



Che ne dite di tre lavori che, per una volta, mi permettono di scrivere formule, e descrivere reazioni? Nostalgia della chimica fra queste righe? Oggi sarete accontentati, leggendo di *single molecule reactions* [J. Lee, H. Bailey, *PNAs*, 2015, **112**, 13768]; di *charged microdroplet reactions* [S. Banerjee, R.N. Zare, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 14795]; e di *successive ring expansion/SuRE reactions* [C. Kitsiou *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 15794].

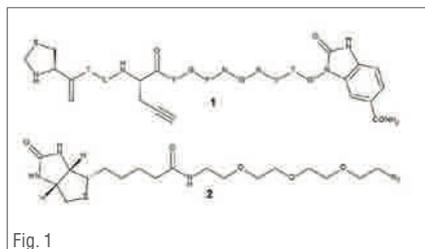


Fig. 1

Nel primo lavoro, la sintesi di un 13-mero peptidico **1** (Fig. 1) contenente un *side chain* alchilico (Prp), poi inserito sinteticamente all'interno di una molecola di emolisina (HL-Prp) da *S. aureus*, ed infine assemblato all'interno di un eptamero HL₆-HLPrp contenente sei copie di HL non mutate, produce un "poro-canale" semisintetico indistinguibile dall'eptamero naturale HL₇. Il gruppo alchilico viene orientato all'interno del canale, per cui l'eptamero HL₆-HLPrp può essere usato come un nanoreattore, in cui una singola molecola (la biotina recante un gruppo azidico **2**, Fig. 1) può entrare e reagire formando il corrispondente triazolo (*click chemistry*). La reazione - inusualmente lenta, probabilmente causa l'accessibilità limitata del sito alchilico per la biotina azide **2** - è stata caratterizzata in termini di cinetica ed intermedi di reazione, monitorando le variazioni di corrente condotta dall'eptamero HL₆-HLPrp in conseguenza della reazione stessa; gli autori rivendicano questa piattaforma, in cui l'introduzione di un amminoacido esotico con un gruppo funzionale reattivo e biocompatibile potrà permettere lo studio di altre reazioni a livello di *single molecular event*.

Nel secondo lavoro, l'uso di un aerosol di microgocce cariche (cioè la tecnica *soft* di ionizzazione utilizzata per vaporizzare campioni in massa/electrospray ionization, ESI) come

ambiente di reazione ha permesso di effettuare reazioni acido-catalizzate di difficile esecuzione in condizioni classiche. Fra loro la reazione di Pomeranz-Frisch che porta l'acetale **3** a chiudersi ad isochinolina **6**, passando attraverso gli intermedi **4** e **5**; la reazione di Friedlander fra l'amminobenzofenone **7** e l'acetilacetone **8** a dare la chinolina **11**, passando attraverso gli intermedi **9** e **10**; e la reazione di Combes a trasformare la base di Schiff **12** in chinolina **15**, passando attraverso gli intermedi **13** e **14** (Fig. 2). Queste reazioni vanno a completezza iniettando una soluzione metanolica di **3**, **7** ed **8**, o **12** in una sorgente ESI, creando microgocce cariche a vita brevissima (pochi millisecondi); ciononostante, la massa identifica il picco/ione molecolare dei prodotti **6** (e degli intermedi **4** e **5**), **11** (e delle specie cariche indistinguibili di pari massa **9** e **10**) e **15** (e delle specie cariche indistinguibili di pari massa **13** e **14**); si noti come le stesse reazioni in condizioni classiche richiedano molte ore e H₂SO₄ 70% (Pomeranz-Frisch), alte temperature, molte ore ed acido forte (Combes), o addirittura non siano realizzabili in 17 ore a 100 °C (Friedlander). L'applicabilità sintetica è molto lontana, ma gli autori citano sforzi in corso per rendere il tutto praticabile su scala preparativa.

Il terzo lavoro riporta la sintesi di macrocicli di dimensioni variabili (da 9 a 24 atomi) attraverso espansione di un ciclo preesistente in due passaggi (Schema 1). L'alfa-carbottosi chetone ciclico **16** (10 atomi; anche cicli di dimen-

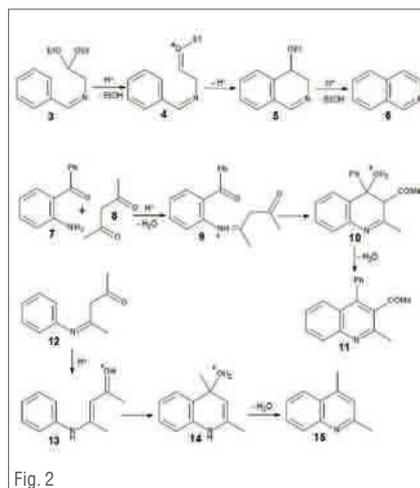
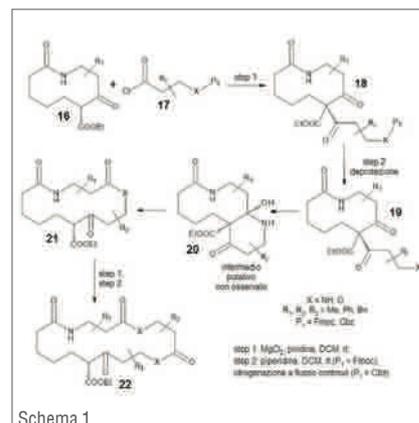


Fig. 2



Schema 1

sioni diverse contenenti la stessa funzione) viene fatto reagire (step 1, condizioni blande) con il composto **17** (cloruro di un acido propanoico sostituito in 3 da un'ammina o da un alcool (X = NH, O) protetto come carbammato base- (P₁ = Fmoc) o riduzione-labile (P₁ = Cbz). L'addotto risultante **18** viene deprotezionato (step 2) a dare l'ammina/alcoole **19**, innescando un attacco intra-molecolare della funzione X sul carbonile, e formando presumibilmente l'intermedio biciclico emiaminalico instabile **20**, che evolve spontaneamente nel macrociclo espanso **21** (14 atomi) al termine della cascata di *successive ring expansion/SuRE*. Un altro ciclo di SuRE può essere eseguito, anche variando la natura di X (ottenendo ammidoesteri o diammidici cicliche), la natura dei gruppi arilici od alchilici R (ottenendo macrocicli recanti varie sostituzioni sui carboni del ciclo), ed il gruppo protettivo P₁ (così da svolgere le deprotezioni in condizioni rispettose dei gruppi funzionali presenti nel macrociclo), formando il macrociclo a 18 termini **22** (Schema 1).

Gli esempi mostrati comprendono anche macrocicli *N*-alchilati sull'ammide ciclica e si rivendicano future espansioni (uso di altri alfa-gruppi al posto del carbottosi, studio della compatibilità della *SuRE* con altre funzioni chimiche, sintesi di macrocicli più grandi/esecuzione di più cicli iterativi, etc.); mi sembra un approccio interessante, anche perché i macrocicli stanno emergendo come classe di molecole ad alto potenziale farmaceutico (anche per le loro migliori caratteristiche di biodisponibilità e stabilità rispetto ad analoghi lineari).