

UN CALOROSO BENVENUTO AL PRIMO SIMPOSIO INTERNAZIONALE SUL LEGAME AD ALOGENO

*di Gabriella Cavallo, Francesca Baldelli Bombelli, Pierangelo Metrangolo,
Tullio Pilati, 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*



18-22 JUNE 2014 / PORTO CESAREO / ITALY

Il legame ad alogeno sta assumendo un ruolo sempre più rilevante in numerosi settori scientifici, che vanno dalla scienza dei materiali alla biologia strutturale, dalla chimica computazionale alla cristallografia, dalla chimica di sintesi alla spettroscopia. A un anno dall'approvazione da parte della IUPAC della definizione di "legame ad alogeno", il primo simposio internazionale dedicato a questa nuova interazione intermolecolare, tenutosi a Porto Cesareo (LE) dal 18 al 22 giugno 2014, ha esplorato lo stato dell'arte e le prospettive future di questo settore in rapida espansione.

Il legame ad alogeno è un'interazione non covalente che si instaura tra un atomo di alogeno legato covalentemente, che agisce da elettrofilo, ed una specie nucleofila. L'abilità degli alogeni di agire come accettori di elettroni appare ancora sorprendente ai più, sebbene questo fenomeno sia stato dimostrato sperimentalmente ben due secoli fa. Nel 1814, infatti, Jean-Jacques Colin descrisse la formazione di un liquido caratterizzato da una lucentezza metallica, ottenuto mescolando ammoniaca e iodio. La precisa composizione del complesso $I_2 \cdots NH_3$ così ottenuto fu stabilita solo cinquanta anni più tardi da Frederick Guthrie, tuttavia l'esatta natura dell'interazione intermolecolare alla base della formazione di questo complesso è stata realmente compresa solo cinquant'anni fa, in seguito alle scoperte pionieristiche di Robert Mulliken sulle interazioni a trasferimento di carica, e la loro descrizione strutturale dettagliata riportata dal premio Nobel Odd Hassel nel 1970.

Paragonabile per diversi aspetti al ben più noto legame ad idrogeno, il legame ad alogeno, nonostante la sua lunga storia ed importanza, rimane assente dai libri di testo di chimica generale e finora è stato oggetto solo di limitato interesse da parte dei ricercatori. In passato, informazioni rilevanti per la definizione del legame ad alogeno sono state accumulate in seguito a studi condotti in contesti molto diversi. Tuttavia queste informazioni sono rimaste a lungo frammentate e la loro contestualizzazione è stata limitata alle rispettive aree di ricerca, non essendoci stata una categorizzazione unificante e globale.

Il panorama di questo settore, però, sta rapidamente cambiando e il "1st International Symposium on Halogen Bonding (ISXB-1)" che si è tenuto nel giugno 2014 a Porto Cesareo (Lecce), ha confermato l'emergenza di un'intensa attività di ricerca internazionale sull'argomento. Il simposio ISXB-1, patrocinato dalla SCI e sponsorizzato dalla IUPAC e dall'IUCr, non solo ha voluto celebrare il bicentenario della scoperta del primo complesso basato sul legame ad alogeno, ma ha anche fatto seguito all'approvazione da parte della IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), della definizione di "legame ad alogeno" che è avvenuta appena un anno fa. L'ISXB-1 si pone quindi sia come il punto di arrivo di un lungo percorso storico sia come brillante inizio di una nuova era di ricerca lunga e produttiva.

