



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA

TECNICHE DI DINAMICA MOLECOLARE PER LA SIMULAZIONE
DEL SELF-ASSEMBLY DI NANOSISTEMI METALLO-ORGANICI

Relatore: Prof. Mirco Zerbetto

Laureando: Francesco Tolio

(1237414)

Anno Accademico 2022/2023

*Ai miei nonni Bruna, Valentino, Gina, Zeffiro,
A mia zia Luisa*

Indice

Capitolo I: Introduzione

1.1 Sistemi metallo-organici autoassemblanti.....	1
1.1.1 Nanocapsule metallo-organiche (MONC).....	1
1.1.2 Metal-Organic Frameworks (MOF).....	1
1.1.3 <i>Self-assembly</i>	2
1.1.4 Simulazioni del <i>Self-assembly</i> di MONC e MOF.....	2
1.1.5 Simmetria Molecolare.....	3
1.2 Stato dell'arte.....	3
1.2.1 Chimica di coordinazione dei metalli.....	3
1.2.2 <i>Self-assembly</i> delle nanocapsule	4
1.2.3 Chimica Computazionale e self-assembly di MONC e MOF.....	6

Capitolo II: Simulazioni in Dinamica Molecolare

2.1 Metodi	7
2.1.1 Campo di Forze.....	7
2.1.2 Sistemi atomistici	8
2.1.3 <i>Coarse-graining</i>	8
2.2 Parametrizzazione del campo di forze.....	9
2.2.1 Campi di forze per la simulazione dei leganti.....	9
2.2.2 Campi di forza per la simulazione degli ioni metallici.....	10

Capitolo III: Simulazioni dello stato dell'arte di nanocapsule

3.1 Nanocapsule $Pd_{12}^{(II)}L_{24}$ e $Cd_{12}^{(II)}L_{24}$	11
3.2 Complessi M_nL_m , nano-sfere di Pd(II).....	13
3.3 MOF di Zn	15
3.4 MOF di Ru.....	16

Capitolo IV: Conclusioni.....

19

Bibliografia.....	21
-------------------	----

Capitolo I

Introduzione

L'obiettivo di questa tesi è proporre al lettore una ricerca in merito al fenomeno del self-assembly di nanosistemi metallo-organici con lo specifico intento di indagare, nell'ottica di uno studio computazionale, quali relazioni intercorrono tra le geometrie di coordinazione dei metalli e le possibili geometrie delle strutture auto-assemblate.

1.1 Sistemi Metallo-organici Autoassemblanti

1.1.1 Nanocapsule Metallo-organiche (MONC)

Le nanocapsule metallo-organiche (MONC, *metal-organic nanocapsules*), sono dei composti di coordinazione, che recentemente hanno suscitato particolare interesse vista la loro capacità di ingabbiare determinate molecole/atomi, nella fattispecie inquinanti come perfluoroalcani o complessi di varia natura quali il tetrafluoruro di Boro o l'esafluoruro di Antimonio [3]. L'applicazione delle MONC potrebbe in futuro risultare di rilevante interesse in ambito medico-sanitario, nella fattispecie nella progettazione di farmaci antitumorali [5]. D'altro canto, le MONC potrebbero rappresentare una nuova metodologia per il trattamento degli inquinanti. La principale caratteristica, che giustifica il crescente interesse attorno al tema, è la loro capacità di formare delle cavità tridimensionali al cui interno si possano inserire molecole o agglomerati di dimensione nanometrica.

La loro morfologia strutturale è varia e dipende sostanzialmente dal/dai metallo/i e dai leganti utilizzati. Si possono trovare nanocapsule di geometria piramidale, cubica, sferica, etc...[1] per citare alcune tra le geometrie più semplici o ancora possono assumere geometrie più complesse. La conformazione che assume la nanocapsula dipende dalla funzione a cui essa è deputata (vengono progettate al fine di rispondere alle esigenze del composto che si desidera ingabbiare [2]. Com'è possibile evincere dalle Figura 1 e 2 le cavità interne sono funzionali ed estremamente specifiche [1-3].

1.1.2 Metal-Organic Frameworks (MOF)

I MOF (*metal-organic frameworks*), noti anche come reticoli metallo-organici, sono una classe di materiali porosi estremamente interessanti e versatili, la loro principale caratteristica è che formano strutture cristalline porose con una vasta gamma di configurazioni tridimensionali [10,11].

Grazie a questa struttura porosa, i MOF hanno una grande area superficiale interna, che può variare da centinaia a migliaia di metri quadrati per grammo di materiale. L'ampia gamma di leganti organici e atomi metallici disponibili consente di ottenere una vasta varietà di MOF con proprietà uniche. I MOF possono essere progettati e sintetizzati per avere diverse

dimensioni dei pori, forme della struttura, proprietà chimiche e fisiche. Questa versatilità li rende estremamente adatti per una vasta gamma di applicazioni. Classici esempi di MOF sono gli Zeoliti, degli importantissimi catalizzatori industriali [36].

Una delle applicazioni principali dei MOF è nell'assorbimento e nel rilascio di gas. Grazie alla loro struttura porosa, i MOF possono adsorbire e immagazzinare grandi quantità di gas, come l'idrogeno, il metano o il diossido di carbonio. Questa caratteristica li rende promettenti per l'uso come serbatoi di stoccaggio per veicoli alimentati a idrogeno o per la cattura e il sequestro delle emissioni di CO₂ [6]. I MOF hanno anche mostrato promesse nella consegna di farmaci. La loro struttura porosa può essere utilizzata per incapsulare i farmaci all'interno dei pori, consentendo un rilascio controllato nel corpo umano. Questo approccio può migliorare l'efficacia dei farmaci, ridurre gli effetti collaterali indesiderati e consentire una terapia mirata.

1.1.3 Self-assembly

Lo studio del *self-assembly* è uno tra i più prominenti metodi candidati per la progettazione di materiali dalle alte prestazioni. Tale studio consiste nello sfruttare il riarrangiamento di estese molecole organiche/metallo-organiche per favorire taluni processi altrimenti difficilmente riproducibili/applicabili a sistemi di vario interesse [4-6]. Lo studio sperimentale delle molecole coinvolte e le caratteristiche che esse devono assumere/assumono potrebbe tuttavia risultare piuttosto complesso e potrebbe richiedere grandi spese in termini economici e di tempo. Pertanto, per garantire un corretto *scale-up*, gli studi teorici e le simulazioni computazionali risultano di fondamentale importanza nello studio della formazione e dell'evoluzione delle geometrie dei sistemi auto-assemblati [7,8].

Il *self-assembly* di molecole biologiche è alla base della formazione di complesse strutture biologiche [6,7]. Numerose proteine e peptidi, sono state classificate come emergenti candidati in qualità di *nanobiomaterials* (materiali con delle prestazioni biologiche notevoli), grazie alla loro capacità di auto-aggregarsi in nanostrutture come nanotubi, nano-veicoli, etc...

Un altro ambito in cui il *self-assembly* è ampiamente studiato è la chimica dei sistemi colloidali. In questo caso al fine di ottenere informazioni sulle caratteristiche chimiche e chimico-fisiche dei colloidali [8].

1.1.4 Simulazione del Self-Assembly di MONC e MOF

Le simulazioni di dinamica molecolare rappresentano un importante approccio nello studio dell'autoassemblaggio di nanocapsule metallo-organiche [4]. In particolare, simulazioni *coarse-grained* risultano efficienti.

