

**XII CONVEGNO NAZIONALE SULLE REAZIONI
PERICICLICHE E SINTESI DI ETERO E CARBOCICLI**

RIASSUNTI DELLE COMUNICAZIONI

SINTESI DIASTEREO ED ENANTIOSELETTIVA DI NUOVI DIAMMINOACIDI

Francesco Caputo, Maria Luisa Gelmi

Istituto di Chimica Organica "A. Marchesini" Facoltà di Farmacia, Via Venezian 21,
20133-Milano

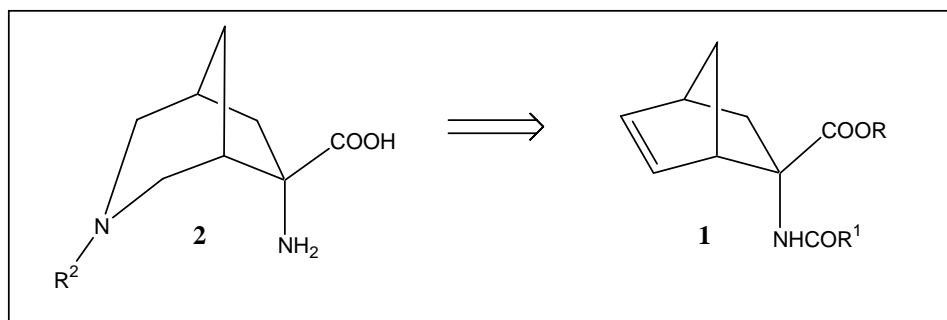
E-mail: francesco.caputo@unimi.it

L'interesse nella sintesi di amminoacidi a struttura carbociclica, conformazionalmente rigidi e caratterizzati da alfa disostituzione è molto generale come si evince dalle numerose e recenti reviews.¹ Le loro caratteristiche strutturali rendono questi amminoacidi delle molecole a potenziale o verificata attività farmacologica e di conseguenza l'interesse nella loro sintesi ha finalità molto concrete. La presenza di altri sostituenti, quali eteroatomi, può essere di particolare utilità, se si considera la possibilità che i suddetti gruppi possano interagire, insieme al gruppo amminoacidico, con il sito recettoriale. Va sottolineato a questo proposito, che un sito recettoriale in generale è caratterizzato da una notevole stereospecificità nei confronti di una molecola e quindi l'importanza di avere a disposizione tutti i possibili stereoisomeri di un amminoacido, e possibilmente in forma enantiomericamente pura, deve essere una delle finalità nella sintesi chimica.

Gli intermedi a scheletro norbornenico **1**² (schema 1) sono utili "building block" per la sintesi di nuovi ed interessanti amminoacidi con le caratteristiche strutturali di cui sopra. Sfruttando le diverse funzionalizzazioni di questo anello, è stato possibile preparare nuovi amminoacidi a struttura 3-aza-biciclo[3.2.1]ottanica **2** (schema 1)

Come illustrato nello schema retro-sintetico **1** la peculiarità più importante nell'uso di derivati norbornanici è legata alla possibilità di controllare la stereochimica dei sostituenti nel

nuovo anello che si va a generare conseguentemente alla rottura del doppio legame carbonio-carbonio del norbornene.



Schema 1

Referenze

- 1 (a) Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231. (b) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Moye-Sherman, D. *Synlett*. **1994**, 575. (c) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645. (d) Gelmi, M. L.; Pocar, D. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *35*, 141-205.
2. Clerici, C.; Gelmi, M. L.; Pellegrino, S.; T. Pilati, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5286.

**DERIVATI ISOSSAZOLINICI PER DISIDRATAZIONE DI NITROCOMPOSTI
PRIMARI ATTIVATI IN PRESENZA DI DIPOLAROFILI E DI AMMINE**

Luca Cecchi,^a Francesco De Sarlo,^a Fabrizio Machetti^b

^a Dipartimento di Chimica organica U.Schiff, Università di Firenze

^b Istituto di Chimica dei Composti Organo Metallici - ICCOM, Firenze, CNR

fabrizio.machetti@unifi.it

Il ben noto procedimento di disidratazione di nitrocomposti primari a nitrilossidi e quindi a cicloaddotti in presenza di dipolarofili richiede condizioni di reazione drastiche, quali riscaldamento con acidi forti¹ o trattamento con reagenti acilanti.²

Riportiamo ora per la prima volta la possibilità di ottenere gli stessi cicloaddotti per blando riscaldamento con ammine, almeno dai nitrocomposti “attivati”, cioè quelli che recano un gruppo elettron-attrattore geminale al nitrogruppo.

Sarà presentata l'applicabilità del metodo a vari dipolarofili e discussa la scelta delle ammine più adatte.

¹ a) Vigalok, I. V.; Moisak, I. E.; Svetlakov, N. V. *Khim.Geterotsikl. Soedin.* **1969**, (1), 175; *Chem. Abs.* **1969**, 71, 3330. b) Shimizu, T.; Hayashi, Y.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2531 – 2534. c) Touaux, B.; Klein, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *J. Chem. Res.(S)* **1994**, 116 – 117.

² a) Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339 – 5342. b) Nelson, S. D.; Kasparian D. J.; Trager, W. F. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2686 – 2688. c) Kaji, E.; Harada, K.; Zen, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 3254 – 3256. d) Shimizu, T.; Hayashi, Y.; Shibafuchi, H.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2827 – 2831. e) Basel Y., Hassner, A. *Synthesis* **1997**, 309 – 312.

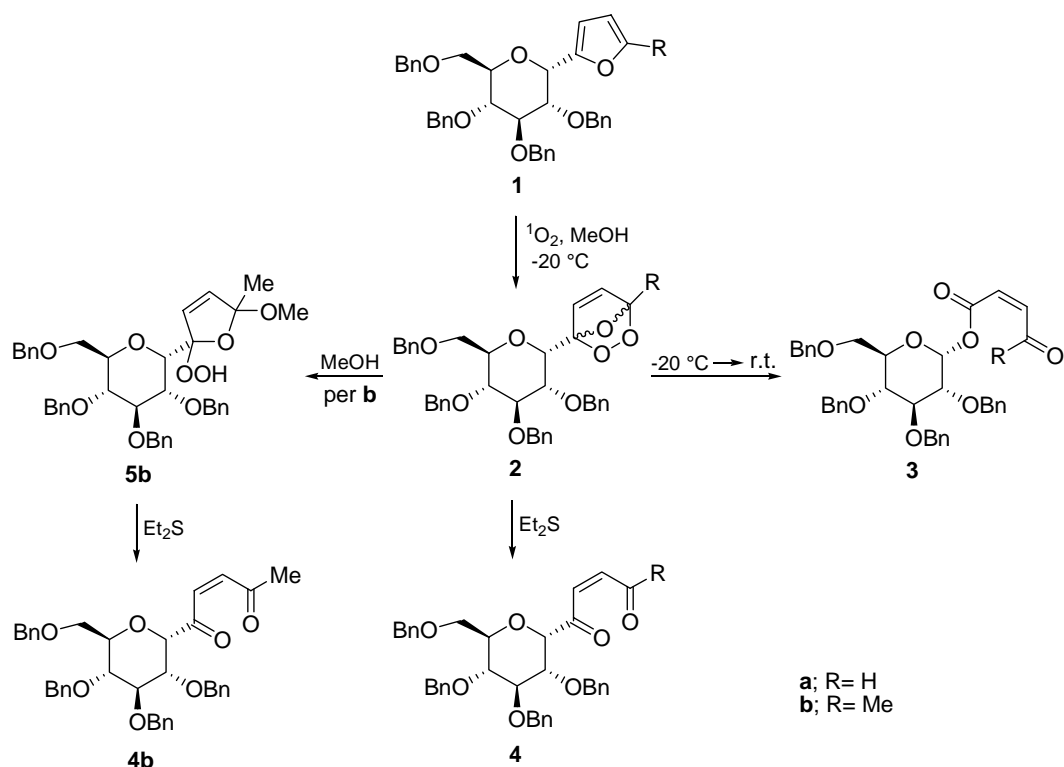
SINTESI ONE-POT DI C-NUCLEOSIDI MODIFICATI VIA FOTOOSSIGENAZIONE SENSIBILIZZATA DA COLORANTI

Flavio Cermola^{*}, Maria Rosaria Iesce, Gianluca Buonerba

*Dipartimento di Chimica Organica e Biochimica Università di Napoli Federico II, Complesso
Universitario di Monte S. Angelo, via Cinthia 4, 80126 – Napoli, Italy – cermola@unina.it*

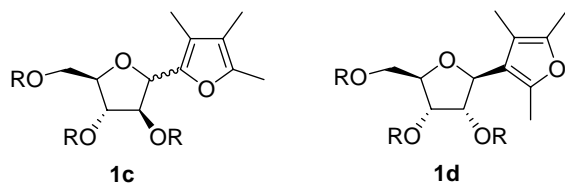
La ricerca di nuove metodologie sintetiche per C-nucleosidi è un campo della chimica organica di particolare rilievo per l'importanza che tali composti rivestono in ambito farmacologico.¹ Infatti, sebbene tali derivati presentino un legame carbonio-carbonio al centro anomero, essi sono spesso dotati di proprietà biologiche al pari dei loro *O*- ed *N*-analoghi risultando, nel contempo, particolarmente stabili sia all'idrolisi chimica che enzimatica.² L'approccio classico per la preparazione di tali composti consiste nel legare le due unità, il monosaccaride (glicosil donatore) e il residuo agliconico (glicosil accettore), mediante reazioni di *coupling* molto spesso promosse da un opportuno *promoter*. Un'ulteriore possibilità consiste nel preparare un glicoside precursore, ovvero recante al C-1 un aglicone funzionalizzato in grado di dare reazioni controllate e selettive, da convertire successivamente nel glicoside *target*.² Sebbene questa seconda strategia sia di applicazione meno generale, essa rappresenta una valida alternativa qualora il residuo da legare al monosaccaride si degradi nelle normali condizioni di reazione utilizzate e, in alcuni casi, può rivelarsi l'unica procedura possibile.

