



a cura di O.A. Attanasì, D. Spinelli  
 Società Chimica Italiana (Roma)  
 Pag. 362, broccura, 40 euro (soci SCI),  
 65 euro (non soci SCI)

Questo 9° volume, in linea con gli standard internazionali della serie TSH, raccoglie contributi di ricercatori di Germania, Spagna, Polonia, Francia, Russia, Svizzera ed Italia, su argomenti di grande impatto sulla comunità scientifica. Le quattordici review del volume coprono aspetti riguardanti l'innovazione delle metodologie sintetiche dei sistemi eterociclici, la loro attività biologica e i possibili sviluppi in terapia, nonché le applicazioni più recenti dell'indagine strutturale strumentale. Nel primo capitolo vengono prese in rassegna le acquisizioni più significative del periodo compreso tra la fine dell'anno 1998 e il mese di giugno 2005 dell'impiego di ciclodestrine naturali e modificate sinteticamente per il riconoscimento chirale di alcoli, ammine, acidi carbossilici, amminoacidi,

## Targets in Heterocyclic Chemistry Chemistry and Properties. Vol. 9

peptidi e loro derivati. Particolare attenzione viene dedicata agli aspetti concettuali del fenomeno del riconoscimento, alle sue origini, caratteristiche, modellistica molecolare ed alle metodologie strumentali di investigazione. Un'esauriente appendice raccoglie i valori recentemente riportati in letteratura dei parametri termodinamici responsabili della discriminazione chirale, indicandone la tecnica di acquisizione.

L'impiego delle reazioni domino multi-componenti (MCR) rappresenta oggi la strategia più efficace per la sintesi di molecole complesse mediante processi one-pot. Lo scopo della seconda review, una selezione di diverse MCRs sviluppate in un arco di tempo superiore ad un secolo, è quello di dare una visione panoramica delle potenzialità delle MCRs dei derivati 1,3-dicarbonilici accentuandone le più recenti utilizzazioni nello sviluppo di nuove metodologie sintetiche altamente selettive di composti eterociclici ad attività biologica. Il terzo capitolo descrive le nuove frontiere della Biofotonica, conseguenti all'impiego di una grande varietà di composti eterociclici come utili fotosensibilizzatori per la terapia fotodinamica (PDT). La PDT è un nuovo promettente strumento terapeutico per il trattamento di patologie tumorali che impiega molecole in grado di generare *in situ*, in conseguenza dell'assorbimento di radiazione non ionizzante, l'ossigeno di singoletto responsabile dell'attività cellulare distruttiva. Il successo del Photofrin in terapia ha stimolato lo sviluppo di nuovi agenti fotosensibilizzatori ai fini di un più efficace

trattamento fitochemioterapico delle patologie tumorali con riduzione degli effetti collaterali. Risulta tuttavia ancora aperta la ricerca di nuovi fotosensibilizzatori con proprietà ottimali per il trattamento terapeutico. Nel quarto capitolo vengono illustrate le strategie sintetiche di composti policiclici azotati contenenti l'unità strutturale del 1,4-diazabicyclo[X.Y.0]alcano. Alcuni di questi derivati appartenenti ad una famiglia di metaboliti fungini isolati dall'*Aspergillus fumigatus* sono inibitori del ciclo cellulare dei mammiferi e costituiscono targets attrattivi per lo sviluppo di nuovi agenti chemioterapici. L'evoluzione delle metodologie sintetiche consente l'accesso alle quantità necessarie per lo studio delle loro interessanti proprietà biologiche. Sono peraltro esaminate le vie sintetiche che rendono accessibili librerie combinatoriali di analoghi strutturali necessarie per studi dettagliati di relazione struttura-attività. La rassegna si focalizza, inoltre, sui recenti sviluppi sintetici, flessibili riguardo le dimensioni, la stereochimica e l'introduzione di catene laterali, di nuovi dipeptido-mimetici a struttura diazabicyclo[X.Y.0]alcanica. Nel quinto capitolo viene descritto un nuovo approccio, generale e versatile, per la sintesi di 5,6-diidroindolizine. Reazioni sequenziali di idroformilazione rodio-catalizzata/ciclizzazione/disidratazione di N-allilpirroli consentono la costruzione dell'anello indolizico mediante modulazione della natura e della posizione dei sostituenti dell'anello pirrolico. L'assenza di sottoprodotti, la facile purificazione e l'impiego di reagenti

