



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica
Università di Milano
silvia.cauteruccio@unimi.it
monica.civera@unimi.it

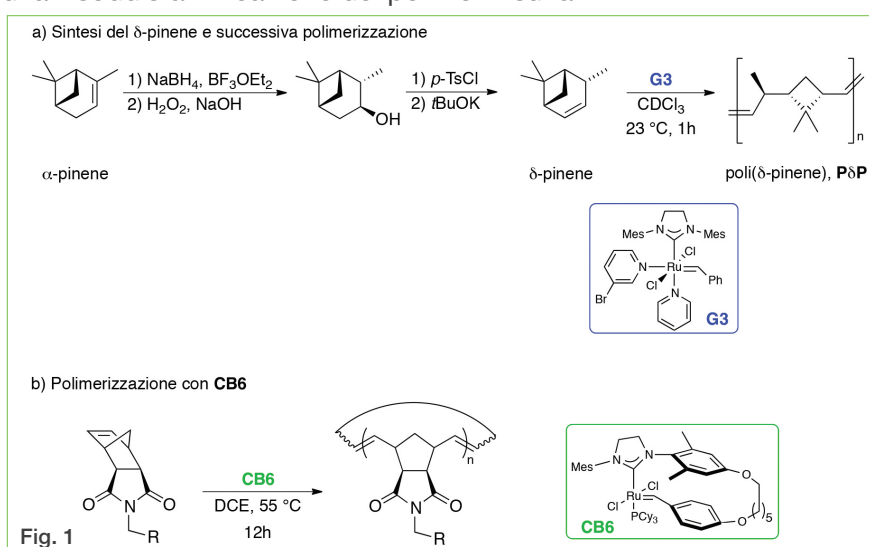
Polimerizzazione via metatesi: una ricerca in continua evoluzione

La polimerizzazione di olefine mediante metatesi rappresenta una tra le applicazioni più brillanti delle reazioni di metatesi e permette di ottenere polimeri attraverso due diversi processi di polimerizzazione: i) la policondensazione di metatesi di dieni aciclici (*acyclic diene metathesis*, ADMET); ii) la polimerizzazione di olefine cicliche per apertura di anello (*ring-opening metathesis polymerization*, ROMP). Quest'ultimo processo, che utilizza olefine cicliche caratterizzate da una tensione d'anello, prevede l'apertura dell'anello con formazione di una molecola aciclica contenente doppi legami terminali in grado poi di dare la polimerizzazione della catena. Nonostante i numerosi processi industriali ad oggi ottimizzati che si basano sulla ROMP di substrati olefinici ciclici, questo campo di ricerca sta suscitando ancora notevole interesse anche a livello accademico, come testimoniato dalla letteratura di questi ultimi mesi. Ad esempio, è stata messa a punto una ROMP del δ -pinene [J.G. Kennemur, *ACS Macro Lett.*, 2021, **10**, 760], che rappresenta una specie monomerica facilmente ottenibile dall' α -pinene attraverso una sintesi a tre passaggi a basso costo, scalabile e che non prevede l'impiego di catalizzatori metallici (Fig. 1a). L'ingombro sterico del doppio legame trisostituito dell' α -pinene non permette infatti di ottenere risultati soddisfa-

ring-expansion metathesis polymerization (REMP) rappresenta una procedura altrettanto vantaggiosa e promettente per la sintesi di polimeri ciclici, sebbene ad oggi ci siano ancora delle limitazioni legate allo scarso controllo del peso molecolare, bassa conversione di polimerizzazione e limitata stabilità dell'iniziatore. Il gruppo di M.R. Golder ha dimostrato l'efficacia di un nuovo complesso ciclico a base di rutenio (**CB6**, Fig. 1b), nel promuovere la sintesi di polinorborneni ciclici funzionalizzati con elevato controllo del peso molecolare e della cinetica di reazione [M.R. Golder, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 7314]. La cinetica di questi processi può essere migliorata sensibilmente tramite opportune modifiche dei leganti di **CB6**, che diventa così una piattaforma modulabile per la sintesi di macromolecole cicliche mediante REMP.

