



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

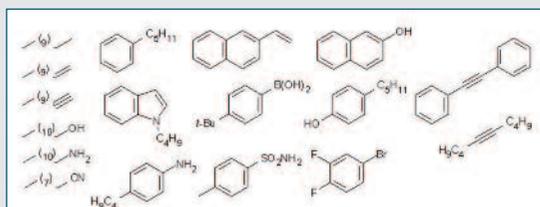


Fig. 1

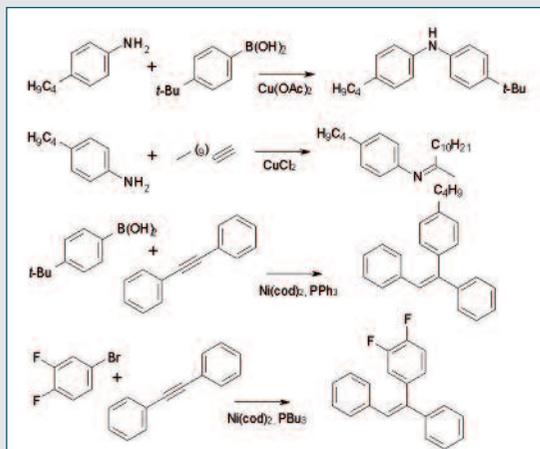


Fig. 2

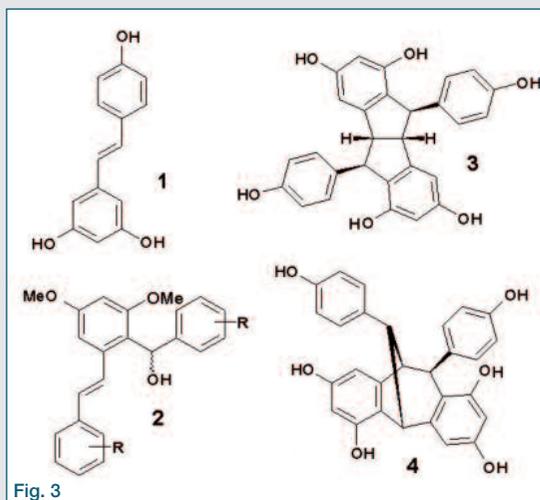


Fig. 3

Un po' di sana sintesi chimica, in un giornale di chimica e per chimici, ci sta proprio bene. Son certo che i tre esempi scelti - ed alcuni altri citati più brevemente - non vi deluderanno, nonostante l'assenza di richiami espliciti a tecnologie e gadget vari.

Robbins e Hartwig dell'Università dell'Illinois riportano (*Science*, 2011, **333**, 1423) come scoprire nuove reazioni chimiche catalizzate in maniera affidabile, eseguendo un vasto numero di esperimenti in breve tempo, e saggiandone in dettaglio i risultati. Nello specifico, una miscela equimolecolare di 17 compo-

sti (Fig. 1), scelta in modo tale che ogni eventuale prodotto di reazione fra due di essi abbia un peso molecolare diverso dagli altri, è inserita in ognuno dei 384 pozzetti di una micropietra insieme ad un catalizzatore metallico (15 esempi a base di W, Fe, Co, Cr, Cu, Ni e Mn, più un pozzetto senza catalizzatore in ogni colonna della micropietra) e ad un ligando (23 esempi, più un pozzetto senza ligando in ogni riga della micropietra).

