



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

Covalent Organic Frameworks in catalisi

I polimeri cristallino porosi, meglio noti come *Covalent Organic Frameworks* (COFs), sono composti polimerici di natura organica molto robusti ma allo stesso tempo leggeri, le cui strutture sono interamente formate da elementi “leggeri” (H, B, C, O e N) legate esclusivamente tramite legami covalenti (Fig. 1a). Tali legami danno vita a sistemi con una struttura cristallina regolare e ben definita, altamente porosa, nonché facilmente modulabile [O.M. Yaghi, *Science*, 2017, **355**, eaal1585]. Queste caratteristiche, oltre a rendere questi materiali adatti per lo stoccaggio dei gas e come dispositivi semiconduttori e fotoconduttori [Q. Zhang, *J. Mater. Chem. A*, 2017, **5**, 14463], risultano particolarmente importanti, ad esempio, in catalisi. I COFs infatti rappresentano dei catalizzatori eterogenei con notevoli potenzialità, grazie al fatto che i

siti catalitici, oltre ad avere un intorno ben definito, sono facilmente accessibili da parte dei substrati, per la presenza di numerosi ed ampi canali presenti nella struttura. Ancora più interessante è poi la possibilità di creare COFs chirali per la catalisi asimmetrica, sebbene questo sia un obiettivo tutt’altro che facile da perseguire, a causa dei problemi che l’asimmetria può dare nella formazione di una struttura cristallina regolare. Un risultato importante è stato pubblicato agli inizi di questa estate, e riguarda lo sviluppo di un COF chirale contenente una base di Schiff chirale di tipo *salen*, che si è dimostrato un ottimo *framework* per la realizzazione di catalizzatori eterogenei a base metallica altamente efficienti ed enantioselettivi [Y. Cui, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 8693]. La condensazione tra l’(*R,R*)-cicloesandiammina e la tris(3-*t*-butil) salicilaldeide in presenza di $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ in con-

