di Andrea Goti[a], Fabrizio Machetti[b]
[a]Dipartimento di Chimica 'Ugo Schiff'
Università di Firenze
[b]Istituto di Chimica dei Composti Organometallici del CNR
fabrizio.machetti@unifi.it

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

Il Centro interuniversitario "Reazioni pericicliche e sintesi di sistemi etero e carbociclici" con cadenza biennale organizza 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.

Lo scorso giugno si è tenuta a Firenze la XIV edizione del Convegno Nazionale sulle Reazioni Pericicliche e Sintesi di Etero e Carbocicli. Il convegno, organizzato dall'omonimo Centro Interuniversitario di Ricerca [1], è ritornato con questa edizione nella sede da cui aveva avuto origine nel 1978. In quell'anno Giovanni Speroni organizzò, insieme ai colleghi Raffaello Fusco di Milano e Paolo Grünanger di Pavia, un Convegno su "Cicloaddizioni e reazioni collegate" [2]. A quella iniziale edizione sono seguite, con cadenza generalmente biennale, una serie ininterrotta di edizioni fino a questa del 2011 [3], includendo in alcuni casi estensioni in ambito europeo sotto forma di *EUCHEM conference*.

I lavori del XIV Convegno si sono svolti in due giornate, consentendo l'approfondimento degli intensi rapporti culturali e di amicizia intrattenuti dai 74 iscritti, la maggioranza dei quali aderenti al centro.

Il programma del convegno ha visto il susseguirsi di 22 comunicazioni, i cui oratori sono stati prevalentemente giovani ricercatori non strut-

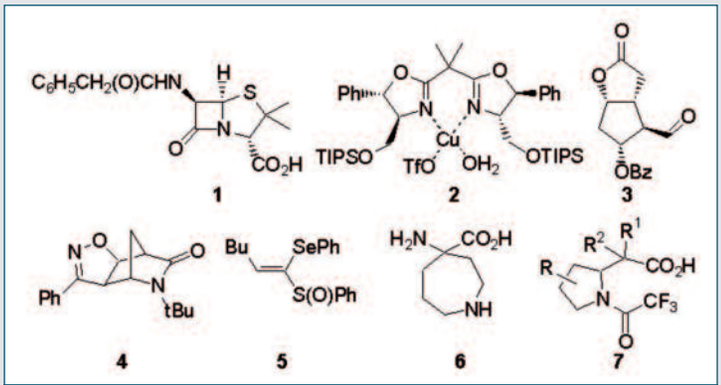


Fig. 1

turati provenienti da diversi atenei italiani e da un centro di ricerca spagnolo. Dopo l'apertura del convegno da parte dei presidenti ha portato il saluto del Rettore Nicola Casagli, membro del Senato Accademico dell'Università di Firenze; sono poi intervenuti Remigio Salvi, direttore del Dipartimento di Chimica 'Ugo Schiff' dell'Università di Firenze, e Maurizio Peruzzini, direttore dell'Istituto di Chimica dei Composti Organometallici (ICCOM) del CNR. La sessione d'apertura del convegno è stata dedicata a celebrare l'anno internazionale della chimica (IYC-2011).