Un buon punto di partenza è approcciarsi alla modellazione del legante: si trascurano le possibili vibrazioni dei legami, assumendo che la lunghezza del legame instaurato con il metallo sia quella di equilibrio (quindi sia costante). Inoltre, si può supporre che le interazioni metallo-legante siano puramente elettrostatiche, ipotizzando che esso sia il contributo energetico più significativo a cui i complessi sono soggetti.

Si passa poi alla modellazione delle interazioni di coordinazione tra metallo e legante. Le possibilità sono molte, ad esempio si potrebbe ricorrere ad un modello in cui si considerano le interazioni covalenti tra catione metallico e leganti, mantenendo la geometria più opportuna per il complesso di coordinazione che si formerà. Ad esempio, nel caso di un complesso di Pd^(II), si considererà la geometria quadrato planare o tetraedrica, in cui cioè l'atomo metallico coordinerà quattro leganti

attorno a sé); in alternativa si può fare ricorso ad un modello in cui si considerano puramente le interazioni elettrostatiche tra leganti e atomo centrale (Crystal Field Theory [8]), eventualmente si potrebbe procedere con un terzo approccio ricorrendo ai campi di forze di reattivi (ReaxFF). Le varie metodologie verranno illustrate più specificamente nel capitolo seguente.

1.1.5 Simmetria molecolare

In quei sistemi che presentano un certo grado di simmetria risultati fisici significativi possono talvolta essere dedotti semplicemente da uno studio delle proprietà di simmetria del sistema in esame. Lo studio delle proprietà dell'insieme completo di tali operazioni costituisce un'applicazione della Teoria dei Gruppi, modello matematico ampiamente utilizzato nello studio della Chimica.

La Teoria dei Gruppi rappresenta una metodologia estremamente efficace per capire il comportamento chimico-fisico dei complessi metallici/metallo-organici tra cui quindi anche quello delle MONC/dei MOF.

La simmetria degli ioni metallici rappresenta un cardine nella descrizione dei nanosistemi. Le geometrie che assumono i diversi complessi sono molto importanti in quanto la trattazione matematica del loro comportamento risulta semplice se ricondotta a specifiche simmetrie. Si prendono a titolo d'esempio i complessi dei metalli di transizione: i metalli della serie di transizione formano un elevato numero di complessi e un largo numero di nanocapsule metallo-organiche che presentano uno o più ioni metallici appartenenti alla serie di transizione. La geometria che può assumere un generico composto M_xL_y (con M centro metallico e L legante) dipende tanto dalla natura del legante quanto dalla configurazione elettronica che del metallo (quindi dipende dallo stato di ossidazione dello stesso).[9] Si riscontrano in letteratura esempi di tale varietà geometriche che i nanosistemi possono assumere, tra queste ci sono nanosfere, nanocubi, etc... [31-37]

1.2 Stato dell'arte

1.2.1 Chimica di coordinazione dei metalli

Per la descrizione dei composti metallici di coordinazione risultano di importanza fondamentale due modelli: *the Crystal Field Theory* (CF) introdotta da Bethe e Van Vleck e la *Molecular Orbitals Theory* (MO). Tra i due il metodo più completo è la teoria MO, risulta tuttavia di notevole importanza anche la teoria del CF [9].

Di fondamentale importanza è la comprensione della geometria che assume il metallo in presenza di un campo di leganti. Infatti, conoscendo la geometria che assume il complesso dello ione metallico è possibile stabilire quanto valga la differenza di energia tra gli orbitali di legame dello stesso e quindi è possibile capire come interagiscano i leganti e gli effetti che essi adducono al loro intorno. In particolare, la teoria del CF, che considera le pure interazioni elettrostatiche tra lo ione metallico e i leganti risulterà di particolare interesse in certi processi di modellazione delle MONC perché la formazione dei legami di coordinazione e il successivo self-assembly del complesso si considerano come interazioni di fondamentale interesse le pure interazioni elettrostatiche [9].

1.2.2 Self-Assembly delle nanocapsule

Come si può evincere dalle Figure 1, 2 e 3; le MONC e MOF sono sintetizzate partendo da substrati organici che presentano uno o più siti donatori in presenza di ioni metallici che coordinano i leganti organici in nanostrutture. Il self-assembly avviene contemporaneamente all'ingabbiamento.

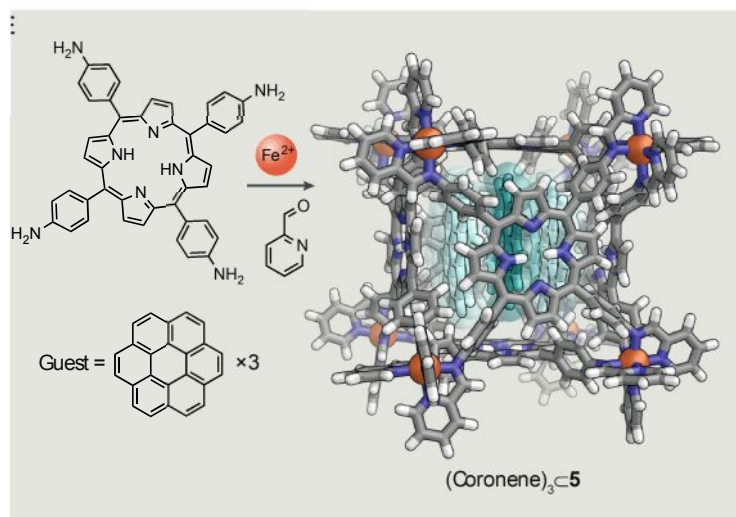


Figura 1: ingabbiamento di tre molecole di coronene ad opera di una MONC di $\text{Fe}^{(II)}$;

[Strategies for binding multiple guests in metal-organic cages; F.J. Rizzuto, L.K.S. von Krbeke, J.R. Nitschke; www.nature.com/natrevchem; dep. of Chem. University of Cambridge; 2019]

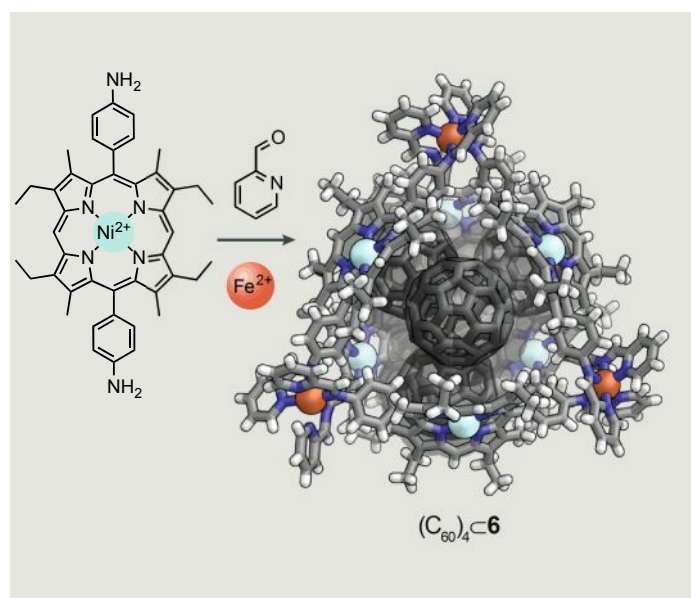


Figura 2: ingabbiamento di quattro molecole di fullerene ad opera di una MONC di $\text{Ni}^{(II)}$;

[Strategies for binding multiple guests in metal-organic cages; F.J. Rizzuto, L.K.S. von Krbeke, J.R. Nitschke; www.nature.com/natrevchem; dep. of Chem. University of Cambridge; 2019]

Come si evince dalla Figura 3 possono anche instaurarsi delle reazioni di scambio di *guests* in cui per l'appunto si registra lo scambio di due diversi complessi inorganici, nel caso riportato si tratta di

BF_4^- e SbF_6^- . Si noti, sempre in Figura 3, che la geometria della nano-gabbia riarrangia in funzione del composto che ingabbia.