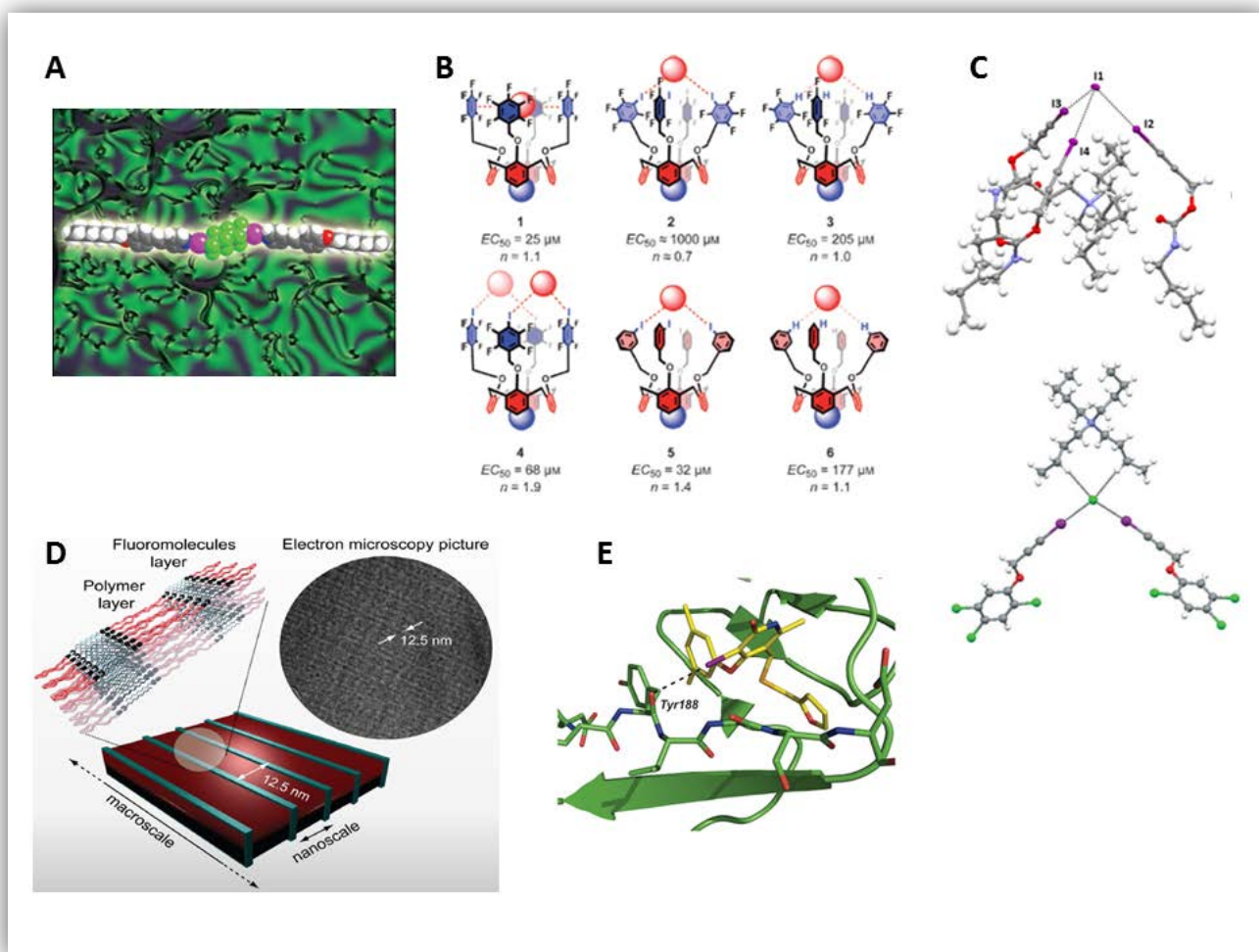
L'idea di organizzare il simposio ISXB-1 è nata da un'iniziativa di Pierangelo Metrangolo e Giuseppe Resnati, del Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta" del Politecnico di Milano, che hanno voluto così creare un forum comune d'incontro per favorire la diffusione e la discussione dei più recenti sviluppi di questo ambito di ricerca. L'evento ha attratto oltre 180 partecipanti provenienti da 29 paesi diversi di quattro continenti. Dei 143 contributi presentati nel corso del simposio, 76 sono stati offerti in forma di presentazione orale e 67 in forma di poster e hanno affrontato diversi aspetti delle scienze fondamentali e applicate basate sul legame ad alogeno.



Foto di gruppo dei partecipanti al "1st International Symposium on Halogen Bonding" tenutosi a Porto Cesareo (Le) dal 18 al 22 giugno 2014

Gli argomenti trattati hanno spaziato dalla modellazione computazionale del legame ad alogeno al suo utilizzo nella progettazione di farmaci, nel riconoscimento di anioni e nell'auto-assemblaggio di materiali funzionali. Inoltre, essendo un tema fortemente radicato nella comunità cristallografica, un mini workshop di mezza giornata, dedicato al Crystal Engineering e patrocinato da IUPAC e ICSU (International Council for Science), è stato inserito all'interno del programma scientifico. Il simposio si è articolato in 16 sessioni, ciascuna dedicata ad uno specifico argomento. Tutte le sessioni sono state aperte da relazioni *keynote*, molte delle quali saranno brevemente descritte in seguito, che sono state seguite da numerosi e affascinanti interventi che hanno coperto una molteplicità di argomenti evidenziando come il legame ad alogeno sia un'interazione di fondamentale importanza nei più svariati settori.