Dopo riscaldamento a 100 °C per 18 ore, una riga ed una colonna - scelte a caso - sono state analizzate per spettrometria di massa abbinata a gascromatografia per identificare composti non polari. La comparsa di specifici picchi molecolari, insieme alla deconvoluzione di altri campioni - ad esempio, tutti i componenti di una riga contenente un ligando che mostra attività, e/o di una colonna contenente un catalizzatore che mostra attività - ha permesso di identificare, fra le altre, le trasformazioni catalizzate riportate in Fig. 2. Queste, e altre che lascio alla vostra lettura, sono un mix fra controlli positivi attesi, variazioni - catalizzatore o ligando - di trasformazioni note e trasformazioni non conosciute, identificate e caratterizzate con ulteriori esempi, pure riportati nell'articolo. Gli autori rivendicano l'applicabilità dell'approccio ad altri casi di *high throughput reaction discovery* ed io tendo a concordare con la loro visione. Il laboratorio di Snyder alla Columbia University ha disegnato razionalmente e messo a punto in maniera accurata ed affidabile una metodologia sintetica per accedere a strutture oligomeriche basate sul resveratrolo (*Nature*, 2011, **474**, 461). Si sono preparati sia alcuni degli oligomeri naturali - difficilmente ottenibili dalle fonti naturali in grandi quantità e con buona purezza - sia oligomeri sintetici, di interesse sia generale - accesso a diversità chimica di qualità - sia particolare - applicazioni terapeutiche specifiche. Se la natura parte dal resveratrolo **1** per sintetizzare oligomeri complessi, Snyder usa il precursore sintetico **2** (Fig. 3); se la natura produce dimeri, trimeri ed omologhi superiori in miscela e con varie proprietà biologiche, Snyder riporta fra le altre, la sintesi del pallidolo **3** e dell'ampelopsina **4** (Fig. 3), pure a partire dal composto **2**. Ancor più

