



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica

Università di Milano

silvia.cauteruccio@unimi.it

monica.civera@unimi.it

Applicazioni della meccanochimica in sintesi organica

Questa rubrica prosegue il viaggio nel mondo affascinante della meccanochimica, esplorando gli studi più recenti dedicati soprattutto all'attivazione dei materiali polimerici e alla sintesi di molecole di chimica fine. Si tratta di un campo in continua evoluzione, dove la produzione scientifica è così ricca e dinamica che merita di essere raccontata e compresa, soprattutto per le sue potenziali ricadute nel campo della chimica sostenibile, dove l'innovazione non è solo desiderabile, ma necessaria. L'approccio meccanochimico è infatti capace di offrire soluzioni concrete ai limiti della chimica tradizionale "in soluzione", soprattutto in relazione alla riduzione del consumo di solventi, all'efficienza energetica e all'implementazione di processi più sostenibili.

È stato, ad esempio, sviluppato un protocollo meccanochimico estremamente semplice che sfrutta l'energia meccanica generata tramite mulino a sfere per indurre la scissione omolitica delle catene polimeriche del polivinilcloruro (PVC) e generare così HCl, senza ricorrere a riscaldamento esterno, agenti attivanti o solventi organici [H. Ito *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2026, **148**, 1953]. Calcoli quantomeccanici indicano che il percorso meccanochimico, basato sulla formazione di meccanoradicali, presenta energie di attivazione significativamente più basse (64-79 kJ/mol) rispetto a quelle del tradizionale percorso termico (163 kJ/mol). Ciò permette di operare in condizioni molto più blande, garantendo al tempo stesso un controllo preciso sulla quantità di HCl prodotta. Quest'ultima può infatti essere modulata regolando l'intensità della sollecitazione meccanica esercitata dal mulino a sfere. Il valore aggiunto di questo protocollo risiede nel fatto che può essere utilizzato per promuovere reazioni di sostituzione nucleofila (S_N1) di alcoli alilici e benzilici con vari nucleofili in assenza di solvente (Fig. 1a). In questo contesto, il PVC funge da reagente solido in grado di rilasciare tramite processo meccanochimico acido di Brønsted, attivando così l'alcol verso la reazione. È rilevante osservare che queste reazioni procedono in modo efficiente anche quando si utilizzano rifiuti plastici a base di PVC, dimostrando ancora una volta il potenziale della meccanochimica nel trasformare materiali

plastici comuni, poco reattivi ed abbondanti in veri e propri reagenti chimici per la sintesi di molecole ad alto valore aggiunto, il tutto operando in condizioni blande.

Nell'ambito dei processi meccanochimici applicati alla sintesi di prodotti di chimica fine, è stato recentemente messo a punto un protocollo per la formazione di legami ammidici mediante macinazione a sfere in un reattore *Dyno[®]-Mill Research Lab*. [C.O. Kappe *et al.*, *Green Chem.*, DOI: [10.1039/d5gc04764a](https://doi.org/10.1039/d5gc04764a)]. Il legame ammidico è estremamente diffuso nelle molecole di interesse farmaceutico e agrochimico; tuttavia, la sua formazione rappresenta ancora una delle trasformazioni più difficoltose dal punto di vista ambientale. Le reazioni di ammidazione tradizionali richiedono infatti protocolli caratterizzati da un elevato consumo di solventi considerati "problematici", come DMF e NMP, oggi sempre più soggetti a restrizioni normative, oltre che da quantità più che stechiometriche di agenti condensanti, basi ed eventuali additivi. Attraverso un'ottimizzazione sistematica dei principali parametri meccanochimici, è stato possibile effettuare la reazione di ammidazione in alte rese su un'ampia gamma di substrati, utilizzando EDC·HCl come agente condensante in condizioni equimolari, senza eccessi di reagenti né basi aggiuntive (Fig. 1b). Il processo è stato ulteriormente migliorato in condizioni di macinazione assistita da piccole quantità di liquido (*liquid-assisted grinding*), usando solo quantità minime di acetato di etile come additivo ottimale grazie alla sua elevata efficacia e alla bassa tossicità. Inoltre, l'isolamento dei prodotti non richiede l'impiego di solventi organici, ma si basa esclusivamente su processi di precipitazione, filtra-

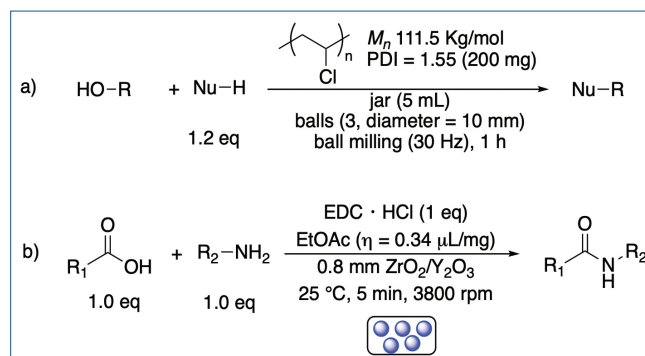


Fig. 1



zione e lavaggio con acqua, evidenziando la praticità del protocollo su scala maggiore. Un aumento di scala di venti volte ha permesso di raggiungere una produttività fino a 2,89 kg/ora, senza eccesso di reagenti, basi aggiunte e solvente in grandi quantità, riducendo sostanzialmente gli scarti.

