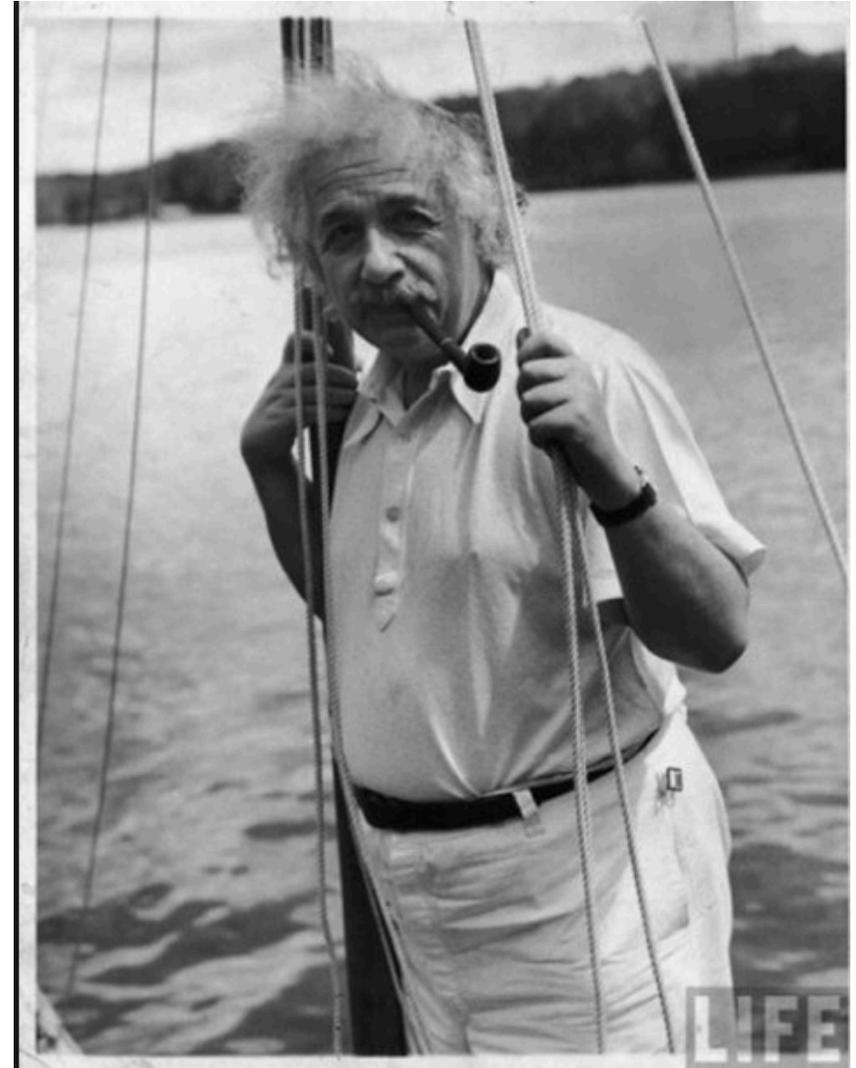


X lezione di Laboratorio di PESF

(Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci)

Ogni cosa che puoi immaginare,
la natura l'ha già creata.

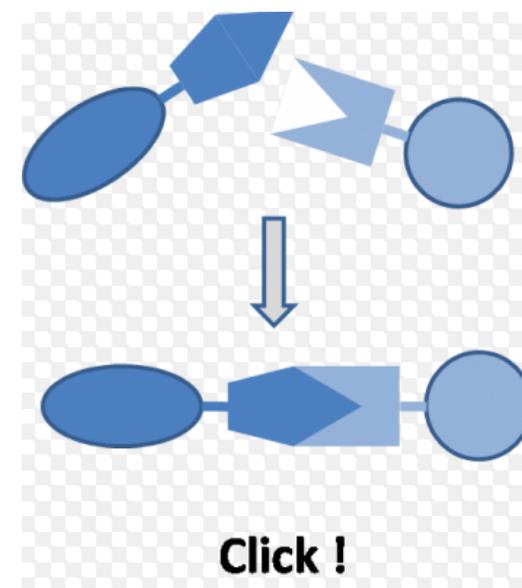
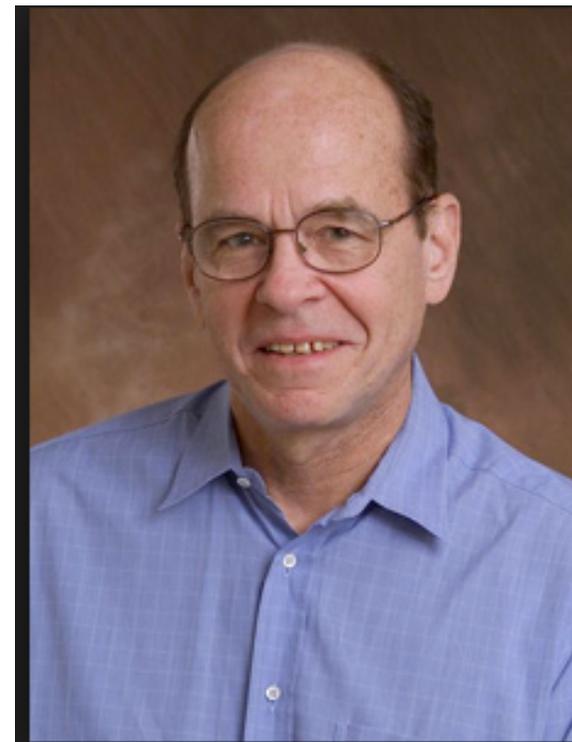
Albert Einstein