a basso costo rappresentano i vantaggi più significativi rispetto alle procedure precedentemente riportate. Nel sesto capitolo viene considerato l'impiego dei tiochetoni come versatili building blocks per la preparazione di tiirani e tioetani. I tiochetoni aromatici possono reagire con carbeni o derivati del diazometano alchil- e aril-sostituiti per dare i corrispondenti anelli solforati a tre termini; la combinazione con la reazione di desolforazione di quest'ultimi costituisce una via alternativa alla reazione di contrazione dei solfuri di Eschenmoser per l'introduzione di un doppio legame C-C. Le reazioni di cicloaddizione termica dei tiochetoni con i cumuleni o fotochimica con gli alcheni consentono un facile accesso ai corrispondenti tioetani. Nel settimo capitolo vengono riportati i più recenti esempi di applicazione delle metodologie chemoenzimatiche alla sintesi di  $\gamma$ -lattami polifunzionalizzati otticamente puri. Nella maggior parte dei casi descritti, i racemi di sintesi dei  $\gamma$ -lattami sostituiti con gruppi carbossilici o funzioni alcoliche sono utilizzati come substrati per la risoluzione cinetica enzimatica. In altri casi la sintesi asimmetrica dei target 2-pirrolidinoni è conseguita mediante preparazione in forma otticamente pura di un intermedio chiave mediante uno stadio di biotrasformazione. Tra le strategie di produzione dei composti chirali in forma enantiopura, le biotrasformazioni rappresentano gli strumenti alternativi di elezione a causa del loro basso impatto ambientale. L'ottavo capitolo è una rassegna della letteratura estesa al luglio 2005 sulla reattività delle azetidini. Una comparazione della reattività di questi derivati con gli omologhi inferiori (aziridine) mette in ris-

to che essi sono meno reattivi nelle reazioni di espansione ed apertura di anello a causa della più ridotta tensione di anello. Tuttavia, questa più ridotta reattività è alla base di processi sintetici altamente chemo- e/o regioselettivi sia di apertura di anello che di formazione di eterocicli a 5-, 6- e 7-termini. Il nono capitolo tratta i meccanismi, gli scopi e le limitazioni delle reazioni di apertura ossidativa dell'anello ossazolidinico. Vengono esaminate le reazioni di trasformazione degli idrossi nitroni primari che si generano nello step ossidativo e particolare enfasi viene data al ruolo delle ossazolidine come fonte di nitroni di seconda e terza generazione e alle conseguenti applicazioni in sintesi asimmetrica. Gli approcci sintetici di indoli funzionalizzati in fase solida (SPOS) costituiscono l'argomento del decimo capitolo; i differenti approcci di SPOS riportati in letteratura per la preparazione di librerie di derivati indolici biologicamente sono trattati in maniera esaustiva mettendo in risalto le potenzialità delle tecniche di sintesi parallela ed automatizzata su supporti solidi per la produzione combinatoriale di piccole molecole. L'undicesimo capitolo tratta l'impiego della catalisi dei metalli di transizione nella sintesi di eterocicli fosforati. Vengono esaminate le reazioni di coupling, di inserzione e di metatesi utilizzate nelle metodologie di sintesi più recentemente sviluppate per la preparazione di questi derivati. Viene fatto inoltre cenno alla reazione di idrofosfinazione intramolecolare di alcheni e alchini catalizzata da lantanidi.

Nella dodicesima review vengono riportate nuove procedure stereoselettive per la preparazione degli alcaloidi della

*Securinega*, una classe di piante appartenente alla famiglia delle *Euphorbiaceae*. Questi alcaloidi sono dei derivati policiclici biologicamente attivi costituiti da una porzione eterociclica del 6-azabicyclo[3.2.1]ottano (anelli B e C) fusa con un  $\gamma$ -lattone  $\alpha,\beta$ -insaturo (anello D). In funzione delle dimensioni dell'anello A, essi vengono classificati come appartenenti alle sottoclassi della securinina e norsescurinina. I recenti approcci enantioselettivi per la loro preparazione costituiscono un notevole progresso foriero di future evoluzioni nel settore. Le metodologie di sintesi enantioselettiva di 1(3H)-isobenzofuranoni-3-sostituiti sono descritte nel tredicesimo capitolo. Molte strategie consentono la preparazione con alti eccessi enantiomerici di tali derivati partendo da substrati aromatici achirali. L'ultimo capitolo è dedicato alla descrizione delle reazioni di nitratura di benzazoli ed alla sintesi di nitrobenzazoli mediante reazioni di eterociclizzazione. Sono riassunti e valutati criticamente i dati di letteratura dell'ultimo trentennio. Come commento generale, la grande varietà dei contenuti di questo nono volume della serie testimonia il ruolo rilevante delle attività di ricerca nel settore della chimica dei composti eterociclici nello sviluppo di nuovi agenti terapeutici, nella costruzione di sistemi molecolari a diversa complessità e nella preparazione di nuovi materiali. La notevole raccolta di dati bibliografici e la visione prospettica sulle evoluzioni di problematiche di ricerca di rilevante importanza lo rendono uno strumento molto efficace di indirizzo per i ricercatori più giovani nonché un testo di riferimento per gli specialisti del settore.

Antonio Arcadi