

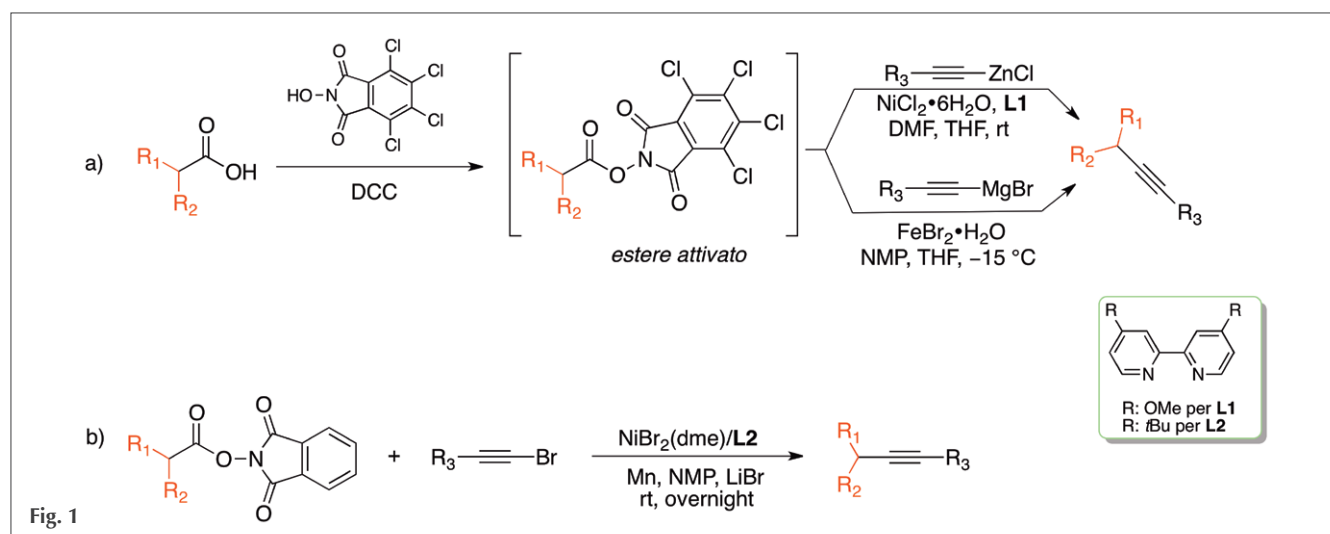


A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA
 UNIVERSITÀ DI MILANO
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

Coupling decarbossilativi per la sintesi di alchini funzionalizzati

Il triplo legame carbonio-carbonio ha sempre avuto un ruolo privilegiato in chimica organica, in quanto, comportandosi sia da elettrofilo sia da nucleofilo, è tra i gruppi funzionali più versatili nella sintesi. La funzione acetilenica si ritrova poi in un così vasto numero di molecole con applicazioni nell'industria dei combustibili fossili, in chimica biologica e nella *drug discovery*, che la sintesi dei derivati alchilici è sempre un campo di ricerca molto attuale e di continuo interesse. Se il coupling di Sonogashira è una reazione ben consolidata per la formazione di legami C(sp²)arilici-C(sp), l'alchilazione diretta di tripli legami mediante costruzione di legami C(sp³)-C(sp) è una reazione ancora in piena fase di esplorazione. La reazione di Corey-Fuchs e l'omologazione di Seyferth-Gilbert sono infatti le procedure più utilizzate per ottenere alchini terminali a partire da aldeidi alifatiche, ma sono reazioni che prevedono l'impiego di basi forti e i derivati aldeidici di partenza hanno una limitata disponibilità. Tra le più recenti metodologie alternative, il coupling decarbossilativo di acidi carbossilici opportunamente attivati con derivati al-