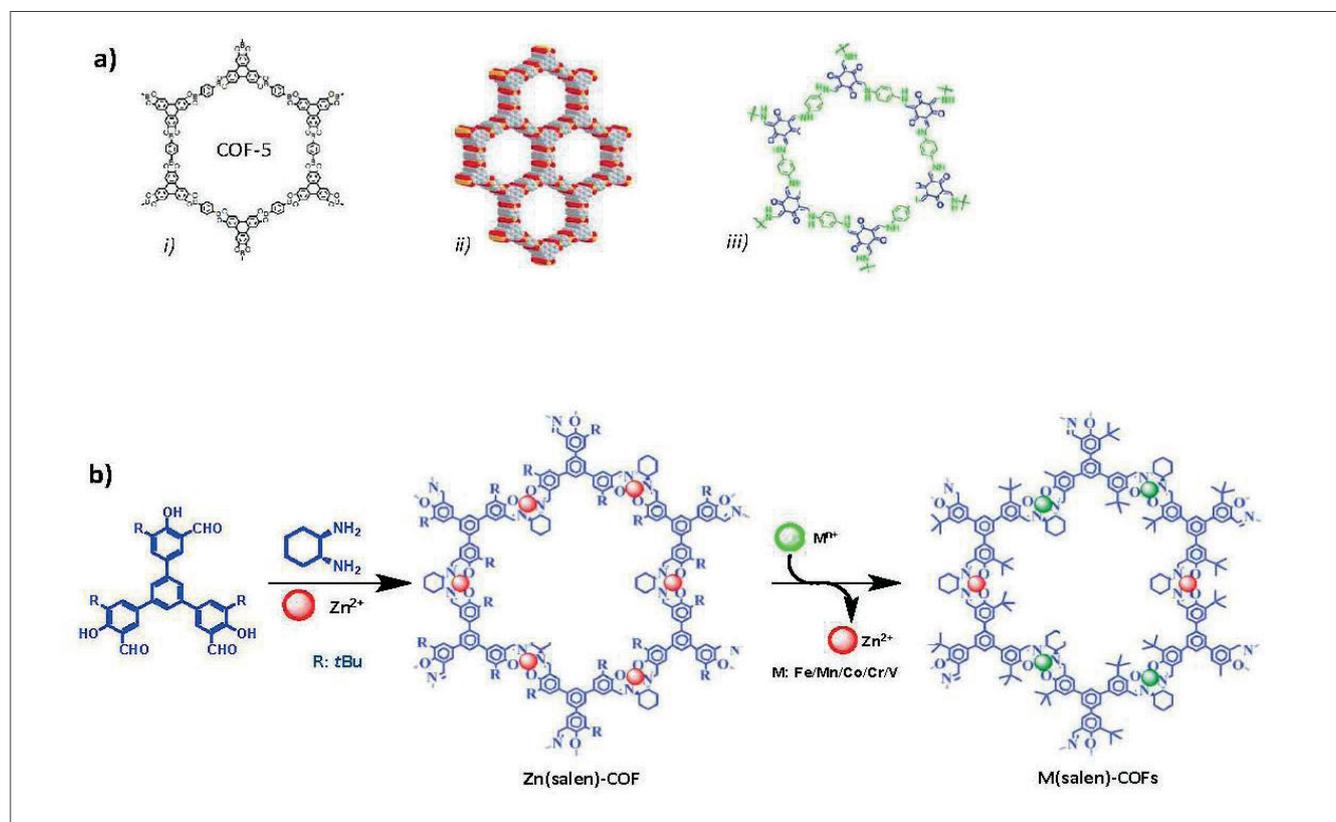


Fig. 1 - a) Esempi di COFs; i) struttura di un COF esagonale 2D (COF-5) realizzato mediante formazione di boronati; ii) struttura cristallina del COF-5; iii) struttura di un COF realizzato mediante formazione di legami imminici



dizioni solvotermali porta alla formazione di un COF chirale a struttura bidimensionale, *Zn(salen)-COF* (Fig. 1b), caratterizzato da un'elevata stabilità termica e chimica. Grazie alla relativa labilità dei legami Zn-O e Zn-N, dal complesso *Zn(salen)-COF* è stato possibile ottenere COFs chirali a base di diversi metalli di transizione (*M(salen)-COFs*, Fig. 1b), mediante semplice reazione *metal-exchange* post-sintesi. Gli *M(salen)-COFs* così ottenuti, mantenendo stessa stabilità, cristallinità e porosità, sono stati utilizzati come catalizzatori in diverse reazioni asimmetriche, tipicamente catalizzate da complessi *M(salen)*, tra cui reazioni di Diels-Alder, epossidazione di olefine e apertura di epossidi. I risultati ottenuti con gli *M(salen)-COFs* sono stati molto buoni, in termini di efficienza (70-80%) ed enantioselettività (ee fino al 97%), e sono del tutto paragonabili a quelli ottenuti con i corrispondenti complessi in fase omogenea. Infine, come ci aspettiamo da ogni buon catalizzatore eterogeneo, anche in questo caso tutti gli *M(salen)-COFs* sono stati recuperati e riutilizzati in almeno cinque cicli reattivi, mantenendo inalterata efficienza, selettività e struttura cristallina.