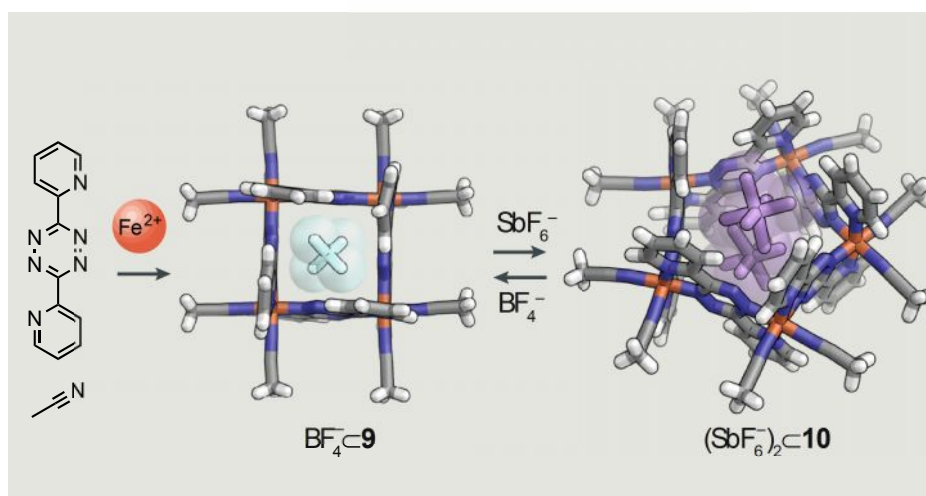


Figura 3: reazione di scambio nell'ingabbiamento di diversi complessi inorganici ad opera di MONC di $\text{Fe}^{(II)}$;

[Strategies for binding multiple guests in metal-organic cages; F.J. Rizzuto, L.K.S. von Krbeek, J.R. Nitschke; www.nature.com/natrevchem; dep. of Chem. University of Cambridge; 2019]

Un ulteriore esempio è rappresentato da complessi con stechiometria $\text{M}_{12}\text{L}_{24}$ in cui 12 ioni di un metallo coordinano 24 molecole di legante. Tale formula combacia con strutture come $\text{Pd}_{12}^{(II)}\text{L}_{24}$ (a) che forma una cavità tridimensionale, oppure $\text{Cd}_{12}^{(II)}\text{L}_{24}$ (b) che invece forma delle strutture bidimensionali, come si evince dalla Figura 4 [8].

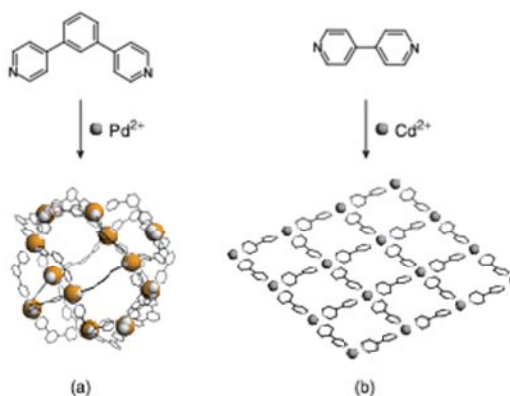


Figura 1: self-assembly di MOF " $\text{M}_{12}\text{L}_{24}$ ";

[“Self-assembling systems, Theory and simulation”; L.T. Yang, Wiley; 2017, pg.1-19.]

Questo genere di nanocapsule riesce ad ingabbiare/bloccare particolari composti organici come i perfluoroalcani o altri composti simili.

1.2.3 Chimica Computazionale e self-assembly di MONC e MOF

Gli studi di dinamica molecolare dei processi di self-assembly in strutture metallo-organiche come MONC e MOF, sono relativamente impegnativi. Nello studio attuale, si concentra l'indagine sulle prestazioni di alcuni modelli esistenti e si testano nuovi modelli per aiutare a esplorare il self-assembly di tali composti. Come evidenziano D. Biswal e P.G. Kusalik [11], è necessario scegliere il modello più accurato per la simulazione sulla base delle caratteristiche dei nanosistemi che sono oggetto di studio.

Altresì, per esplorare eventi su scala temporale più lunga durante il self-assembly di MONC e MOF si può procedere tramite simulazioni esplicite di solventi [34-36]. In questo caso è necessario identificare una combinazione adeguata di componenti del modello semplificato che rappresentino ioni metallici, ligandi organici e molecole di solvente.

Capitolo II

Simulazioni di dinamica Molecolare

2.1 Metodi

In questo capitolo verranno esposti e discussi alcuni tra i metodi computazionali più utilizzati nel trattamento di complessi metallo-organici. Un possibile punto di partenza è definire una funzione di Potenziale. La funzione di potenziale usata in dinamica molecolare (MD) è chiamata *campo di forze*. Generalmente una funzione di potenziale per essere applicabile necessita di essere parametrizzata, al fine di far aderire il modello allo studio ed ottenere una descrizione sperabilmente coerente e non eccessivamente onerosa.

2.1.1 Campo di Forze

I campi di forze in chimica computazionale sono utilizzati per descrivere l'interazione tra gli atomi e le molecole in un sistema chimico. Il campo di forze viene introdotto per descrivere la dinamica classica nucleare, in sostituzione della superficie di energia elettronica (nell'approssimazione di Born-Oppenheimer) che non è calcolabile per sistemi di migliaia, o più, atomi.

Il campo di forze comunemente impiegato in simulazioni di dinamica molecolare è descritto dalla seguente forma parametrica per l'energia potenziale internucleare come segue:

$$V = \sum_{legame} E_{stiramento} + \sum_{angoli} E_{curvatura} + \sum_{diedri} E_{torsionale} + \sum_{coppie} E_{non\ legame} \quad (1)$$

In cui sono contenuti tutti i termini di energia associati al sistema che si considera [13].

Ci sono diversi tipi di contributi che appaiono nei campi di forze, ognuno dei quali ha le sue specifiche caratteristiche. Alcuni dei campi di forze più comuni includono: (i) il *Contributo elettrostatico*: che descrive l'interazione elettrostatica tra gli atomi. (ii) Il *contributo di van der Waals*: che descrive l'interazione tra molecole non polari. (iii) Il *Contributo di Born-Mayer*: che descrive l'interazione tra due atomi o molecole, in funzione della loro distanza e delle loro cariche parziali.

Il contributo dispersivo del Campo di forze viene modellizzato attraverso il *potenziale di Leonard-Jones*, che descrive l'interazione tra due atomi o molecole in dipendenza dalla loro mutua distanza e polarizzabilità.

Il potenziale di LJ viene definito come:

$$V^{LJ}(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (2)$$

con ε, σ parametri opportuni per tale funzione di potenziale, mentre r è la distanza tra i centri atomici considerati.

