



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

I derivati organolitio e l'acqua: questa strana coppia

I composti organometallici a base di litio, caratterizzati dalla presenza di un legame C-Li, sono specie molto reattive in quanto la natura elettropositiva del litio conferisce un considerevole carattere nucleofilo al carbonio ad esso legato, che è in grado quindi di reagire efficacemente con specie elettrofile. A causa della loro elevata reattività sia come nucleofili che come basi, nei corsi di chimica organica di base ci hanno sempre insegnato che l'impiego dei derivati organolitio, particolarmente sensibili nei confronti dell'ossigeno atmosferico, dell'acqua e di qualsiasi altro solvente protico, necessita di un ambiente rigorosamente inerte ed anidro per poter reagire selettivamente con gli opportuni *partner* di reazione. Chiunque infatti si sia mai cimentato nell'eseguire in laboratorio reazioni con reagenti organolitio conosce bene tutte le precauzioni da prendere per la manipolazione del reagente stesso, così come la preparazione di tutta l'apparecchiatura da utilizzare. Negli ultimi anni questa "verità" inconfutabile sembra esser messa in discussione da diversi studi nei quali si dimostra come l'acqua, non solo non degrada la specie organolitio, ma addirittura rappresenta un elemento fondamentale per l'efficienza e la selettività di particolari reazioni chimiche condotte in condizioni "on water". Nel dicembre 2018 è stato pubblicato un lavoro del gruppo di Capriati *et al.* [V. Capriati *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.201812537], nel quale si riportano reazioni di cross coupling di tipo *Muharashi* altamente efficienti e selettive tra specie organoli-

tio e alogenuri (etero)arilici catalizzate da palladio in presenza di acqua e NaCl quale additivo a temperatura ambiente (Fig. 1).

È veramente sorprendente come queste reazioni procedano nell'arco di soli 20 secondi mediante una singola e rapidissima aggiunta dell'organolitio ad una sospensione, sotto vigorosa agitazione, dell'alogeno arilico e il complesso a base di palladio in acqua. Inoltre, sembra che la presenza dell'acqua in combinazione con la presenza del sale NaCl sia fondamentale per ottenere un'elevata selettività nella formazione del prodotto di coupling rispetto al sottoprodotto di dealogenazione. Infatti, l'impiego, ad esempio, di metanolo al posto dell'acqua porta esclusivamente alla formazione della specie dealogenata, mentre l'assenza di NaCl fornisce una miscela equimolare tra prodotto di coupling e composto dealogenato. Infine, gli ottimi risultati ottenuti con una vasta gamma di substrati di diversa natura sterica ed elettronica rende questa procedura notevolmente versatile e di carattere generale.

Come ogni scoperta un po' "fuori dalle righe", anche in questo caso questo lavoro ha suscitato un vero e proprio terremoto all'interno della comunità scientifica internazionale, tanto che è stato creato un blog su *Science* (<http://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2018/12/10/ah-just-pour->

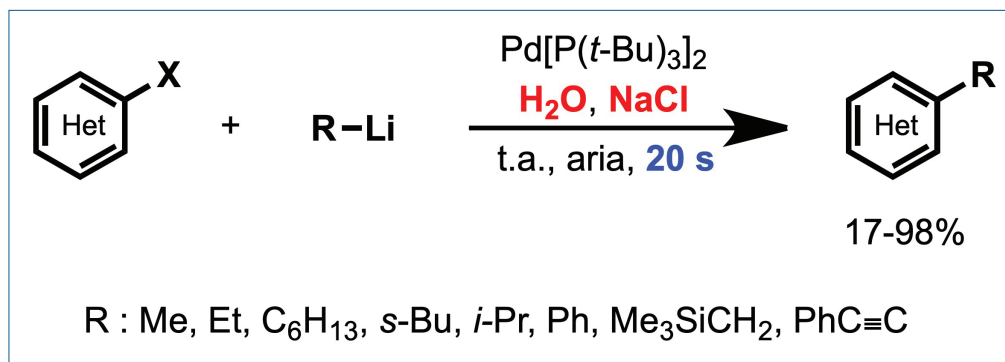


Fig. 1 - Reazione di tipo *Muharashi* palladio catalizzata "on water"





it-into-salt-water), nel quale sono riportati diversi commenti su questi risultati, che penso proprio porteranno dietro di sé nuove e stimolanti ricerche nel mondo degli organolito.

Modelli computazionali per le membrane cellulari

Una tipica membrana cellulare contiene circa il 30% di lipidi e proteine distribuiti in modo non uniforme lungo gli strati. Proteine e lipidi interagiscono tra loro organizzandosi in nano-domini responsabili della regolazione di molti processi cellulari. Negli ultimi cinque anni grazie all'aumento della potenza dei computer e allo sviluppo di modelli *coarse-grain* (CG) sempre più accurati, lo studio computazionale di questi sistemi, sia in termini di dimensione e complessità delle membrane che di tempi di simulazione, sta avvicinandosi sempre di più al modello sperimentale. Grazie ai calcoli di dinamica molecolare (MD) è possibile indagare il dettaglio atomistico di membrane cellulari e studiare le interazioni tra i diversi componenti. In questa recente review [S.J. Marrink *et al.*, *Chem. Rev.*, 2018, DOI: [10.1021/acs.chemrev.8b00460](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00460)], gli autori ripercorrono i progressi compiuti negli ultimi trent'anni in questo settore. Il primo requisito per creare un modello realistico di una membrana, è la scelta dei parametri o *force field*. Vista la variegata composizione delle membrane (circa cento diversi tipi di lipidi possono essere presenti sulla stessa membrana) molti sforzi sono stati fatti in questi anni per sviluppare *force field* accurati, in grado di riprodurre i dati sperimentali, ma anche altamente trasferibili, così da poter essere utilizzati in più modelli. I *force field* per i lipidi possono essere *all-atoms* (massimo livello di risoluzione) o CG (semplificazione della struttura in un numero ridotto di atomi). Il modello CG Martini [S.J. Marrink, *J. Phys. Chem. B*, 2004, **108**, 750], formato da building block molto semplici e con pochi parametri, è un *force field*

molto utilizzato e di generale applicabilità. Approcci ancora più semplificati, come i *supra-CGing* in cui i lipidi sono rappresentati solo da poche *beads*, anche se permettono lo studio di sistemi più grandi su scale di tempi più simile a quelle sperimentali, non possono descrivere il dettaglio atomico delle interazioni. I metodi CG-MD sono quindi molto utili per studiare l'organizzazione di membrane a multi-componenti, caratterizzare i nano-domini in termini di interazioni proteina-lipide o lipide-lipide, e anche per indagarne gli aspetti cinetici. Recentemente sono stati sviluppati modelli realistici di membrane cellulari, caratterizzate da diversa composizione e distribuzione di lipidi, che rappresentano *bilayers* provenienti da diversi organismi, come batteri o lo strato corneo della pelle.

In futuro per cercare di modellare sistemi sempre più complessi (Fig. 2), oltre ad una ottimizzazione dei *force field*, anche per il campionamento dello spazio conformazionale i metodi MD *enhance sampling*, in parte già utilizzati, dovranno essere estesi a membrane cellulari eterogenee e molto affollate.

