



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica
Università di Milano
silvia.cauteruccio@unimi.it
monica.civera@unimi.it

Recenti sviluppi nella formazione di legami carbonio-azoto

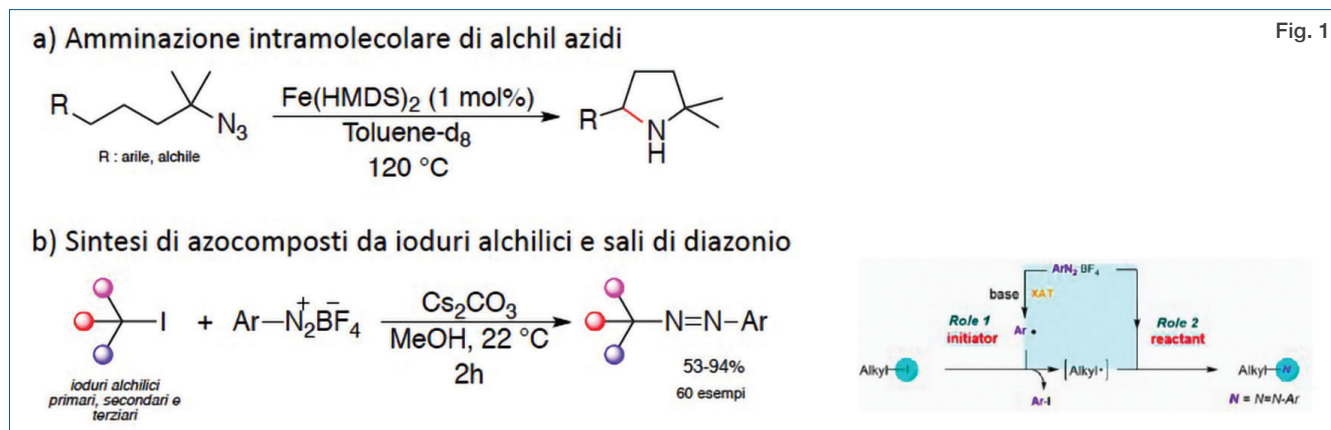
Lo studio di metodologie sintetiche finalizzate alla formazione di legami C-N suscita ancora oggi un notevole interesse all'interno della comunità dei chimici organici, in quanto tali legami si ritrovano in gran parte delle molecole utilizzate in ambito farmaceutico e agrochimico.

Accanto alle comuni e ben note reazioni di amminazione riduttiva e sostituzione nucleofila, risultano molto promettenti le più recenti procedure di amminazione diretta di legami C-H condotte in presenza di sistemi catalitici in grado di promuovere la formazione di nitreni quale fonte di azoto, a partire da precursori come cloroammine, idrossilammine, nitrosoareni o azidi.

In particolare, l'impiego di azidi organiche quali precursori del nitrene sembra molto vantaggioso per massimizzare l'economia atomica della reazione, in quanto produce come unico sottoprodotto azoto molecolare. Tali azidi però non sono tra i precursori più reattivi nel formare nitreni e per essere attivate necessitano di sistemi catalitici, molti dei quali formati da complessi organometallici a base di Fe, Co, Ni, Ru o Pd. Il gruppo di M. Albrecht [M. Albrecht *et al.*, *Chem. Sci.*, 2023, DOI: [10.1039/d2sc04170g](https://doi.org/10.1039/d2sc04170g)] ha studiato una reazione di amminazione diretta di legami C-H intramolecolare utilizzando come substrati di partenza alchil azidi in presenza di un semplice catalizzatore a base di ferro, $\text{Fe}(\text{HMDS})_2$ (Fig. 1a), ottenuto per reazione tra FeBr_2 e litio bis(trimetilsilil)ammide (LiHMDS). Tale catalizzatore è in grado di promuovere l'amminazione di un'ampia varietà di legami C-H, compresi legami C-H benzilici e alifatici, con ottimi valori (fino a 110 h^{-1}) di *turnover frequen-*

