

Chimica organica

Panorama sulla ricerca scientifica italiana nel settore

di Enrico Baciocchi

Il XXVIII Convegno della Divisione di Chimica organica della Società Chimica Italiana, svoltosi a Roma lo scorso settembre, ha avuto un notevole successo sia dal punto di vista della partecipazione (441 iscritti) sia dal punto di vista scientifico. Attraverso le 8 conferenze plenarie, le 34 comunicazioni orali e gli oltre 200 poster, il Convegno ha fornito un ampio ed esauriente panorama della ricerca scientifica italiana nel settore della chimica organica.

Il XXVIII Convegno della Divisione di Chimica organica della Società Chimica Italiana si è svolto a Roma, nell'Aula Magna dell'Università "La Sapienza", lo scorso settembre. La partecipazione dei chimici organici italiani è stata molto ampia, con ben 441 iscritti al Convegno. Dopo la cerimonia di apertura, Stefano Maiorana, Presidente della Divisione di Chimica organica, ha consegnato le medaglie della Divisione e precisamente, le medaglie A. Quilico, G. Ciamician e A. Mangini. I vincitori sono stati rispettivamente Ernesto Fattorusso (Università di Napoli, Federico II), Matteo Zanda (CNR, Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare, Milano) e Mauro Cinquini (Università di Milano). Inoltre Domenico Spinelli, past-Presidente della Sci, ha consegnato a Gianfranco Scorrano la medaglia Giulio Natta. Giorgio Pagani, Maurizio Prato e Rocco Ungaro hanno poi ricevuto una targa d'argento dal Presidente della Divisione come riconoscimento della loro rilevante attività di ricerca scientifica. Durante il Convegno si è anche svolta una tavola rotonda sul tema "L'insegnamento della chimica organica nei corsi riformati". Il Convegno si è articolato in conferenze plenarie (5 ad invito e 3 dei vincitori delle medaglie), comunicazioni orali (34) e comunicazioni poster (oltre 200). Per 32 di queste ultime è stata anche prevista una breve presentazione orale (5 minuti).

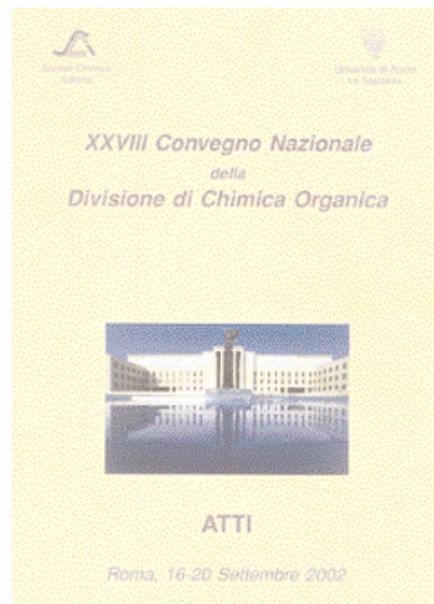
E. Baciocchi, Dipartimento di Chimica - Univ. di Roma "La Sapienza". baciocchi@uniroma1.it

Le conferenze plenarie

I sistemi biarilici nei principi attivi farmaceutici

Due delle conferenze plenarie ad invito sono state presentate da ricercatori dell'industria e precisamente da Marco Villa della Lundbeck Pharmaceutical Italy (Padova) e da Michael Rowley della IRBM, Pomezia (Roma).

Villa, nella sua relazione, ha illustrato il ruolo della presenza di sistemi biarilici nella struttura di principi attivi farmaceutici. A partire dai primi antinfiammatori non steroidei degli anni Sessanta, quali Flurbiprofen e Diflunisal, si è giunti ai farmaci cardiovascolari di recente generazione come i Sartan, caratterizzati dalla presenza di sistemi biarilici orto sostituiti da anelli tetrazolici. L'approccio tradizionale alla sintesi di questi sistemi faceva prevalentemente ricorso alla sintesi di Ullmann, reazione poco selettiva che decorre in condizioni drastiche difficilmente compatibili con la complessità delle strutture delle molecole odierne. In tempi più recenti sono stati sviluppati nuovi metodi di sintesi di biarili, molto selettivi e compatibili con la maggior parte dei gruppi funzionali, che prevedono la condensazione tra un alogeno aromatico ed una specie organometallica in presenza di catalizzatori omogenei a base di palladio o nichel. Le principali di queste metodologie (Kumada, Negishi, Suzuki-Miyaura), applicate alla sintesi di principi attivi farmaceutici, sono



state presentate da Villa e confrontate in chiave industriale nella loro interesse, a partire dalla preparazione del reattivo organometallico all'isolamento del principio attivo con rimozione di eventuali tracce di catalizzatore presenti sul prodotto.