Nuovi inibitori antibatterici della polimerasi RNA batterica

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, i batteri resistenti agli antibiotici saranno, nel 2050, la principale causa di morte. Per far fronte a questa emergenza, nei prossimi anni una delle priorità della salute pubblica sarà quella di sviluppare nuovi farmaci efficaci contro questi batteri. La ricerca in questo senso ha già raggiunto risultati molto incoraggianti. Infatti recentemente è stato scoperto un nuovo antibiotico, la pseudouridimicina (PUM), un *nucleoside-analog inhibitor* (NAI), capace di inibire la polimerasi RNA (RNAP) batterica [S.I. Maffioli *et al.*, *Cell*, 2017, **169**, 1240]. Il composto è stato identificato da uno screening di circa 3.000 estratti di colture di batteri e funghi (di suolo italiano) utilizzando la spettroscopia di massa. Filtrando i segnali rispetto a spettri di molecole già caratterizzate, sono stati isolati due estratti, entrambi prodotti da batteri del suolo, contenenti nuovi antibiotici. Frazionando gli estratti (mediante cromatografia a fase inversa) e caratterizzando i composti attivi (con spettroscopia di massa e NMR multidimensionale) è stato identificato lo stesso componente attivo, PUM.

Diversamente dai comuni antibiotici, come la rifampicina e la lipiarmicina che si legano all'enzima in

zone lontane dal sito attivo, PUM, contenente una unità di 6'-ammino-pseudouridina (derivata dell'uracile) coniugata ad un dipeptide Gly-Gln, interagisce direttamente con il sito del nucleoside trifosfato UTP (Fig. 2). Legandosi al sito attivo di RNAP, le mutazioni responsabili della resistenza spontanea a PUM risultano più limitate (per non compromettere la funzionalità dell'enzima): al massimo 2-4 sostituzioni contro le 25 osservate per la rifampicina. Questo si traduce in una minore resistenza spontanea alla pseudouridimicina (un decimo rispetto alla rifampicina) e l'assenza di resistenza incrociata con gli altri farmaci (mutazioni di residui diversi). In aggiunta, dato il diverso meccanismo di azione, la somministrazione di PUM in abbinata ai comuni antibiotici ha un effetto additivo sull'attività antibatterica.

Inoltre dalla struttura cristallografica del complesso RNAP-PUM si evince che il composto si lega all' 'A-site' (*addition site*) del recettore in modo analogo a quanto osservato per un nucleoside (NTP): si formano i legami ad idrogeno Watson-Crick di U con un filamento di DNA, lo zucchero interagisce come osservato per un NTP e la glutammina si lega mimando il gruppo trifosfato. In linea con l'attività antibatterica osservata e la selettività, i residui del sito di legame di PUM sono altamente conservati in RNAP di batteri Gram-positivi e Gram-negativi e non nelle RNAP umane. Gli autori suggeriscono che la minore resistenza di PUM sia legata all'interazione dell'antibiotico con molti residui 'funzionali' del sito attivo la cui sostituzione genererebbe forme mutate instabili.

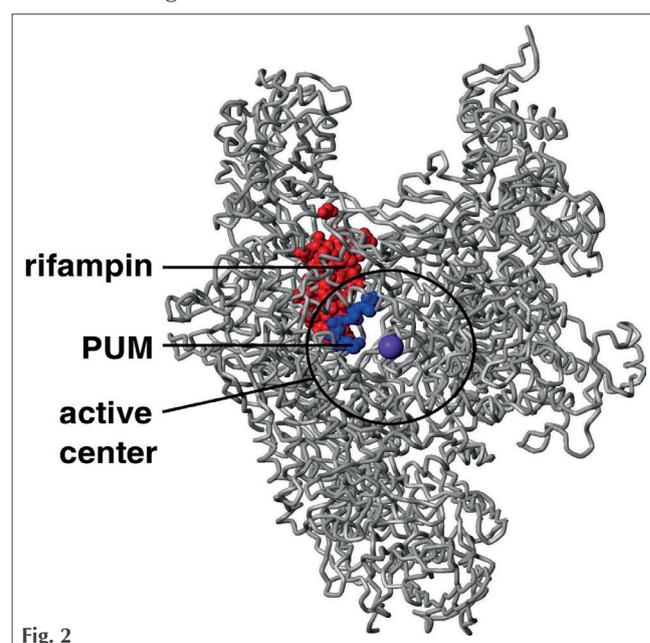


Fig. 2