cy, ovvero numero di moli di substrato convertite nel prodotto per mole di catalizzatore in un dato intervallo di tempo. Il valore aggiunto di questo lavoro riguarda soprattutto lo studio del meccanismo di reazione che è stato possibile condurre in maniera molto dettagliata, grazie anche alla semplicità del catalizzatore e l'assenza di additivi nella miscela di reazione. Studi cinetici e calcoli computazionali confermano che la perdita di azoto per formare il nitrene rappresenta lo stadio limitante della reazione e suggeriscono che la successiva ciclizzazione avviene mediante un meccanismo concertato, nel quale il trasferimento di idrogeno e la formazione del legame C-N avviene simultaneamente, senza il coinvolgimento di specie radicaliche al carbonio.

Un metodo robusto ed efficiente per formare legami $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-N}$ è stato proposto dal gruppo di Shao [X. Shao *et al.*, *Nature Commun.*, 2022, **13**, 7961] utilizzando in questo caso ioduri alchilici e sali di diazonio come substrati di partenza, e conducendo la reazione in presenza di Cs_2CO_3 senza ricorrere a catalizzatori a base di metalli di transizione (Fig. 1b). Sulla base di dati sperimentali e calcoli DFT la reazione procede mediante tre passaggi fondamentali: i) la formazione di radicali arilici derivanti dal sale di diazonio promossa dalla base; ii) il processo di *halogen-atom transfer* che porta alla formazione del radicale alchilico; iii) la reazione di *coupling* tra il radicale alchilico e il sale di diazonio che porta agli azocomposti finali. I sali di diazonio agiscono così sia da iniziatori radicalici che da agenti amminanti fornendo un diverso numero di azocomposti con ottime rese a partire da ioduri alchilici primari, secondari e terziari a temperatura ambiente, anche se tali condizioni non sono risultate idonee per far reagire bromuri e cloruri alchilici.



