



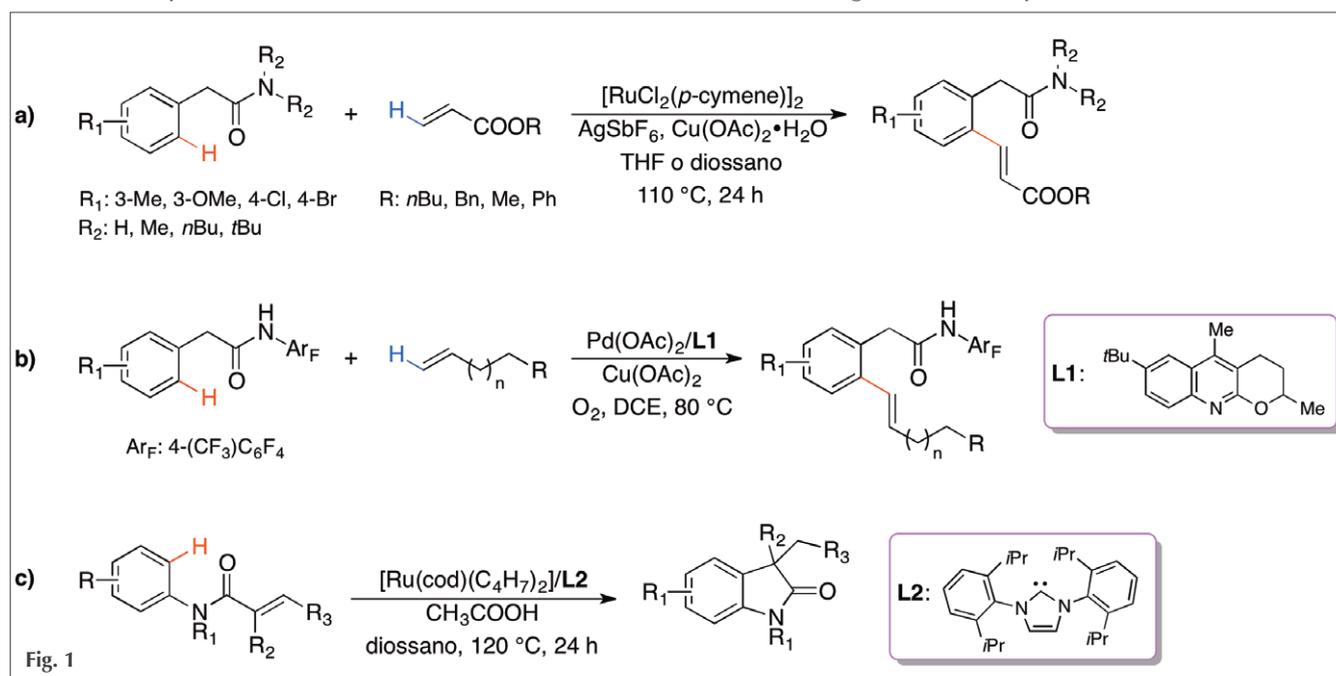
A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA
 UNIVERSITÀ DI MILANO
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

Recenti sviluppi nelle reazioni di olefinazione ossidativa

I processi di attivazione C-H, ovvero l'impiego di legami C-H, generalmente considerati inerti, come partner di reazione nella formazione di legami C-C e C-eteroatomo, rappresentano ancora uno degli argomenti più studiati nella catalisi organometallica omogenea. Un numero significativo di procedure ad oggi riportate per l'attivazione di legami C-H di natura aromatica e/o olefinica prevedono l'impiego di substrati recanti deboli gruppi coordinanti, come alcoli, eteri, ammidi e acidi carbossilici, i quali hanno il compito di facilitare l'interazione tra centro metallico e substrato, favorendone la reattività nonché la selettività. In questo inizio 2018 troviamo, ad esempio, alcuni lavori relativi all'olefinazione ossidativa diretta di aril acetammidi mediate da sistemi catalitici a base di palladio o rutenio, nelle quali il gruppo ammidico svolge un ruolo chiave come specie *O*-coordinante *orto*-orientante nell'attivazione di legami C-H aromatici. Il gruppo di Ackermann [L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 765] ha messo a punto l'alchenilazione Ru(II)-catalizzata

di *N*-alchil 2-fenilacetammidi ad opera di acrilati (Fig. 1a). La reazione procede efficientemente su ammidi primarie, secondarie e terziarie, e presenta elevata chemoselettività su aril ammidi sostituite con alogeni (Br e Cl). Studi meccanicistici suggeriscono per questa reazione un decorso via sostituzione elettrofila interna assistita da una base (BIES), piuttosto che un meccanismo concertato di metallazione/deprotonazione (CMD).