Si noti che la funzione soprariportata tiene conto di due contributi, il primo termine descrive le interazioni repulsive, il secondo termine descrive le interazioni attrattive del sistema considerato.

Tra i campi di forze più comunemente utilizzati per lo studio del self-assembly di MONC/MOF c'è il campo *AMBER* (*Assisted Model Building with Energy Refinement*), sviluppato specificamente per lo studio di biomolecole ma che può anche essere esteso a sistemi metallorganici/inorganici come le nanocapsule metallorganiche [14,15].

Per descrivere poi l'interazione tra metallo/metalli e leganti organici, si possono utilizzare campi di forza specifici, come ad esempio il campo di forza *Dreiding* il quale tiene conto delle proprietà chimiche dei leganti organici.

Per descrivere l'interazione tra la nanocapsula e l'ambiente circostante, come ad esempio il solvente, si possono utilizzare campi di forze che tengono conto dell'effetto solvente, come ad esempio il campo di forza TIP3P per l'acqua [16,17].

In alternativa, un altro buon campo di forze per la descrizione delle nanocapsule metallo-organiche tenendo conto dell'interazione del solvente è CHARMM66 utilizzato ad esempio per la descrizione della simulazione del comportamento dei lipidi in soluzioni acquose.

2.1.2 Sistemi atomistici

Per la descrizione della dinamica molecolare di sistemi atomistici in cui si considerano le sole dinamiche dei nuclei [13-16], la generica espressione del potenziale che si instaura tra più nuclei segue è rappresentata dall'equazione 2.

Una volta definita l'espressione della funzione di potenziale, per studiare l'effettiva dinamica delle traiettorie del sistema, è necessario impostare e risolvere le equazioni di Newton per il sistema. In generale si avrà un sistema di N equazioni differenziali:

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = -\frac{1}{m_i} \frac{\partial V(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{r}_i} \\ \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{v}_i \end{cases} \quad (3)$$

La soluzione di tale sistema non è analitica e richiede implementazioni efficienti su calcolatori al fine di poter determinare le traiettorie.

2.1.3 Coarse-graining

Un altro genere di approccio per lo studio del self-assembly, nello specifico di nanocapsule metallorganiche, è riconducibile a metodi di tipo *coarse-grained*, nei quali cioè si semplifica la descrizione del sistema riducendo il numero di particelle in esame e raggruppando gli atomi in punti materiali, chiamati beads.

In questo caso, possono essere utilizzati campi di forze specifici per sistemi *coarse-grained*, come ad esempio il campo di forza MARTINI [18].

In generale, la scelta del campo di forze dipende dalle proprietà specifiche del sistema studiato e dalla scala di interesse della simulazione, e la sua validità deve essere testata confrontando i risultati con dati sperimentali e/o simulazioni di riferimento.

I modelli *coarse-grained* (CG) forniscono una efficiente metodologia computazionale che consente di studiare rapidamente i processi di *self-assembly* su larga scala dei tempi. Recentemente [18-20], è stato introdotto un nuovo metodo *Multiscale Coarse-Graining* (MS-CG) per determinare le effettive interazioni tra i siti CG utilizzando informazioni provenienti da simulazioni di modelli atomicamente dettagliati. Questo genere di approccio permette di studiare processi di self-assembly su scale temporali più grandi.

2.2 Parametrizzazione del campo di forze

Come si diceva poc'anzi, esistono vari tipi di campi di forze sviluppati ed implementati per sopperire svariati casi di studio. Nel caso in esame, la simulazione deve essere incentrata fondamentalmente su due aspetti: il primo è la simulazione dei leganti, il secondo la simulazione dei centri metallici. In assoluta generalità il campo di forze dovrebbe essere adattato alla molecola; pertanto, risulta necessario separare la parte organica dalla parte inorganica giacché le due componenti necessitano di simulazioni differenti. Procedere alternativamente mentendo una certa affidabilità nei risultati non è concretamente possibile, limitatamente ai mezzi che la comunità scientifica ha sviluppato sino a questo momento.

È possibile determinare in due differenti modi i parametri per il campo di forza: la metodologia più elegante è tarare questi parametri con i risultati di calcoli quantistici *ab-initio* su piccoli aggregati molecolari [18]. Tuttavia, viste le molteplici approssimazioni che devono essere applicate, i campi di forze ottenuti in tal modo, molto spesso, non danno risultati soddisfacenti.

La seconda strada che può essere seguita consiste nel tarare i parametri del campo di forza con dati sperimentali; e.g. strutture cristallografiche, dati spettroscopici, proprietà termodinamiche di liquidi.

Così facendo è possibile arrivare ad una maggiore riproducibilità delle proprietà macroscopiche di massa di liquidi, in quanto i parametri sperimentali tengono conto implicitamente dell'effetto del campo medio delle molecole del solvente.

2.2.1 Campi di forze per la simulazione dei leganti

I campi di forze sono costituiti da librerie di parametri ottimizzati. Alcune tra le librerie di parametri più usate oggidi per la simulazione dei leganti vengono molto spesso utilizzati in biochimica e bioinformatica. di seguito sono esposti due tra i più famosi ed efficaci:

GROMOS: viene genericamente sfruttato per lo studio dei sistemi biomolecolari. Incorpora in sé anche un proprio campo di forze che descrive macromolecole biologiche come proteine, nucleotidi, zuccheri etc... Può inoltre essere applicato a sistemi chimici e fisici come vetri, cristalli liquidi, polimeri, cristalli e soluzioni di biomolecole [22-23].

OPLS: acronimo di *Optimized Potential for Liquid Simulations* è una libreria contenente parametri indicati per la descrizione di svariati composti organici, ad esempio idrocarburi estesi [24].

CGenFF: acronimo di *CHARMM General Force Field*, è un'estesa libreria applicabile a una vasta gamma di composti chimici, inclusi composti organici, inorganici e biologici. Utilizza una combinazione di metodi basati sul campo di forza e su parametri empirici per descrivere le interazioni intermolecolari [25].

CGenFF viene spesso utilizzato insieme al programma di modellazione molecolare CHARMM per simulare sistemi molecolari complessi. È stato utilizzato per studiare una vasta gamma di sistemi biologici e chimici, compresi peptidi, proteine, acidi nucleici, carboidrati e piccole molecole organiche con funzioni di leganti.

2.2.2 Campi di forze per la simulazione degli ioni metallici

Il problema della simulazione dei leganti è che i termini di non legame presenti nell'eq. 2 sottostanno alla simmetria sferica. Tuttavia gli ioni metalli hanno geometrie definite all'interno del complesso. Se si è interessati al self-assembly dei cationi metallici, significa essere interessati ad interazioni direzionali (che in un campo di forze canonico sono rappresentate solo da interazioni covalenti di legame), mentre tutte le interazioni non covalenti sono a simmetria sferica e pertanto non direzionale.

Un campo di forze largamente usato per lo studio di complessi processi chimici è ReaxFF (*Reactive Force Field*) [26,27]. Esso è un potente metodo di simulazione che combina elementi di dinamica molecolare classica a elementi della teoria del funzionale della densità (DFT). ReaxFF è in grado di modellare in modo accurato i processi di reazione e di ricombinazione degli ioni metallici, consentendo lo studio del loro comportamento e delle loro proprietà nel dettaglio. Per quanto riguarda il self-assembly di MONC/MOF, il ReaxFF può essere impiegato per simulare l'auto-assemblaggio di nanocapsule metallo-organiche altresì consente di studiare i processi di auto-assemblaggio di tali strutture, comprendendo la simulazione della formazione dei legami metallo-legante, le interazioni tra le diverse unità e le dinamiche di aggregazione.

