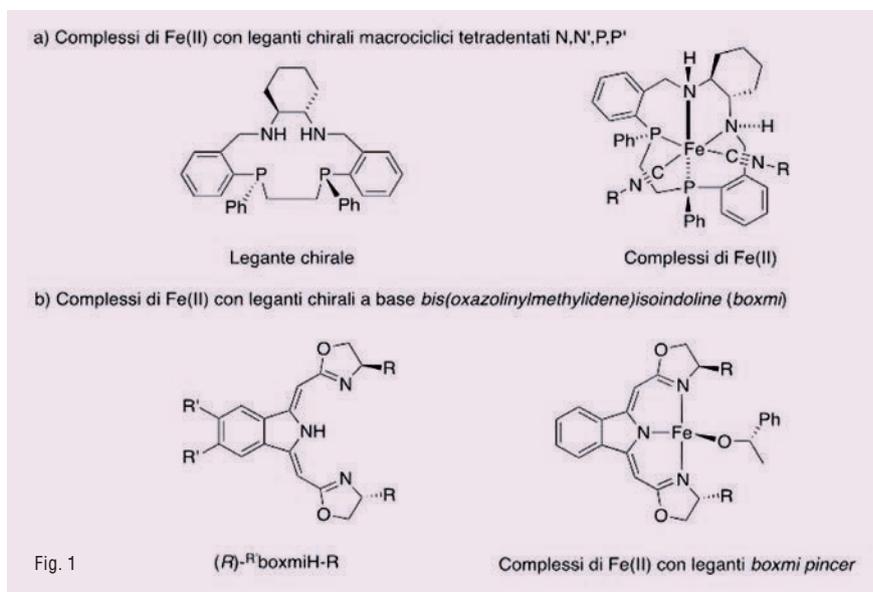


L'età del ferro in sintesi organica

Negli ultimi dieci anni la catalisi applicata alla sintesi organica sembra stia vivendo una vera e propria "età del ferro", come testimonia la recente *review* di Knölker [H.-J. Knölker, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 3170, doi.org/10.1021/cr500425u], che, con oltre 1.600 riferimenti bibliografici, fornisce un *update* puntuale e sistematico della *review* pubblicata da Bolm nel 2004 [C. Bolm, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 6217] sull'impiego di catalizzatori a base di sali e/o complessi organometallici di ferro nella sintesi di molecole organiche. Il ferro è diventato un obiettivo della ricerca per molti processi catalitici, grazie soprattutto alla sua abbondanza, basso costo e bassa tossicità rispetto ad altri metalli di transizione. Tra le molteplici tipologie di reazioni catalizzate dal ferro, sta suscitando notevole interesse lo sviluppo di catalizzatori omogenei chirali a base di ferro in reazioni di riduzione asimmetrica, quali ad esempio l'idrogenazione e l'idrosililazione di doppi legami, che sono trasformazioni tipicamente catalizzate da complessi a base di metalli preziosi (Rh, Ru, Ir o Pt). Sebbene la *performance* dei catalizzatori con ferro in termini di attività/enantioselettività non riescano ancora ad essere competitive con gli analoghi catalizzatori con metalli nobili, notevoli passi avanti sono stati fatti recentemente nella riduzione asimmetrica di chetoni aril alchil sostituiti. Ad esempio, una classe di complessi chirali di Fe(II) contenenti un legante macrocyclico a simmetria C_2 (Fig. 1a), è capace di ridurre efficientemente (80-99%) e con elevata enantioselettività (*ee* fino al 99%) un'ampia gamma di (etero)aril alchil chetoni, enoni ed immine in presenza di $^i\text{PrOH}/\text{NaO}^t\text{Bu}$ a 40 °C, utilizzando un carico catalitico fino allo 0,1% [A. Mezzetti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 5171]. Se da una parte la natura dei due gruppi isonitrilici coordinati al ferro influenza significativamente l'attività e la selettività di questi complessi, la struttura macrocyclica del legante chirale tetradentato permette la formazione di complessi mononucleari stabili e diamagnetici di ferro(II), prevenendo l'eventuale decomposizione a nanoparticelle, che è un effetto osservato spesso nella catalisi del ferro. Ottimi risultati sono stati raggiunti anche in reazioni d'idrosililazione di aril alchil chetoni [L.H. Gade, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 2456] con complessi chirali di ferro(II) contenenti leganti monoanionici *boxmi pincers* (Fig. 1b). Per concludere, segnaliamo due lavori molto interessanti sull'impiego di sistemi catalitici con ferro per la sintesi di derivati



