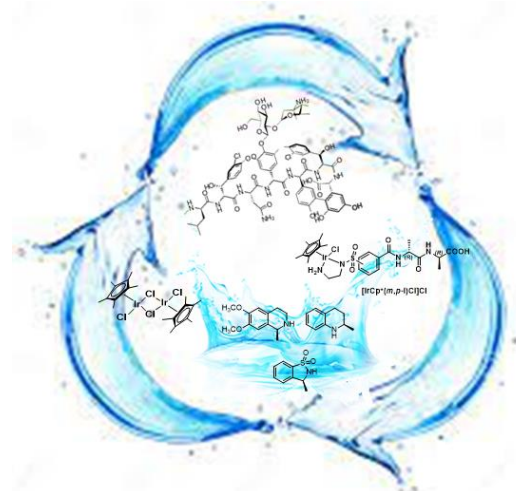


SINTESI STEREOSELETTIVA DI AMMINE CICLICHE DI INTERESSE FARMACEUTICO MEDIATA DA CATALIZZATORI IBRIDI

Giorgio Facchetti, Raffaella Bucci, Sara Pellegrino, Isabella Rimoldi

Department of Pharmaceutical Sciences, University of Milan, Via Golgi 19, Milano 20133, Italy
giorgio.facchetti@unimi.it

Catalizzatori a base di metalli di transizione ed enzimi possiedono caratteristiche uniche e tra loro complementari. Per questo motivo gli sforzi del mondo accademico si sono concentrati nel tentativo di combinare questi “due mondi” nei così detti catalizzatori ibridi.¹ Recentemente lo sviluppo di metalloenzimi artificiali e, più in generale, di catalizzatori ibridi si è orientato verso un approccio del tutto originale basato sull'utilizzo in qualità di leganti (di prima o di seconda sfera di coordinazione) di strutture generalmente di natura peptidica, ma non solo, già presenti nel mondo biologico e note per la loro capacità di coordinare un metallo.^{2,3} A tale scopo l'uso del glicopeptide vancomicina per la sintesi di catalizzatori ibridi ad attività immuno-reduttasica rappresenta un interessante ed originale alternativa al classico sistema biotina/strept(avidina). La potente attività battericida della vancomicina, come noto, trae origine dalla forte e selettiva interazione con il dimero D-Ala-D-Ala responsabile di una selettiva inibizione nella sintesi della parete batterica dei microorganismi Gram-positivi. Recentemente la sua attività biologica è stata anche correlata alla capacità di coordinare direttamente ioni metallici bivalenti. Sulla base di tali premesse sono stati messi a punto due sistemi catalitici ibridi e applicati alla sintesi stereoselettiva di ammine cicliche di interesse farmaceutico. Per coordinazione diretta della vancomicina ad uno centro metallico di iridio è stato possibile ottenere un metallo-peptide in grado di fornire il prodotto di riduzione della chinaldina in un incoraggiante 61% e.e. a favore dell'enantiomero in configurazione *R*.⁴ D'altro canto, l'ancoraggio della vancomicina tramite un legame di tipo supramolecolare ad un precatalizzatore metallico a base di iridio recante il dimero D-Ala-D-Ala, ha fornito un metallo-enzima artificiale dotato di attività immuno-reduttasica stereoselettivamente opposta al primo sistema catalitico, fornendo il prodotto di reazione in un significativo 70% e.e. in configurazione *S*, a riprova della complementarità dei due sistemi ibridi.⁵



Riferimenti:

1. W. J. Jeong, J. Yu, W. J. Song, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 9586-9599;
2. F. Schwizer, Y. Okamoto, T. Heinisch, et al. T.R. Ward, *Chem. Res.* **2018**, 118, 142-231 ;
3. B. Large, N. Baranska, R. Booth, K.S. Wilson, A. Duhme-Klair, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, **2021**, 28:100420, 1-7;
4. G. Facchetti, S. Pellegrino, R. Bucci, D. Nava, et al. I. Rimoldi, *Molecules*, **2019**, 24(15), 2771, 1-9 ;
5. G. Facchetti, R. Bucci, et al. S. Pellegrino, I. Rimoldi, *Inorganic Chemistry*, **2021**, 60, 5, 2976-2982.