Sintesi di antagonisti di recettori h5-HT2A

Rowley ha illustrato la realizzazione di un progetto per la preparazione di antagonisti dei recettori h5-HT2A biodisponibili e di altissima affinità e selettività, ponendo particolare enfasi sulla chimica organica di sintesi che è stata sviluppata e utilizzata nell'ambito del progetto stesso. In questo contesto, è stato scoperto un nuovo riarrangiamento delle 3-idrossi-4-indolilpiperidine, il cui meccanismo e campo di applicazione sono stati accuratamente studiati. Sono state inoltre sviluppate alcune sintesi del sistema indolico ed una via di sintesi per l'ottenimento di 2-aril-3-(piperazinametil)indoli omochirali. In questo modo, usando i mezzi della moderna sintesi organica, accoppiati a saggi biologici ed a studi di metabolismo *in vitro*, è stato ottenuto il 6-fluoro-3-(4-fluoropiperidin-3-il)-2-fenil-1H-indolo, un antagonista con 0,06 nM affinità per i recettori h5-HT2A, con una biodisponibilità dell'80% ed un tempo di semivita nei ratti di 12 h.

Sintesi di composti macrociclici

Le altre tre conferenze plenarie ad invito sono state presentate da Franz H. Kohnke (Università di Messina), da Giovanni Russo (Università di Milano) e da Gian Piero Pollini (Università di Ferrara). Kohnke ha illustrato la sua attività rivolta alla sintesi di composti macrociclici ottenibili con facilità attraverso processi di ciclooligomerizzazione da precursori economici e facilmente ottenibili.

I composti derivati per condensazione del furano con chetoni sono risultati particolarmente interessanti, sia perché possono essere variamente funzionalizzati, sia perché possono essere utilizzati quali precursori di altri eterociclofani attraverso l'omologazione delle unità furaniche ad altre unità eterocicliche. Così, la trasformazione delle unità furaniche in unità pirroliche ha consentito di ottenere recettori molecolari efficaci nella complessazione di anioni.

Le proprietà complessanti del pirrolo verso anioni sono anche state sfruttate nel design di nuove 'pinze molecolari'. Altri ciclofani con interessanti potenzialità di recettori molecolari sono stati ottenuti da reazioni di ciclizzazione che utilizzano monomeri normalmente impiegati nella preparazione di polimeri di elevate prestazioni (polieteri chetoni, polifenilensolfuri e solfoni). Nell'ambito dello studio della chimica *host-guest* di questi macrocicli, specifici recettori per anioni e per cationi sono stati impiegati in tandem per la complessazione di sali organici in solventi apolari. È interessante notare che in queste condizioni, scegliendo opportunamente i recettori, si osserva un notevole effetto sinergico con incrementi rilevanti dei gradi di complessazione di ciascun recettore verso il suo ione complementare.

Sintesi di saccaridi naturali

Russo, nella sua conferenza, ha affrontato il problema della sintesi di sistemi saccaridici naturali, sintesi che, presentemente, anche con sistemi di complessità strutturale relativamente modesta, è spesso poco redditizia richiedendo un grande numero di passaggi, con conseguente dispendio di risorse.