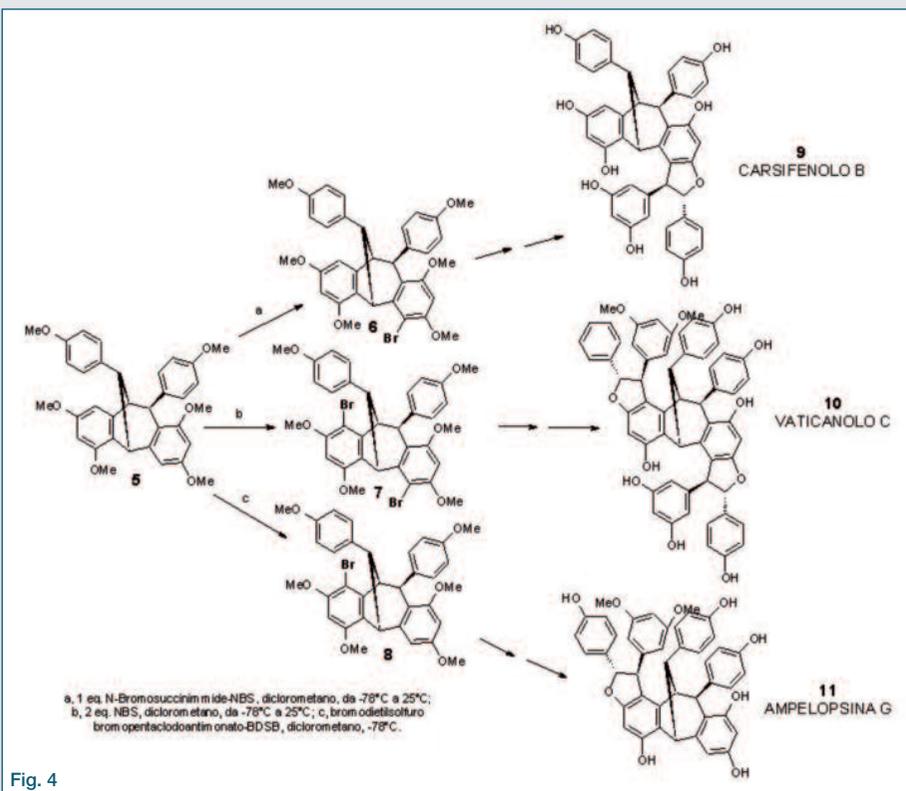


Fig. 4

interessante, a mio avviso, è la modularità della sintesi - ivi incluse trasformazioni regio- e stereoselettive e la possibilità di sintetizzare oligomeri totalmente sintetici ispirati dalla polimerizzazione naturale del resveratrolo. Scegliendo uno dei tanti esempi citati, che parte da un derivato metilato esaustivamente dell'ampelopsina F (**5**, Fig. 4), attraverso una serie di bromurazioni regioselettive si arriva ai tre bromoderivati **6-8**; questi possono a loro volta essere fatti reagire attraverso processi di "oligomerizzazione artificiale" con altre unità ispirate al resveratrolo, così da ottenere i tre polifenoli naturali **9-11** (Fig. 4). A molti altri si può arrivare, attraverso quella che è chiamata provocatoriamente "unnatural synthesis", perfino - si propone - applicando una simile logica concettuale ad altri "monomeri" naturali. Uno sforzo congiunto accademia-industria - rispettivamente lo Scripps Research Institute di San Diego e la Pfizer di Groton, Connecticut - ha prodotto una metodologia di funzionalizzazione rapida di composti farmacoforici contenenti una solfonammide (H.-X. Dai *et al.*, *JACS*, 2011, **133**, 7222), fra i quali il ben noto farmaco Celecoxib, per ottenere, attraverso la funzionalizzazione divergente di legami C-H, degli analoghi di difficile accesso ma di alto valore per stabilire una relazione struttura-attività. Una prima serie di studi ha ottimizzato le condizioni di attivazione di un legame C-H in α ad una benzilsulfonammide (**12**, Fig. 5) per inserire un'olefina attraverso un processo catalizzato da sali di Pd.

Le migliori condizioni - pentafluorobenzensulfonammide, 10% di catalizzatore, etc. -, originanti una miscela di prodotto con eccesso di mono- (**13**) e presenza di bis-olefinazione (**14**), sono pure riportate; l'aggiunta di un ligando aminoacidico provoca un'alta conversione di **12** nel bisolefinato **14** (Fig. 5). La mono olefinazione diviene selettiva introducendo sostituenti in *orto*, ovviamente, ed in *meta* sull'aromatico; sostituenti *meta* elettron donatori o in generale *para* promuovono la diolefinazione. La stessa reazione diviene molto più regioselettiva, e quindi più utile, se applicata a benzensulfonammidi **15a-f** (Fig. 6). In questo caso, la reazione si ferma invariabilmente alla mono-olefinazione, e produce con rese buone - sostituenti elettron donatori - o moderate - sostituenti elettron attrattori - i composti **16a-f** (Fig. 6). Spronati dal successo, gli autori hanno messo a punto altre 5 metodiche sperimentali che, a partire dalla *p*-tolilsulfonammide **15a**, permettono di attivare la posizione *orto* alla carbossilazione - **17a**, carbonilazione - **17b**, iodurazione - **17c**, arilazione - **17d** - e metilazione - **17e** (Fig. 6). Per rendere tale approccio ancor più appetibile per aziende farmaceutiche e non solo, gli autori hanno applicato questa strategia al Celecoxib (**18**, Fig. 7), un farmaco antiinfiammatorio non steroideo attualmente in commercio per la cura, fra le altre, dell'osteoartrite, dell'artrite reumatoide e di patologie coinvolgenti dolore acuto. In Fig. 7 è illustrata la sintesi di 6 analoghi *orto*-sostituiti di **19**, un analogo strutturale del Celecoxib; i 6 derivati **20a-f**, similmente a quanto visto per i composti **17**, sono ottenuti semplicemente e con rese variabili fra il 39% - **20e** - e il 79% - **20c** -, nonostante la maggior complessità della struttura **19**. Rimane da chiarire se e quanto una tale strategia sia applicabile ad altre solfonammidi di rilevanza industriale, ma ciò nulla toglie alla rilevanza del lavoro - e più in generale dell'approccio qui citato. Per finire, citerò soltanto come la ben nota *click reac-*

tion, considerata irreversibile, possa venire "decliccata" a ridare alchini ed azidi utilizzando forze meccaniche (J.N. Brantley *et al.*, *Science*, 2011, **333**, 1606); come si possano amminare regioselettivamente degli alcani non attivati usando dei sulfoniliminobromani ipervalenti (M. Ochiai *et al.*, *Science*, 2011, **332**, 448); come si possa introdurre il gruppo CF_3 , ad alto valore farmacologico, su eterocicli azotati con grande regio controllo (Y. Ji *et al.*, *PNAS*, 2011, **108**, 14411); e come si possano utilizzare dei catalizzatori per modificare chimicamente in maniera razionale delle proteine di superficie su una membrana cellulare (H. Wang *et al.*, *JACS*, 2011, **133**, 12220).

