il progetto, partito in concomitanza con il convegno, in due anni porterà a definire la corretta terminologia scientifica che dovrà essere usata in tutto il mondo e recepita sia dalle riviste scientifiche che dalle agenzie regolatorie.



Il poster premiato di Andrea Monica