Click Chemistry

Premessa: "chimica a scatto", è una filosofia della chimica introdotta da [Barry Sharpless](#) nel 2001 si riferisce alla possibilità di sintetizzare sostanze complesse in modo semplice e rapido, unendo molecole più piccole. Questo tipo di reattività si ispira alla natura, che operando per lo più in ambiente acquoso produce una enorme varietà di molecole complesse a partire da poche molecole di base. Per fare parte della click chemistry, le reazioni devono essere

- 1) modulari e versatili
- 2) dare [rese](#) molto elevate,
- 3) formare prodotti secondari inoffensivi,
- 4) essere [stereospecifiche](#),
- 5) avere una forza trainante termodinamica elevata (>80 [kJ/mol](#)) per favorire una reazione rapida e completa verso un singolo prodotto di reazione.



La natura ha prodotto solo circa 35 molecole di base semplici che hanno richiesto la formazione di legami carbonio - carbonio (C-C). Tutte le altre molecole complesse che si trovano nei sistemi biologici e in biochimica sono formate collegando tra loro quelle stesse molecole semplici. Ad esempio, le [proteine](#) sono costituite da unità di [aminoacidi](#) che si ripetono, e gli [zuccheri](#) sono costituiti da unità di [monosaccaridi](#) che si ripetono. In natura i collegamenti tra le unità di base non sono basati su legami C-C, ma su legami carbonio - [eteroatomo](#) C-X-C, indicando che creare connessioni C-X-C è più semplice ed efficiente.

Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions

Hartmuth C. Kolb, M. G. Finn, and K. Barry Sharpless*

Dedicated to Professor Daniel S. Kemp

Examination of nature's favorite molecules reveals a striking preference for making carbon-heteroatom bonds over carbon-carbon bonds—surely no surprise given that carbon dioxide is nature's starting material and that most reactions are performed in water. Nucleic acids, proteins, and polysaccharides are condensation polymers of small subunits stitched together by carbon-heteroatom bonds. Even the 35 or so building blocks from which

these crucial molecules are made each contain, at most, six contiguous C-C bonds, except for the three aromatic amino acids. Taking our cue from nature's approach, we address here the development of a set of powerful, highly reliable, and selective reactions for the rapid synthesis of useful new compounds and combinatorial libraries through heteroatom links (C-X-C), an approach we call "click chemistry". Click chemistry is at once

defined, enabled, and constrained by a handful of nearly perfect "spring-loaded" reactions. The stringent criteria for a process to earn click chemistry status are described along with examples of the molecular frameworks that are easily made using this spartan, but powerful, synthetic strategy.

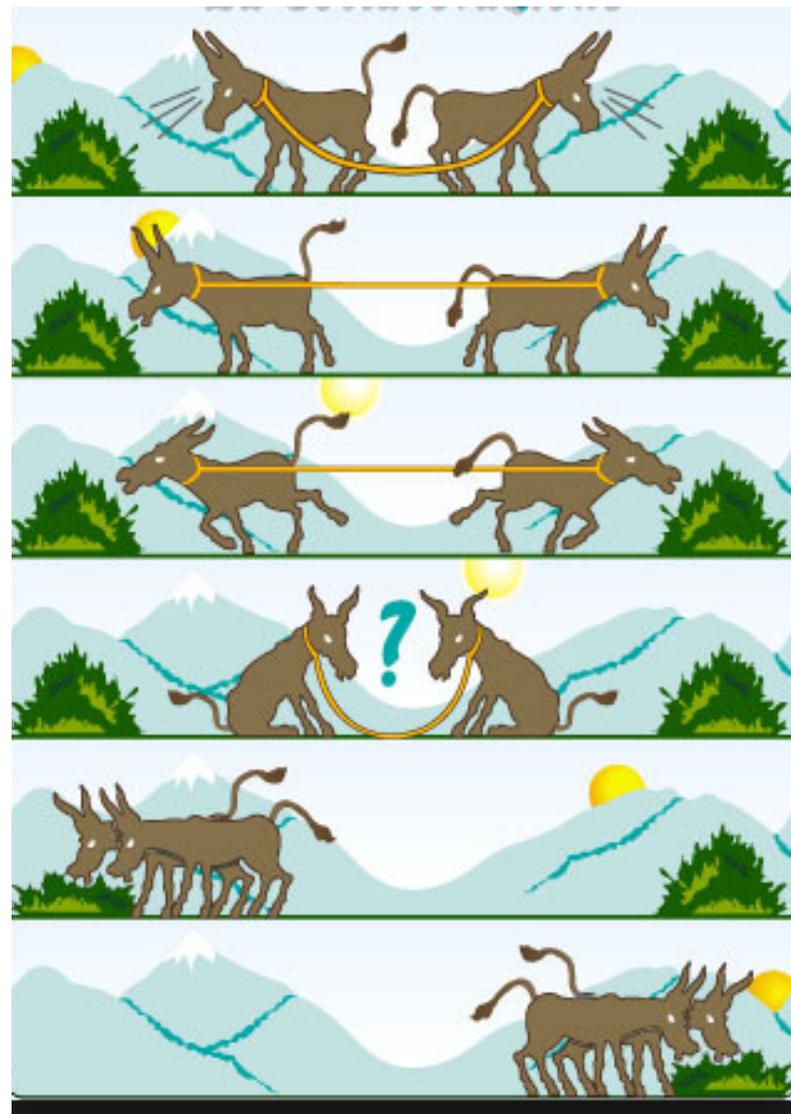
Keywords: combinatorial chemistry · drug research · synthesis design · water chemistry