Recentemente abbiamo intrapreso delle indagini sul comportamento di glicosil furani in reazioni di [4+2] cicloaddizione con ossigeno singoletto (¹O₂), ottenuto via fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti (FOSC), al fine di verificare l'uso di tale procedura per la sintesi di nuovi glicosidi funzionalizzati. Nello Schema sono riportati i risultati ottenuti conducendo la FOSC dei glicosil furani **1**.³ La reazione ha portato ai corrispondenti 2,3,7-triossabiciclo[2.2.1]ept-5-eni **2** i quali riassetano termicamente nei derivati *O*-glicosidici **3**, o generano, per aggiunta di riducenti, i C-glicosidi **4**. Nel caso di furani 2,5-disostituiti, come **1b**, è stato possibile ricorrere ad un metodo più efficiente basato sulla riduzione di idroperossidiidrofurani, ad esempio **5b**, ottenibili conducendo la reazione in metanolo.



Un aspetto di rilievo è rappresentato dal decorso stereochimico che consente l'ottenimento dei soli glicosidi **3** o **4** con configurazione *cis*- al doppio legame. I residui al C-1 in tali derivati hanno funzioni estremamente versatili e suscettibili pertanto di dare reazioni coinvolgenti sia i gruppi carbonilici, sia il doppio legame.

In questa comunicazione riportiamo risultati recenti ottenuti applicando la FOSC a furanosil furani del tipo **1c,d**. La procedura, seguita da successive modifiche strutturali basate su reazioni di riduzione, ciclizzazione e/o [3+2] cicloaddizione, è stata utilizzata come punto di partenza per l'elaborazione di metodologie sintetiche one-pot per nuovi C-nucleosidi modificati.



Bibliografia

1. Simons, C. *Nucleoside Mimetics Their Chemistry and Biological Properties*; Gordon and Breach Science Publisher: Australia, Canada, **2001**
2. Postema, H. D. M. *C-Glycoside Synthesis*; CRC Press: London, **1995**.
3. Cermola, F.; Iesce, M. R.; Montella, S. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 271.

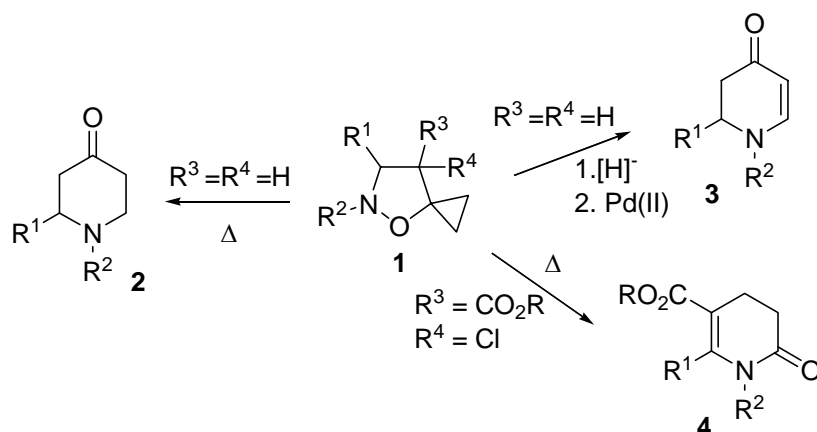
**NUOVE SINTESI DI DERIVATI INDOLIZIDINONICI DA
ISSOSAZOLIDINO-5-SPIROCICLOPROPANI**

Stefano Cicchi,^a Julia Revuelta,^a Alberto Brandi,^a Serghyei I. Kozhushkov,^b Armin de Meijere^b

a) Dipartimento di Chimica Organica "Ugo Schiff", Università degli Studi di Firenze, via della Lastruccia 13, 50019 Sesto Fiorentino (FI) b) Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen, Tammannstrasse 2, D-37077 Göttingen, Germania.

Email: stefano.cicchi@unifi.it

Isossazolidino-5-spirociclopropani **1** si sono dimostrati versatili intermedi in sintesi organica e da tempo sono studiati dal nostro gruppo di ricerca.¹ Nella trasformazione più sfruttata sinteticamente l'isossazolidina **1** ($R^3 = R^4 = H$), sottoposta a riscaldamento, traspone a formare il piperidone **2** mentre, in un processo domino, utilizzando sali di Pd(II) si ha



l'accesso a derivati diidropiridonici, **3**.²

Decisamente peculiare è la reattività della isossazolidina **1** ($R^3 = CO_2R$ e $R^4 = Cl$). Infatti, la presenza di un atomo di cloro e del gruppo estereo sullo stesso atomo di carbonio induce

una trasposizione che porta all'ottenimento di δ -lattami insaturi **4**.³ Nonostante sia possibile eseguire questa trasformazione per via termica, è stato verificato come la presenza di basi acceleri in modo sensibile la reazione ottimizzandone anche la resa.

L'applicazione di questa strategia sintetica ad una serie di nitroni enantiopuri rende possibile l'accesso ad una serie di derivati indolizidinonici poliossidrilati ed a strutture policicliche azotate.

¹ Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1213-1270.

² a) Cicchi, S.; Revuelta, J.; Betti, M.; Zanobini, A.; Brandi, A. *Synlett* **2003** 2305-2308. b) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, in stampa.

³ Zorn, C.; Goti, A.; Brandi, A.; Johnsen, K.; Noltemeyer, M.; Kozhushkov, S.I.; De Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 755-763.

PROGETTAZIONE SINTESI E SAR DI NUOVI DERIVATI TETRAIDROISOCINOLINICI

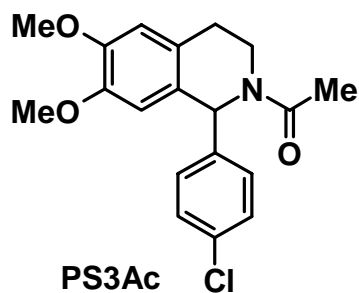
Benedetta Pagano, Rosaria Gitto, Roberta Caruso, Silvana Quartarone, Maria Letizia Barreca,
Laura De Luca, Giovambattista De Sarro[§] e Alba Chimirri

*Dipartimento Farmaco-Chimico, Università di Messina; [§]Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Clinica, Università Magna Græcia di Catanzaro*

bpagano@pharma.unime.it

Gli antagonisti del recettore AMPA rappresentano dei potenziali agenti terapeutici per il trattamento di numerose patologie neurodegenerative tra cui epilessia, morbo di Parkinson e di Alzheimer.

Precedenti studi ci hanno permesso di individuare un'ampia serie di ligandi a struttura 2,3-benzodiazepinica che hanno mostrato una buona efficacia anticonvulsivante in diversi modelli sperimentali di epilessia, attraverso l'interazione di tipo noncompetitivo con il recettore AMPA (1). Allo scopo di ottenere maggiori informazioni sulla natura dell'interazione con il sito di binding di tali antagonisti, è stato condotto uno studio di modellistica molecolare impiegando l'approccio "ligand-based drug-design" mediante CATALYST (2).



Il modello farmacoforico ottenuto ha suggerito la sintesi di nuovi composti a struttura tetraidroisochinolinica, tra i quali è stato individuato il derivato 2-acetil-1-(4-clorofenil)-6,7-dimetossi-1,2,3,4-tetraidroisochinolinico (**PS3Ac**), che si è dimostrato molto più attivo di noti antagonisti noncompetitivi riportati in letteratura (3).

A prosecuzione di tali ricerche e allo scopo di ampliare lo studio delle relazioni struttura-attività di questa classe di ligandi, è stata progettata e realizzata la sintesi di nuovi derivati tetraidroisochinolinici variamente sostituiti.

Tali modificazioni hanno lo scopo di esplorare l'effetto dell'introduzione di sostituenti sull'atomo di azoto in posizione 2 del nucleo isochinolinico, sulle proprietà farmacologiche.

La sintesi è stata messa a punto utilizzando, in alcuni casi, un reagente d'accoppiamento a struttura benzotriazolica, l'HBTU; un importante e stabile ausiliario sintetico che può essere facilmente introdotto nella sequenza di reazione, ma che altrettanto facilmente può essere

eliminato. E' stata inoltre utilizzata una metodologia "environmentally-friendly" facendo ricorso al forno a microonde che ha permesso di ridurre notevolmente ed in qualche caso di evitare l'impiego di solventi.

Dei composti ottenuti è stato studiato il profilo farmacologico e particolare attenzione è stata rivolta alla determinazione delle loro proprietà neuroprotettive.

- [1] Gitto R; Barreca ML; De Luca L; Chimirri A. *New trends in the development of AMPA receptor antagonists*. Exp. Opin. Ther. Patents 2004; 14: 1199-1213
- [2] Barreca ML; Gitto R; Quartarone S; De Luca L; De Sarro G; Chimirri A. *Pharmacophore Modeling as an Efficient Tool in the Discovery of Novel Noncompetitive AMPA Receptor Antagonists*. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2003; 43:651-655.
- [3] Gitto R.; Barreca M.L.; De Luca L.; De Sarro G.; Ferreri G.; Quartarone S.; Russo E.; Constanti A.; Chimirri A.; *Discovery of a Novel and Highly Potent Noncompetitive AMPA Receptor Antagonist* J. Med. Chem. 2003; 46:197-200.

