*di Paolo Quadrelli*
*Dipartimento di Chimica Organica*
*Università di Pavia*
*paolo.quadrelli@unipv.it*

# XIII CONVEGNO NAZIONALE SULLE REAZIONI PERICICLICHE E SINTESI DI ETERO E CARBOCICLI

***Lo scorso settembre si è svolto a Pavia il XIII Convegno Nazionale sulle reazioni pericicliche e sintesi di etero e carbocicli organizzato dal Dipartimento di Chimica Organica dell'Università di Pavia sotto gli auspici del Centro Interuniversitario sulle Reazioni Pericicliche, della Società Chimica Italiana e della Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana.***

Il XIII Convegno Nazionale sulle reazioni pericicliche e sintesi di etero e carbocicli (svoltosi con l'essenziale contributo a sostegno della realizzazione del Convegno di Merck Sharp & Dohme SpA, Euticals SpA e Biotage AB, presente anche con stand espositivo è tornato dopo ventitrè anni nella sede pavese, che aveva ospitato il IV Convegno nel 1986, e si è svolto presso il Collegio Universitario "G. Cardano". Ha visto la presenza di oltre sessanta partecipanti, di cui più del 50% giovani ricercatori provenienti da 11 fra università consorziate e non e aziende chimiche. Durante le due giornate di lavori si sono alternati, nella qualità di relatori, ricercatori attivi nell'ambito delle reazioni pericicliche, trattandone i vari aspetti non solo da un punto di vista sintetico, teorico e meccanicistico ma anche applicativo, con particolare interesse verso la sintesi di molecole biologicamente attive. Attenzione è stata rivolta anche a nuove tecniche di sintesi che comportano minore impatto ambientale, quali tecniche con microonde e reazioni in assenza di solventi.

Il convegno è stato inaugurato con il messaggio di benvenuto di Giuseppe Faita, chairman del Comitato Organizzatore e Rettore del Collegio "G. Cardano", seguito dagli interventi del Preside della Facoltà di Scienze MMFFNN Lucio Toma, anche in rappresentanza del Magnifico Rettore, e di Angelo Albini, Direttore del Dipartimento di Chimica Organica, che ha organizzato l'evento scientifico. Ospite graditissimo all'inaugurazione è stato Paolo Grünanger, Professore Emerito di Chimica Organica e Chairman del Convegno pavese del 1986, nonché Maestro della scuola pavese delle Reazioni Pericicliche e Presidente fondatore del CIRP.

I lavori scientifici hanno avuto inizio con la relazione di D. Spinelli (Università di Bologna). L'intervento di Spinelli è stato un appassionato riassunto della propria attività in tanti anni di studio e di ricerca dedicata agli eterocicli, non a caso definiti "*anelli di gioielleria in cui sono incastonate pietre preziose*" (Beketov). Particolare enfasi è stata posta sullo studio della reattività di alcuni 5-nitroso-6-arilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazoli, che ha fornito una nuova classe di interessanti eterocicli: gli 8-aril-8-idrossi-8*H*-[1,4] tiazino[3,4-*c*][1,2,4]ossadiazol-3-oni. Questi ed alcuni loro derivati mostrano infatti una serie di interessanti attività farmacologiche, tra cui un'elevata attività come bloccanti dei canali del calcio di tipo L (LTCC blockers) ed una "notevole" capacità di inibire la "multi-drug resistance" (MDR).