Angewandte Chemie (International Edition) 2001, 40, 2004-2021

Click Chemistry

Ispirandosi a quanto fa la natura, la click chemistry si propone di sviluppare reazioni che portino in modo semplice e rapido alla sintesi di molecole complesse utilizzando connessioni C-X-C. Questo approccio generale può essere molto utile, ad esempio, per la scoperta di nuovi [farmaci](#), dato che è facile creare un gran numero di strutture differenti. Il fatto di limitarsi ad usare connessioni C-X-C non costituisce un vincolo significativo al numero di nuove molecole sintetizzabili.

Usata in combinazione con [chimica combinatoria](#), tecniche HTS (high-throughput screening) e [librerie chimiche](#), la click chemistry si propone di accorciare i tempi necessari per la scoperta di nuovi farmaci, rendendo efficiente e rapida la sintesi di prodotti anche quando si utilizzano reazioni in più stadi.



Click Chemistry

I criteri richiesti dalla click chemistry sono piuttosto stringenti, ed è improbabile che una certa reazione li rispecchi tutti integralmente. Tuttavia,

tra tutte le reazioni che avvengono con formazione di legami carbonio - eteroatomo, le seguenti classi di reazioni si prestano ad essere comprese nell'ambito della click chemistry:

-cicloaddizioni [3+2], come la cicloaddizione di Huisgen azide-alchino, in particolare la variante catalizzata da Cu(I), che è spesso considerata la reazione "click" per antonomasia

-reazioni tiolo-ene

- reazioni di Diels-Alder e reazioni di Diels-Alder inverse electron demand

-cicloaddizioni [4+1] tra isocianuri e tetrazine

-sostituzioni nucleofile specie su anelli piccoli e tensionati come negli epossidi e le aziridine

-chimica del carbonile di tipo non aldolico: ad esempio sintesi di uree, eterocicli aromatici e idrazoni

-reazioni di addizione a doppi legami carbonio-carbonio come la diidrossilazione e l'eossidazione