La combinazione della flessibilità del ReaxFF e della sua capacità di descrivere reazioni chimiche complesse consente di studiare in dettaglio i fenomeni di self-assembly di MONC e di ottenere informazioni preziose sulle proprietà strutturali e termodinamiche delle nanocapsule formate.

In alternativa è possibile ricorrere a modelli alternativi, come ad esempio un modello *cationic dummy atoms* (CaDA) quelli usati per lo più per lo studio di catalisi organometalliche in biologia [29]. In questo genere di approccio è possibile includere la geometria di coordinazione nella simulazione implementando opportunamente i metalli coinvolti.

Capitolo III

Stato dell'Arte nella simulazione di MONC e MOF

Lo scopo di questa tesi è proporre un'analisi nell'ottica computazionale dello stato dell'arte di Nanocapsule metallorganiche con proprietà peculiari (nella fattispecie MONC e MOF). Come si è introdotto nei precedenti capitoli, i metodi per la simulazione necessitano di uno studio approfondito e di una scelta di parametri ottimale e, sempre da quanto si è evinto in precedenza, la separazione del/dei centro/centri metallico/metallici nella simulazione è un ottimo modo per trattare questo genere di operazioni.

In questo capitolo verranno esposti recenti studi in merito allo stato dell'arte in simulazioni di MONC e MOF.

3.1 Nanocapsule $Pd_{12}^{(II)}L_{24}$ e $Cd_{12}^{(II)}L_{24}$

Un primo esempio di simulazione di nanocapsule metallo-organiche si rifà ad una particolare classe di complessi di $Pd^{(II)}$ già citati precedentemente: $Pd_{12}^{(II)}L_{24}$.

M. Yonega, S. Tsuzuki, M. Aoyagi, in uno studio del 2015; e L.T. Yang in uno studio del 2017, trattano nello specifico tali nanocapsule ipotizzando che L sia 4,4' - benzene - 1,3 - dildipiridina oppure sia 4,4' - bipyridina. Le simulazioni ad opera degli autori sono state condotte in DMSO [30-31].

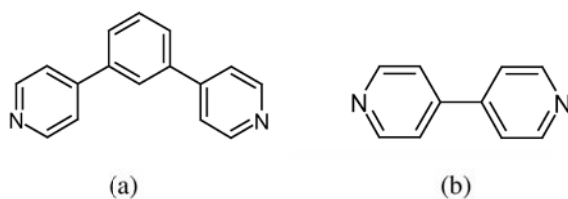


Figura 2: (a) 4,4' - benzene - 1,3 - dildipiridina ; (b) 4,4' - bipyridina

Ai fini della simulazione è stato implementato il modello CaDA al fine di simulare la formazione e dissociazione di interazioni centro metallico-legante. Inoltre, è stato sfruttato un approccio *coarse-grained* così da accelerare il processo di *self-assembly*. In questo studio la scala dei tempi di simulazione è dell'ordine dei nanosecondi. Per quanto riguarda invece le dimensioni del sistema, si sono simulati 48 ioni $Pd^{(II)}$ e 96 leganti.

$\text{Pd}^{(\text{II})}$ ha configurazione elettronica $4d^8$; predilige pertanto una coordinazione di tipo quadrato planare (QP). È interessante notare che in DMSO i suddetti composti tendono a creare spontaneamente strutture più o meno aggregate sviluppate a seconda dei tempi di simulazione e a seconda delle approssimazioni appurate. In linea teorica la geometria della nanocapsula di $\text{Pd}^{(\text{II})}$, dovrebbe essere sferica. I risultati sperimentali evidenziano tuttavia che non sempre ciò è rispettato (la geometria della nanocapsula risulta essere sferica solo a 500 ns).

Dallo studio, infatti, risulta evidente che anche nel processo di *self-assembly* la primaria tendenza di $\text{Pd}^{(\text{II})}$ è quella di coordinare i leganti secondo geometrie QP. Ciò che risulta interessante, tuttavia, è che in alcuni casi si registrano delle irregolarità.

Effettivamente il centro metallico di $\text{Pd}^{(\text{II})}$ in alcune sezioni della nanocapsula coordina meno molecole di legante (nella fattispecie, tre) oppure, alternativamente, riesce a coordinarne più di quattro. In Tabella 1 si riporta il numero di coordinazione medio osservato lungo la traiettoria.

Tempo (ns)	Numeri di coordinazione
100	1-3
200	2-5
300	4-5
400	4-6
500	4-5
600	4-5
700	4-5
800	4-5
900	4-5
1000	4-6

Tabella 1: tempi di simulazione e geometrie riscontrate in complessi $\text{Pd}_{12}^{(\text{II})}\text{L}_{24}$ in DMSO.

Questo insolito comportamento può essere giustificato guardando all'entità delle energie di legame: è infatti emerso che le energie di interazione metallo-legante determinano la regolarità o irregolarità delle strutture *self-assembled*. Più grandi sono le energie, maggiori saranno le deformazioni strutturali.

È interessante notare come, a parità di solvente, anche altri metalli formino complessi con questi leganti con stechiometria del tutto analoga ai complessi $\text{Pd}_{12}^{(\text{II})}\text{L}_{24}$.

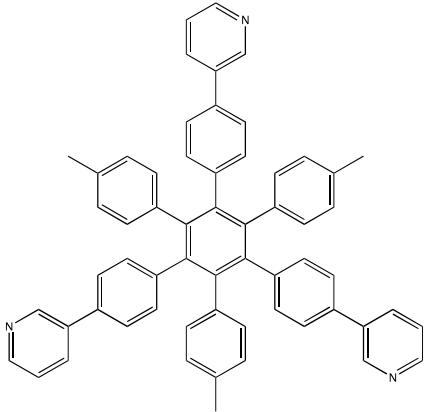
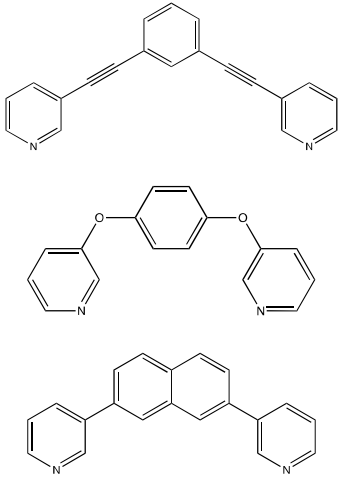
In precedenza, si era accennato a $\text{Cd}_{12}\text{L}_{24}$. In tale composto $\text{Cd}^{(\text{II})}$ assume la configurazione elettronica $4d^{10}$. Si trovano studi⁽³¹⁾ in letteratura riguardo la coordinazione di $\text{Cd}^{(\text{II})}$, da essi emerge che in alcuni casi $\text{Cd}^{(\text{II})}$ sia in grado di formare complessi di simmetria T_d con specifici leganti (ad esempio con SCN^-).

Tuttavia, con leganti bidentati (nella fattispecie la 4,4' – *bipiridina*), per ragioni legate alla stabilizzazione delle strutture cristalline, assume coordinazione QP. Interessante è notare come, a differenza di Pd^(II), Cd^(II) non forma strutture di geometria tridimensionale ma preferisca forma delle superfici bidimensionali piuttosto regolari. In maniera del tutto analoga a quanto detto precedentemente, questo comportamento si può ricondurre all'energetica del sistema, e, ovviamente, alla natura del legante.