Sono sempre gli eterocicli a tenere banco in questa prima sessione: M. Gallanti (Università di Milano) ha esposto la sintesi di 4,5-diidroisossazoli 5-acetil sostituiti, utili precursori di β-idrossi-α-amminoacidi, realizzando un percorso di sintesi in grado di fornire substrati enantiomericamente puri. L'impiego di ammino-eterocicli di natura pirazolica è invece stato illustrato da G. Guerrini (Università di Siena) nelle reazioni con esteri acetilendicarbossilici. Un meccanismo di addizione/cicloaddizione porta alla formazione di sistemi eterociclici biciclici,

che recentemente sono stati riportati in letteratura come potenti inibitori delle cisteinil-proteasi. Nel campo degli antitumorali si svolge l'attività di ricerca presentata da A. Rescifina (Università di Catania) che ha illustrato il processo di sintesi di nuovi intercalanti del DNA a struttura isossazolidinica sfruttando la cicloaddizione 1,3-dipolare di nitroni ad alcheni. Particolare attenzione è stata posta sui metodi di calcolo per la previsione dell'attività intercalante. Nella presentazione di F. Cermola (Università di Napoli) la fotochimica entra in gioco con le applicazioni dell'ossigeno singoletto nella sintesi di 2,5-diglicosilfurani mediante reazioni [4+2] e successive elaborazioni sintetiche dei cicloaddotti primari che portano ad individuare vari derivati di interesse biologico.

Le applicazioni in sintesi organica degli acidi solfenici sono state quindi presentate da P. Bonaccorsi (Università di Messina), illustrando la loro preparazione, la reattività e l'impiego come precursori di molecole di interesse biologico. M. Cordaro (Università di Messina) ha invece illustrato un tipico lavoro di ricerca sul chimismo degli eterocicli: le cicloaddizioni di 1,3-ossazolio-5-olati con derivati cumarinici e tiocumarinici, discutendo gli aspetti regio e stereochimici del meccanismo di formazione dei prodotti isolati.

Nuove applicazioni sintetiche della cicloaddizione di Diels-Alder sono state illustrate da A. Porta (Università di Pavia). La cicloaddizione [4+2] fra acilossifulveni e opportuni dienofili costituisce il key-step per un percorso sintetico catalizzato enantioselettivo avente come target finale la preparazione di isoprostani e neuroprostani, composti presenti nei tessuti degli organismi viventi in condizioni di stress ossidativo.

Dopo le numerose applicazioni sintetiche il programma è proseguito con una presentazione di tipo teorico esposta da L. Legnani (Univerità di Pavia) che applica metodi di calcolo DFT per lo studio delle cicloaddizioni degli $\alpha$-tiono-$\beta$-cheto-$\delta$-lattoni con zuccheri dienofili. Lo studio della stereochimica di queste reazioni è determinante per identificare le strutture più adatte come precursori nella sintesi di gangliosidi responsabili di melanomi cellulari.

La prima giornata di conferenze si è infine chiusa con l'intervento di C. Lalli (Università di Firenze) che ha illustrato la sintesi diastereoselettiva di spiro-$\beta$-lattami aventi interessanti proprietà antivirali e antibatteriche. La reazione di Staudinger tra un cloruro acilico ed un'immina è la procedura che è stata applicata e che ha offerto una elevata diastereoselettività specie con immine aromatiche.

La mattina del 18 settembre è proseguita l'attività congressuale con la conferenza di G. Desimoni (Università di Pavia) che ha introdotto l'uditorio nel campo della catalisi. È stata infatti illustrata la sintesi di un nuovo legante TIPS-box, preparato in due passaggi con buone rese. Il corrispondente triflato rameico ha dato un complesso stabile di cui è stata determinata la struttura ai raggi-X. Nella catalisi della reazione di Diels-Alder o della cicloaddizione 1,3-dipolare dell'acriloil-ossazolidinone con ciclopentadiene e difenilnitrone le rese chimiche sono state eccellenti e l'enantioseletività ha superato il 75%.

F. Machetti (Università di Firenze) ha quindi presentato i recenti risultati nello studio della competizione fra addizione di Michael e cicloaddizione-condensazione nelle reazioni del nitroacetato d'etile con olefine elettron-povere in presenza di basi. Modulando il sistema catalitico è possibile indirizzare selettivamente la reazione verso uno specifico percorso di reazione. La catalisi continua ad essere protagonista in questa seconda sessione di conferenze; E. Borsini (Università dell'Insubria) ha esposto i risultati delle ricerche sull'uso del Pd(0) per promuovere cataliticamente le reazioni di amminazione seguita da processi di cicloaddizione 1,3-dipolare delle nitril immine così ottenute al fine di preparare benzodiazepine tetracicliche che sono note per essere attive verso malattie neurodegenerative.

