

### La mecano-chimica: una lenta e lunga evoluzione dall'età della pietra ai giorni d'oggi

L'affascinante storia della mecano-chimica, mirabilmente descritta nella review di Takacs [L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 7649], trova le sue origini addirittura nella preistoria, già nell'età della pietra, dove l'uso di mortaio e pestello per la preparazione del cibo rappresentava a tutti gli effetti un processo caratterizzato da trasformazioni chimiche indotte da forze meccaniche. Nel corso dei secoli successivi, numerosi studiosi, intellettuali e filosofi si sono interessati all'attivazione meccanica di trasformazioni chimiche, sebbene ufficialmente il termine "mecano-chimica" fu introdotto per la prima volta dal premio Nobel Wilhelm Ostwald nel 1891, e solo nel 1984 Gerhard Heinicke propose la definizione, tutt'oggi accettata dalla IUPAC, di mecano-chimica: "that branch of chemistry concerned with chemical and physical changes of solids induced by the action of mechanical influence". Da allora in poi, la mecano-chimica ha visto un notevole sviluppo sia nella sintesi organica classica, che in aree di ricerca interdisciplinari tra la chimica organica ed inorganica, ad esempio nello studio di complessi organometallici e *metal-organic frameworks* (MOFs), e, più recentemente, anche nell'ambito delle nanotecnologie, come testimonia una recente review sullo sviluppo di nanomateriali avanzati mediante sintesi mecano-chimica [R. Luque, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 6698]. A questo proposito, un gruppo di Würzburg in Germania riporta un metodo mecano-chimico innovativo per la funzionalizzazione della superficie di microparticelle superparamagnetiche di magnetite in matrice di silice ( $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ ) con un complesso cristallino di zinco [F.A. Brede, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 8687]. La particolarità di questo metodo consiste proprio nella semplicità del processo con cui è stato preparato tale materiale composito. Il semplice mescolamento di  $\text{ZnCl}_2$  e 1,2,4-*H*-triazolo con le particelle magnetiche in un mulino a sfere porta, mediante un processo a cascata, alla formazione *in situ* del complesso  $[\text{ZnCl}_2(\text{TrH})_2]$  e la sua successiva cristallizzazione sulla superficie delle microparticelle. Il nuovo materiale così ottenuto, che mantiene inalterate le sue proprietà superparamagnetiche in seguito al trattamento mecano-chimico, rappresenta un potenziale sistema catalitico a base di parti-

celle metallo-organiche che può essere recuperato con l'impiego di un semplice magnete. Per concludere, segnaliamo un lavoro che affronta il problema della sintesi mecano-chimica su larga scala di complessi metallici e sistemi MOFs sfruttando la sintesi per estrusione in continuo, in assenza o in presenza di minime quantità di solvente [S.L. James, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 1645]. Operando con un estrusore a doppia vite (*ThermoFisher Process-11*) senza solvente o in presenza di piccole quantità di MeOH ad elevate temperature ( $150\div 200\text{ }^\circ\text{C}$ ), è possibile ottenere due complessi a base di nichel,  $\text{Ni}(\text{salen})$  e  $\text{Ni}(\text{NCS})_2(\text{PPh}_3)_2$ , e tre MOFs commerciali,  $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$  (BTC=acido 1,3,5-benzotriacico),  $\text{Zn}(\text{2-metilimidazolato})_2$  e  $\text{Al}(\text{fumarato})(\text{OH})$  con conversioni quantitative, elevata selettività ed alta velocità di produzione ( $1\div 4\text{ kg/h}$ ). I sistemi MOFs così ottenuti, una volta attivati, presentano caratteristiche superficiali equivalenti a quelli dei materiali ottenuti mediante le convenzionali metodologie in soluzione. Questo studio dimostra che il processo di estrusione in continuo è in grado di riprodurre efficientemente e su più larga scala la sintesi mecano-chimica effettuata con un mulino a sfere mediante *batch process*.

### Calcolo dell'energia libera di legame

In un progetto di *drug design*, la possibilità di prevedere l'affinità di legame per un potenziale *lead* o *hit* verso il corrispondente recettore offre grandissime potenzialità e vantaggi. Negli ultimi decenni, diversi metodi sono stati sviluppati a tale scopo grazie anche al potenziamento delle risorse computazionali ma, ad oggi, non esiste una tecnica, un approccio che possa soddisfare pienamente questa richiesta. Il calcolo dell'energia di legame, infatti, è soggetto a diverse sorgenti di errore riassumibili secondo Hansen [N. Hansen, *J. Chem. Theory Comput.*, 2014, **10**, 2632] in tre punti principali: il *force field* o il potenziale usati per stimare l'energia di legame, l'efficacia della tecnica di campionamento dell'interazione ligando-proteina e l'equazione usata per il calcolo dell'energia. Anche utilizzando metodi molto accurati e *time consuming* che si basano su simulazioni di dinamica molecolare, il calcolo dell'energia di legame può comunque essere poco accurato, scarsamente predittivo e dipendente dal caso specifico. Solitamente, in un progetto di *drug design*, i metodi rapidi come MM/PBSA (*molecular mechanics/Pois-*

*son-Boltzmann surface area*) o il *docking*, detti anche *end-point* perché si basano solo sullo stato iniziale, composto e proteina non legati, e finale, complesso ligando-recettore, vengono utilizzati nella fase iniziale di screening virtuale mentre quelli più accurati ma dispendiosi in termini di tempo e risorse computazionali come FEP (*free-energy perturbation*) sono nella fase di ottimizzazione di un potenziale *lead*. In un recente lavoro [L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 2695], gli autori propongono un protocollo di calcolo basato su FEP, in cui oltre a sviluppare un *force field* ad hoc per ligandi 'druglike' (OPLS2.1) implementano un *workflow* automatico ottenendo un buon livello di predizione dell'energia libera di legame (entro 1 kcal/mol dal valore sperimentale) e migliore rispetto a MM/PBSA. Gli stessi autori (J.W. Kaus, *J. Chem. Theory Comput.*, 2015, disponibile on line) hanno applicato questo protocollo a composti con *multiple binding modes* separati da elevate barriere energetiche riuscendo ad identificare anche il *binding mode* più rilevante.

SILVIA CAUTERUCCIO - MONICA CIVERA

DIPARTIMENTO DI CHIMICA

SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT

MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