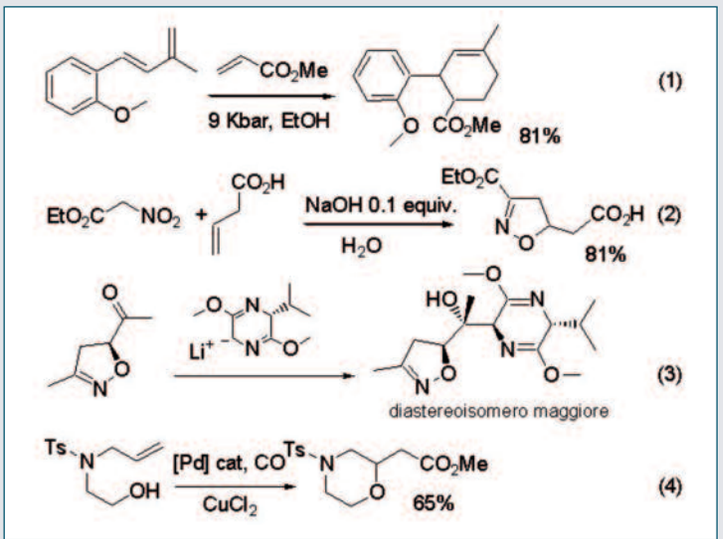
Su richiesta del Comitato organizzatore e scientifico, il convegno ha ricevuto il riconoscimento come evento caratterizzante dell'IYC-2011 ed è stato incluso tra le sue celebrazioni, ricevendo il patrocinio dell'Unesco, del Miur e della SCI. Il 2011 ha coinciso anche con le celebrazioni del 150° anniversario dell'Unità d'Italia. La scelta della sede in cui tenere il convegno, pur dettata da motivi di natura logistica, è stata tuttavia occasione per ricordare e celebrare questo evento. I lavori si sono svolti infatti nella Sala Rossa di Villa Ruspoli, nella bellissima cornice offerta da Piazza Indipendenza. In questa piazza, la cui struttura urbanistica attuale risale alla metà del 1800, si svolsero importanti antefatti in relazione all'Unità d'Italia. Nella piazza si ritrovò la folla che, marciando su piazza Signoria, causò pacificamente l'esilio del Granduca il 27 aprile 1859 ed il successivo plebiscito per l'annessione al Regno sabaudo. Questa svolta fu determinante per allargare oltre l'Italia del Nord i confini del Regno d'Italia. Nella piazza è presente una statua di Bettino Ricasoli, fiorentino e secondo Presidente del Consiglio del Regno d'Italia dopo Cavour. La prima sessione è risultata mirata ad un pubblico più eterogeneo e ha compreso una conferenza a carattere divulgativo. L'intervento introduttivo è stato fatto da Marialuisa Stringa, Presidente del Centro Unesco di Firenze e della Federazione Italiana dei Club Unesco che ha sottolineato la rilevanza delle Scienze per Unesco (la S della sigla sta per scienza) ed il ruolo strategico che può essere svolto da una più forte interazione tra università ed istituzioni, quali l'Unesco, nella diffusione di una cultura scientifica presso le scuole medie e la cittadinanza in generale. Quindi, Stefano Cicchi dell'Università di Firenze ha aperto la sessione scientifica con una presentazione divulgativa intorno alla scoperta della penicillina (**1**, Fig. 1). La presentazione è stata l'occasione per rivisitare la storia della scoperta di questa molecola, mettendo in evidenza il contributo fondamentale di ricercatori meno noti presso il grande pubblico. È stato sottolineato come la scoperta della penicillina non sia merito di un solo ricercatore, ma frutto del lavoro di molti scienziati che hanno condiviso esperienze e capacità diverse. L'intrecciarsi della ricerca scientifica con gli eventi bellici rende questa storia particolarmente interessante e dà risalto alle figure degli scienziati coinvolti nel progetto mettendone in luce gli aspetti umani oltre a quelli squisitamente scientifici.

I lavori sono poi proseguiti su un solco più specialistico durante il quale i temi scientifici trattati hanno riguardato sia aspetti correlati allo sviluppo di nuove metodologie sintetiche che alla sintesi di particolari strutture molecolari e ad aspetti più strettamente applicativi.

La tecnologia delle alte pressioni, combinata con la cicloaddizione Diels-Alder, è stata protagonista nella relazione di Eleonora Ballerini del Dipartimento di Chimica dell'Università di Perugia. Ballerini ha mostrato come si possa sfruttare questa tecnologia nella preparazione di strutture molecolari contenenti il nucleo tetraidro-6H-benzo[c]cromene [4]. La reazione Diels-Alder di 1-fenil-1,3-butadieni con vari dienofili elettron-poveri, condotta in etanolo alla pressione di 8-11 kbar, ha permesso, dopo la successiva manipolazione dell'addotto, di preparare vari cannabinoidi [Eq. (1), Schema 1].

Gli ultimi sviluppi di una nuova metodologia sintetica per la preparazione di 4,5-diidroisossazoli ed isossazoli è stata presentata da Claudia Vinattieri del Dipartimento di Chimica 'Ugo Schiff' dell'Università di Firenze. La metodologia permette in condizioni catalitiche la condensazione tra nitrocomposti ed alcheni od alchini con l'ottenimento dei corrispondenti cicloaddotti [5]. Vinattieri ha mostrato come in adatte condizioni di reazione si possa fare avvenire questa condensazione in ambiente acquoso. La reazione è favorita dalla presenza di idrossido di sodio in quantità catalitiche e mostra un'ampia compatibilità con la maggior parte dei gruppi funzionali includendo acidi carbossilici e sali di ammonio [Eq. (2)].