CICLOADDIZIONI DI *o*-TIOCHINONI CON 1,3 DIENI: STUDIO MECCANICISTICO COMPUTAZIONALE

Alessandro Contini,¹ Samantha Leone,¹ Stefano Menichetti,² Caterina Viglianisi,³ Pasqualina Trimarco¹

¹ Istituto di Chimica Organica "Alessandro Marchesini", Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano, via Venezian 21, 20133 Milano

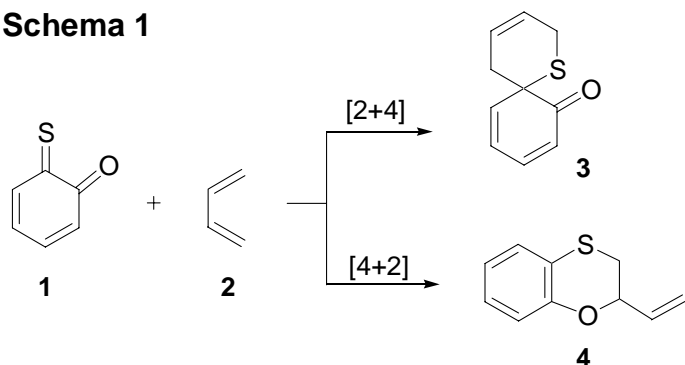
² Dipartimento di Chimica Organica "Ugo Schiff", Polo Scientifico-Università di Firenze, via della Lastruccia 13, I-50019 Sesto Fiorentino, FI

³ Dipartimento di Chimica Organica e Biologica, Università di Messina, Salita Sperone 31, I-98166 Messina

e-mail: alessandro.contini@unimi.it

Recentemente è stato riportato come *o*-tiochinoni sostituiti possano reagire con 1,3 dieni aciclici e ciclici in reazioni di cicloaddizione secondo un meccanismo di tipo [2+4] o [4+2]

Schema 1



(Schema 1).¹ I risultati sperimentali mostrano che, a seconda della struttura dei reagenti e delle condizioni di reazione adottate, è possibile orientare la reazione verso il primo o il secondo meccanismo. Con l'obiettivo di comprendere i motivi

alla base del comportamento osservato, abbiamo intrapreso uno studio computazionale a livello DFT. La reattività degli *o*-tiochinoni **1a-c** nei confronti dei dieni **2a-f** (Figura 1) è stata valutata tramite la localizzazione di tutti i possibili stati di transizione delle cicloaddizioni [2+4] e [4+2], considerando le possibilità di approccio *endo* o *exo* e l'eventuale formazione di regioisomeri. I risultati ottenuti mostrano che la reazione di tipo [2+4] risulta favorita dal punto di vista

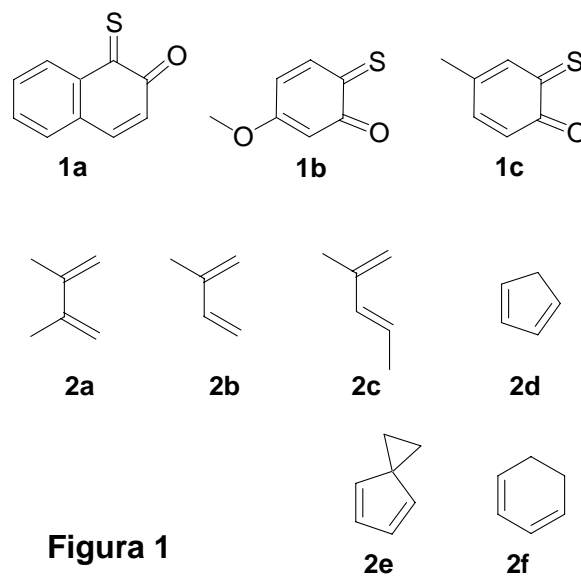
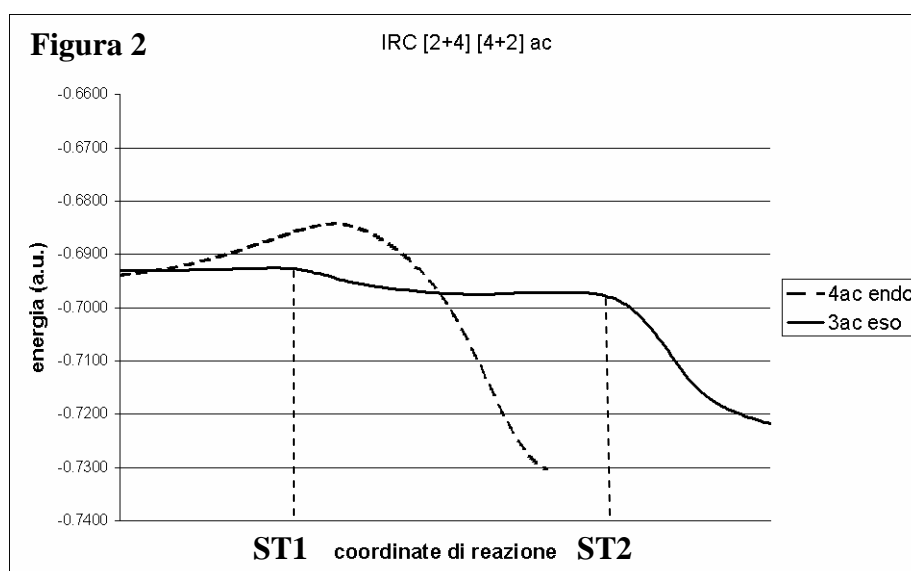


Figura 1

cinetico, mentre la reazione [4+2] è termodinamicamente favorita. Inoltre, per la cicloaddizione di tipo [2+4] l'attacco di tipo *exo* risulta favorito, in disaccordo con quanto generalmente si osserva nelle cicloaddizioni di Diels-Alder. D'altra parte, per il meccanismo [4+2] l'approccio *endo* risulta favorito. Gli stati di transizione sono caratterizzati da una frequenza vibrazionale immaginaria che corrisponde allo *stretching* dei nuovi legami che si stanno formando. L'analisi vibrazionale condotta sugli stati di transizione [2+4] mostra che la caratteristica frequenza immaginaria è relativa alla formazione del solo legame C-S, mentre nel caso [4+2] è relativa alla formazione di entrambe i legami C-S e C-O. Questo indica che la reazione di tipo [2+4] è fortemente asincrona o addirittura non concertata, mentre la reazione [4+2] è concertata. Questa affermazione è stata confermata tramite la localizzazione di un secondo stato di transizione, ottenuto solo nel caso [2+4], corrispondente alla formazione del legame C-C.



Un successivo studio delle coordinate intrinseche di reazione (Figura 2) mostra infatti che la superficie di energia potenziale relativa all'attacco [2+4] è caratterizzata da due massimi energetici (ST1 e ST2), mentre quella relativa all'attacco [4+2] presenta un solo massimo. La preferenza per l'attacco *exo* e il meccanismo non concertato, dimostrato dalla presenza di due stati di transizione e confermato mediante analisi IRC, portano alla conclusione che l'addizione [2+4] non è classificabile come cicloaddizione di Diels-Alder. La cicloaddizione [4+2] presenta invece tutte le caratteristiche imputabili ad una classica reazione di Diels-Alder.

**REAZIONE DI DIELS-ALDER IN ASSENZA DI SOLVENTE CATALIZZATA DAL
COMPLESSO ALLUMINIOCCLORURO-TETRAIDROFURANO**

Francesco Fringuelli, Rugiada Girotti, Ferdinando Pizzo, Luigi Vaccaro

*Dipartimento di Chimica, Laboratorio di Chimica Organica, Università di Perugia – CEMIN
“Centro di Eccellenza Materiali Innovativi per applicazioni chimiche, fisiche e biomediche”*

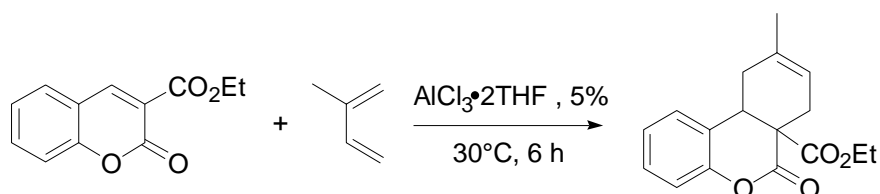
Via Elce di Sotto, 8 I-06123

Email: ru77@libero.it

Nel nostro gruppo di ricerca già da alcuni anni si studiano processi sintetici eco-compatibili condotti in ambiente esclusivamente acquoso e/o in assenza di solvente.¹ Le condizioni di reazione solvent-free hanno il vantaggio di esaltare la reattività del processo e di limitare l'entità dei rifiuti.

Nell'ambito di questa comunicazione si riferiscono i risultati, in queste particolari condizioni, della reazione di Diels-Alder tra isoprene e diversi sistemi carbonilici α, β insaturi catalizzata dal complesso $\text{AlCl}_3 \cdot 2\text{THF}$, finalizzata alla sintesi di molecole target.

I risultati sono eccellenti e nella maggioranza dei casi è stato possibile utilizzare una sola mol/eq di diene.



¹ a) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortoioli, S.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7745-7747
 b) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortoioli, S.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8780-8785
 c) Amantini, D.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortoioli, S.; Vaccaro, L. *Synlett* **2003**, *15*, 2292-2296
 d) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2315-2321.

C-ALCOSSICARBONIL NITRONI: BUILDING BLOCKS PER LA SINTESI DI BUTENOLIDI E ENAMMINE FUNZIONALIZZATE

Anna Piperno,^a Daniela Iannazzo,^a Roberto Romeo,^a Venerando Pistarà,^b Antonino Corsaro^b

^aDipartimento Farmaco-chimico, Università di Messina

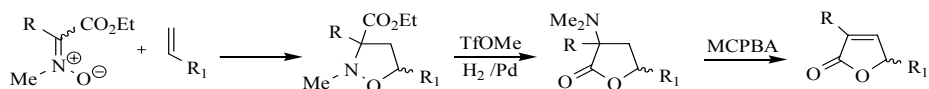
^bDipartimento di Chimica, Università di Catania

apiperno@pharma.unime.it

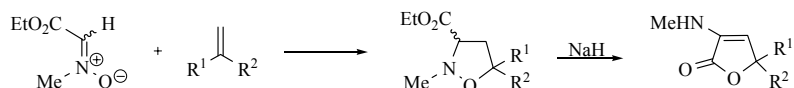
I C-alcossicarbonil nitroni trovano valida applicazione come building blocks per la costruzione di un'ampia gamma di composti naturali e di interesse biologico. L'elaborazione del nucleo isossazolidinico, originato dalla cicloaddizione 1,3-dipolare di C-alcossicarbonil nitroni ad alcheni opportunamente sostituiti conduce, infatti, allo sviluppo di nuove metodologie sintetiche rivolte alla preparazione di lattoni, γ - e δ -lattami, nucleosidi modificati [1].