Click Chemistry

REQUISITI

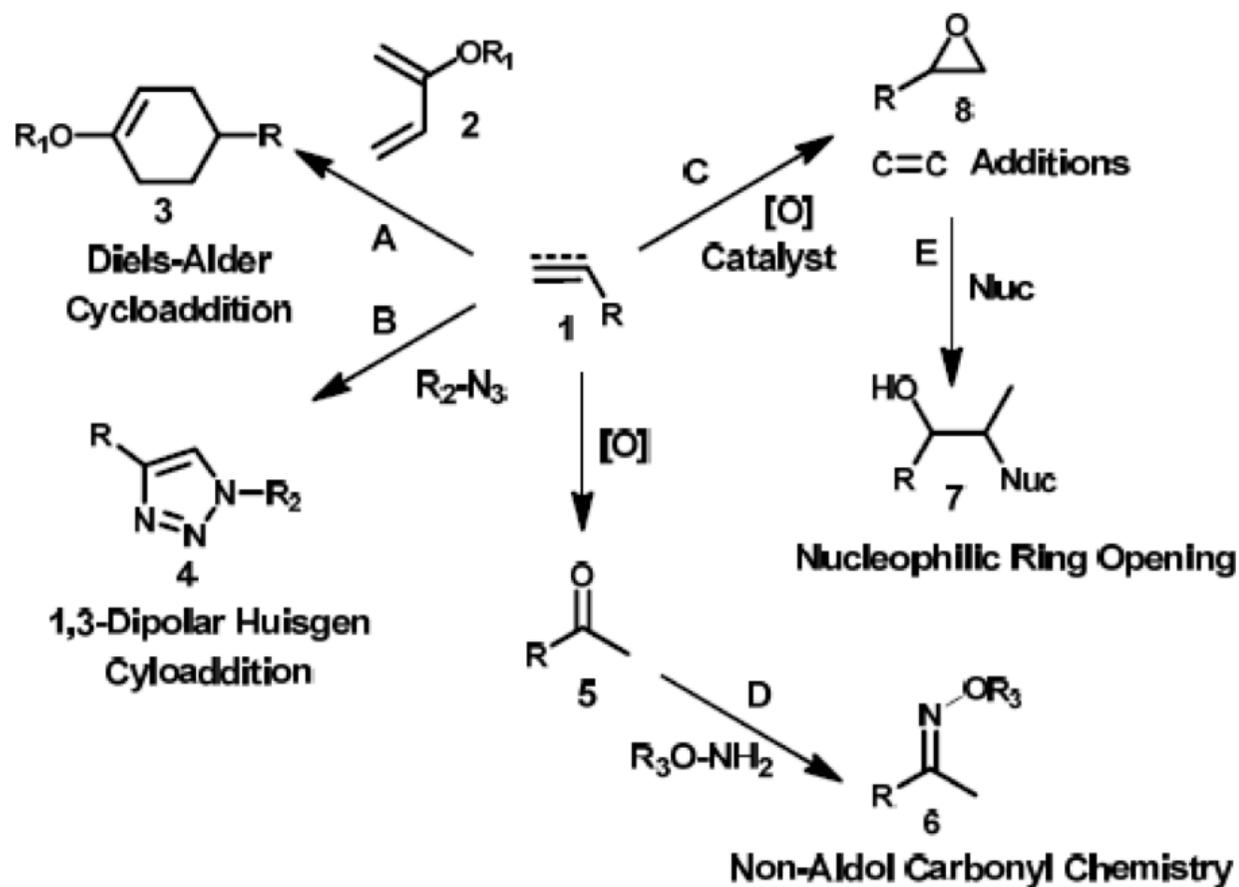


- ALTE RESE
- STEREOSPECIFICA MA NON NECESSARIAMENTE ENANTIOSELETTIVA
- SOTTOPRODOTTI NON PERICOLOSI (O ASSENTI)
- APPLICABILE AD UNA VASTA VARIETÀ DI SUBSTRATI
- CONDIZIONI DI SINTESI BLANDE
- REAGENTI E MATERIALI DI PARTENZA FACILMENTE REPERIBILI
- SE POSSIBILE PROCEDERE SENZA SOLVENTE O CON UNO FACILMENTE RIMOVIBILE E NON TOSSICO
- PRODOTTI DEVONO ESSERE FACILMENTE PURIFICABILI

IN GENERE TUTTE LE REAZIONI CHE SODDISFANO QUESTI REQUISITI
SONO FAVORITE TERMODYNAMICAMENTE

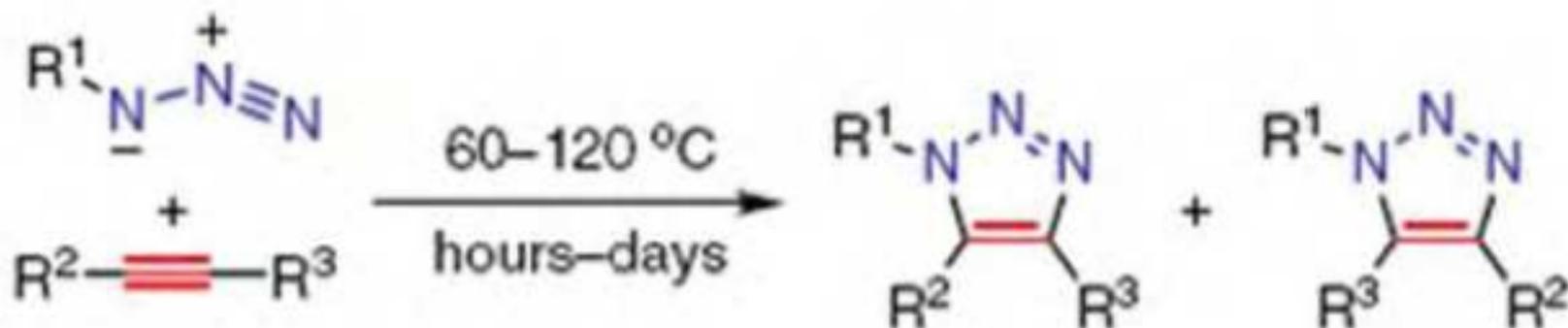
Click Chemistry

ESEMPLI



Click Chemistry

Il prototipo della reazione di click chemistry è la **reazione di Huisgen**, essa tuttavia in assenza del catalizzatore di Cu decorre a T elevate e porta alla formazione di regioisomeri!



Meldal e Sharpless scoprirono in modo indipendente il **catalizzatore CuAAC** Cu(I) copper-(catalyzed azide-alkyno) che la reazione di cicloadizione, alchino-azide è 10^7 volte più veloce, si può lavorare a T amb ed è regioselettiva!