3.2 Complessi M_nL_m , nano-sfere di Pd(II)

In letteratura si fa molto spesso riferimento a particolari MOF. Come si diceva poc'anzi Pd(II) evidenzia una grande capacità nella formazione di nanocapsule metallo-organiche e oltre allo specifico caso precedente di complessi Pd₁₂L₂₄ esistono anche altri complessi Pd_nL_m con i pedici *m* e *n* che possono assumere specifici valori [30-34].

I leganti in questo caso sono sempre dei composti aromatici più o meno strutturalmente complessi. E le possibili conformazioni geometriche che i complessi assumono sono svariate. In Tabella 2 vengono presentati alcuni esempi di complessi Pd_nL_m.

Complesso	legante
[Pd ₆ L ₈] ¹²⁺	
[Pd ₂ L ₄] ⁴⁺	

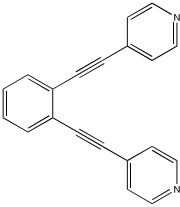
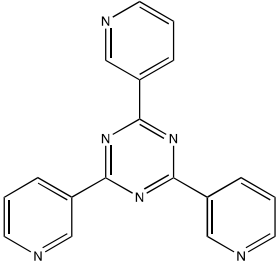
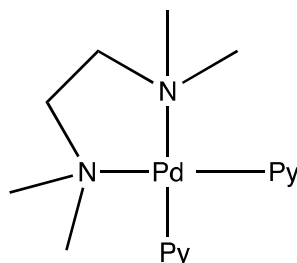
$[\text{Pd}_3\text{L}_6]^{6+}$	
$[\text{Pd}_6\text{L}_4]^{12+}$	
$[\text{Pd}_6\text{L}_3]^{12+}$	<p>Leganti chelanti molto simili a eteri corona con sostituiti al posto degli atomi di ossigeno, atomi di azoto.</p>

Tabella 2: alcuni complessi e leganti per i complessi Pd_nL_m

Con **Pd**:



In questo caso per lo studio computazionale si è proceduto in maniera alternativa. Si è ricorsi infatti al metodo ibrido QASAP-NASAP (*Quantitative analysis of self-assembly process* e *Numerical analysis of self-assembly process*) implementato da Hiraoka e dai suoi colleghi nel 2014, il quale risulta di estrema efficacia per lo studio del self-assembly di nanocapsule metallo-organiche [32].

QASAP è una metodologia sperimentale comprovata ed efficace per seguire il processo di self-assembly di complessi metallo-organici [33]. L'aspetto più interessante ai fini di questo studio è che il metodo sopracitato tiene particolarmente in considerazione la geometria del complesso. Per Pd_nL_m si sono riscontrate più di 20 possibili geometrie di struttura delle nanocapsule, le quali vengono studiate sulla base di due parametri specifici, nel caso di Pd_nL_m : n e m .

Il metodo QASAP si concentra sul calcolo di due parametri, che vengono qui indicizzati come k e l . k valuta il numero di centri metallici (con N numero di coordinazione) che si legano ad un singolo legante multitopico; mentre l esprime il rapporto tra il numero di centri metallici e leganti.

$$k = \frac{Nn}{m} \quad (5)$$

$$l = \frac{n}{m} \quad (6)$$

NASAP invece consiste in un approccio per l'appunto numerico: questa metodologia è stata implementata per lo studio accurato delle geometrie di coordinazione [35]. Questa metodologia è stata implementata originariamente ai fini di studiare la nanocapsula $[\text{Pd}_6\text{L}_8]^{12+}$, la quale presenta una simmetria O_h tuttavia, vista la sua grande efficacia è stata implementata anche ad altri complessi metallo-organici.

Gli studi analizzati su queste tipologie di nanocapsule metallorganiche hanno dimostrato come sia possibile quantificare e prevedere, con un certo grado di accuratezza, il processo di self-assembly di nanocapsule metallorganiche con previsioni sulla geometria del complesso

3.3 MOF di Zn

Si fornirà ora una panoramica su una particolare classe di MOF in cui il metallo coordinante è $\text{Zn}^{(II)}$. La relativa capacità dello ione Zn^{2+} di assumere differenti geometrie di coordinazione in presenza di leganti differenti dà origine ad una grande varietà di MOFs che possono essere catalogati in due macro sezioni: la prima categoria consiste nello ione Zn^{2+} (singolo o come cluster di più centri metallici) che coordina leganti carbossilato aromatici; la seconda categoria invece consiste in ioni Zn^{2+} che coordinano leganti imidazolato, categoria nota come *Zeolitic imidazolate frameworks*, (ZIFs). Nel primo caso la simmetria dei complessi varia, adottando diverse geometrie di coordinazione, nel secondo caso invece è stata osservata esclusivamente la geometria tetraedrica T_d .

D. Biswal e P. G. Kusalik hanno fornito approfondimenti a livello molecolare sul comportamento inesplorato del processo di *self-assembly* di MOF Zn – carbossilato attraverso simulazioni di MD [36]. Il caso studiato e qui di seguito presentato fa riferimento ad un sistema ideale di MOF Zn – carbossilato che presenta topologie complesse dei vertici (conseguentemente geometrie difficilmente analizzabili). Il primario obiettivo posto dagli autori di questo studio è la caratterizzazione di un processo di ordinamento stocastico e multistadio intrinseco al self-assembly del sistema MOF Zn – carbossilato. Lo studio in questione si è prefisso di studiare sistematicamente due sistemi di Zn-carbossilati: il primo contenente otto centri metallici di Zn^{2+} sedici leganti, il secondo composto invece di 18 centri di Zn^{2+} e 36 leganti. Lo studio è stato condotto in tre tipi di solventi differenti: solvente polare (MeOH/ H_2O), DMF e solvente in continuo (in cui la costante dielettrica relativa risultava essere $\epsilon = 2$).

In Tabella 3 vengono riportati leganti e geometrie di coordinazione per i MOF Zn:

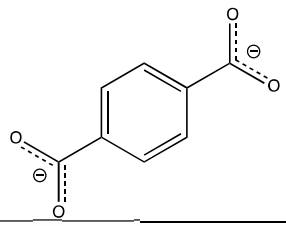
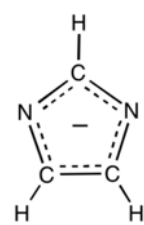
Centro metallico	Zn^{2+}	Zn^{2+}
Legante	Esempio di legante carbossilato aromatico 	Imidazolato 
Geometria di Coordinazione	QP, T_d, O_h e altre geometrie più complesse	T_d

Tabella 3: riassunto leganti e geometrie Zn-MOFs

Gli autori per la simulazione dei MOF hanno sfruttato il software GROMACS (versione 4.5.5). Per la simulazione specifica del solvente dipolare le configurazioni iniziali sono state ottenute ponendo il range di cariche del dipolo tra 0.80; -0.80 in unità della carica elementare. Per il solvente in continuo, le configurazioni iniziali si sono ottenute equilibrando il sistema al valore della costante dielettrica relativa più elevato ($\epsilon = 25$).

I risultati della simulazione hanno riportato alcune criticità nel processo di self-assembly di MOF: i) I processi di vario ordine avvengono in più stadi. ii) La varietà di differenti clusters di ioni Zn^{2+} non è trascurabile. iii) Si è riscontrato nei tempi della simulazione la formazione di svariati topologie strutturali, per lo più molto complesse e di difficile interpretazione.