In particolare, l'anello butenolidico costituisce lo scheletro centrale di una serie di composti eterociclici ossigenati, ampiamente presenti in metabolici secondari, che mostrano interessanti proprietà fisiologiche [2]. Accanto alle loro caratteristiche biologiche, i butenolidi sono utili intermedi in sintesi organica; a partire da tali derivati, analoghi peptidici o inibitori della proteasi di HIV-1 proteasi sono stati, ad esempio, sintetizzati.

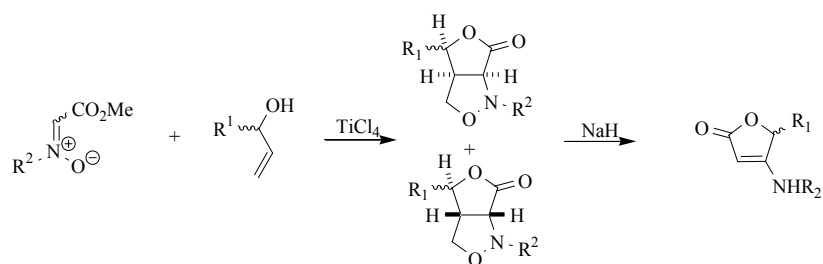
Sfruttando le possibilità sintetiche offerte dalla presenza del gruppo alcossicarbonilico sul nucleo *N,O*-eterociclico, costruito nel processo iniziale di cicloaddizione, è stata realizzata la sintesi di una serie di butenolidi α,γ -disostituiti, basata sulla scissione idrogenolitica dell'anello di isossazolidine 3-alcossicarbonil sostituiti [3].



Il trattamento delle stesse isossazolidine con NaH apre un nuovo schema di reazione che conduce a 3-ammino-2(5*H*)furanoni, versatili sintoni di β -lattami [4].



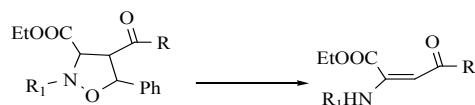
Con furoisossazolidine bicicliche, un differente percorso di reazione dà origine a 3-ammino-2(5*H*)furanoni attraverso un nuovo processo di trasposizione del nucleo isossazolidinico [5].



Con riferimento allo schema sintetico precedente, l'anello lattonico creato nel processo intramolecolare di cicloaddizione viene mantenuto e la sua funzionalizzazione è controllata dalla frammentazione del nucleo isossazolidinico, attraverso una reazione di retrocondensazione aldolica.

Il processo è stato sfruttato come versatile metodologia per la sintesi di 2-(5*H*)-furanoni enantiomericamente puri: (5*R*)- e (5*S*)-3-metilammino-5-metil-2-(5*H*)-furanoni sono stati preparati utilizzando (2*R*)- e (2*S*)-3-buten-2-olo come dipolarofili.

Ancora, la presenza di un sostituito acilico o carbossilico alla posizione 4 del nucleo isossazolidinico promuove un nuovo schema di trasposizione del sistema eterociclico: il trattamento con NaH conduce alla formazione di enammine altamente funzionalizzate.



- [1] G. Romeo, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeo, A. Rescifina, U. Chiacchio, *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2005**, 59
- [2] P. Langer, M. Stall, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 3204; *Angew. Chem.*, **1999**, 38, 1803
- [3] U. Chiacchio, A. Piperno, A. Rescifina, G. Romeo, N. Uccella, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5695
- [4] U. Chiacchio, D. Iannazzo, A. Rescifina, G. Romeo, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 28; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6593
- [5] U. Chiacchio, A. Corsaro, D. Iannazzo, A. Piperno, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4380

1955–2005: UNA VITA CON GLI ETEROCICLI

Domenico Spinelli

Dipartimento di Chimica Organica “A. Mangini”, Via San Giacomo 11, 40126 Bologna

domenico.spinelli@unibo.it

Partendo dalle prime esperienze di laboratorio (internato di laurea in Chimica Organica sotto la guida del Prof. Sigismondo Cusmano) che portarono alla scoperta della reazione di Cusmano-Ruccia¹ (una sequenza di reazioni di aperture/chiusure attraverso la quale i 4(5)-nitroso-5(4)-fenilimidazoli forniscono 3-benzoil-1,2,4-ossadiazoli per trattamento con acido cloridrico) verranno illustrate le due linee di ricerca più importanti sviluppate in cinquanta anni di attività:

reattività con nucleofili di nitrotiofeni e nitrobenzo[*b*]tiofeni;²

reazioni di interconversione di anello di azoli.³

Le linee di ricerca sono state sviluppate utilizzando approcci sia cinetici e strumentali (UV-vis., NMR, i.r., MS, ed altri) sia computazionali senza mai trascurare gli aspetti sintetici ed applicativi.

In tale ottica sono stati individuati nuovi percorsi di reazione utili per ottenere derivati eterociclici e carbociclici,^{2,3} mentre l'interesse applicativo ha portato ad individuare prodotti con interessanti proprietà farmacologiche.⁴

Bibliografia

¹ a) Spinelli, D. Tesi di laurea, Università di Bari, 1955. b) Cusmano, S.; Ruccia, M. *Gazz. Chim. It.* **1955**, 85, 1686-1697. c) Cusmano, S.; Ruccia, M. *Gazz. Chim. It.* **1958**, 88, 463-481. d) Cavalleri, B.; Bellani, P.; Lancini, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 357-362.

² a) Spinelli, D.; Consiglio, G.; Dell'Erba, C.; Novi, M. “Nucleophilic substitution in thiophene derivatives”, in “The chemistry of heterocyclic compounds. Thiophene and its derivatives”, Gronowitz, S. Ed. J. Wiley & Sons, New York, 1991, Part 4, pp. 295-396. b) Consiglio, G.; Spinelli, D.; Dell'Erba, C.; Novi, M.; Petrillo, G. *Gazz. Chim. It.* **1997**, 127, 753-769. c) Bianchi, L.; Dell'Erba, C.; Maccagno, M.; Morganti, S.; Novi, M.; Petrillo, G.;

Rizzato, E.; Sancassan, F.; Severi, E.; Spinelli, D.; Tavani, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4967-4973. d) Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Morganti, S.; Rizzato, E.; Spinelli, D.; Dell'Erba, C.; Petrillo, G.; Tavani, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11011-11027.

³ a) Ruccia, M.; Vivona, N.; Spinelli, D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, *29*, 141-169. b) Vivona, N.; Buscemi, S.; Frenna, V.; Cusmano, C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *56*, 49-154. c) Cosimelli, B.; Frenna, V.; Guernelli, S.; Lanza, C. Z.; Macaluso, G.; Petrillo, G.; Spinelli, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8010-8018. d) Bottoni, A.; Frenna, V.; Lanza, C. Z.; Macaluso, G.; Spinelli, D. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1731-1740. e) D'Anna, F.; Ferroni, F.; Frenna, V.; Guernelli, S.; Lanza, C. Z.; Macaluso, G.; Pace, V.; Petrillo, G.; Spinelli, D.; Spisani, R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 167-178. f) Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Spinelli, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 605-608. g) Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Macaluso, G.; Vivona, N.; Spinelli, D.; Giorgi, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3288-3291.

⁴ a) Billi, R.; Cosimelli, B.; Spinelli, D.; Rambaldi, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5433-5440. b) Budriesi, R.; Cosimelli, B.; Ioan, P.; Lanza, C. Z.; Spinelli, D.; Chiarini, A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3475-3481. c) Budriesi, R.; Carosati, E.; Chiarini, A.; Cosimelli, B.; Cruciani, G.; Ioan, P.; Spinelli, D.; Spisani, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2445-2456.

FORMAZIONE DI ADDOTTI FURAZANICI DA BENZOILNITROMETANO

Luca Cecchi,^a Francesco De Sarlo,^a Cristina Faggi,^a Fabrizio Machetti^b

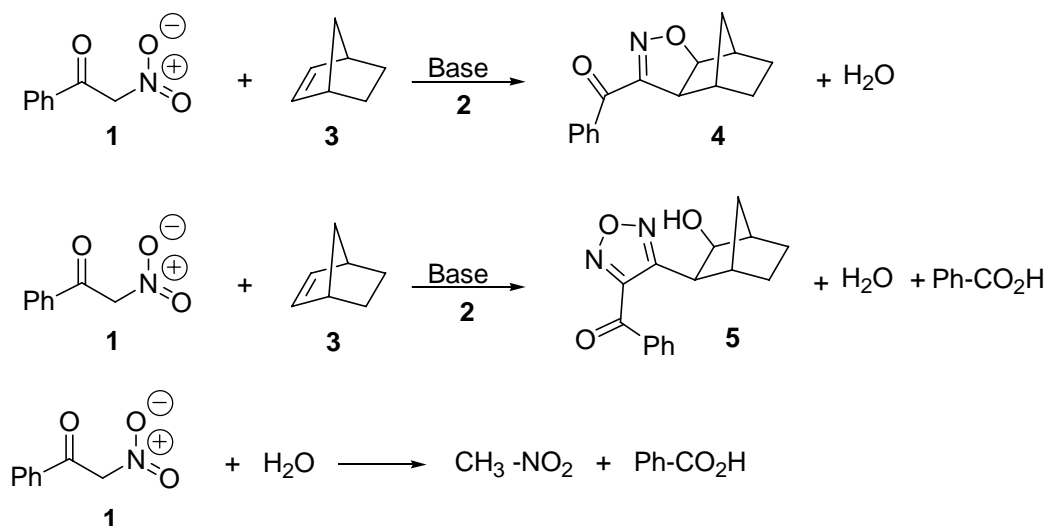
^a Dipartimento di Chimica organica U.Schiff, Università di Firenze

^b Istituto di Chimica dei Composti Organo Metallici - ICCOM, Firenze, CNR

lu.cecchi@tiscali.it

Gli addotti isossazolinici formati per reazione del benzoilnitrometano con norbornene e con stirene in presenza di ammine terziarie sono talvolta accompagnati, in misura maggiore o minore, da un addotto secondario, non isomero del primo, ma che da questo differisce per una unità HCNO.