L'evento è stato aperto da Giuseppe Resnati che ha fornito una panoramica storica sul legame ad alogeno. A seguire, il mini workshop sul Crystal Engineering è stato aperto da Gautam Desiraju, le cui scoperte pionieristiche nel campo hanno contribuito criticamente alla recente riscoperta del legame alogeno. Nella sua presentazione Desiraju, attuale Presidente dell'International Union of Crystallography (IUCr), ha messo in evidenza le differenze tra le interazioni alogeno-alogeno di tipo I e di tipo II, sottolineando che solo le interazioni di tipo II possono essere classificate come genuini legami ad alogeno. Ha poi proseguito la sua lezione evidenziando le similitudini e le differenze tra legame ad alogeno ed ad idrogeno, e le opportunità uniche che possono essere aperte nel crystal engineering grazie all'applicazione sistematica ed ortogonale di queste due importanti interazioni.



Alcuni dei temi di ricerca salienti del legame ad alogeno emersi nel corso dell'ISXB-1: A) Cristalli liquidi supramolecolari assemblati mediante legame ad alogeno; B) Recettori sintetici per il trasporto di anioni il cui funzionamento è basato sul legame ad alogeno; C) Cocristalli farmaceutici di principi attivi alogenati; D) Autoorganizzazione alla scala millimetrica di complessi supramolecolari polimerici; E) Legame ad alogeno in sistemi biomolecolari

Mike Zaworotko ha invece parlato di due interessanti classi di materiali cristallini funzionali: Co-cristalli farmaceutici in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e i cosiddetti MOMs (Metal-Organic Materials), strutture altamente porose costituite da centri metallici tenuti assieme da leganti organici che possono trovare interessanti applicazioni in catalisi, come setacci molecolari e nello stoccaggio di gas.

Il workshop sul crystal engineering si è concluso con l'intervento di Makoto Fujita che ha introdotto il concetto di "spugna cristallina", ovvero un complesso supramolecolare cristallino e poroso, in grado di assorbire composti di dimensioni e forme opportune, nella scala dai nano ai microgrammi, e che consente la determinazione della struttura molecolare dei composti assorbiti, senza ricorrere al difficile e lungo processo di cristallizzazione.

Nel corso della sua storia, la chimica computazionale ha permesso di ottenere una descrizione dettagliata di natura e proprietà del legame alogeno. Risulta pertanto ovvio che i metodi computazionali per la modellazione di tale interazione siano stati discussi all'inizio del simposio.

L'importanza delle forze elettrostatiche nella modellazione del legame ad alogeno è stata sottolineata da Peter Politzer, mentre il ruolo dell'analisi di densità di carica nella sua caratterizzazione sono stati evidenziati da Tayur Guru Row. Pavel Hobza e Tim Clark hanno invece evidenziato come l'inserimento del legame ad alogeno tra le forze attrattive dei pacchetti software comunemente usati sia un'esigenza fondamentale per accelerare i progressi nella progettazione razionale di farmaci alogenati. Le applicazioni biomolecolari del legame ad alogeno potrebbero avere nel prossimo decennio un impatto significativo e rivoluzionario per la ricerca farmaceutica e biomedica, fornendo nuovi metodi per migliorare la selettività e

l'affinità di farmaci e consentendo, ad esempio, la comprensione dei meccanismi biologici alla base di alcune patologie come, ad esempio, la fibrosi cistica. In questo contesto, Frank Böckler ha discusso una procedura esclusiva, molto utile, per la progettazione razionale di farmaci, in grado di predire i siti in cui potrebbero essere introdotti dei legami ad alogeno in complessi proteina-farmaco. Ha poi proseguito descrivendo una libreria contenente frammenti molecolari di bassa complessità, arricchiti con atomi di alogeno, che può essere utilizzata come strumento innovativo per studiare sperimentalmente il legame ad alogeno ed ottimizzare la sua applicabilità nella progettazione di nuovi farmaci. Lo studio delle relazioni struttura-energia di legame in sistemi biomolecolari basati sul DNA, è stato presentato da Pui Shing Ho. Correlando i parametri geometrici ottenuti per via cristallografica con i dati di entalpia ed entropia misurati in soluzione e in stato solido, Ho ha fornito le basi sperimentali per la creazione di strumenti computazionali utili per la modellazione del legame ad alogeno in sistemi biomolecolari e per il design razionale di farmaci.

