



di Maria Chiara Aversa, Paola Bonaccorsi
Dipartimento di Chimica organica
e biologica
Università di Messina
MariaChiara.Aversa@unime.it

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

Il congresso, organizzato con cadenza biennale dal CIRP, privilegia tradizionalmente gli interventi dei ricercatori più giovani in forma di comunicazioni orali.

Il Centro Interuniversitario "Reazioni Pericicliche e Sintesi di Sistemi etero e carbociclici" (CIRP) (<http://www3.unifi.it/cirp/>) organizza con cadenza biennale un incontro scientifico nell'intento non solo di riunire gli afferenti al Centro ma anche di richiamare colleghi interessati ad analoghi tipi di ricerche, per scambiarsi informazioni sui risultati più recenti e promuovere le attività nel settore. Afferiscono al Centro, istituito nel 1992, gruppi di ricerca delle Università di Catania, Firenze, Insubria, Messina, Milano, Napoli, Pavia, Perugia, Siena e del Politecnico di Milano. L'attività del Centro è principalmente quella di favorire il collegamento scientifico di

ricercatori accomunati dall'interesse per le reazioni pericicliche nei loro diversi aspetti sintetici, meccanicistici ed applicativi, e più in generale coinvolti nella sintesi di composti etero e carbociclici.

Il dodicesimo congresso si è svolto a Messina nei giorni 8 e 9 settembre 2005 quale "XII Convegno nazionale sulle Reazioni Pericicliche e Sintesi di Etero e Carbocicli" (<http://ww2.unime.it/XIIPericicliche/>) organizzato dal Dipartimento di Chimica organica e biologica dell'Università.

Durante il convegno sono stati esposti risultati sulla sintesi e correlati studi computazionali di molecole a potenziale e/o provata attività farmacologica. La ricerca di

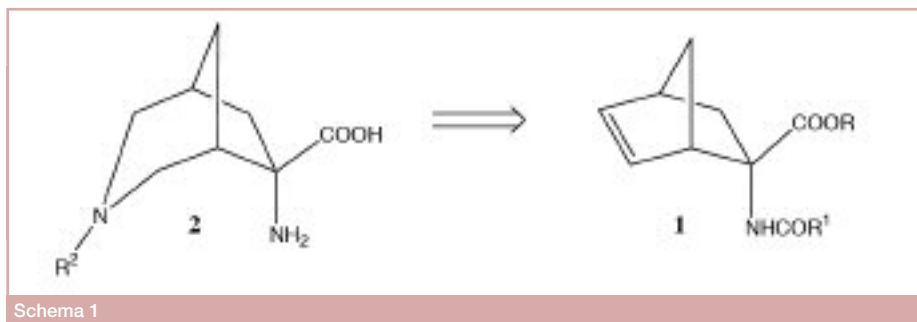
logiche sintetiche generalizzabili che forniscano agevolmente un numero elevato di derivati di una famiglia di molecole per ampliare il campo delle strutture che possano candidarsi a specifici *target* farmaceutici, potenziata dall'aiuto che la chimica computazionale offre nella progettazione, *screening* e validazione dell'attività di queste molecole, rappresenta un settore di ricerca di particolare rilievo.

In quest'ambito è stata presentata la sintesi di carbonucleosidi modificati via fotoossigenazione sensibilizzata da coloranti. Il passaggio chiave della procedura di sintesi descritta è rappresentato dalla reazione di cicloadizione [4+2] di glicosilfurani con

ossigeno singolo. Tale procedura è stata utilizzata per l'elaborazione di metodologie sintetiche one-pot (Cermola, Iesce, Buonerba, Napoli). A partire dallo scheletro norbornenico sono stati sintetizzati nuovi diamminoacidi a struttura 3-azabicyclo[3.2.1]ottanica, in cui rigidità conformazionale e polisostituzione motivano la potenziale attività farmacologica. La peculiarità più importante dell'uso di derivati norbornenici nella logica sintetica impiegata per ottenere tali amminoacidi è legata alla possibilità di controllare la stereochimica dei sostituenti nel nuovo anello che si genera per evoluzione del doppio legame norbornenico (Caputo, Gelmi, Milano)

