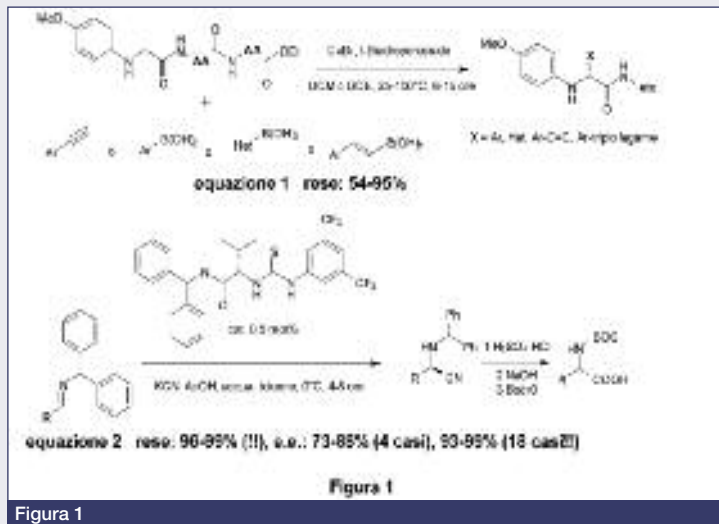




HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

Come già negli anni passati, vediamo alcuni lavori importanti dell'anno appena terminato. Piuttosto però che usare il contenuto di rubriche di giornali come *Nature* e *Science*, per una volta vi propongo la mia selezione particolare, influenzata da interessi personali di ricerca e divisa in tre filoni principali.



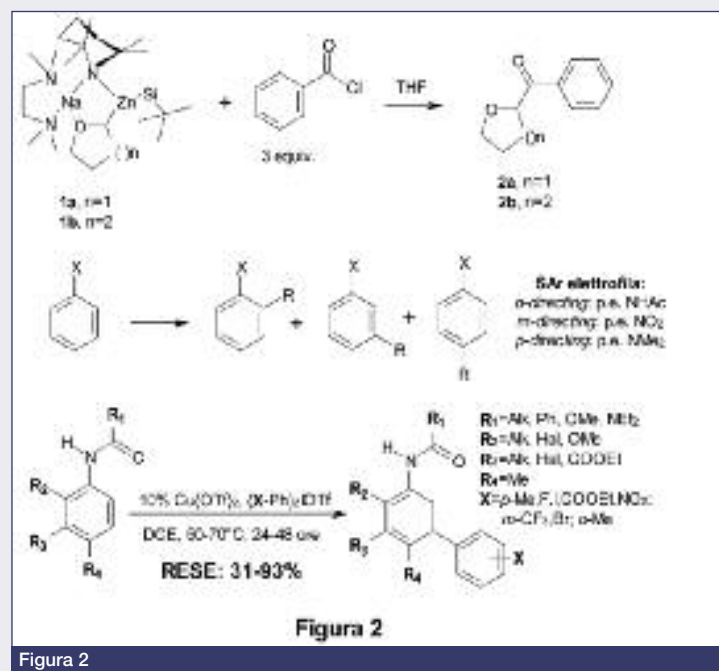
Partiamo dalla chimica di sintesi, e precisamente dagli α -aminoacidi: nessuno obietterà sulla loro rilevanza in ambito farmaceutico e biotecnologico e sull'interesse nell'accedervi attraverso metodologie sintetiche moderne ed efficienti. Un gruppo di ricercatori della McGill University a Montreal (L. Zhao *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, **106**, 4106) ha riportato un metodo blando e chemoselettivo per introdurre gruppi alchilici, vinilici od arilici sull' α -C di una glicina N-terminale in sequenze di- e tripeptidiche; il metodo, riassunto nell'equazione 1 (Fig. 1) sfrutta un processo di coupling ossidativo catalizzato da CuI e fornisce rese buone od eccellenti con vari reagenti (fenilacetilene come tale o p-sostituito con Br, Ph, Me, ecc.; acido fenilboronico come tale o p/o-sostituito con elettroni donatori o deboli elettroni attrattori; acidi eteroaril boronici e vinilboronici). Il metodo discrimina fra una glicina N-terminale da altre glicine, o da altri aminoacidi; richiede però che l'N-terminale della glicina sia protetto come p-MeOPh (caratteristiche elettroniche ideali per il coupling ossidativo), e che la stechiometria dei reagenti e la scelta dei solventi siano accurate. Non si osserva alcuna racemizzazione di altri aminoacidi presenti, con, a volte, diastereoselezione nella creazione del nuovo centro chirale. Il gruppo di Jacobsen ad Harvard (S.J. Zuend *et al.*, *Nature*, 2009, **461**, 968) ha riportato una variante della sintesi asimmetrica catalizzata di Strecker di α -aminoacidi non naturali per addizione di HCN su immine secondarie che permette alte rese di reazione e di eccesso enantiomerico, la sintesi di chili di prodotto enantiopuro in condizioni acquose/trasferimento di fase e l'uso di un catalizzatore amido-tioureidico