Concludo segnalando uno studio di diversi complessi a base di rutenio per la polimerizzazione di miscele di diclopentadiene e norborneni attraverso la *Frontal Ring-Opening Metathesis Polymerization* (FROMP), che è una tecnica particolarmente utile per la preparazione di materiali termoindurenti [J.S. Moore, *Macromolecules*, 2021, **54**, 5117]. L'aspetto interessante di questo studio risiede ancora una volta nel fatto che per piccole variazioni strutturali del complesso metallico si osservano notevoli variazioni della microstruttura e delle proprietà meccaniche dei polimeri risultanti.

centi in processi ROMP, mentre il monomero di δ -pinene ottenuto in questo studio può essere facilmente ed efficientemente sottoposto a polimerizzazione utilizzando il catalizzatore di Grubbs di terza generazione (**G3**, Fig. 1a). La poliolfina **P δ P** così ottenuta presenta una microstruttura chirale avente anelli *gem*-dimetilciclobutanici, che risulta termicamente stabile ($T_g = 104\text{ }^\circ\text{C}$ e $T_d = 330\text{ }^\circ\text{C}$) e altamente regioregolare (testa-coda, >95%), con un elevato contenuto di doppi legami *trans* (>98%). Accanto alla ROMP, il processo di





Fragment-based screening basato su simulazioni di dinamica molecolare

Le tecniche di *fragment-based drug discovery* (FBDD) sono applicate in molte *pipeline* di aziende farmaceutiche per la scoperta di farmaci. In un processo di *High-Throughput* (HT) *screening*, una volta identificati dei frammenti capaci di legarsi ad un target, si procede con dei cicli di ottimizzazione volti a trasformare il frammento in un composto. I vantaggi di un approccio FB sono riconducibili a tre aspetti principali: l'efficacia nell'esplorare lo spazio chimico, la velocità nell'identificare degli *hits* e la scoperta di composti con valori elevati di *ligand efficiency* (ovvero dell'affinità *in vitro* del ligando 'normalizzata' rispetto al suo peso molecolare).

Tecniche sperimentali come la spettroscopia NMR o la cristallografia, spesso integrate con tecniche computazionali come il *docking*, sono largamente applicate nel campo del FBDD perché forniscono informazioni strutturali su come i frammenti si leghino al sito attivo. In questo lavoro [F. Ferrari, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2021, DOI: [10.1080/14756366.2020.1838499](https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1838499)] gli autori propongono un nuovo approccio computazionale chiamato *High-Throughput Supervised Molecular Dynamics* (HT-SuMD) basato su simulazioni di dinamica molecolare SuMD (Fig. 2). Rispetto alle MD classiche, SuMD applica un *bias* che accelera il campionamento e consente l'esplorazione del percorso di riconoscimento del ligando-re-

ettore in un lasso di tempo ridotto [D. Sabbadin, *Methods Mol. Biol.*, 2018, DOI: [10.1007/978-1-4939-8630-9_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8630-9_17)]. L'algoritmo esplora il percorso del frammento dallo stato non legato allo stato legato, facendo brevi simulazioni MD classiche e monitorando la distanza proteina-ligando nel tempo. Se il ligando si allonta-

na dalla tasca, ovvero la distanza tra il baricentro del ligando e del sito attivo (D_{cm}) aumenta, la simulazione riparte dal set di coordinate precedenti; altrimenti prosegue. Il frammento esplora dinamicamente il sito di legame e questo aspetto è particolarmente rilevante per ligandi deboli come i frammenti, più inclini a fluttuare nel sito di legame mostrando molteplici *binding modes*.

Questa tecnica è stata applicata con successo alla proteina antiapoptotica Bcl-XL facendo uno *screening* di una libreria di 100 frammenti. Per questa proteina, il cui sito attivo cambia conformazione adattandosi alla molecola legata, una tecnica come il *docking* avrebbe troppe limitazioni legate alla rigidità conformazionale a cui è sottoposta la proteina. Applicando invece HT-SuMD gli autori hanno identificato dei frammenti con un'accuratezza del 94% rispetto ai dati sperimentali ottenuti da uno *screening* NMR della stessa libreria.

La procedura HT-SuMD seleziona i frammenti analizzando le traiettorie delle simulazioni attraverso una *cluster analysis* delle pose dei frammenti nella tasca e identificando i frammenti sulla base di un *consensus* dei seguenti descrittori molecolari: l'energia MM-GBSA_{cluster} del cluster, la sua dimensione, lo score idrofobico e la presenza di legami ad idrogeno stabili con la proteina.

Con questo approccio è possibile fare lo *screening* virtuale di centinaia di frammenti in poche settimane, anche utilizzando un piccolo cluster GPU.