boronici, quali preziosi intermedi nelle reazioni di Suzuki: i) la borilazione diretta di legami C-H di areni, catalizzata da $\text{Fe}(\text{Me})_2(\text{dmpe})_2$ [dmpe: bis(dimetilfosfinoetano)] con irraggiamento UV [C. Darcel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 4062]; ii) la diborilazione di alchini interni con bis(pinacolato) di boro in presenza di FeBr_2 in quantità catalitica, a dare i corrispondenti alchenil diboronati di stereodefinita configurazione *cis* [M. Nakamura, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 4257].

Dinamica molecolare applicata alle Intrinsically Disordered Proteins (IDP)

Queste proteine, data la mancanza di una struttura terziaria definita ed ordinata, sono molto difficili da caratterizzare. Tuttavia è proprio questa malleabilità e flessibilità che le rende capaci di legarsi a diversi partner proteici e modulare la funzionalità della cellula, specialmente in molte patologie umane. Vista la potenzialità terapeutica delle IDP e la scarsità di molecole esistenti capaci di interagire con queste proteine, lo sviluppo di *tools* computazionali capaci di identificare possibili *hot spot* di legame potrà contribuire notevolmente allo sviluppo di nuovi farmaci. In un recente lavoro [G.H. Zerze, *J. Chem. Theory Comput.*, 2015, disponibile on line] due approcci di dinamica molecolare che utilizzano un efficace campionamento dello spazio conformazionale vengono utilizzati per studiare la proteina hIAPP, un IDP di 37 amminoacidi solubile in condizioni fisiologiche ma che si deposita nel pancreas e forma amiloidi in pazienti che soffrono di diabete di tipo II: T-REMD (*temperature replica*

exchange molecular dynamics) e BEMD (*bias exchange metadynamics*). La prima è una tecnica che studia il sistema a diverse temperature, o repliche, eseguendo un 'random walk', uno scambio tra repliche basato su un criterio di tipo Metropolis. La seconda esegue simulazioni di metadinamica su diverse repliche alla stessa temperatura ma con *Collective Variables* diverse, ovvero le generiche coordinate a cui viene aggiunto un 'bias factor' per aumentare il campionamento, applicando uno scambio di tipo Metropolis. Entrambe le tecniche convergono agli stessi risultati: in soluzione hIAPP è disordinata e predilige motivi non strutturati come *coil* e *turn*, mentre elementi come β -sheet α -helix sono scarsamente popolati. Interessante sembra proprio la propensione ad α -helix di alcuni residui a promuovere l'aggregazione e la formazione di amiloidi, quindi l'aver identificato quali siano i residui responsabili di tale caratteristica strutturale può essere sfruttato per lo sviluppo di piccole molecole in grado di inibire l'oligomerizzazione. Già in un lavoro del 2013 [A. Mishra, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 2688] sulla base di una struttura cristallografica di hIAPP, vennero identificati alcuni residui con motivo ad elica e progettati peptidomimetici capaci di legarsi a tale sito ed inibire la formazione di oligomeri in vitro.

SILVIA CAUTERUCCIO - MONICA CIVERA

DIPARTIMENTO DI CHIMICA

SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT

MONICA.CIVERA@UNIMI.IT