Questi prodotti secondari contengono il nucleo furazanico (1,2,5-oxadiazolo), come risulta dall'analisi cristallografica eseguita sull'addotto (5) derivato da norbornene. Poiché la formazione di questo prodotto secondario si verifica in condizioni favorevoli all'idrolisi (Base + acqua), avvengono contemporaneamente tre reazioni:



Sarà presentata l'analisi strutturale e verranno esaminate le possibili spiegazioni della formazione del prodotto (5).

**ACQUA, ASSENZA DI SOLVENTE, ACIDI DI LEWIS ED ALTA PRESSIONE A
CONFRONTO NELLA SINTESI DI TETRAIDRO-DIBENZO[b,d]PIRAN-6-ONI**

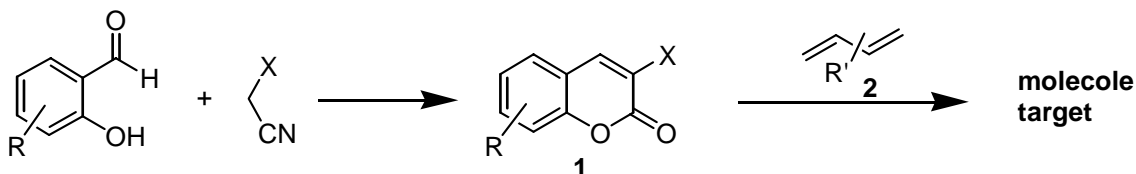
Lucio Minuti, [Oriana Piermatti](mailto:oriana@unipg.it), Ferdinando Pizzo, Rugiada Girotti

Dipartimento di Chimica Università degli Studi di Perugia, via Elce di Sotto 8, 06123
Perugia, Italy

oriana@unipg.it

Per lo sviluppo di una *green-chemistry* efficiente il nostro gruppo di ricerca ha ampiamente utilizzato l'acqua come mezzo di reazione o ha operato in assenza di solventi.¹ In questo modo sono state realizzate moltissime reazioni quali l'apertura nucleofila dell'anello ossiranico^{1a,b} e le reazioni di cicloaddizione [4+2] di α -nitroalcheni.²

L'approccio da noi utilizzato per la sintesi di molecole target in cui è presente come unità strutturale l'anello cromanico è quella che prevede la combinazione della condensazione di Knoevenagel, di un aldeide salicilica con un acetonitrile sostituito, con una successiva reazione di cicloaddizione [4+2].



Mentre la condensazione di Knoevenagel^{1c} è stata ampiamente sviluppata in acqua, per quanto riguarda la cicloaddizione di Diels-Alder di **1** con **2** è stata studiata solo la 3-nitrocumarina (**1**, X = NO₂)^{2a} da cui è risultata una scarsa propensione dell'anello cumarinico a reagire come dienofilo.

Per sviluppare il nostro progetto in modo chimicamente efficiente e ambientalmente sostenibile in questo lavoro verrà messo a confronto l'utilizzo dell'acqua come mezzo di reazione con l'assenza di sovente, l'utilizzo di acidi di Lewis e di alte pressioni nella cicloaddizione [4+2] di cumarine 3-sostituite **1** [X = SO₂Ph, COOH, COOEt, CN, NO₂, 2-(1,3-benzotiazolil), 2-tienil, 2-piridil] con 1,3-dieni **2**.

- (a) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Tortoioli, S.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8780-8785.
 - (b) Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2315-2321.
 - (c) Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Synthesis*. **2003**, 2331-2334.
- (a) Fringuelli, F.; Matteucci, M.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Burla, M. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4661-4666.
 - (b) Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9263-9268.

SINTESI ENANTIOSELETTIVE E VALUTAZIONE BIOLOGICA DI 2'-OSSO-3'-AZA-OMONUCLEOSIDI.

Ugo Chiacchio^a, Antonio Rescifina^a, Maria Grazia Saita^a,
Giovanni Romeo^b, Monica Saglimbene^b.

^a*Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Catania
Viale A. Doria 6, 95125 Catania (Italia)*

^b*Dipartimento Farmaco-Chimico, Università di Messina
Viale SS. Annunziata, 98168 Messina (Italia)
mgsaita@tiscali.it*

Gli analoghi nucleosidici sono una classe di composti di grande interesse in chemioterapia quali farmaci antitumorali ed antivirali.¹ In generale, l'efficacia di queste molecole è correlata alla capacità di mimare i substrati naturali, gli acidi nucleici, e di conseguenza competere con questi ultimi a livello enzimatico (enzimi virali e/o cellulari). Il principale effetto di tali interazioni è il blocco di processi metabolici fondamentali nella sintesi e nel metabolismo degli acidi nucleici. La maggior parte degli analoghi nucleosidici presentano una significativa tossicità cellulare che ne limita l'impiego. In questo contesto si è evidenziata la necessità di individuare composti più potenti e sicuri, attraverso una serie di modifiche strutturali condotte sui nucleosidi naturali a livello della base eterociclica e/o della componente ribosidica. Risultati interessanti sono stati ottenuti con il d4T, il 3TC, etc. in cui il ribosio è stato sostituito con differenti sistemi carbo- o eterociclici.²

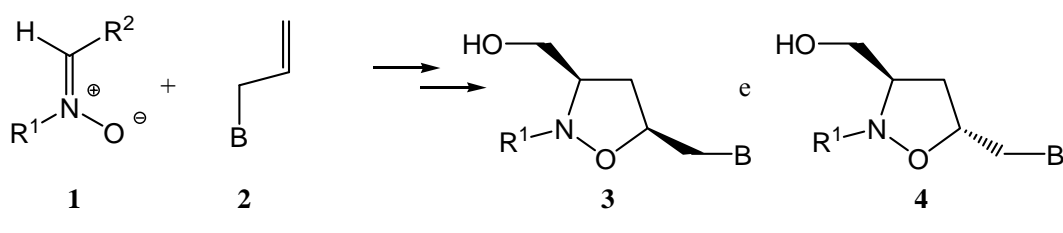
Una strategia sintetica recentemente sviluppata dal nostro gruppo di ricerca ha portato alla formazione di analoghi dideossinucleosidici, tra cui il (-)-ADFU, dove l'anello zuccherino è stato sostituito da un sistema eterociclico isossazolidinico. Alcuni di questi derivati hanno mostrato promettente attività antiproliferativa.³

Ulteriori modifiche strutturali hanno giocato un ruolo importante nelle interazioni di *binding* con il recettore. Fra queste, l'apertura dell'anello, che ha permesso di superare la farmacoresistenza,⁴ e l'omologazione che, nei derivati dell'uracile, determina inibizione selettiva di enzimi virali quali le glicosilasi (UDGs).⁵ In tali composti l'introduzione di un metilene tra la base e l'anello furanosico determina un'aumentata stabilità chimica ed enzimatica, rispetto ai nucleosidi naturali ed una maggiore libertà conformazionale.

Di più recente concezione è la progettazione e la sintesi di analoghi omonucleosidici che presentano un ponte metilenico tra la base e l'anello isossazolidinico, bioisostero del ribosio.

In questa comunicazione sarà riportata la sintesi di una nuova classe di 2'-osso-3'-azanucleosidi omocarbociclici e le relative valutazioni biologiche su colture di cellule HEL, HeLa e Vero.

Sono state progettate due differenti strategie sintetiche che coinvolgono le reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare dell' *N*-metil-*C*-etossicarbonil nitrone **1a** o del *C*- α -siliossimetil-*N*-metil nitrone **1b** con allil nucleobasi **2**. Inoltre, sono stati preparati composti enantiomericamente puri mediante l'ausilio di *N*-glicosil nitroni **1c**.



	R ¹	R ²
a	Me	CO ₂ Et
b	Me	TBDPSOCH ₂
c	Mannosio o glucosio	CO ₂ Et

B = Timina, *N*-acetilcitosina, 5-fluorouracile, adenina

Bibliografia

¹ De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1–27.

² Merino, P. *Curr. Med. Chem-Antifective Agents* **2002**, *1*, 389.

³ Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Pistarà, V.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Valveri, E.; Mastino, A.; Romeo, G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3696–3702.

⁴ Deng, L.; Scharer, O. D.; Verdine, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7865–7866.

⁵ Hossain, N.; Hendrix, C.; Lescrinier, E.; Van Aershot, A.; Busson, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1465–1468.

ISOTIAZOL S-OSSIDI COME DIENOFILI: STUDIO DI REAZIONI DI CICLOADDIZIONE DI DIELS-ALDER IN CONDIZIONI ECO-COMPATIBILI

Alessandro Sala, Francesca Clerici, Cristiano Monzani

Istituto di Chimica Organica “A. Marchesini”, Centro Interuniversitario di Ricerca sulle Reazioni Pericicliche e Sintesi di Sistemi Etero e Carbociclici, Facoltà di Farmacia, Università di Milano, Via Venezian 21, 20133 Milano, Italia

alessandro.sala@unimi.it

Il sistema 3-amminoisotiazolico mono e diossidato alla funzione zolfo si è dimostrato un efficace dienofilo in reazioni di cicloaddizione di Diels-Alder¹. I processi di cicloaddizione effettuati hanno richiesto condizioni sperimentali classiche quali l'uso di solventi organici e catalizzatori quali acidi di Lewis.