Catanzaro, Messina). È stata illustrata la sintesi di 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 (alcuni di essi hanno infatti mostrato spiccata attività citotossica) che alle loro potenziali applicazioni nell'ambito dell'ottica non lineare visto che mostrano significativi valori di shift solvatocromico (Fortuna, Barresi, Musumarra, Catania). Studi meccanicistici computazionali sono stati condotti su labili specie *o*-tiochinoniche, generate *in situ* da opportuni precur-

crona (Contini, Leone, Menichetti, Viglianisi, Trimarco, Firenze, Messina, Milano). L'impiego di specie *o*-tiochinoniche in cicloaddizioni [4+2] con stireni idrossi- o metossi-sostituiti, come dienofili, conduce all'ottenimento di derivati 4-tioisosteri di flavonoidi la cui attività antiossidante è stata valutata qualitativamente e quantitativamente (Menichetti, Amorati, Pagliuca, Pedulli, Viglianisi, Bologna, Firenze, Messina) (Schema 2). La sintesi altamente stereoselettiva di spiro- β -lattami, anche in forma enantiopura, è stata condotta con l'ausilio di cicloaddizioni [2+2] di immine a cheteni ciclici. La presenza della struttura β -lattamica in diversi antibiotici e inibitori dell'assorbimento del colesterolo e della trombina rende i composti sintetizzati

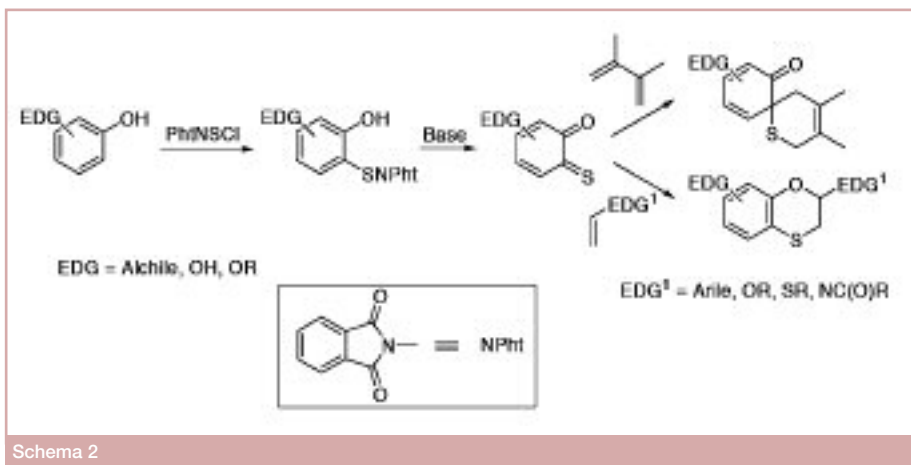


(Schema 1). Nuovi composti a struttura tetraidroisochinolinica sono stati sintetizzati per studiare la relazione tra struttura e attività farmacologica di queste sostanze, che si prospettano come candidati antagonisti del recettore AMPA.

Studi di modellistica molecolare del tipo *ligand-based drug design* hanno preceduto la sintesi di una serie di composti tetraidroisochinolinici, ottenuti utilizzando metodologie come le microonde, in qualche caso in assenza di solventi. Dei composti è stato inoltre studiato il profilo farmacologico (Pagano, Gitto, Caruso, Quartarone, Barreca, De Luca, De Sarro, Chimirri,

sori e facilmente intrappolabili in eterocicloaddizioni di Diels-Alder (DA) sia come dienofili che come dieni. I risultati computazionali hanno mostrato che la reazione in cui tali specie si comportano da dienofili è favorita dal punto di vista cinetico, mentre la loro reazione come dieni è termodinamicamente favorita. Nel primo caso la preferenza per un attacco *eso* ed il meccanismo non concertato portano alla conclusione che la cicloaddizione con gli *o*-tiochinoni come dienofili non è classificabile come una reazione DA, mentre quella in cui essi si comportano da dieni ha tutte le caratteristiche di una classica cicloaddizione sin-

potenzialmente utili per lo sviluppo di farmaci (Cremonesi, Dalla Croce, La Rosa, Milano). L'interesse nei confronti delle molteplici attività biologiche della taurina, il più abbondante amminoacido libero presente nel cuore e nel cervello dei mammiferi, ha stimolato lo sviluppo di sintesi di suoi analoghi strutturali. In particolare, derivati della taurina a ridotta mobilità conformazionale sono stati ottenuti con una eterocicloaddizione DA che consente di inserire in buone rese, in un unico passaggio ed in modo stereospecifico, sia l'atomo di azoto che quello di zolfo, entrambi presenti nella molecola *target* (Fusi, Papandrea, Ponticelli, Siena). È stato sviluppato un modello farmacoforico 3D che ha permesso di identificare le caratteristiche strutturali