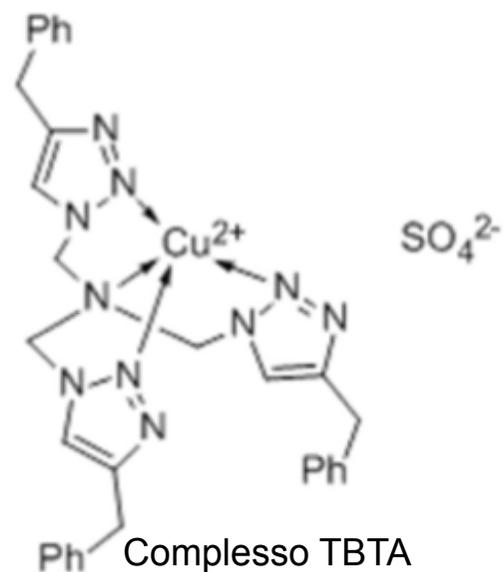
Click Chemistry

Il prototipo della reazione di click chemistry è la reazione di Huisgen, essa tuttavia in assenza del catalizzatore di Cu decorre a T elevate e porta alla formazione di regioisomeri!



Meldal e Sharpless scoprirono in modo indipendente il catalizzatore CuAAC Cu(I) copper-(catalyzed azide-alkino) che la reazione di cicloaddizione, alchino-azide è 10^7 volte più veloce, si può lavorare a T amb ed è regioselettiva!

Tale reazione catalizzata da Cu(I) ha tutti i requisiti che la promuovono ideale per la click chemistry