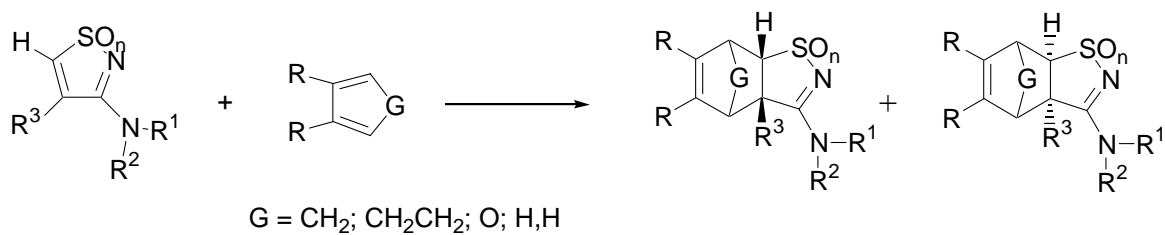
La crescente attenzione verso problematiche connesse con l'ambiente spinge sempre di più la ricerca verso l'uso di metodologie eco-compatibili. Uno dei problemi da affrontare riguarda l'eliminazione o perlomeno la limitazione nell'uso di solventi organici tossici, i quali sono generalmente utilizzati in largo eccesso e hanno tendenza a disperdersi nell'ambiente. Partendo da questa considerazione abbiamo effettuato una serie di esperimenti seguendo due approcci:

- 1) eliminazione del solvente utilizzando metodiche “solvent-free”
- 2) uso di miscele di solventi non inquinanti^{2,3}.

Con lo scopo di accelerare i processi sintetici, aumentandone l'efficienza e la pulizia, è stata anche valutata la possibilità di applicazione delle microonde.

In particolare, verranno riportati i risultati preliminari dello studio di un nuovo mezzo di reazione rappresentato da carboidrati fusi che risulta una valida ed innovativa alternativa alle proposte già note in letteratura. Questo mezzo di reazione offre diversi interessanti vantaggi: proviene da fonti rinnovabili, è chirale, è economico ed è eco-compatibile.

Nell'uso degli zuccheri va sottolineata la rilevante importanza della loro chiralità, laddove si realizzino sintesi asimmetriche nelle quali l'intervento della chiralità del mezzo può essere di drammatica importanza nel determinare selettività del processo.



Referenze

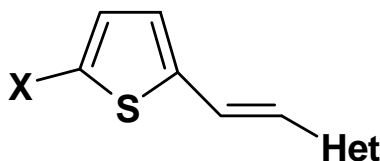
- 1) Clerici, F.; Contini, A.; Gelmi, M. L.; Pocar, D. *Tetrahedron* **2003**, 59(47), 9399-9408 e ref. citate.
- 2) Imperato, G.; Eibler, E.; Niedermaier, J.; Koenig, B. *Chemical Communications* **2005**, (9), 1170-1172;
- 3) Imperato, G.; Koenig, B.; Sala, A. *Sweet Solutions – Low melting mixtures of carbohydrates and inorganic salts as new media for organic reaction*, German, Degussa Symposium, January **2005**

SINTESI DI NUOVI 2-ETEROARILVINILTIOFENI E LORO APPLICAZIONI.

Cosimo Gianluca Fortuna, Vincenza Barresi, Giuseppe Musumarra

*Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Catania, Viale A. Doria, 6, 95125 Catania,
e-mail: cosimo.fortuna@gmail.com*

Viene riportata la sintesi e la caratterizzazione di alcuni nuovi 2-eteroarilvinil-tiofeni in cui un anello eteroaromatico contenente un azoto salificato è legato tramite un ponte etilenico ad un anello tiofenico variamente sostituito. Questi composti presentano interessanti proprietà in relazione sia alla loro attività antitumorale che alle loro potenziali applicazioni nell'ambito dell'ottica non lineare. Sono state effettuate misure preliminari di binding con un oligonucleotide modello mediante spettroscopia UV-Vis in differenza. Tutti i composti, saggiati *in vitro* su due linee cellulari (MCF-7 ed LNCap), hanno mostrato attività antiproliferativa paragonabile con quella dei corrispondenti derivati furanici¹⁻³ ed alcuni di essi presentano valori di logGI₅₀ anche di un ordine di grandezza superiore rispetto a quelli del miglior composto precedentemente sintetizzato. Inoltre quattro derivati mostrano spiccata attività citotossica nei confronti di entrambe le linee cellulari (logLC₅₀). Tali molecole *push-pull* presentano infine significativi valori di shift solvatocromico, caratteristica fondamentale ai fini di una possibile applicazione nell'ambito dell'ottica non lineare.



- 1) V. Barresi, D. F. Condorelli, C. G. Fortuna, G. Musumarra, S. Scirè, **Bioorg. Med. Chem.**, **10**, 2899-2904 (2002).
- 2) F. P. Ballistreri, V. Barresi, G. Consiglio, C. G. Fortuna, M. L. Longo, G. Musumarra, **Arkivoc** **2003**, part(i), 105-117.
- 3) F. P. Ballistreri, V. Barresi, P. Benedetti, G. Caltabiano, C. G. Fortuna, M. L. Longo, G. Musumarra, **Bioorg. Med. Chem.**, **12**, 1689-1695 (2004).

**ANTIOSSIDANTI POLIFENOLICI ‘DOUBLE-FACED’ ATTRAVERSO ETERO
CICLOADDIZIONI DI DIELS-ALDER A RICHIESTA ELETTRONICA INVERSA
DI ORTO-TIOCHINONI**

*Stefano Menichetti,^a Riccardo Amorati,^b Chiara Pagliuca,^a Gian Franco Pedulli,^b
Caterina Viglianisi^c*

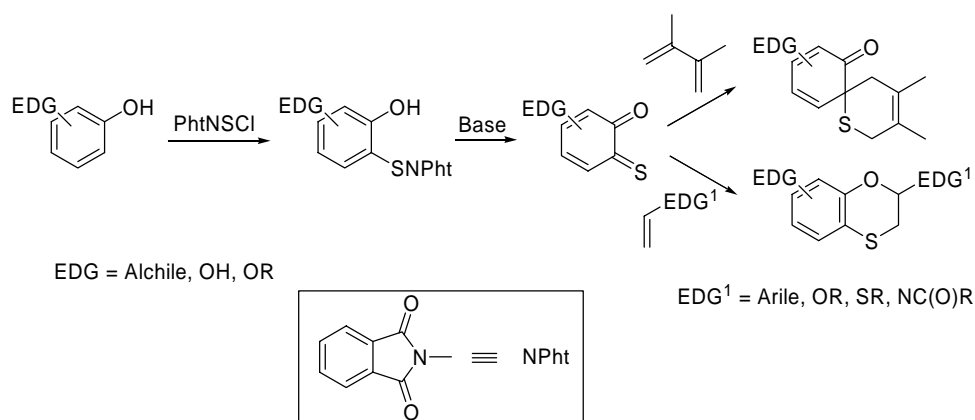
^aDipartimento di Chimica Organica, Polo Scientifico Università di Firenze, Via della Lastruccia 13, 50019, Sesto Fiorentino (FI). stefano.menichetti@unifi.it

^bDipartimento di Chimica Organica “A:Mangini”, Università di Bologna, Via S.Giacomo 11, 40126, Bologna.

^cDipartimento di Chimica Organica e Biologica, Università di Messina, Salita Sperone 31, 98166, Messina.

Attraverso l'utilizzo dello ftalimmidesolfenil cloruro (PhtNSCl, Pht = Ftaloile) è possibile ottenere, in condizioni estremamente blande ed a partire da semplici precursori, specie *orto*-tiochinoniche quali intermedi labili intrappolabili in reazioni di etero Diels-Alder sia come dienofili¹ che come dieni.²

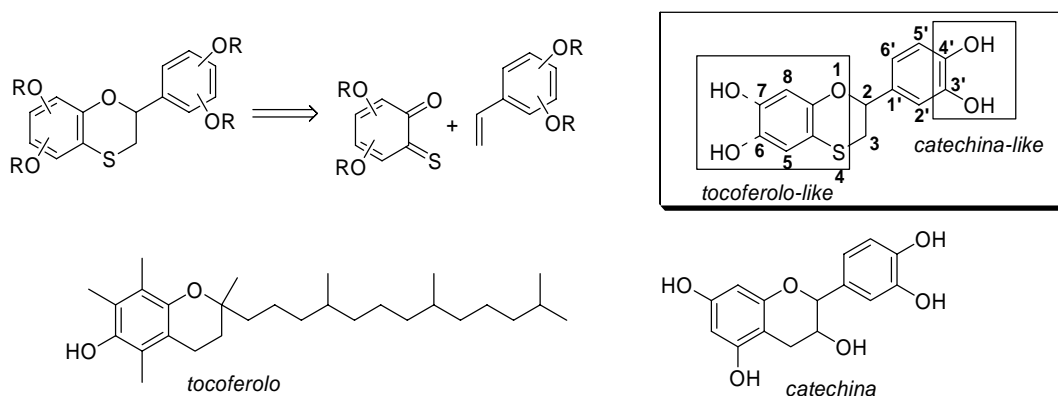
In particolare il loro impiego come etero dieni elettron-poveri in cicloaddizioni a richiesta elettronica inversa permette l'utilizzo di un elevato numero di alcheni elettron-ricchi e conduce alla formazione di cicloaddotti benzossatiinici con completo controllo regiochimico.²



Quando la reazione di cicloaddizione viene condotta utilizzando come dienofili degli stireni

idrossi e/o metossi sostituiti, si ottengono cicloaddotti che possono essere considerati i 4-tioisosteri dei Flavonoidi, di cui conservano numerose attività biologiche.

In particolare abbiamo dimostrato che 6,3',4'- e/o 7,3',4'-triidrossi-4-tiaflavani sono capaci di svolgere azione "radical scavenger" mimando il comportamento dei Flavonoidi, come la catechina, e dei tocoferoli, le due più importanti famiglie di antiossidanti naturali conosciute.³



L'attività antiossidante delle molecole preparate è stata qualitativamente valutata attraverso la loro capacità di reagire con il radicale DPPH e quantitativamente misurata come costante di inibizione nella reazione di auto-ossidazione dello stirene.