chilici si sta affermando come uno dei metodi più promettenti e vantaggiosi per l'alchilazione diretta di tripli legami, grazie anche alla maggiore disponibilità degli acidi carbossilici di partenza e all'impiego di condizioni di reazione compatibili con molti gruppi funzionali. A titolo esemplificativo ho selezionato due lavori indipendenti pubblicati in contemporanea, relativi alla formazione di legami C(sp³)-C(sp) mediante alchilazione decarbossilativa di esteri attivati, promosse da catalizzatori a base di metalli di transizione. Nel lavoro di Baran [P.S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(39), 11906] viene descritto il coupling tra esteri *N*-idrossitetracloroftalimmidici e derivati alchilici zinco e magnesio in presenza di catalizzatori a base di Ni e Fe, rispettivamente (Fig. 1a). La procedura è estremamente versatile e permette di ottenere acetileni terminali ed interni altamente funzionalizzati, dove i gruppi R₁ e R₂ possono essere derivati terpenici, come l'acido deidrocolico, o piccole catene peptidiche. Il gruppo di Weix [D.J. Weix, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**(39), 11901] riporta invece un coupling decarbossilativo di esteri *N*-idrossifalimmidici con bromuri alchilici, in presenza di un sistema catalitico a base di nichel e manganese





come riducente (Fig. 1b). Questo metodo, che non utilizza specie organometalliche preformate, rappresenta il primo coupling riduttivo con specie C(sp)-X come elettrofili. È un risultato molto interessante, considerando l'elevata reattività dei bromoalchini, che, oltre a dare problemi di selettività, tendono a reagire come accettori di radicali o leganti, con conseguente inibizione del sistema catalitico.

Inibitori peptidici dell'emoagglutinina influenzale

I farmaci comunemente utilizzati per l'influenza colpiscono due proteine virali, il canale M2 e la neuroaminidasi (NA), entrambe coinvolte in stadi critici del ciclo vitale del virus, come la replicazione e il rilascio di virioni. Data la resistenza sviluppata nei confronti di questi farmaci, la ricerca in questo campo si sta muovendo su diversi fronti cercando nuove strategie terapeutiche. In questo recente lavoro [R.U. Kadam, *Science*, 2017, pubblicato on line, DOI: [10.1126/science.aan0516](https://doi.org/10.1126/science.aan0516)], gli autori si focalizzano sulla emoagglutinina (HA), una glicoproteina presente in abbondanza sulla superficie del virus, responsabile insieme a NA dell'adesione del virus alla cellula da infettare. HA è un omotrimerico appartenente alla famiglia delle lectine. Ogni monomero è composto da due subunità, HA1 e HA2, legate tra loro da un ponte disolfuro. La parte HA1 forma principalmente la testa del monomero e contiene il sito di legame dell'acido sialico (che permette al virus di attaccarsi alla cellula), mentre HA2 forma un cilindro di α eliche che si ancora alla membrana del virus. Si è visto come alcuni anticorpi neutralizzanti legandosi allo 'stelo' di HA siano capaci di bloccare i cambi conformazionali che avvengono durante l'endocitosi e responsabili del rilascio del peptide di fusione utilizzato dal virus per penetrare nella cellula. L'analisi delle diverse strutture HA-anticorpo ha evidenziato una regione molto conservata all'interfaccia delle subunità HA1 e HA2 e localizzata nella zona dello stelo che potrebbe essere meno soggetta a svilup-

pare resistenza. Prendendo spunto da queste informazioni strutturali, gli altri autori sintetizzano una libreria di peptidi lineari diretti verso questa tasca idrofobica e facendo uno *screening in vitro* su diverse forme di HA trovano una molecola interessante, P1. Per aumentare l'affinità nei confronti del target, il peptide viene ciclizzato utilizzando diverse strategie sintetiche. In questo modo, a seconda del tipo di blocco conformazionale inserito, la sequenza di riconoscimento assume differenti conformazioni con diversa affinità verso HA. Lo *screening* della libreria di peptidomimetici ciclici porta all'identificazione di una molecola ottimizzata, P2, selettiva nei confronti del gruppo 1 di HAs. P2 viene ulteriormente modificato sostituendo sia alcuni residui della sequenza di riconoscimento (migliorare affinità stabilizzando le interazioni formate nel sito di legame) sia inducendo diverse conformazioni (usando diversi *scaffold*, in particolare aminoacidi non proteinogenici) alla ricerca della geometria bio-attiva. Le strutture cristallografiche dei complessi peptide-HA evidenziano una epitope comune a quella vista per alcuni anticorpi neutralizzanti. Gli autori dimostrano come i peptidi siano capaci di stabilizzare la forma trimerica di HA pre-fusione ed impediscano alla proteina di rilasciare il peptide di fusione responsabile della invasione del virus nella cellula (Fig. 2).