Considerazioni sulla diastereoselettività hanno caratterizzato le relazioni di Maddalena Gallanti del Dipartimento di Chimica Organica e Indu-



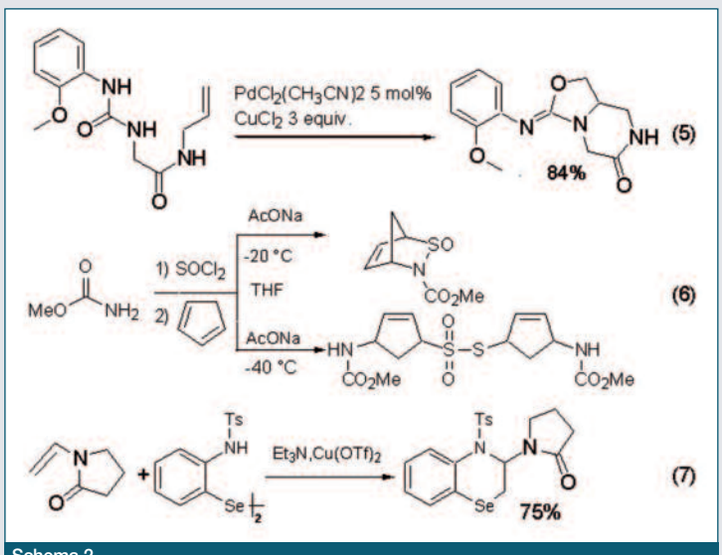
Schema 1

striale dell'Università di Milano e di Alessandro Livieri del Dipartimento di Chimica Organica dell'Università di Pavia. La prima si è soffermata sullo studio della reazione tra 5-acetilisossazoline enantiopure e il reattivo di *Schöllkopf*. La reazione avviene con buona diastereoselettività [Eq. (3)]. La successiva idrolisi dell'addotto permette di ottenere il corrispondente amminoacido [6]. Il secondo ha presentato i risultati della reazione di cicloaddizione di (*E*)-2-cinnamoil-piridina-*N*-ossido con ciclopentadiene e difenilnitrone catalizzate dal complesso bis-ossazolinico **2**. L'isolamento e la caratterizzazione cristallografica di un singolo cristallo del complesso reattivo ha permesso di verificare le ipotesi sulle modalità di approccio stereochimico nella formazione dei prodotti [7].

Nel Dipartimento di Chimica dell'Università di Pavia sono state svolte le ricerche di Matteo Valli e Misal Giuseppe Memeo. Valli ha mostrato come l'acetossifulvene, un diene relativamente poco esplorato in cicloaddizioni di Diels-Alder, possa invece essere efficacemente impiegato nella preparazione di precursori dell'aldeide di Corey **3**. L'enantioselettività del processo è garantita dall'utilizzo di leganti bisossazolinici. Memeo ha mostrato i più recenti risultati delle sue ricerche focalizzate alla preparazione e allo studio della reattività di sistemi azanorbornenici. L'utilizzo del tetraossido di rutenio nell'ossidazione di derivati isossazolinici ottenuti per cicloaddizione 1,3-dipolare di benzonitrilossido a 2-alchil-2-azanorborn-5-eni permette l'ottenimento di interessanti γ-lattami **4**.

In collaborazione tra Dipartimenti di diverse università sono state le ricerche condotte da Elena Borsini, Andrea Fasana e Giulia Leonetti. Elena Borsini (Dipartimento di Scienze Molecolari Applicate ai Biosistemi dell'Università di Milano e Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali dell'Università dell'Insubria) ha descritto diversi processi di alcossi-carbonilazione [Eq. (4)], alcossi-clorurazione, alcossi-arilazione e azido-alcossilazione di *N*-allil-amminoalcoli. L'accesso ai prodotti morfolinici è realizzato attraverso la presenza cruciale di $CuCl_2$.

Andrea Fasana (Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali dell'Università dell'Insubria e Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Catania) ha mostrato un'interessante reazione intramolecolare di alchenil uree con cui ottenere selettivamente sistemi biciclici piperazinonici. La procedura si basa sulla catalisi ossidativa da parte della coppia palladio (II)/cloruro rameico. Questo ambiente di reazione è determinante nel promuovere la formazione dei prodotti biciclici al cospetto dei prodotti di amminazione monocilici [Eq. (5), Schema 2].



Schema 2

Giulia Leonetti (Dipartimento di Chimica Organica e Biologica dell'Università di Messina e Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco di Perugia) ha discusso la sintesi di alcheni contenenti contemporaneamente selenio e zolfo. L'α-(fenilseleno)vinilsolfossido **5**, è ottenuto attraverso la *sin*-addizione dell'acido fenilsolfenico [8] al corrispondente alchino selenoacetilenico. L'ossidazione controllata di **5** permette di ottenere composti contenenti entrambi gli eteroatomi in differenti stati di ossidazione.