La relazione struttura attività ed il ruolo giocato dallo zolfo, nei suoi diversi gradi di ossidazione, in entrambi i meccanismi attraverso i quali queste molecole espletano la loro attività antiossidante saranno l'oggetto della presente comunicazione.

Bibliografia

1. S. Menichetti, C. Viglianisi, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5523-5530.
2. G. Capozzi, C. Falciani, S. Menichetti, C. Nativi, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2611-2615.
3. G. Capozzi, P. Lo Nostro, S. Menichetti, C. Nativi, P. Sarri, *Chem. Commun.* **2001**, 551-552.

**CICLOADDIZIONI [2+2] DI IMMINE CON CHETENI CICLICI:
SINTESI DI SPIRO- β -LATTAMI E LORO TRASFORMAZIONI**

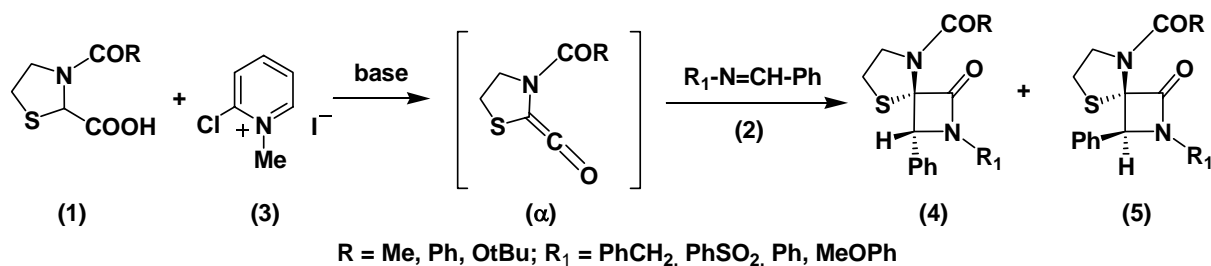
Giuseppe Cremonesi^a, Piero Dalla Croce^b e Concetta La Rosa^a

^a *Istituto di Chimica Organica "Alessandro Marchesini", Facoltà di Farmacia – Università degli Studi di Milano, Via Venezian 21, 20133 Milano; giuseppe.cremonesi1@unimi.it*

^b *Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, CNR –I.S.T.M. – Università degli Studi di Milano, Via Venezian 21, 20133 Milano*

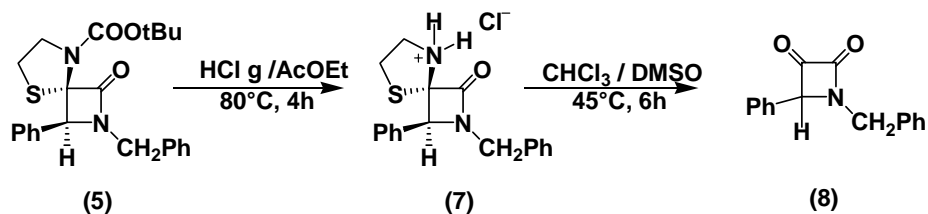
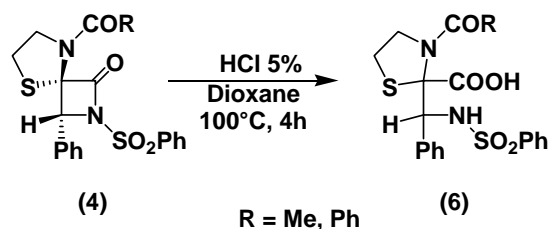
I derivati a struttura β -lattamica rivestono sempre un grande interesse in quanto intermedi sintetici molto versatili in chimica organica. Inoltre la presenza di questo anello in diversi antibiotici e in inibitori dell'assorbimento del colesterolo, della trombina e di anti-iperlglicemici, rende questi composti potenzialmente utili per lo sviluppo di farmaci.

Da vari anni ci occupiamo della sintesi di particolari β -lattami spiranici a partire da *N*-acil- α -amminoacidi ciclici. Recentemente abbiamo messo a punto la reazione tra gli acidi *N*-acil-1,3-tiazolidin-2-carbossilici e diverse immine utilizzando il reagente di Mukaiyama (2-cloro-1-metilpiridinio ioduro) (3) come attivatore dell'acido carbossilico, in presenza di una base.¹



In queste condizioni sperimentali la reazione di (1) con le immine (2) fornisce una miscela di spiro- β -lattami diastereoisomeri (4) e (5) in buone rese e alta diastereoselezione. Quest'ultima è a favore dei prodotti (4) o (5), aventi relazione *trans* o *cis* rispettivamente tra i gruppi più ingombranti *N*-acile e fenile, in funzione della nucleofilicità dell'azoto imminico e quindi della natura del gruppo R₁. Per razionalizzare questo risultato si è considerato un possibile cambiamento nel meccanismo di reazione in funzione della nucleofilicità dell'immina: da un meccanismo a due stadi con formazione di uno zwitterione intermedio ad uno concertato.²

Numerosi studi sulle possibili trasformazioni degli spiro- β -lattami sono stati condotti. L'idrolisi acida mostra un diverso comportamento in funzione ancora una volta della natura di R_1 : mentre i derivati *N*-fenilsolfonilici vengono idrolizzati selettivamente all'anello azetidionico portando agli acidi tiazolidin-2-carbossilici 2-sostituiti (**6**), i corrispondenti *N*-benzil derivati sono stabili.



Più versatili si sono mostrati i derivati *N*-BOC protetti all'anello tiazolidinico (**5**): i composti vengono selettivamente *N*-deprotetti in condizioni anidre portando allo spiro- β -lattame (**7**) che viene trasformato nell' α -cheto- β -lattame (**8**) mediante apertura dell'anello tiazolidinico ottenuta per riscaldamento in una soluzione di cloroformio/dimetilsolfossido.

L'ultima parte della ricerca riguarda la sintesi enantioselettiva degli spiro- β -lattami mediante l'introduzione di uno stereocentro in una posizione conveniente di uno dei due reagenti. In particolare uno stereocentro è stato introdotto in posizione 3 dell'acido 1,3-tiazolidin-2-carbossilico sintetizzato a partire dall'opportuna cisteamina sostituita. I risultati stereochimici saranno riportati e discussi.³

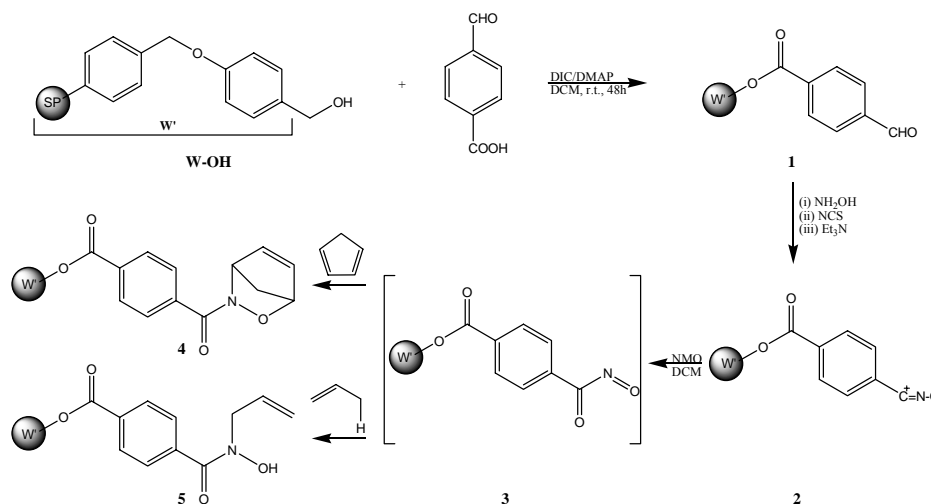
1. G. Cremonesi, P. Dalla Croce, C. La Rosa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 93.
2. G. Cremonesi, P. Dalla Croce, C. La Rosa, *Helvetica Chimica Acta* **2005**, in stampa.
3. G. Cremonesi, P. Dalla Croce, C. La Rosa, *Tetrahedron: Asymmetry*, inviato.

SINTESI IN FASE SOLIDA DI INTERMEDI NITROSCARBONILICI

Paolo Quadrelli, Andrea Piccanello, Bhupendra Prasad Joshi,
Achille Piccinini, Pierluigi Caramella

Dipartimento di Chimica Organica, Università degli Studi di Pavia
Viale Taramelli, 10 27100 – Pavia; E-mail: paolo.quadrelli@unipv.it

Nell'ambito degli studi sulle applicazioni della Sintesi in Fase Solida alle cicloaddizioni 1,3-dipolari, è stato recentemente dimostrato che i nitrilossidi aromatici supportati su resine di tipo Wang o Merrifield risultano stabili per giorni a temperatura ambiente.¹ Adattando le procedure riportate in letteratura,² è stato possibile preparare il benzonitrilossido **2** per semplice trattamento delle clorossima supportata con trietilammina (Schema 1). La stabilità del nitrilossido su resina è legata al posizionamento nel bulk delle resine che impedisce la dimerizzazione a fuossano a causa della reciproca distanza. Ciò ha permesso di realizzare classiche cicloaddizioni 1,3-dipolari con una varietà di dipolarofili con buone rese e purezze nonché di studiare le possibili trasformazioni del nitrilossido supportato.