Lo studio appena esposto evidenzia come la realtà delle simulazioni di *self-assembly* di MOFs sia in tutta generalità piuttosto articolata. Si è infatti evinto che il processo di self-assembly è un processo multistadio stocastico nel quale si registrano una grande varietà di processi piuttosto complessi.

3.4 MOF di Ru

Un altro esempio di self-assembly consiste nei MOF – Ru [36]. I MOF in questione sono formati da $\{([9]ane - S_3)Ru(II)\}_8(4,4' - bpy)_{12}$. La geometria del MOF *self-assembled* è cubica (viene appunto definito “*Cubo supramolecolare*”). Nello studio in questione si è cercato di simulare la formazione di questo MOF tridimensionale. In Tabella 4 vengono presentate le strutture del MOF – Ru analizzato.

Per descrivere lo ione Ru(II) che, come è possibile evincere dalla Tabella (3), presenta coordinazione O_h si è usato il modello CaDA: i parametri di non legame sono stati reperiti da UFF, le distanze tra i nuclei atomici sono state prese dai raggi di van der Waals. Il solvente in cui è stata condotta la simulazione è il Nitrometano, è stato trattato come solvente in continuo.

Sono stati simulati 256 ioni Ru(II) e 768 molecole di $4,4' - bpy$. In questo caso vista la considerevole mole di atomi simulati i tempi della simulazione sono stati nell'ordine delle centinaia di nanometri/ decimi di microsecondo. I risultati ottenuti sono stati piuttosto significativi, regolando opportunamente i parametri del solvente è stato possibile ottenere delle distanze metallo-legante sufficientemente omogenee, il che implica che il solvente, come è giusto aspettarsi, ricopre un ruolo chiave nella stabilizzazione dei complessi. In questo caso, rispetto ai precedenti, la coordinazione del centro metallico è O_h . In qualche maniera questo aspetto può giustificare la maggiore regolarità delle nanostrutture? La domanda è retorica, in una certa

misura si: la coordinazione, che in questo caso non presenta distorsioni, implica che le distanze di legame abbiano una maggiore regolarità.

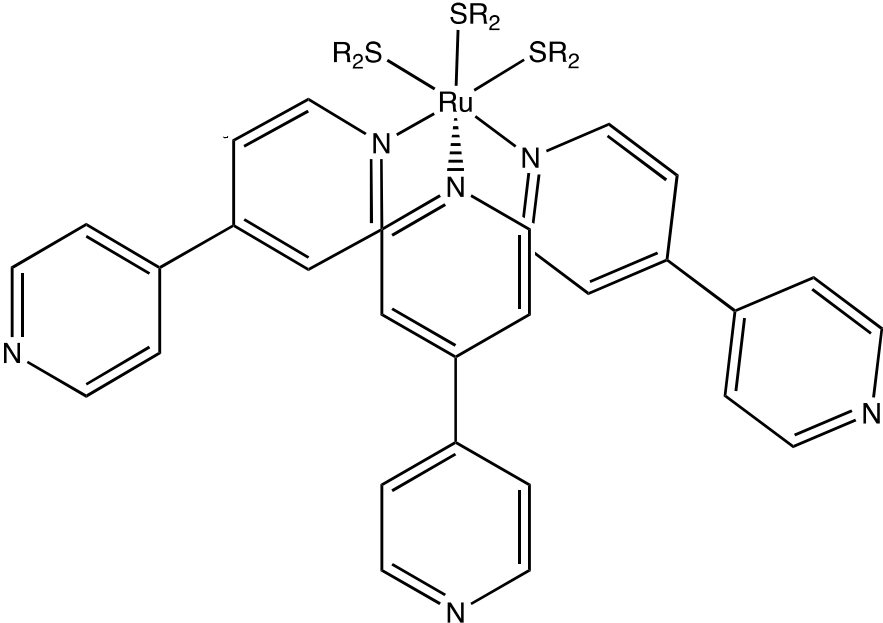
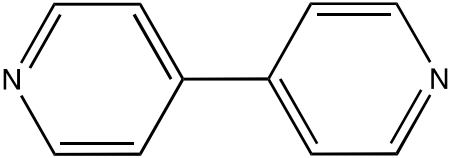
Nome composto	Formula di Struttura
<p>$\{([9]ane - S_3)Ru(II)\}_8(4,4' - bpy)_{12}$</p> <p>(a fianco è riportato un singolo elemento della nanocapsula)</p>	
<p>$4,4' - bpy$</p>	

Tabella 4: tabella in cui si presentano la struttura di un elemento del Ru e il legante del complesso.

Capitolo IV

Conclusioni

Con questa breve tesi si è cercato di proporre lo studio condotto da più autori in merito alla simulazione di MD del *self-assembly* di nanocapsule metallo-organiche analizzando con un'ottica geometrico strutturale le varietà strutturali di questa famiglia di composti. In particolare, si è cercato di porre l'accento sul ruolo che le conformazioni geometriche assunte dai complessi ricoprono in termini di importanza; altresì provando a correlare la geometria strutturale di MONC/MOF con la coordinazione del metallo analizzato.

Il prodotto di tale analisi ha evidenziato che la forza del legame metallo-legante è decisamente importante nel processo di *self-assembly* di complessi supramolecolari finiti come MOF e MONC, ed essa rappresenta un contributo attivo nella formazione delle disparate geometrie di auto-assemblaggio. Un altro fattore che si è rivelato fondamentale per la previsione della struttura di MONC/MOF, come si diceva nel capitolo precedente, è stato l'opportuna scelta del solvente: in solventi diversi lo stesso complesso cambia la propria geometria, come evidenziato dallo studio su MOF – Zn. Risulta opportuno ottimizzare i parametri (e.g. la costante dielettrica relativa del solvente) ai fini della stabilizzazione energetica totale del sistema, e quindi anche della stabilità della geometria auto-assemblata del complesso.

D'altro canto, è doveroso notare che la penuria di studi specifici (soprattutto in riferimento ai MONC) ha reso molto difficoltoso poter stabilire con accuratezza le correlazioni tra geometrie supramolecolari e geometrie di coordinazione del metallo; anche se un nesso tra coordinazione dello ione metallico e geometrie supramolecolari è stata evidenziata: si è infatti osservato che a seconda della coordinazione dello ione metallico viene influenzata la simmetria del complesso per quanto concerne i complessi $\text{Pd}_n^{(II)}\text{L}_m$. Nella fattispecie è stato interessante notare come sia possibile quantificare ciò attraverso l'uso del metodo QASAP-NASAP, il quale è molto elegante ed accurato.

Inoltre, sempre per i medesimi complessi risulta curioso notare come anche i tempi delle simulazioni influenzino la coordinazione dello ione metallico e quindi la geometria globale del complesso. Tale osservazione sottolinea un aspetto dinamico di tali sistemi. L'interpretazione è che la possibilità di modificare la coordinazione nel tempo è ciò che permette al sistema di evolvere verso lo stato termodinamicamente più stabile.

Il limitato numero di riferimenti bibliografici in cui si studia dal punto di vista computazionale il *self-assembly* di MOF, e soprattutto di MONC sottolinea la necessità dello sviluppo di tecniche di dinamica molecolare innovative per introdurre la descrizione di interazioni non covalenti, ma direzionali tra gli atomi. Questo passo è importante per riuscire a razionalizzare la cinetica e la termodinamica della formazione delle nanocapsule e delle loro proprietà *host-guest*.