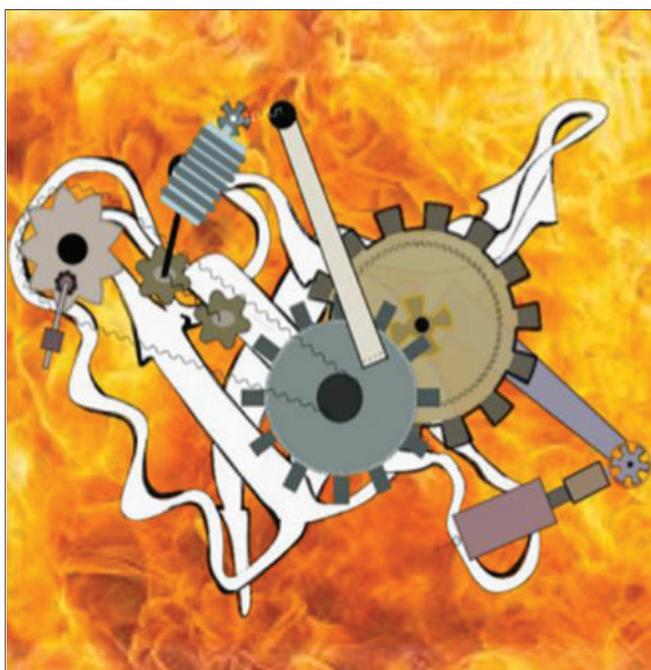
Un altro lavoro molto interessante riguarda l'olefinazione diretta di *N*-perfluoroaril ammidi anche con semplici olefine alifatiche non attivate, che sono *partners* di reazione molto meno reattivi [J.-Q. Yu, *Chem. Sci.*, DOI: [10.1039/c7sc04827k](https://doi.org/10.1039/c7sc04827k)]. Il sistema catalitico formato da Pd(OAc)₂ e il legante monodentato chinolinico **L1** (Fig. 1b), in combinazione con ossigeno molecolare quale ossidante e una quantità catalitica di Cu(II) quale co-ossidante, permette l'olefinazione di fenilacetammidi sostituite con olefine alifatiche altamente funzionalizzate in alte rese e buona selettività per il prodotto lineare rispetto al prodotto ramificato. Concludo segnalando una procedura versatile e selet-





tiva per la sintesi di derivati ossindolici, che utilizza una reazione di olefinazione diretta intramolecolare di arilammidi [P. Zhao, *Chem. Commun.*, DOI: [10.1039/c7cc08704g](https://doi.org/10.1039/c7cc08704g)]. In questo caso un sistema catalitico costituito da $[\text{Ru}(\text{cod})(\text{C}_4\text{H}_7)_2]$ e il legante carbenico **L2** (Fig. 1c) è in grado di promuovere l'idroarilazione di olefine in *N*-aril acrilammidi, nelle quali il gruppo ammidico ancora una volta agisce da gruppo orientante nell'attivazione dei legami C-H aromatici. La reazione, il cui meccanismo proposto prevede una sequenza tandem costituita dall'attivazione C-H assistita dal gruppo C=O dell'ammide e dall'arilmetallazione intramolecolare dell'olefina, risulta estremamente selettiva, fornendo esclusivamente sistemi ossindolici a cinque termini piuttosto che 2-chinoloni a sei membri.

Il meccanismo di adattamento delle proteine alle temperature elevate



Gli organismi che si trovano ad elevate temperature (i termofili) hanno sviluppato enzimi molto stabili termicamente per sopravvivere. Anche la loro attività catalitica è massima a temperature molto più elevate di quelle ambientali. Spesso questo comportamento è interpretato come conseguenza della rigidità conformazionale dello stato nativo (energeticamente molto più stabile e favorito rispetto a quello denaturato) per cui solo a temperature elevate il siste-

ma raggiunge la flessibilità necessaria per l'attività. In questo recente lavoro [G. Stirnemann, F. Sterpone, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2017, **8**, 5884], gli autori confrontano le stabilità termica e meccanica di due proteine omologhe, una *cold-shock proteins* (EcCsp), che permette ai batteri di sopravvivere a temperature inferiori a quelle ambientali, e una proteina estratta da un batterio termofilo (TmCsp), applicando un approccio computazionale basato su simulazioni REST2 (*Replica Exchange with Solute Scaling*) e SMD (*Steered-Molecular Dynamics*). Nelle simulazioni REST2 utilizzano diverse repliche del sistema che, scambiandosi una Hamiltoniana opportunamente modificata (con l'energia intramolecolare della proteina scalata), rendono più facile il passaggio tra conformazioni diverse. In questo modo, per il principio degli stati corrispondenti, ad ogni replica è associata una temperatura effettiva di simulazione diversa da quella di riferimento. Nelle simulazioni SMD applicano una forza all'estremità C- o N-terminale della proteina per indurre il denaturamento e studiarne il meccanismo.

Nelle simulazioni REST2 le due proteine, pur strutturalmente simili, mostrano temperature di 'denaturazione' molto diverse. In accordo ai dati sperimentali: EcCsp si denatura a temperature più basse di TmCsp, con una differenza calcolata di circa 32 K (sperimentale di 27 K). Tuttavia, in termini di struttura, a temperatura ambiente le due proteine campionano le stesse conformazioni e mostrano una flessibilità limitata. Localmente TmCsp forma più ponti salini tra i β -sheet e possiede *loop* più mobili (maggiore entropia). Dal punto di vista della stabilità meccanica, sia sperimentalmente che nelle simulazioni SMD, TmCsp e EcCsp risultano poco stabili e il loro comportamento non sembra correlato alla stabilità termica. Il primo intermedio del processo *folding/unfolding* di TmCsp è molto simile allo stato nativo e velocemente evolve verso lo stato denaturato; nel caso di EcCsp è più disordinato ma molto più resistente. La maggiore differenza tra i due sistemi è data dalla conformazione di un *loop* che collega due β -sheet. Rispetto ai dati delle simulazioni REST2, questo intermedio è diverso dalle strutture osservate in prossimità del punto di fusione. La stabilità termica di TmCsp non sembra essere legata alla resistenza meccanica al denaturamento o dipendente dalla rigidità conformazionale rompendo così il paradigma rigidità-stabilità.