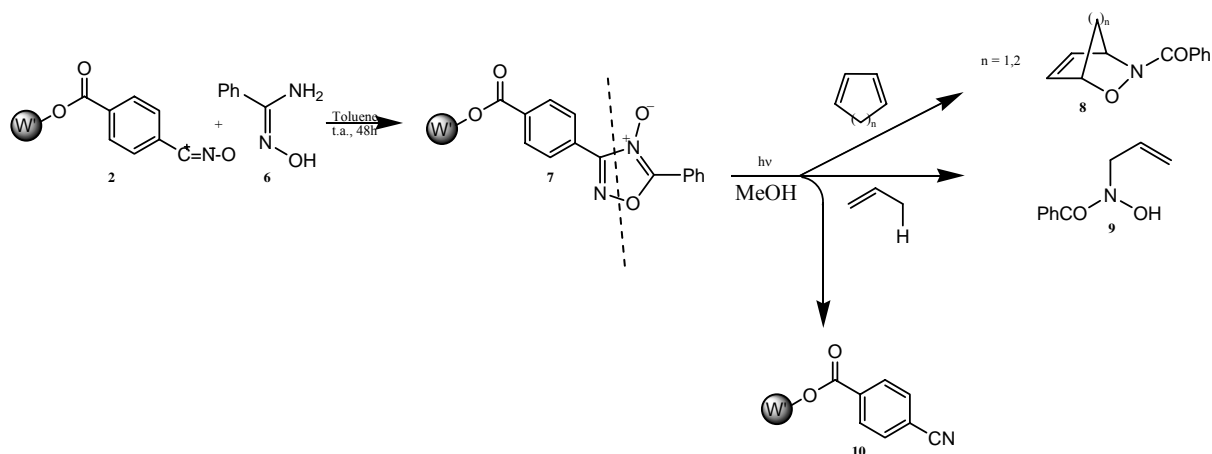


Schema 1

Per ossidazione con N-metilmorfolina N-ossido (NMO) è stato possibile ottenere gli intermedi nitroscarbonilici **3** su resina, che sono stati catturati con dieni a dare i prodotti della reazione etero Diels-Alder (HDA) **4** o con olefine per dare gli addotti enici **5**.

Per cicloaddizione del nitrilossido supportato **2** alla benzamidossima **6**, è stato inoltre messo a punto un conveniente metodo di sintesi degli 1,2,4-ossadiazoli-4-ossidi **7**, ancorando il supporto polimerico alla posizione 3 dell'anello (Schema 2).³ Questi eterocicli sono

eccezionali precursori di nitrosocarbonili per foto-cicloversione.⁴ I nitrosocarbonili così generati sono rilasciati in soluzione dove sono catturati da dieni o eni per fornire i corrispondenti derivati HDA **8** ed enici **9**. Il metodo viene proposto come approccio eco-compatibile a questi intermedi altamente reattivi e per applicazioni sintetiche.



Schema 2

E' stata anche messa a punto una variante per ottenere l'1,2,4-ossadiazolo-4-ossido legato alla resina alla posizione 5 dell'anello eterociclico a partire dal benzonitrile di tipo **10**, conversione nella benzamidossima supportata⁵ e successiva cicloaddizione con benzonitrilossido. In questo caso dalla fotogenerazione dei nitrosocarbonili si ottengono i cicloaddotti HDA ancorati al supporto polimerico.

Nella presente comunicazione vengono discussi gli scopi e le limitazioni dei metodi illustrati nonché possibili sviluppi attraverso l'uso di polimeri solubili.

Riferimenti

1. Faita, G.; Mella, M.; Mortoni, A.; Paio, A. Quadrelli, P.; Seneci, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1175-1183.
2. (a) Booth, S.; Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385-15443. (b) Zaragoza Dörwald, F. *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 369-372. (c) Lorsbach, B. A.; Kurth, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1549-1581. (d) Samuelson, R. E.; Kurth, M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 137-202.
3. Quadrelli, P.; Gamba Invernizzi, A.; Falzoni, M.; Caramella, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1787-1796.
4. Quadrelli, P.; Mella, M.; Caramella, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 797-800.
5. Cesar, J.; Nadrah, K.; Sollner Dolenc, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7445-7449.

SINTESI DI ANALOGHI STRUTTURALI DELLA TAURINA ATTRAVERSO REAZIONI DI ETERO DIELS-ALDER

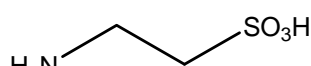
Stefania Fusi, Giovanni Papandrea, Fabio Ponticelli
Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Siena

via A. Moro, 53100 Siena, Italia

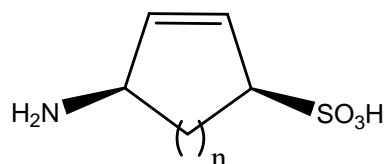
papandrea12@libero.it

La taurina (acido 2-amminoetansolfonico) è il più abbondante amminoacido libero presente nel cuore e nel cervello dei mammiferi, all'interno dei quali riveste un ruolo di notevole importanza (1). Negli ultimi anni è cresciuto sempre più l'interesse nei confronti delle molteplici attività biologiche di questo amminoacido solfonico e delle possibili applicazioni in campo clinico, così l'obiettivo della nostra ricerca è la sintesi di analoghi a ridotta mobilità conformazionale della taurina come i composti **1** e **2**.

Il punto chiave della sintesi consiste in una reazione di etero Diels-Alder che consente di inserire in un unico passaggio ed in modo stereospecifico sia l'atomo di azoto che quello di zolfo con delle buone rese ed evitando le complicazioni dovute a reazioni secondarie. Diversi sono i dienofili presenti in letteratura aventi un doppio legame N=S (2) e si differenziano o per il tipo di sostituente sull'atomo di azoto o dallo stato di ossidazione dell'atomo di zolfo, ma quelli che hanno dato i migliori risultati nelle cicloaddizioni $[4\pi_s+2\pi_s]$ sono i dienofili di tipo N-sulfonilamminico (R-N=S=O).



Taurina



$n = 1$; **1**

$n = 2$; **2**

Il cicloaddotto proveniente dalla reazione di Diels-Alder è suscettibile ad apertura in seguito ad attacco da parte di agenti nucleofili con possibilità di ottenere diversi derivati dell'acido solfinico. Con l'ossidazione dello zolfo ed una eventuale deprotezione della funzione amminica si ottengono gli amminoacidi solfonici finali.

(1) R.J. Huxtable, *Physiol. Rev.*, **1992**, 72, 101-163.

(2) A) M. R. Bryce and P.C. Taylor, *J. Org. Chem. Comm.*, **1988**, 950-951. B) G. M. Atkins et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6135-6141. C) S. M. Weinreb et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9574-9574.

DESIGN E SINTESI DI NUOVI INIBITORI DELL' INTEGRASI DELL'HIV-1

Stefania Ferro¹, Maria Letizia Barreca¹, Angela Rao¹, Laura De Luca¹, Anna-Maria Monforte¹, Zeger Debyser², Myriam Witvrouw², Alba Chimirri¹,

¹*Dipartimento Farmaco-Chimico, Università di Messina, Viale Annunziata, 98168 Messina, Italy,* ²*Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium.*
sferro@pharma.unime.it

I principali enzimi coinvolti nel ciclo vitale del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sono la trascrittasi inversa (RT), la proteasi (PR) e l'integrasi (IN), considerati importanti target per lo sviluppo di farmaci anti-AIDS.

RT e PR sono stati ampiamente studiati ed alcuni loro inibitori vengono utilizzati nella pratica clinica. La "highly active antiretroviral therapy" (HAART), basata sulla combinazione di questi inibitori, è oggi il più efficace nel trattamento dell'AIDS; tuttavia, l'aumentata incidenza dei fenomeni di farmaco-resistenza, la loro limitata biodisponibilità e l'elevata tossicità, sottolineano l'importanza di sviluppare nuovi agenti anti-AIDS con un differente meccanismo di azione.

Recentemente particolare attenzione è stata rivolta all'enzima IN essenziale per la replicazione dei retrovirus in quanto inserisce il DNA provirale a doppio filamento nel cromosoma di una cellula infetta. Nonostante questo suo ruolo critico non esistono attualmente farmaci attivi su questo enzima approvati dalla FDA.

Considerando che i soli due inibitori dell'IN in sperimentazione clinica (S-1360 ed L-870,810) appartengono alla stessa classe chimica, ossia sono β -diketo acidi (DKA), abbiamo sviluppato un modello farmacoforico 3D che ha permesso l'identificazione delle caratteristiche strutturali essenziali per l'inibizione dell'enzima da parte di questa classe di composti [1-4]. Il modello proposto ha inoltre permesso l'individuazione di nuovi potenziali inibitori dell'IN tramite ricerca su database di composti commercialmente disponibili, nonché la progettazione di nuovi potenziali inibitori con le caratteristiche chimiche evidenziate dal farmacoforo e capaci di interagire con l'enzima.

La sintesi dei composti progettati è stata condotta sia in soluzione con metodi tradizionali che con l'irradiazione di microonde. Quest'ultimo procedimento ha permesso di ridurre notevolmente il tempo di reazione, di aumentare la resa e di usare una metodologia a basso impatto ambientale.

Saggi biologici preliminari su alcune molecole selezionate hanno dimostrato la validità della nostra strategia di molecular modeling nella ricerca di nuovi lead compound.

-
- [1] Barreca, ML; Lee, K W; Chimirri, A; Briggs, J M. *Molecular Dynamics Studies of the Wild-Type and Double Mutant HIV-1 Integrase Complexed with the 5CITEP Inhibitor: Mechanism for Inhibition and Drug Resistance*. Biophys. J. 2003; 84 (3):1450-1463.
 - [2] Barreca, ML; Rao, A; De Luca, L; Zappalà, M; Gurnari, C; Monforte, P; De Clercq, E; Van Maele, B; Debyser, Z; Witvrouw, M; Briggs, JM; Chimirri, A. *Efficient 3D Database Screening for Novel HIV-1 IN Inhibitors*. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004; 44 (4): 1450-1455.
 - [3] Ferro, S; Rao, A; Zappalà, M; Chimirri, A; Barreca, ML; Witvrouw, M; Debyser, Z; Monforte, P. *Synthesis of new potential HIV-1 integrase inhibitors*. Heterocycles 2004; 63 (12): 2727-2734.
 - [4] Barreca, ML; Ferro, S; Rao, A; De Luca, L; Zappalà, M; Monforte, AM; Debyser, Z; Witvrouw, M; Chimirri, A. *Pharmacophore-based design of HIV-1 integrase inhibitors*. Submitted for publication.