Click Chemistry

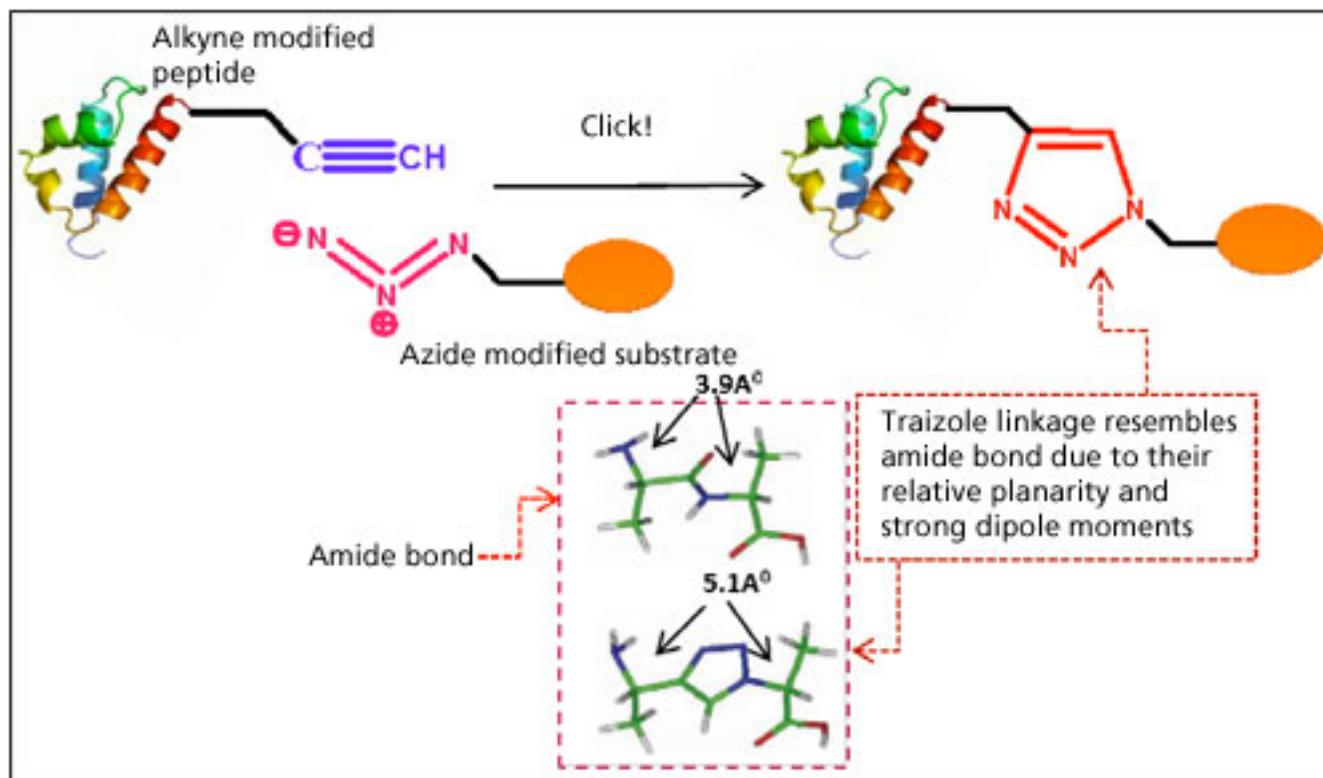


Figure 1 - Click reaction forming a triazole link

Click Chemistry

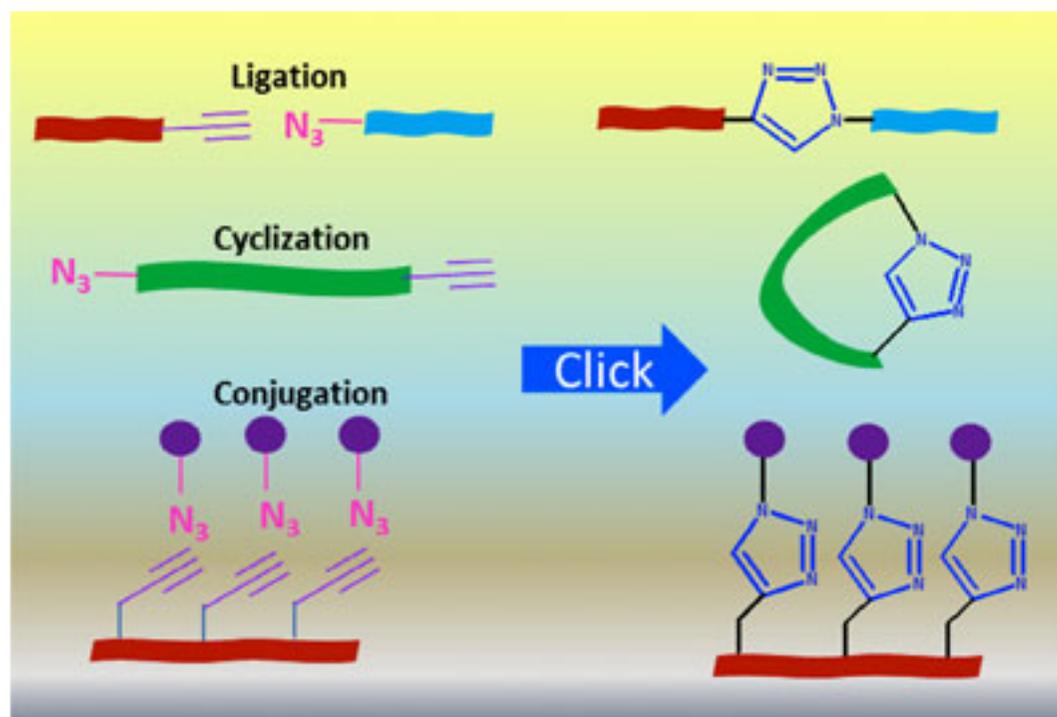
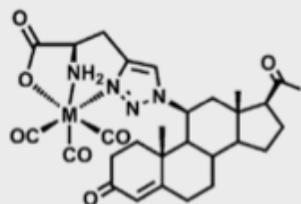
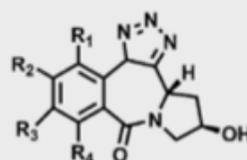


Figure 2 - Utilisation of click method for ligation, cyclisation and conjugation in peptide chemistry

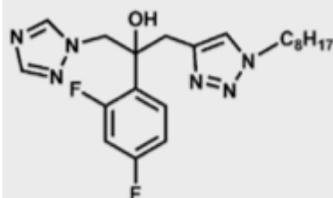
Click Chemistry



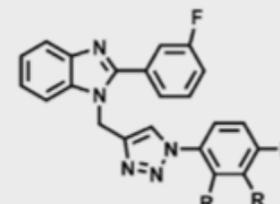
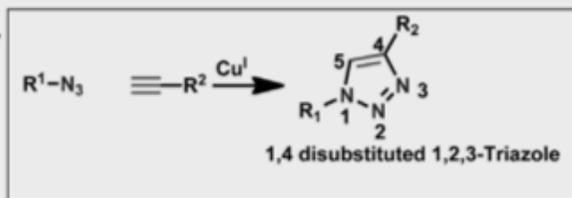
Anticancer



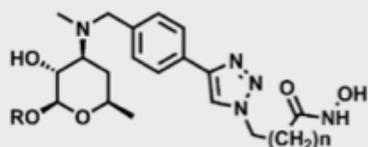
HIV Protease Inhibitors



Antifungal

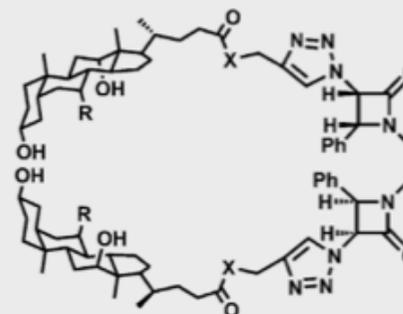


Antituberculosis



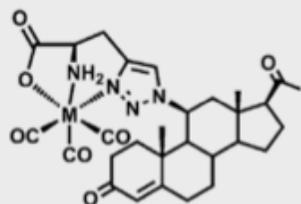
$n = 4-8$

Histone deacetylase inhibitors

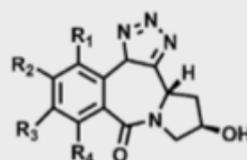


Antibacterial

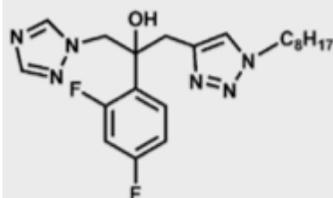
Click Chemistry



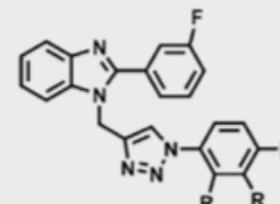
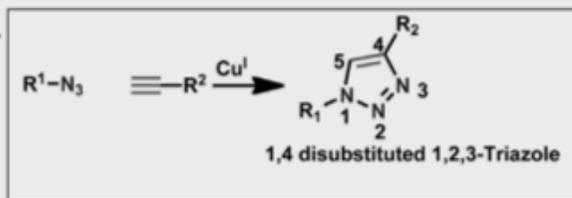
Anticancer