Bibliografia

- 1) T.K. Ronson, S. Zarra, S.P. Black, J.R. Nitschke; Metal-organic container molecules through subcomponent self-assembly. *Chem. Comm*, 49, 2476-2490; (2013).
- 2) S. Leininger, B. Olenyuk, P.J. Stang; Self-assembly of Discrete Cyclic Nanostructure Mediated by transition Metals. *Chem. Comm.*, 49, 2476-2490; (2000).
- 3) Strategies for binding multiple guests in metal-organic cages; F.J. Rizzuto, L.K.S. von Krbeke, J.R. Nitschke; www.nature.com/naturechem; *dep. of Chem. University of Cambridge*; (2019).
- 4) "Self-assembling systems, Theory and simulation"; L.T. Yang, *Wiley*; (2017), pg.1-19.
- 5) X. Hu, J. Chai, C. Zhang, J. Lang, S. P. Kelley, S. Feng, B. Liu, D.A. Atwood, and J.L. Atwood Biomimetic Self-Assembly of Co^{II}-Seamed Hexameric Metal–Organic Nanocapsules *J. Am. Chem. Soc.*, 141, 23, 9151–9154 (2019).
- 6) "Self-assembly of proteins and peptides and their applications in bionanotechnology and dentistry"; K. Subramani, W. Ahmed *Micro and Nano Technologies*; (2018), pg. 231-249.
- 7) Colloidal Foundations of Nanoscience Editors: D. Berti, G. Palazzo; *Elsevier*, cap. 6 prf. 6.3; (2014).
- 8) "Self-assembling systems, Theory and simulation" ; L.T. Yang; *Wiley*; (2017), pg.186-187.
- 9) "Inorganic Chemistry, fifth edition" C.E. Housecroft, A.G. Sharpe; *Pearson* (2018), pg. 687-735.
- 10) "Mathematical Methods for Physics and Engineering"; K.F. Riley, M.P. Hobson, S.J. Bence; *Cambridge University Press*; (2006), pg. 1041.
- 11) "Molecular simulation of self-assembly processes in metal-organic frameworks: Model dependence" D. Biswal e P.G. Kusalik; *J. Chem. Phys.* 147, 044702; (2017).
- 12) P. Chao Liu, J. Wang, J. Wan, C. Yu; MOF-on-MOF Hybrids: Synthesis and application; *Elsevier*, (2020).
- 13) P. Atkins *Molecular Quantum Mechanics Fifth edition* P. Atkins, R. Friedman; *Oxford University Press* (2010).
- 14) M.P. Allen & D.J. Tildesley, *Computer simulation of liquids Oxford print*; (2017), pg. 6,7.
- 15) M.P. Allen & D.J. Tildesley, *Computer simulation of liquids Oxford print*; (2017), pg. 10-13.
- 16) M.P. Allen & D.J. Tildesley, *Computer simulation of liquids Oxford print*; (2017), pg. 13-17.
- 17) F. Sajadi, CN. Rowley; Simulation of lipid bilayers using the CHARMM36 force field with the TIP3P-FB and TIP4P-FB water model. *PeerJ.* (2018).
- 18) <https://daniloroccatano.blog/2018/01/16/il-campo-di-forze/>
- 19) W.G. Noid; J.W. Chu; G.S. Ayton; V. Krishna; S. Izvekov; G.A. Voth; A. Da; H.C. Andersen "The multiscale coarse-graining method. I. A rigorous bridge between atomistic and coarse-grained models" *J. Chem. Phys.* 128, 244114 (2008).
- 20) S. Izvekov, "A multiscale coarse-graining method for biomolecular systems"; *J. Fis. Chim.* 109, 2469 (2005).
- 21) J. D. Moore; B.C. Barners; S. Izvekov; M. lial; M. S. Sellers; E. T. DeCarlos; J. K. Brennan; "A coarse-grain force field for RDX: Density dependent and energy conserving" *J. Chem. Phys.* 144, 104501 (2016).
- 22) <https://manual.gromacs.org/current/user-guide/force-fields.html>
- 23) B. Hess, C. Kutzner, D. Van Der Spoel, E. Lindahl; GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation; *J. Chem. Theory Comput.* (2008), pg. 435-447.
- 24) S.W.I. Siu; K. Pluhackova, and R. A. Boeckmann; "Optimization of the OPLS-AA Force Field for Long Hydrocarbons" *Chem. Theory Comput.*, 8, 4, 1459–1470 (2012).

- 25) K. Vanommeslaeghe, A.D. mackerel, Jr. Automation of the CHARMM General Force Field (CGenFF) I: Bond Perception and Atom Typing *J. of Chem. Inf. and Mod.*, 52, 3144-3154 (2012).
- 26) T. Zakroczymski, Fan, C.J. & Z. Szklarskasmialowska: Passive film formation on iron and film breakdown in a sodium-hydroxide solution containing chloride-ions. *J. Electrochem. Soc.* 132, 2868–2871 (1985).
- 27) A.C.T. van Duin et al. Development and validation of a ReaxFF reactive force field for Cu cation/water interactions and copper metal/metal oxide/metal hydroxide condensed phases. *J. Phys. Chem. A* 114, 9507–9514 (2010).
- 28) B. Jeon, S.K.R.S. Sankaranarayanan, ACT van Duin & S. Ramanathan Atomistic insights into aqueous corrosion of copper. *J. Chem. Phys.* 134, 234706-234716 (2011).
- 29) F. Duarte, P. Bauer, A. Barrozo, B. A. Amrein, M. purg, J. Åqvist and S. C. L. Kamerlin. *J. Phys. Chem.* 596, S-751 21, (2014).
- 30) M. Yonega, S. Tsuzuki, M. Aoyagi; Simulation of metal-organic frameworks self-assembly. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17, 8649-8652; (2015).
- 31) “Self-assembling systems, Theory and simulation”; L.T. Yang, Wiley; (2017), pg.210-211.
- 32) Y. Liu, X. Wang, L. He, Y. Meng, W. Lan, B. Wang, Y. Yu, Q. Xie; Study on the Coordination of Cd Ion with Perhydroxylated Hetero-N and Hetero-S Calixtetraarene Derivatives; *J. Phys.* 2390 012034 (2022).
- 33) S. Hiraoka; Self-Assembly Processes of Pd(II)- and Pt(II)-Linked Discrete Self-Assemblies Revealed by QASAP; *Isr J. Chem.*, 59, 151-165 (2019).
- 34) S. Takahashi, S. Iuchi, S. Hiraoka H. Sato; Theoretical and computational methodologies for understanding coordination self-assembly complexes; *J. Phys. Chem.* 25, 14659-14671, (2023).
- 35) S. Takahashi, T. Takeishi, Y. Sasaki, H. Sato and S. Hiraoka; Towards kinetic control of coordination self-assembly of a Pd₃L₆ double-walled triangle to predict the outcomes by a reaction network model. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 22, 26614, (2020).
- 36) D. Biswal e P. G. Kusalik; Probing Molecular Mechanisms of Self-Assembly in Metal-organic Frameworks; *ACS Nano*, 11, 258-268 (2017).
- 37) “Self-assembling systems, Theory and simulation”; L.T. Yang, Wiley; (2017), pg. 216-218.

