



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica Organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Nell'ultimo decennio ha preso piede l'uso di strumenti chimici (*chemical tools*) per la caratterizzazione di meccanismi biologici complessi, sia patologici che fisiologici (*chemical biology*). Parlando di *chemical tools*, si pensa a composti chimici che, utilizzati in cellule, tessuti, etc., modulino processi metabolici rilevanti. Possiamo definire strumenti chimici anche reazioni bio-compatibili effettuate in un mezzo biologico complesso, che "marcano" selettivamente proteine (od altre biomolecole) senza alterarne le funzioni biologiche, rendendole però facilmente tracciabili nel sistema studiato. Si pensi alla *click chemistry* di Sharpless Cu(I) catalizzata, fra azidi ed alchini (P. Thirumurugan *et al.*, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 4905 review recente su applicazioni della *click chemistry* in *drug discovery/chemical biology*), per la formazione bio-compatibile di proteine marcate con sistemi triazolici contenenti gruppi fluorescenti, che porta all'osservazione istantanea e alla caratterizzazione della (o delle) proteina "marcata" chimicamente. Recentemente (S. Kolodych *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 12056) è stato effettuato uno studio atto ad identificare altre cicloaddizioni chemoselettive, biocompatibili e ad alta resa. Il cuore chimico-biologico di tale approccio è rappresentato dalle strutture riportate in Fig. 1. Undici dipoli legati ad acido omovanillico O-protetto sono fatti reagire con otto dipolarofili legati all'istamina N-protetta in condizioni non catalizzate, oppure catalizzate da uno fra 31 metalli, per 2.816 combinazioni dipolo-dipolarofilo-catalizzatore diverse (Fig. 1). Ognuna di esse

è poi pipettata in una piastra a 96 pozzetti, il cui fondo è ricoperto da un anticorpo monoclonale (mAb1) specifico per l'acido omovanillico; dopo deprotezione dei due gruppi protettivi in condizioni mAb1-compatibili, gli addotti di reazione formati in ogni reazione (ma anche i dipoli non reagiti) si legano fortemente al pozzetto mAb1-funzionalizzato. Si introduce poi un secondo mAb2 in soluzione, specifico per l'istamina, che si lega agli addotti di cicloaddizione formati "ancorati" sulla superficie del pozzetto (addotti mAb2-dipolarofilo non reagiti con il dipolo restano in soluzione, e sono poi lavati via). Il mAb2 provoca la comparsa di colorazione gialla sull'addotto di cicloaddizione e quindi solo i pozzetti colorati vengono se-

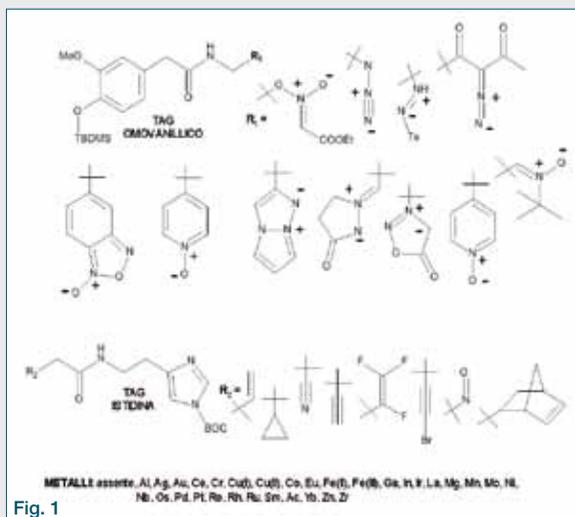


Fig. 1

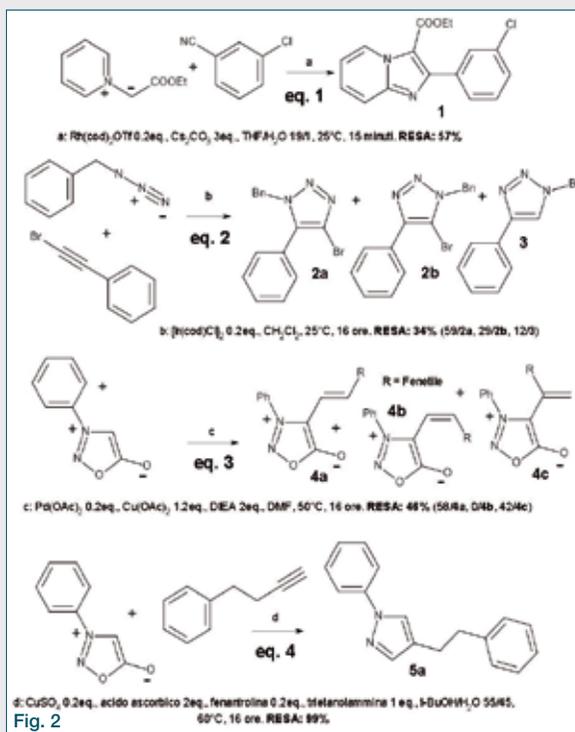


Fig. 2

lezionati: il sistema basato su mAbs garantisce altissima sensibilità (anche reazioni in tracce vengono evidenziate) e compatibilità/selettività in presenza di molte impurezze/prodotti secondari. Un totale di 51 pozzetti/combinazioni dipolo-dipolarofilo-catalizzatore è risultato fornire prodotti di cicloaddizione; fra questi, solo nove reazioni già note. Fra i 42 restanti, l'effettuazione delle reazioni in maniera più classica ha permesso di selezionarne quattro, riportate in Fig. 2. La cicloaddizione di un sale di piridinio con il *m*-clorofenilnitrile, catalizzata da rodio (eq. 1, Fig. 2), produce l'imidazopyridina **1** (le rese indicate per questo ed altri prodotti sono da intendersi come ottimizzate nelle condizioni mostrate in Fig. 2, effettuando la reazione singolarmente); purtroppo l'instabilità dei sali di piridinio anche a temperatura ambiente ne riduce l'applicabilità. La cicloaddizione catalizzata da iridio fra la benzil azide e l'1-bromo, 2-fenilacetilene (eq. 2) porta ad una miscela di 4- e 5-bromotriazoli regioisomerici **2a,b** ed al triazolo dealogenato **3**, limitandone l'utilità e la versatilità. La reazione di Heck fra un arilsidnone (3-fenil-5-carbonilossadiazolo mesoionico?) ed il fenetilene, catalizzata da palladio (eq. 3) è interessante, ma le basse rese e la ridotta regioselettività a dare miscele di arilsidnioni 4-sostituiti **4a-c** ne riducono l'interesse applicativo. In pratica, tutte queste reazioni meriterebbero ulteriori studi mirati. Gli autori si sono focalizzati sulla cicloaddizione fra lo stesso arilsidnone e il fenetilacetilene, catalizzata da rame (I) (eq. 4, Fig. 2), a produrre l'*N*-arilpirazolo **5a**. Il composto **5a** è stato