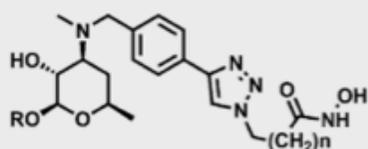
HIV Protease Inhibitors



Antifungal

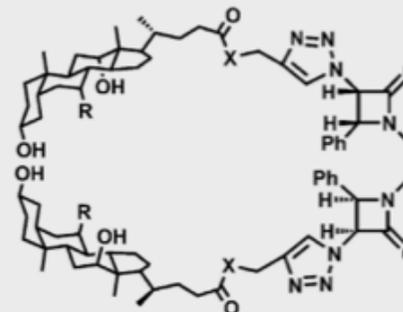


Antituberculosis



$n = 4-8$

Histone deacetylase inhibitors



Antibacterial

Click Chemistry



Tetrahedron Letters

Volume 47, Issue 37, 11 September 2006, Pages 6681–6684



Click for PET: rapid preparation of [^{18}F]fluoropeptides using Cu^{I} catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition

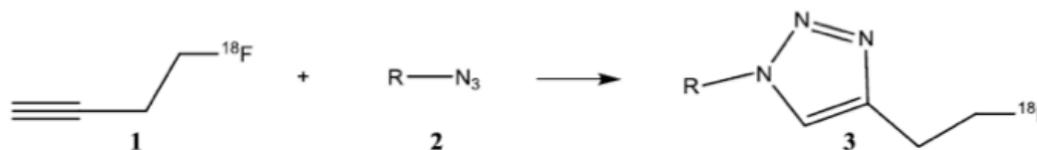
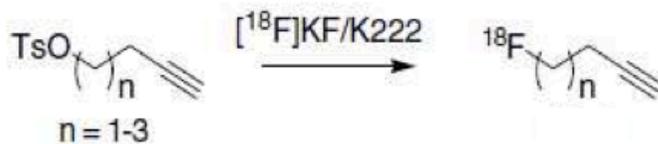
Jan Marik , Julie L. Sutcliffe  · 

Department of Biomedical Engineering, University of California Davis, 451 East Health Sciences Drive, Davis, CA 95616, United States

Click Chemistry

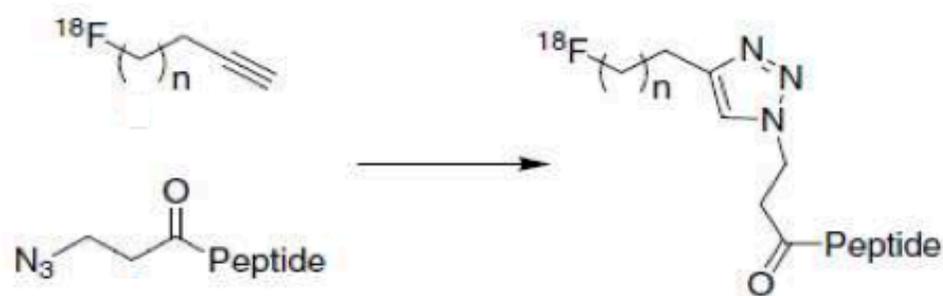
PERCHÈ "CLICK" RADIOCHEMISTRY?

- Regioselective: 1,4-triazoli-distribuiti
- Triazoli stabili in vivo
- Basse temperature di reazione
- Eliminato lo step di protezione e deprotezione
- Rapide sintesi



