



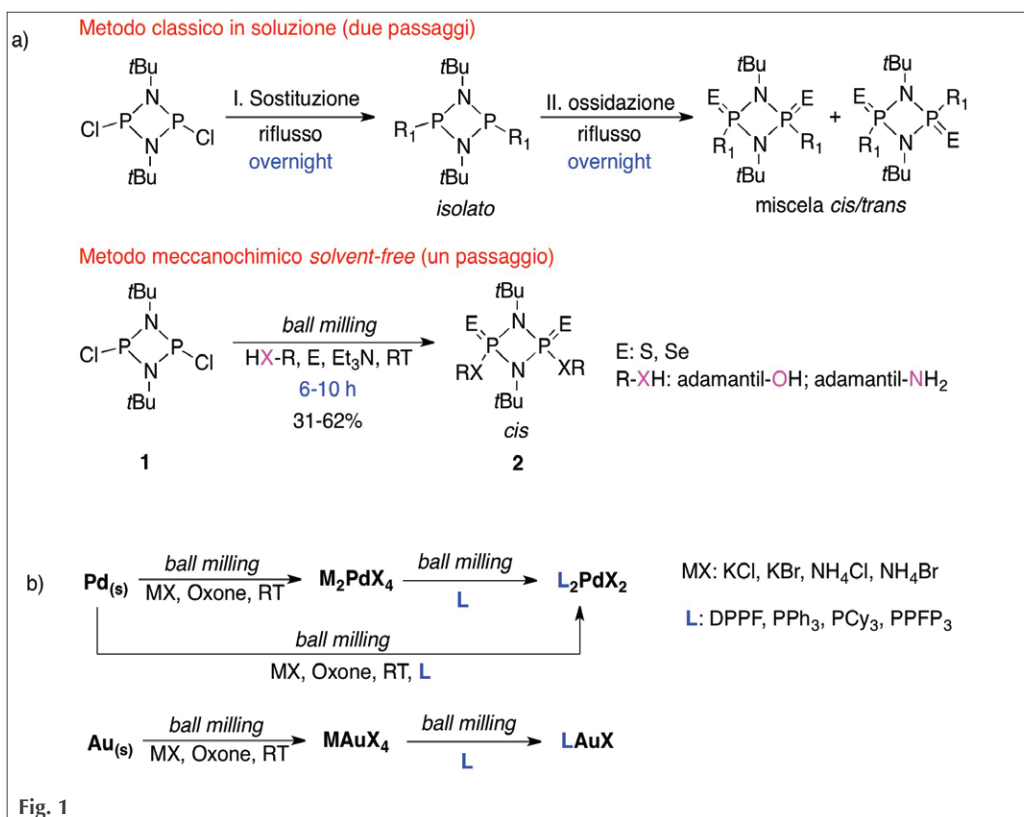
La meccanochimica nei processi chimici avanzati

Un argomento di grande attualità nel mondo della sintesi chimica è rappresentato dalla meccanochimica, definendo, secondo il “gold book” della IUPAC, una reazione meccanochimica una trasformazione indotta dall’assorbimento diretto di energia meccanica derivante da processi di macinazione. L’attivazione meccanochimica è considerata una metodologia molto importante nel contesto della *green chemistry*, in quanto non prevede l’impiego di solventi, i quali costituiscono uno dei principali inquinanti, sia su scala di laboratorio che industriale. D’altra parte, le condizioni *solvent-free* permettono di diminuire sensibilmente i tempi di reazione, operando a elevate concentrazioni e in assenza di fenomeni di solvatazione. Il grande salto di qualità che recentemente la meccanochimica sta facendo nei processi sintetici riguarda la possibilità di

combinare tutti i suoi vantaggi con delle metodologie mirate a migliorare l’efficienza sintetica mediante la formazione di diversi legami in una singola operazione, ovvero le cosiddette *multiple bond-forming transformations* (MBFTs), che permettono inoltre di ridurre gli stadi di isolamento e purificazione. La sinergia meccanochimica-MBFTs rappresenta un passo avanti per una chimica più sostenibile, come ampiamente argomentato nella *Perspectives* di Menéndez [J.C. Menéndez, *Chem. Sci.*,

2018, **9**, 2042], nella quale vengono discussi i risultati ottenuti nell’applicazione della meccanochimica alle reazioni multicomponente, che sono senza dubbio tra gli esempi più brillanti ed efficaci di MBFTs. L’impiego della meccanochimica è risultato altrettanto vincente anche per promuovere processi “one-step one-pot”, anch’essi finalizzati a ridurre passaggi sintetici e relativi stadi di purificazione-isolamento degli intermedi, soprattutto quando quest’ultimi sono poco stabili.