Lo studio delle interazioni non covalenti in fase gassosa e in soluzione rappresenta una sfida particolarmente significativa. In quest'ambito Anthony Legon ha descritto uno studio sistematico basato su esperimenti di spettroscopia rotazionale che hanno permesso di comprendere meglio i profili energetici del legame ad alogeno in fase gassosa e l'effetto dei diversi sostituenti sulla forza dell'interazione, portando a semplici relazioni lineari tra costanti di legame e costanti di dissociazione. Mark Taylor, invece, ha studiato accuratamente in soluzione la caratterizzazione chimico-fisica di sistemi basati sul legame ad alogeno, dimostrando l'applicabilità di tale interazione per la progettazione razionale di sistemi per il riconoscimento selettivo di anioni. Il ruolo del legame ad alogeno nel determinare il trasporto di anioni attraverso le membrane lipidiche è stato invece discusso da Stefan Matile, che ha descritto la progettazione del primo canale ionico artificiale in grado di trasportare anioni attraverso doppi strati lipidici.

Applicazioni del legame ad alogeno in catalisi organica, per esempio nella rottura di legami covalenti carbonio-alogeno in substrati organici e nella formazione di legami carbonio-carbonio indotta dal legame ad alogeno, sono stati presentati da Stefan Huber. La capacità degli alogeni di agire come acidi di Lewis di forza "regolabile" potrebbe infatti aprire nuove opportunità per il loro uso in organocatalisi.

Gli ioni alonio (uno ione in cui un atomo di alogeno reca una formale carica positiva) sono donatori di legame ad alogeno eccezionalmente forti, ma finora sono stati poco studiati. Basandosi sull'analisi della diffrazione di raggi X, Kari Rissanen ha studiato le interazioni che coinvolgono questi ioni, evidenziandone le somiglianze con le interazioni a cui partecipano gli ioni di metalli di transizione, mentre Mate Erdelyi ha dimostrato la loro capacità di interagire simultaneamente con due siti accettori di legame ad alogeno. William Pennington ha parlato degli ioni triioduro, che dal punto di vista elettronico possono essere strettamente correlati agli ioni alonio (I_3^- - I_3^+ - I_3^-) e dei metallo-poliioduri, enfatizzando il loro potenziale utilizzo in celle solari sensibilizzate con colorante organico e nelle batterie al litio. Di legami ad alogeno assistiti da cariche ioniche ha parlato anche Marc Fourmigué che, sulla base di studi effettuati su complessi con ioni alogenuri come accettori di legame ad alogeno, li ha descritti come insolitamente forti.

La combinazione del legame ad idrogeno con il legame ad alogeno offre nuove opportunità per il design di strutture supramolecolari complesse e più in generale per la chimica dei materiali. Gli aspetti competizione/cooperazione tra queste due interazioni e la loro modularità sono stati affrontati da Christer Aakeröy e Lee Brammer. Milko van der Boom, invece, ha mostrato che l'assemblaggio supramolecolare in soluzione di nanoparticelle di oro funzionalizzate può essere mediato dal legame ad alogeno, ottenendo strutture policristalline con microstruttura e morfologia controllabili.

I materiali fotoresponsivi sono stati oggetto della presentazione di Arri Priimagi che ha descritto il comportamento fotochimico di polimeri funzionalizzati, mediante legame ad alogeno, con derivati azobenzenici. L'utilizzo di una radiazione elettromagnetica di opportuna lunghezza d'onda produce, in seguito alla fotoisomerizzazione delle molecole azobenzeniche, un efficiente trasporto di massa sulla superficie del film polimerico dando origine a strutture tipo *grating*. L'elevata direzionalità del legame alogeno costituisce una delle caratteristiche chiave che consentono di ipotizzare un largo uso di tale interazione intermolecolare nella progettazione di strutture supramolecolari fotoresponsive ad alte prestazioni (Fig. 1).