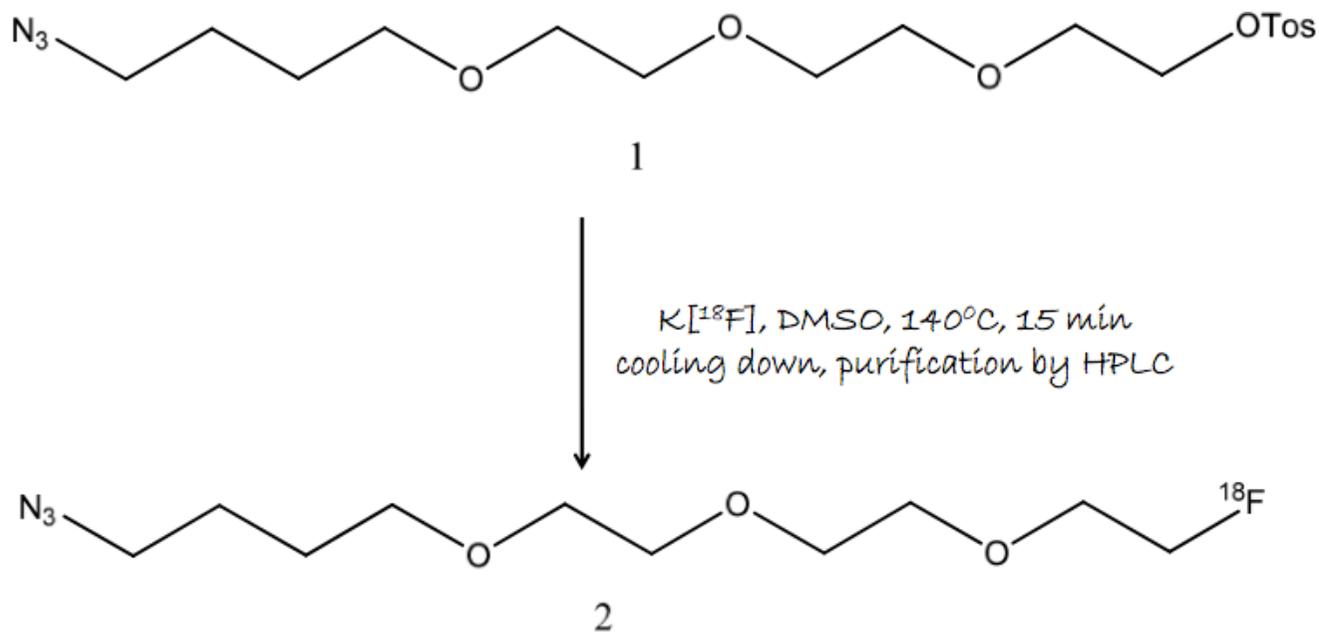
Click Chemistry

"CLICK" RADIOCHEMISTRY



Click Chemistry

ESEMPI DI MARCATURA



Per gentile concessione di Nathalie Matusiak e Philip Elsinga

Nuclear Medicine and Molecular Imaging (NMMI) of the
University Medical Center Groningen (UMCG), Hanzeplein 1, 9713 GZ, Groningen, Netherlands

Click Chemistry

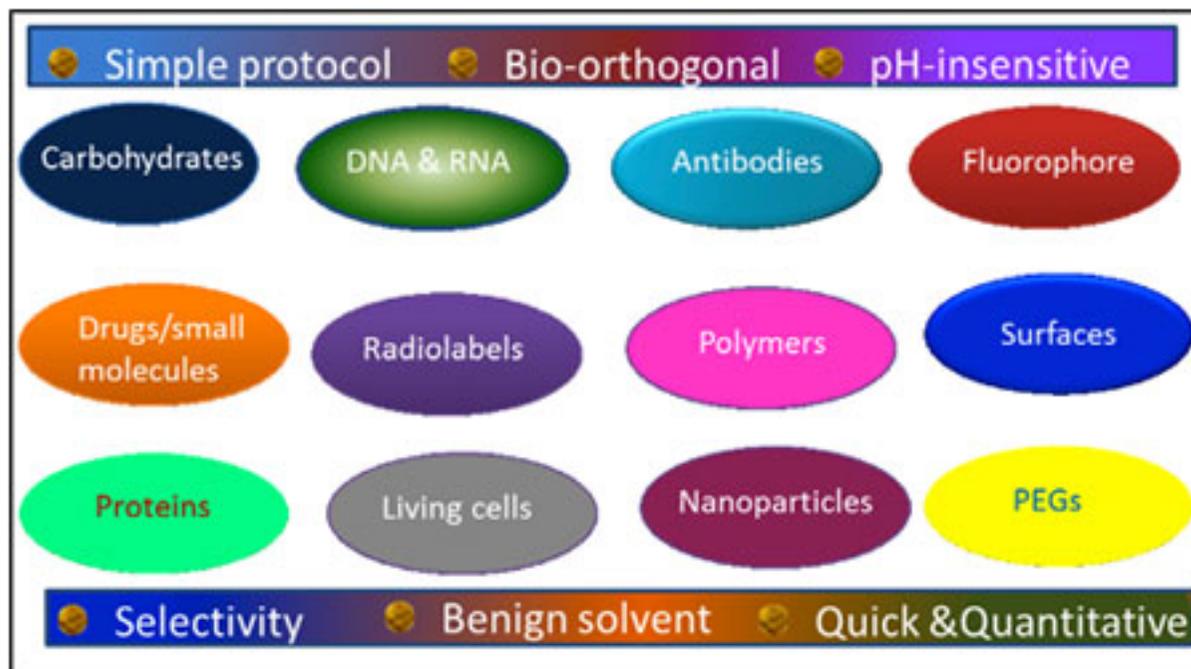


Figure 3 - Click possibilities in conjugation chemistry

<http://www.specchemonline.com/articles/view/click-chemistry-in-peptide-science#>.