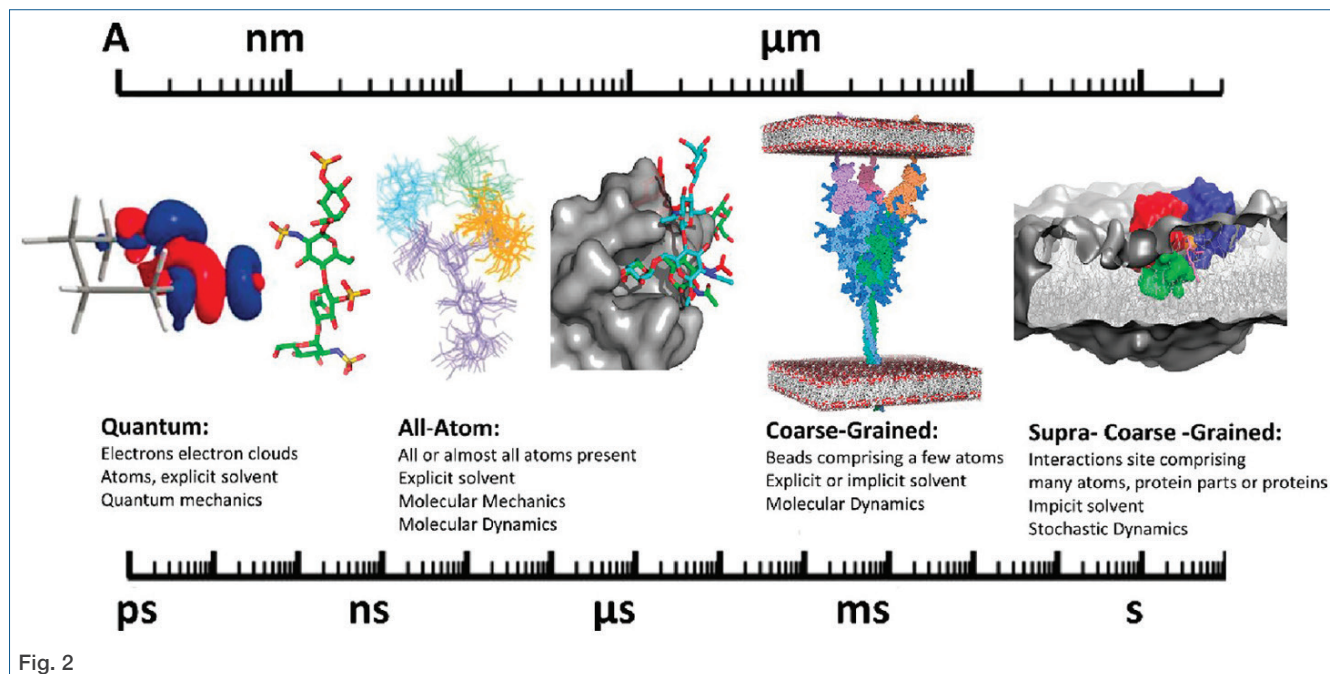


Fig. 2

Glicoscienza e modellistica molecolare

Il termine glicoscienza raggruppa sotto un unico cappello una serie di approcci multidisciplinari applicati per lo studio dei glicani. La determinazione della struttura tridimensionale (3D) di carboidrati complessi, polisaccaridi e glicoconiugati è fondamentale per capire le basi molecolari del loro funzionamento. Inoltre, essendo espressi in tutti i microrganismi e in tutti gli organismi superiori, lo studio delle loro interazioni ha un profondo impatto sulla biologia e sulla medicina.

In questo lavoro di S. Perez [Chem. Rev., 2022, DOI: [10.1021/acs.chemrev.2c00060](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00060)] sono riassunti i principali metodi computazionali applicati negli ultimi vent'anni nel campo della glicoscienza (Fig. 2). Viene fornita una lista di 150 *tools* e *database* per aiutare ad affrontare i diversi problemi. I metodi *ab initio*, spesso limitati allo studio di sistemi semplici e di dimensioni ridotte, si concentrano sulla comprensione degli effetti stereoelettronici (ottimizzazioni di geometria) o lo studio di reazioni enzimatiche (metodi QM/MM).

Uno dei metodi più utilizzati è la dinamica molecolare (MD) *all-atoms* o *coarse-grained*, una tecnica che permette di prevedere e caratterizzare l'equilibrio conformazionale di glicani, le loro interazioni ed interpretare dati spettroscopici. I modelli *coarse-grained*, raggruppando più atomi in 'biglie', riducono i gradi di libertà del sistema e permettono lo studio di sistemi più grandi con tempi di simulazio-

ne più lunghi. Ad esempio, un gruppo di autori ha derivato una serie di parametri del campo di forza MARTINI per simulare le fibre di cellulosa o modelli di membrane batteriche.

Per calcolare l'energia di interazione tra carboidrati e proteine si possono utilizzare diversi *tools*, basati sulla dinamica molecolare o software di docking. Da considerare che i residui carichi, gli ioni e le molecole d'acqua strutturali sono importanti per il legame carboidrato-proteina. Oltre alle interazioni polari dei gruppi -OH, spesso il riconoscimento proteina-glicano è guidato dalla interazione CH- π tra le catene laterali aromatiche delle proteine e i gruppi CH delle facce idrofobiche dei monosaccaridi. La presenza di glicani sulla superficie delle proteine ne regola il riconoscimento e la flessibilità. Sia la spike S di SARS-CoV-2 che ACE2 sono altamente N-glicosilati (attaccati a residui di asparagina N). Il denso mantello di glicani maschera il virus dal sistema immunitario dell'ospite. Si è visto, mediante studi MD, come gli N-glicani nelle posizioni N165 e N234 regolino la dinamica conformazionale di S1 nella parte dell'apertura di RBD. Un'altra posizione critica è N370, che non è glicosilata in SARS-CoV-2 ma lo è per SARS-CoV e MERS. Anche alcune posizioni di N-glicosilazione di ACE2 sono coinvolte nell'interazione con la proteina S del virus. Tuttavia, i dati MD, anche a livello *coarse-grained*, difficilmente possono essere confrontati con dati sperimentali ottenuti su una scala temporale molto più lunga di quella dei microsecondi.