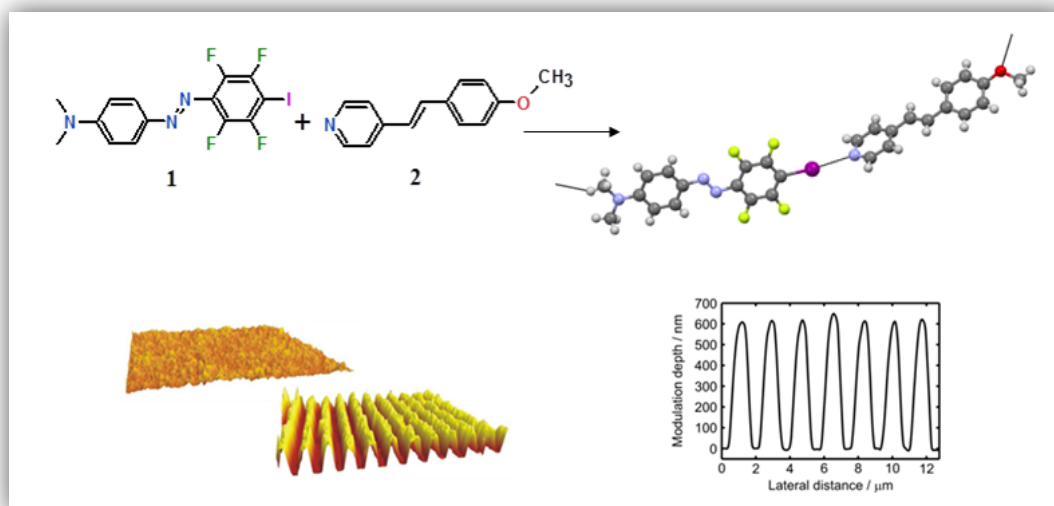
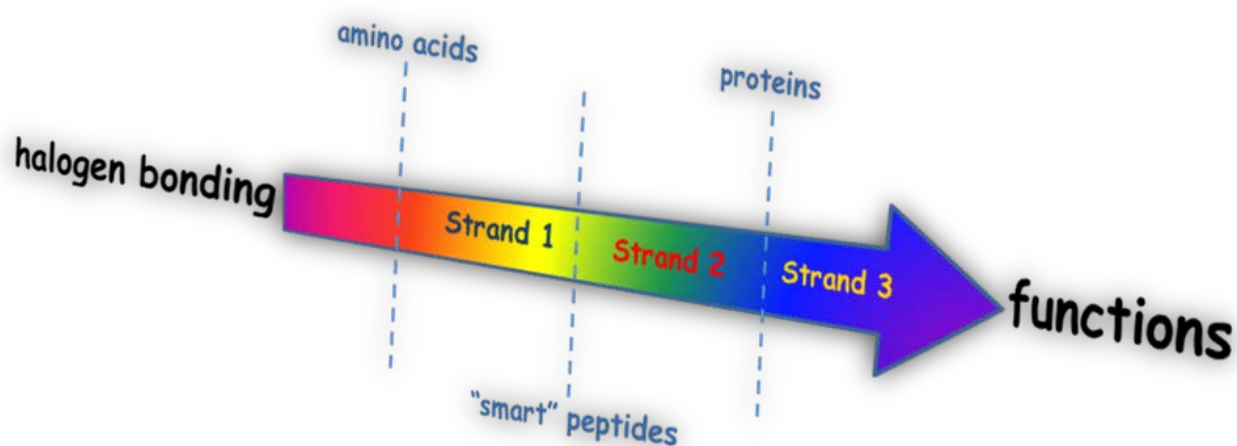


Fig. 1

Struttura chimica di un complesso con proprietà liquido-cristalline autoassemblato mediante legame ad alogeno. In seguito ad irraggiamento con un raggio laser a 488 nm un film di questo materiale subisce un pronunciato trasporto di massa fornendo una struttura di tipo grating

Pierangelo Metrangolo ha infine evidenziato la rilevanza dei processi di alogenazione di proteine in ambito biologico e la loro correlazione a meccanismi di stress ossidativo endogeno alla base di numerose malattie, tra cui asma, fibrosi cistica e Parkinson. Pierangelo Metrangolo ha mostrato che peptidi alogenati sono in grado di autoassemblarsi in maniera estremamente più efficiente dei corrispondenti peptidi non funzionalizzati e che tale autoassemblaggio velocizza la formazione di fibre amiloidi che sono tipiche di numerose malattie neurodegenerative, quali Parkinson ed Alzheimer. Tali risultati sono stati ottenuti nell'ambito del progetto *FOLDHALO* finanziato dall'European Research Council (ERC). Tali risultati consentiranno sia la progettazione di nuovi farmaci più efficaci contro queste malattie che di nuovi materiali nanotecnologici ad alte prestazioni.



Una miscela equimolare di bis-piridil-urea e diiodotetrafluorobenzene in metanolo-acqua forma un robusto idrogel in seguito a rapido raffreddamento

La vastità degli argomenti trattati e l'atmosfera aperta e dinamica del primo simposio internazionale dedicato al legame ad alogeno dimostrano la rapida espansione ed interesse che questo settore di ricerca ha suscitato negli ultimi anni. Tuttavia, numerose sono le sfide ancora aperte ed enormi le potenzialità, che, se esplorate, porteranno allo sviluppo di farmaci e materiali sempre più efficienti. Entusiasmanti risultati di ricerca si attendono in questo campo nei prossimi due anni che ci separano dal "2nd International Symposium on Halogen Bonding (ISXB-2)" che si terrà a Göteborg, Svezia, dal 6 al 10 giugno 2016.