Ne è un esempio la sintesi di una serie di ciclofosfani **2** (Fig. 1a) che sono stati ottenuti a partire dal dicloruro **1** mediante un processo di sostituzione-ossidazione one-pot utilizzando un mulino a sfere [F. Garcia, *Chem. Commun.*, DOI: [10.1039/C8CC01043A](https://doi.org/10.1039/C8CC01043A)]. Rispetto alle classiche procedure a due passaggi, il processo meccanochimico avviene in tempi decisamente più brevi, risulta altamente selettivo nell’otte-





nimento dell'isomero *cis* rispetto all'isomero *trans*, e permette di evitare l'isolamento dell'intermedio di P(III) generalmente poco stabile. Concludo segnalando una procedura meccanochimica di ossidazione-complessazione per la conversione diretta di metalli nobili (Pd e Au) in complessi metallorganici a base fosfinica comunemente utilizzati in catalisi [T. Friščič, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 2667]. La macinazione del metallo in presenza di oxone, quale blando ossidante, e un cloruro o bromuro inorganico a temperatura ambiente permette di ottenere i corrispondenti complessi solubili in acqua, i quali, trattati con eccesso di legante fosfinico, possono essere a loro volta convertiti, sempre per macinazione, in complessi fosfinici (Fig. 1b).

La struttura e dinamica dell'RNA: uno sguardo computazionale

In questa recente *review* [J. Sponer, *Chem. Rev.*, 2018, articolo ASAP, DOI: [10.1021/acs.chemrev.7b00427](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00427)] gli autori riassumono i risultati ottenuti applicando diverse tecniche di dinamica molecolare (MD) allo studio dell'RNA, una molecola plurifunzionale la cui funzione biologica è intrinsecamente legata alla struttura e alla sua flessibilità. Queste specie chimiche sono coinvolte in molti processi cellulari e svolgono diverse attività, da quella catalitica a quella genetica. Grazie al sequenziamento di molti genomi e la disponibilità crescente di dati sperimentali, negli ultimi anni anche gli studi computazionali in questo campo sono aumentati. Infatti, con le simulazioni MD si possono interpretare ed integrare i dati sperimentali, generare relazioni struttura-attività per le diverse specie di RNA e fare ipotesi sul loro meccanismo di azione. Rispetto al DNA, dal punto di vista strutturale, le molecole di RNA formano diversi tipi di interazioni tra i residui nucleotidici. Infatti, oltre al classico accoppiamento Watson-Crick tra le basi azotate, RNA può formare legami ad idrogeno zucchero-base, zucchero-zucchero e base-fosfato, anch'essi molto specifici. La combinazione dei diversi tipi di interazione internucleotidica determina la struttura 3D

dell'RNA, che, per il principio di isostericità, è molto più importante e conservata della sequenza 2D (Fig. 2).

Secondo gli autori di questo lavoro, quando si studia la struttura 3D di una molecola di RNA con metodi computazionali come la dinamica molecolare, data la potenza dei sistemi di calcolo attuali, un approccio di tipo classico sembra essere la scelta più valida (non escludendo applicazioni future di metodi quanto meccanici). Esistono diversi *force fields* sviluppati per studiare RNA e ogni potenziale comporta delle approssimazioni e dei limiti. Se i *force fields pair-additive* sembrano avere raggiunto il loro limite, a meno di qualche tentativo di migliorare i parametri van der Waals delle interazioni di non legame e dei modelli di solvatazione, le strade da intraprendere in futuro potrebbero essere lo sviluppo di *force fields* polarizzabili.

Per ridurre i tempi di calcolo e aumentare il campionamento dello spazio conformazionale, diverse tecniche avanzate di dinamica molecolare sono già state utilizzate. Spesso per osservare alcuni fenomeni su una scala di tempi ragionevole, altre semplificazioni sono state introdotte, come l'uso di approcci *coarse grained*, in cui si riducono i gradi di libertà del sistema utilizzando una particella per rappresentare un gruppo di atomi. In questo caso le informazioni ottenute sulle molecole di RNA studiate sono più ristrette e riproducono solo un limitato set di osservabili in funzione alle limitazioni (termodinamiche o non-termodinamiche) applicate nella parametrizzazione.

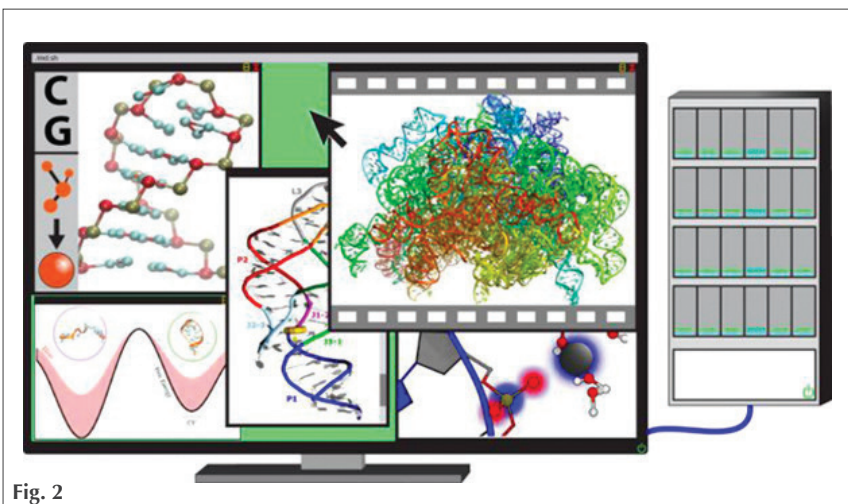


Fig. 2