Una nuova classe di organocatalizzatori di tipo imidazolidinonico è stata impiegata per la catalisi diastereo- ed enantioselettiva di reazioni di cicloaddizione di Diels-Alder e cicloaddizioni 1,3-dipolari con buoni risultati così come ha riferito A. Casoni (Università dell'Insubria). C. Parmeggiani (Università di Firenze) ha preso in esame il controllo della regioselettività per l'ottenimento di 4-idrossi isossazolidine mediante le cicloaddizioni di nitroni tramite la reazione di Tamao-Fleming. Il metodo è stato applicato per la sintesi totale della (+)-casuarina e della (-)-uniflorina A, un alcaloide naturale, epimero del precedente e noto agente antiinfestante.

Una varietà di reazioni pericicliche è stata proposta da F. Prati (Università di Modena e Reggio Emilia), dove le azavinil azometin ilidi sono state utilizzate per ottenere aziridine e 1,2-diaza-1,3-butadieni che, per chiusura 1,5-elettrociclica, portano all'isolamento di imidazoli con rese elevate.

A. Pinto (Università di Milano) ha riferito sulla preparazione della acivicina, un antibiotico naturale via cicloaddizioni 1,3-dipolari volte alla sintesi di derivati isossazolinici. Un percorso conveniente per ottenere le 3-fosfon-isossazoline 5-sostituite è stato proposto come metodo per ottenere dei composti con potenziale attività neuroprotettiva.

M. Rigamonti (Università dell'Insubria) è tornato sui temi della catalisi utilizzando i complessi di Pd(II) per la sintesi di derivati pirazinonici. Le ciclizzazioni delle allilammidi permettono di ottenere composti enantiopuri ove l'anello pirazinonico è condensato con l'anello di ossazolidinoni. L'ottimizzazione del metodo ha visto l'uso di sali di Pd(II) unitamente a sali di Cu(II) in DMF come solvente.

M. Toscanini (Università di Pavia) ha esposto recenti risultati degli studi riguardanti l'impiego di triflati di terre rare come catalizzatori di reazioni multicomponenti. L'indolo, il gliossilato e le aniline possono essere indirizzati verso processi di tipo Friedel-Crafts o cicloaddizioni aza Diels-Alder e viene fornita la razionalizzazione dei risultati ottenuti. La sintesi di isossazoline è stata trattata anche da D. Facoetti (Università di Milano) come metodo per la sintesi di isossazolino[4,5-*c*]chinoline attraverso una sequenza di cicloaddizione 1,3-dipolare seguita da ciclocondensazione. Questi derivati rivestono una certa importanza dal punto di vista farmaceutico.

È stata infine la volta di F. De Sarlo (Università di Firenze) che ha concluso i lavori parlando della condensazione catalitica fra nitrocomposti primari e dipolarofili con metilene attivato. Queste reazioni sono un metodo per preparare isossazoli e furossani e il meccanismo è stato discusso nella comunicazione.

Il Convegno è stato chiuso da Francesco De Sarlo, Presidente del CIRP, che ha ringraziato tutti gli intervenuti per la loro partecipazione e ha espresso la più completa soddisfazione per il livello eccellente delle comunicazioni presentate, dando a tutti un arrivederci a Firenze per il prossimo XIV Convegno Nazionale.

Un grazie particolare del Comitato Organizzatore all'Università di Pavia, alla SCI ed alle Aziende per il patrocinio e per il sostegno dati, nonché agli entusiasti giovani che con la loro preziosa collaborazione hanno assicurato il successo del Convegno.