Schema 2

essenziali per l'inibizione dell'enzima integrasi da parte di una classe di β -dichetoadidi. Il modello proposto ha inoltre permesso la progettazione di nuovi potenziali inibi-

trone e del C- α -silliossimetil-N-metilnitroni con differenti nucleobasi (timina, adenina, ecc.) legate ad una funzione allilica, il cui doppio legame costituisce la porzione dipolo-

corrispondenti derivati enantiomericamente puri mediante l'ausilio di C-etossicarbonil-N-glicosilnitroni (Chiacchio, Rescifina, Saita, Romeo, Saglimbene, Catania, Messina). Isossazolidino-5-spirociclopropani, opportunamente sostituiti, sottoposti a riscaldamento, traspongono fornendo d-lattami insaturi. L'applicazione di questa strategia sintetica a nitroni enantiopuri rende possibile l'accesso a una serie di derivati indolizidinonici poliossidrilati e a strutture policicliche azotate (Cicchi, Revuelta, Brandi, Kozhushkov, de Meijere, Firenze, Göttingen) (Schema 3). Sono stati preparati derivati isossazolinici per disidratazione di nitrocomposti primari in presenza di ammine e di dipolarofili (Cecchi, De Sarlo, Machetti, Firenze). I C-alcossicarbonilnitroni costitui-

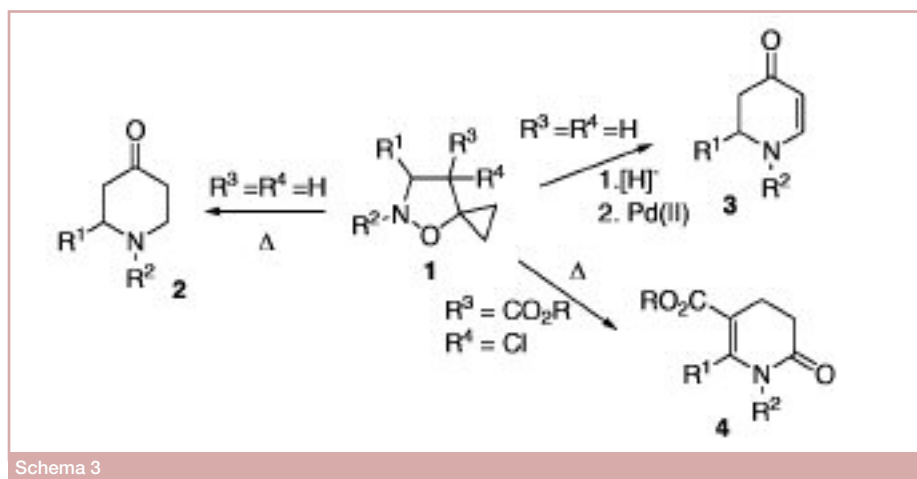
tori capaci di interagire con l'enzima. La sintesi di tali composti è stata condotta in soluzione, anche con l'utilizzo di microonde. Saggi biologici preliminari su alcune molecole selezionate hanno dimostrato la validità della strategia di *modelling* adottata (Ferro, Barreca, Rao, De Luca, Monforte, Debyser, Witvrouw, Chimirri, Leuven, Messina).

Nell'ambito dello sviluppo di valide metodologie sintetiche che offrano la possibilità di ottenere molecole a stereochimica definita, una serie di ricerche è stata dedicata alle più recenti acquisizioni nella chimica delle cicloaddizioni 1,3-dipolari di nitroni e nitrilossidi.