D'altra parte, il ruolo fondamentale svolto dai carboidrati in un grande numero di fenomeni di riconoscimento molecolare ha promosso con rinnovato vigore l'interesse scientifico nei confronti di questa importante classe di biomolecole. Risul-

ta quindi attuale la ricerca di metodologie che semplifichino il processo sintetico rendendolo più efficiente. In questo senso, un'interessante opzione è l'impiego di sistemi enzimatici, e tra questi le lipasi, che sono in grado di realizzare trasformazioni altamente chemo- e regio-selettive, sono ampiamente diffuse in natura, e sono spesso commercialmente disponibili. Russo ha così discusso l'impiego delle lipasi nella sintesi di oligosaccaridi complessi del latte che sono principalmente costituiti da lattosio (β Gal 1-4 Glc), lattosammina (β Gal 1-4 GlcNAc) e "iso" lattosammina (β Gal 1-3 GlcNAc), variamente glicosilate con fucosio, galattosio e acido N-acetilneuramminico. Ha poi dimostrato che questi oligosaccaridi interferiscono con il meccanismo di riconoscimento delle pareti cellulari del tratto gastro-intestinale da parte delle lectine batteriche, fornendo così protezione dalle infezioni ai bambini che vengono allattati al seno. Infine, Russo ha illustrato un protocollo sintetico che, attraverso la preparazione di *building block* disaccaridici, porta a diversi oligosaccaridi della serie.

Costruzione di più legami in una sequenza

Nella sua conferenza, Pollini ha illustrato lo sviluppo di metodologie che prevedono la costruzione di più legami in un'unica sequenza, senza dover isolare intermedi, cambiare le condizioni di reazione o aggiungere altri reagenti. Questo consente un rapido assemblaggio di subunità altamente funzionalizzate durante l'esecuzione di un progetto sintetico inteso ad ottenere un ben determinato "target". In questi processi, spesso definiti "domino", si può avere la formazione di nuovi legami carbonio-carbonio oppure carbonio-eteroatomo o eteroatomo-eteroatomo con un elevato controllo della regio- e della stereochimica.

Avviare un processo "domino" richiede non solo la scelta accurata della sequenza di reazioni, in modo tale che il verificarsi del primo evento crei condizioni termodinamiche favorevoli per provocare il successivo e così via fino all'ottenimento della struttura desiderata, ma anche lo sviluppo di sistemi di partenza e di reagenti dotati di una gamma molteplice di funzionalità che siano in grado di garantire l'unificazione degli stadi sintetici. Pollini ha poi presentato alcune strategie di sintesi di sostanze biologicamente attive, aventi come caratteristica

strutturale comune anelli pirrolidinici e piperidinici, basate sull'impiego di processi domino, come pure nuove metodologie di sintesi di sistemi carbo- ed eterociclici esatomici, utili intermedi per la sintesi di "targets" complessi attraverso processi definiti "multiply convergent". Ha infine discusso la reattività e le applicazioni sintetiche di un nuovo reagente, il 4-[(4-metilfenil)solfonil]-1-(trifenilfosforanilidene)-2-butanone, recentemente sviluppato sia come partner in 'processi domino' che come "building block" per costruire catene carboniose altamente funzionalizzate.

I vincitori delle medaglie

Venendo alle conferenze plenarie dei vincitori delle medaglie, Ernesto Fattorusso (medaglia Quilico) ha presentato i più recenti risultati del suo gruppo su prodotti naturali bioattivi. In particolare ha parlato di nuovi metaboliti da utilizzare come molecole "lead" per la preparazione di nuovi farmaci ed ha affrontato il problema delle biotossine marine in molluschi eduli del mare Adriatico.

Nella sua conferenza, Matteo Zanda (medaglia Ciamician) ha illustrato la sintesi stereoselettiva in soluzione ed in fase solida di una vasta gamma di peptidomimetici fluorurati, la loro incorporazione in sequenze pseudo-peptidiche e il risultato di studi sulle loro caratteristiche conformazionali e biologiche, soprattutto come inibitori di enzimi proteolitici. Infine, Mauro Cinquini ha parlato del contributo dato dal suo gruppo di ricerca all'individuazione e allo sviluppo di metodologie di sintesi asimmetrica.

Cinquini si è in particolare soffermato sui più recenti risultati che riguardano l'immobilizzazione su polimeri solubili/insolubili, quali il polietilenglicole, di catalizzatori anche chirali, con vantaggi a livello di elaborazione della reazione e recupero del catalizzatore.

Conclusioni

Il successo scientifico del Convegno è stato completato dalle 34 comunicazioni orali, tutte di buon livello come dagli oltre 200 poster che insieme hanno fornito un ampio ed esauriente panorama del presente stato della ricerca di chimica organica in Italia.

In chiusura Maiorana ha salutato tutti i partecipanti dando loro appuntamento per il prossimo anno a Torino.