semplice, robusto e poco costoso. Questa variante, testata con successo su immine derivate da aldeidi alchiliche, ariliche, eteroariliche e α,β -insature (l'eccesso enantiomerico è migliore quanto più l'immina è ingombrata) è riportata nell'equazione 2 in Fig. 1.

Passiamo ora alla sintesi e reattività di anioni considerati "impossibili". Ricercatori delle università di Cambridge e Strathclyde (A.R. Kennedy *et al.*, *Science*, 2009, **326**, 706) hanno riportato la sintesi degli anioni di tetraidrofuran e tetraidropirano (**1a,b**, Fig. 2) usando agenti metalanti misti metallo alcalino/zinco ed una tecnica detta AMMZn (alkali-metal-mediated zincation). I due anioni sono stati ottenuti con buone rese come cristalli caratterizzabili (NMR, raggi X); la reazione con benzolo cloruro ha dato, nel caso di **1a**, il 71% dell'addotto **2a**, mentre problemi di stabilità hanno impedito l'isolamento di **2b** (Fig. 2).

Altri ricercatori di Cambridge (R.J. Phipps, M.J. Gaunt, *Science*, 2009, **323**, 1593) hanno riportato un metodo di C-arilazione m-orientante rame-catalizzato su anilidi normalmente o-,p- orientanti; si ha quindi accesso a nuclei arilici bis-, tris- o tetrasostituiti difficili da ottenere, come riportato in Fig. 2 (in confronto con una SAR elettrofila classica). Si noti l'ampia gamma di sostituenti accettati sul substrato e sull'arilante; le rese da buone ad ottime; la completa regioselettività con i sostituenti mostrati in Figura (solo in presenza di forti elettroni-donatori in meta la C-H arilazione va in orto rispetto all'anilide); l'uso di un catalizzatore e di reagenti semplici da preparare e poco costosi.

Per finire con la chimica di sintesi applicata alle nanotecnologie, un gruppo della Northwestern University (Y. Wei *et al.*, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2009, **48**, 9477) ha applicato alle nanoparticelle (nanotomi) i



concetti di forza di legame e di ingombro sterico, che possono essere modulati razionalmente per ottenere nanoagglomerati (nanomolecole) a simmetria e composizione variabile; la “connessione” fra vari nanoatomi (nel lavoro particelle Au/Fe₃O₄) avviene per aggiunta di 1,4-benzenedimetantiolo, un legante bifunzionale che permette l’interazione Au-Au fra diversi nanoatomi e la loro aggregazione. Nel lavoro si dimostra come a concentrazione crescente di legante bifunzionale aumenti la numerosità di nanoatomi nella nanomolecola (maggiore forza di legame), mentre a maggior dimensione del nucleo Fe₃O₄ si riduca la numerosità (maggiore ingombro sterico).

Passiamo ora alla ricerca farmaceutica, ed allo specifico argomento dei bersagli molecolari (o target) dei farmaci. Come spiegare gli effetti collaterali e l’efficacia (spesso molto diversi) di due o più farmaci agenti con lo stesso meccanismo? Sappiamo che vi sono decine di migliaia di potenziali target nell’organismo, ma la genomica ci ha permesso di capire come sia difficile comprendere tutte le azioni biologiche di un singolo farmaco nell’organismo. Un nutrito gruppo di ricercatori di università americane (M.J. Keiser *et al.*, *Nature*, 2009, **462**, 175) ha riportato un algoritmo (similarity ensemble approach, SEA) che permette di studiare se e come un composto clinicamente testato (878 farmaci acquistabili e 2.787 candidati clinici nel lavoro) possa interagire con un target biologico attraverso l’esame di similarità di ogni composto con il modello farmacoforico derivante da tutti ligandi noti per questo target. Gli autori si sono focalizzati su una piccola area della “diversità target-based” (246 target, 65.241 leganti!) ed hanno identificato 6.928 “somiglianze” fra uno dei 3.665 composti testati clinicamente e uno fra i 246 set di ligandi; una volta scartate le interazioni note (che peraltro validano ulteriormente l’approccio) ne sono stati identificate molte nuove, alcune delle quali possono spiegare effetti collaterali o sinergici, oppure hanno perfino permesso di postulare nuove applicazioni terapeutiche per farmaci o candidati clinici noti.