In particolare, le reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare dell'*N*-metil-C-etossicarbonilni-

larofilica della molecola, hanno permesso l'accesso a 2'-osso-3'-azaomonucleosidi, una classe di composti di grande interesse farmacologico. Sono stati preparati anche i

scono versatili precursori per la sintesi di butenolidi ed enammine funzionalizzate attraverso l'elaborazione sintetica dei prodotti di cicloaddizione [3+2] con opportuni



Schema 3

dipolarofili. Tale processo è stato sfruttato come versatile metodologia per la sintesi di 2(5*H*)-furanoni enantiomericamente puri, utilizzando (2*R*)- e (2*S*)-3-buten-2-oli come dipolarofili (Piperno, Iannazzo, Romeo, Pistarà, Corsaro, Catania, Messina). È stata discussa la formazione di addotti furazanici come prodotti secondari della reazione di cicloaddizione [3+2] del benzoinitrometano con norbornene e con stirene, in presenza di ammine terziarie (Cecchi, De Sarlo, Faggi, Machetti, Firenze).

Come sviluppo degli studi sulle applicazioni della metodologia in fase solida alle cicloaddizioni 1,3-dipolari, è stato possibile convertire nitrilossidi aromatici in intermedi nitroso-carbonilici supportati su resina che sono stati catturati da dieni fornendo prodotti

La necessità di percorrere strade sintetiche in cui l'uso o la generazione di sostanze tossiche o/e inquinanti sia eliminato o notevolmente ridotto, ossia l'interesse allo sviluppo di processi alternativi chimicamente più "puliti" rispetto a quelli tradizionali, è stato evidenziato da alcuni lavori focalizzati sullo studio di condizioni di reazione o solventi che potessero garantire ecocompatibilità in metodologie classiche come quelle di cicloaddizione.

A questo proposito sono stati condotti studi sulla reazione DA tra isoprene e diversi sistemi carbonilici α,β -insaturi in presenza del complesso tricloruro di alluminio-tetraidrofurano ed in assenza di solvente. Le condizioni di reazione *solvent-free* hanno il vantaggio di esaltare la reattività

ranoni in maniera efficiente (Minuti, Piermatti, Pizzo, Girotti, Perugia). Il sistema 3-amminoisotiazolico mono e diossidato allo zolfo è stato impiegato come dienofilo in reazioni di cicloaddizione DA in condizioni eco-compatibili. In particolare sono stati riportati i risultati preliminari dello studio di un nuovo mezzo di reazione rappresentato da carboidrati fusi. Questo mezzo offre diversi vantaggi: proviene da fonti rinnovabili, è chirale, economico ed eco-compatibile (Sala, Clerici e Monzani, Milano).

Conclusioni

Tutti i lavori scientifici del convegno si sono avvalsi del contributo attento e partecipe dei presenti, tra i quali numerosi giovani ricercatori non strutturati che hanno usu-

della eterocicloaddizione DA o con olefine per dare addotti enici. È stato inoltre messo a punto un conveniente metodo di sintesi di 1,2,4-ossadiazoli-4-ossidi su supporto solido. Questi eterocicli sono eccezionali precursori di nitrosocarbonili per foto-cicloconversione. I nitrosocarbonili così generati, rilasciati in soluzione, sono stati catturati da dieni o eni (Quadrelli, Piccanello, Joshi, Piccinini, Caramella, Pavia).

del processo e limitare l'entità dei rifiuti (Fringuelli, Girotti, Pizzo, Vaccaro, Perugia) (Schema 4). La sintesi di molecole contenenti l'anello cromanico è stata condotta in modo ambientalmente sostenibile. La sequenza sintetica adottata prevede la condensazione di Knoevenagel di un'aldeide salicilica con un acetonitrile sostituito, seguita da una reazione di cicloaddizione [4+2]. La cicloaddizione è stata condotta in

un solvente eco-compatibile come l'acqua, in assenza di solvente o ancora con l'aiuto di acidi di Lewis o alta pressione, per ottenere tetraidrodibenzopi-

fruito del supporto economico alla loro partecipazione messo a disposizione dalla Divisione di Chimica organica della Società Chimica Italiana e dall'Università di Messina. Particolarmente gradito ed apprezzato è stato l'intervento di Domenico Spinelli (Bologna) che in un *excursus* della sua carriera scientifica ("Una vita con gli eterocicli") ha presentato due importanti linee di ricerca da lui sviluppate: i) reazioni con nucleofili di nitrotiofeni e nitrobenzo[*b*]tiofeni e ii) reazioni di interconversione d'anello di azoli. Gli studi meccanicistici iniziali lo hanno condotto a sviluppare più di recente strategie sintetiche, supportate da studi computazionali, per ottenere molecole che hanno mostrato interessanti attività farmacologiche.