DrugCLIP, un nuovo machine learning tool per lo screening virtuale su scala genomica

Nel 2023, il gruppo di scienziati che gestisce il database *UniProt*, la più grande banca dati di sequenze proteiche di tutti gli esseri viventi e virus, ha creato un dataset denominato *UniProt Knowledgebase* (UniProtKB) (UniProt Consortium, *Nucleic Acids Res.*, 2023, **51**, D523). In questo dataset, ogni sequenza proteica è collegata alle relative informazioni funzionali, verificate sperimentalmente o predette computazionalmente e curate manualmente. Tuttavia, delle circa 20 mila proteine umane identificate, solo una piccola parte è attualmente oggetto di ricerca terapeutica. Se da una parte strumenti basati su AI, come *AlphaFold*, possono contribuire all'avanzamento di nuove terapie superando il limite delle strutture proteiche mancanti, i tools di screening virtuale, come il *docking* molecolare o i metodi di deep learning per la predizione dell'affinità, risultano ancora troppo lenti e poco precisi per affrontare uno screening su larga scala a livello di proteoma umano.

Nel caso di DrugCLIP [Y. Jia *et al.*, *Science*, 2026, DOI: [10.1126/science.ads9530](https://doi.org/10.1126/science.ads9530)], gli autori propongono un nuovo approccio, la cui innovazione risiede nell'utilizzo di due reti neurali distinte per la codifica delle tasche proteiche e dei ligandi, addestrate con un approccio di *contrastive learning* ad imparare la probabilità di legame. A differenza dei metodi di deep learning che predicono l'affinità in modo regressivo, DrugCLIP utilizza una metrica di similarità vettoriale tra le codifiche delle rappresentazioni del ligando e della tasca proteica, imparando a massimizzare la somiglianza tra tasche e i loro ligandi (coppie proteina-ligando positive) e a minimizzarla tra tasche e molecole che si legano ad altri bersagli (coppie proteina-ligando negative).

L'algoritmo prevede una fase di *pre-training* (A-B, Fig. 2) e una di *fine-tuning* (C-D, Fig. 2). Per la parte delle proteine si utilizza il tool *ProFSA*, sviluppato

dagli stessi autori, capace di identificare e codificare automaticamente potenziali tasche proteiche. *ProFSA* consente di mitigare la scarsità di dati sui complessi proteina-ligando esistenti e di ampliare il numero di tasche, generando frammenti peptidici a partire dalla proteina stessa. Questi frammenti vengono utilizzati come pseudoligandi per identificare le regioni circostanti e classificarle come pseudotasche. Il tool *Uni-Mol*, invece, codifica i ligandi.

Dopo il *pre-training*, le codifiche di molecole e tasche proteiche passano ad una fase di *fine-tuning*, dove le coppie proteina-ligando determinate sperimentalmente (database BioLip2) sono utilizzate come dati di addestramento, includendo anche molteplici conformazioni per i ligandi.

Poiché le rappresentazioni di molecole e tasche possono essere calcolate *offline*, lo screening con DrugCLIP risulta altamente efficiente: richiede solo il calcolo di una semplice somiglianza (ad esempio, il coseno tra i vettori della codifica tasca-ligando) e la successiva classificazione basata sul valore di similarità. Il database finale, *GenomeScreen-DB*, contiene oltre 2 milioni di potenziali molecole hit per più di 20.000 tasche provenienti da 10.000 proteine umane (Fig. 2E) e costituisce una *pipeline* virtuale di *screening* a livello genomico per facilitare la scoperta futura di farmaci.

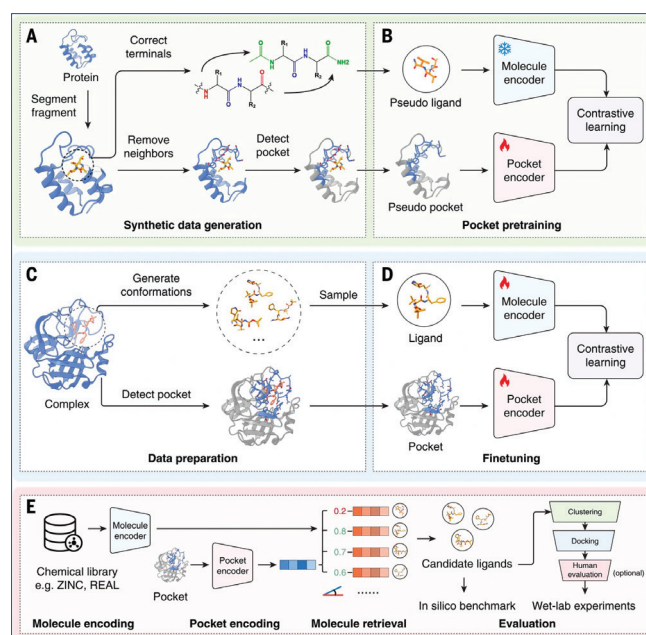


Fig. 2