Per completare l’argomento, vorrei citare alcuni lavori che riportano, sorprendentemente, come la combinazione razionale di alcuni farmaci, selezionata attraverso campagne di screening HTS su varie linee cellulari, produca maggiore selettività ed attività nelle cellule e poi nel modello animale, senza aumentare la tossicità per l’organismo (esempio nell’area antiinfiammatoria, validato in un modello di ratto di asma; J. Lehar *et al.*, *Nature Biotech.*, 2009, **27**, 659); come la definizione di “target validato” possa essere fuorviante, poiché la capacità di una macromolecola di traslocare in diversi compartimenti cellulari, con funzioni diverse in ogni intorno cellulare, suggerisce di parlare a volte di proteine multifunzionali le cui funzioni/localizzazioni devono essere studiate ed elucidate attraverso metodi proteomici per evitare effetti imprevisti di un loro modulatore (tossicità, ridotta efficacia, effetti terapeutici imprevisti; esempi riportati da G.S. Butler, C.M. Overall, *Nature*

Reviews Drug Discov., 2009, **8**, 935); e come la natura sia il miglior “agente combinatorio”, nel fare in modo che l’evoluzione di alcuni microorganismi marini li porti a produrre e a liberare nel loro microsistema, per scopi di difesa, due o più prodotti naturali fra loro sinergici (l’esempio illustrato concerne il nuovo antitumorale Symplostatin 4, simile alle dolastatine, e il largazolo, un HDAC inhibitor già noto), stimolandoci a valutare con attenzione tutti i prodotti naturali derivanti da un organismo produttore per trovare altri simili effetti.

Il terzo e ultimo segmento della rubrica è dedicato a lavori che mi hanno colpito, senza avere alcuna affinità fra loro; spazieremo dalla scienza, alla didattica, alla musica, per finire con la metrica. La *scienza* ha a che fare con la carta, che può essere resa estremamente conduttiva per rivestimento con nanotubi di carbonio a loro volta incorporanti dei nanofili metallici; gli autori (L. Hu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, **106**, 21490, Stanford University) ne rivendicano l’uso per lo stoccaggio di energia (batterie di carta!), sottolineandone l’alta conduttanza, l’alta porosità, la stabilità chimica e meccanica e, va da sé, il basso costo (incluso anche il processo di rivestimento). La *didattica* relativa alla chimica biologica, o chimica genetica, è rappresentata da un recente articolo di docenti dell’MIT (E.M. Vogel Taylor *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, **4**, 979) intitolato: “Creating an interdisciplinary introductory Chemistry course without time-intensive curriculum changes”; ne consiglio la lettura a colleghi come me interessati nel rendere più attuali e multi-disciplinari i propri corsi (vedi il website citato e il materiale ivi disponibile...), ed anche ai responsabili della stesura e/o dell’aggiornamento dei corsi all’interno di un corso di laurea. La *musica* è citata in un recente lavoro di ricercatori francesi (J.P. Echard *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 197), che riportano un’estensiva analisi su cinque Stradivari originali (quattro violini ed una viola) per determinarne il “segreto” in termini di musicalità; con l’aiuto di spettroscopia IR, micro-Raman, GC-spettrometria MS e raggi X hanno determinato la natura “banale” dei componenti usati dal maestro, impreziosita dalle tinte usate e hanno quindi escluso la presenza spesso postulata di componenti miracolosi. Per finire, la *metrica* applicata al successo scientifico: la rivista *Nature* (2009, **462**, 825) descrive brevemente ORCID (Open Researcher and Contributor ID), un sistema che potrebbe permettere di creare CV individuali, sempre aggiornati e obiettivi per ogni ricercatore nel mondo; questo sistema, più simile ad un codice a barre che a un curriculum, genera una coppia CV-ricercatore univoca come per un codice fiscale, non fa confusione fra le decine di migliaia di Wang, Smith, ecc., o fra le molte iniziali/grafie del primo o secondo nome di un autore ed è facilmente aggiornabile e confrontabile con altri CV similmente creati e mantenuti.

Dimenticavo: felice 2010, e tanta fortuna per le vostre famiglie e le vostre attività di ricerca!