Zolfo e selenio hanno tenuto banco rispettivamente nelle ricerche di Luca Guideri del Dipartimento di Chimica dell'Università di Siena e di Caterina Viglianisi del Dipartimento di Chimica 'Ugo Schiff' dell'Università di Firenze. Il primo ha evidenziato alcuni aspetti di peculiare reattività incontrati nella preparazione di acidi β-amminosolfonici quali omologhi della taurina (acido 2-amminoetansolfonico). Nella reazione etero Diels-Alder tra ciclopentadiene e N-sulfinilcarbammati variando la quantità di acetato di sodio e la temperatura si ottiene il cicloaddotto atteso se l'acetato è catalitico e la temperatura è mantenuta a -20 °C. Si ottiene invece un dimero del tiosolfonato se l'acetato è stechiometrico e la temperatura è mantenuta a -40 °C [Eq. (6)]. La seconda ha presentato la preparazione di alcuni sistemi benzoselenazinici. Un diseleniuro, un alchene elettron-ricco, una base terziaria e quantità substechiometriche di un sale di Cu(II) vengono fatti reagire in condizioni blande per ottenere il derivato eterociclico desiderato [Eq. (7)]. Un *o*-imminoselenochinone intermedio è responsabile della reazione di etero Diels-Alder a domanda elettronica inversa.

La peptidomimetica ha fatto da sfondo alla relazione di Sara Pellegrino del Dipartimento di Scienze Molecolari Applicate ai Biosistemi dell'Università di Milano. Pellegrino ha descritto la preparazione dell'acido 4-amminoazepan-4-carbossilico, il cui precursore è stato preparato attraverso una cicloaddizione Diels-Alder. L'inserimento dell'ammino acido **6** in catene peptidiche permette di generare mimetici di eliche 3_{10}.

I nitroni sono stati protagonisti delle relazione di Carolina Vurchio dell'Università di Firenze, Caterina Carnovale del Dipartimento Farmaco-Chimico dell'Università di Messina e Graziella Greco del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Catania. Vurchio ha mostrato una semplice preparazione di β-omoproline *N*-trifluoroacetilate **7** mediante cicloaddizione 1,3-dipolare di nitroni ciclici con olefine tensionate e successiva trasposizione. Le β-omoproline *N*-trifluoroacetilate sono di particolare interesse per la loro verificata compatibilità nella preparazione di peptidi.

Carnovale ha mostrato come il nitrone C-fosfonato-N-metile, dipolo poco utilizzato nelle reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare, possa

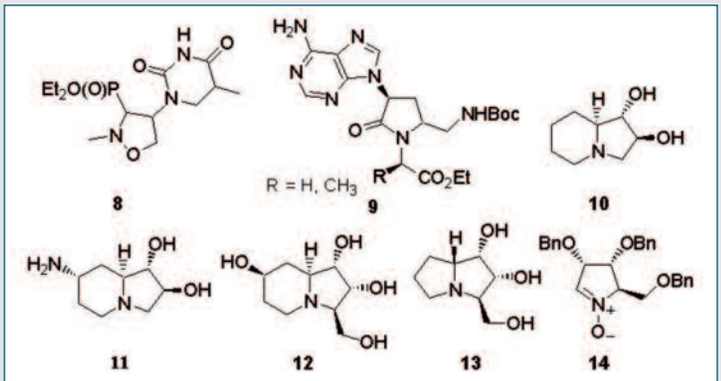


Fig. 2

essere efficacemente impiegato nella preparazione di isossazolidine contenenti funzioni basiche nucleosidiche **8** (Fig. 2).

Graziella Greco (in collaborazione con il Dipartimento di Chimica dell'Università di Saragozza, Spagna e il Dipartimento di Chimica dell'Università di Pavia) ha descritto la preparazione stereoselettiva di alcuni derivati isossazolidinici attraverso una reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare utilizzando alternativamente nitroni o dipolarofili chirali. La successiva manipolazione degli addotti permette l'ottenimento di derivati pirrolidonici contenenti funzioni basiche puriniche **9**, monomeri di acidi peptido nucleici (PNA) [9].

La lentiginosina è stata il punto di arrivo per Renzo Alfini e Paola Bonanno entrambi del Dipartimento di Chimica 'Ugo Schiff' dell'Università di Firenze. Il primo ha illustrato una strategia sintetica innovativa per la costruzione dello scheletro diidrossiindolizidinico a partire dall'1-(2-piridil)-2-propen-1-olo. La metodologia è stata verificata nella preparazione della lentiginosina racema **10**. La seconda ha presentato la sintesi dell'amminolentiginosina **11**. Questo nuovo derivato della lentiginosina si è dimostrato capace, opportunamente protetto, di essere coniugato con vari gruppi lipolfili e idrofili inclusi residui α-amminoacidici.

Nitroni enantiopuri derivati da carboidrati nelle relazioni di Daniele Martella e Giampiero D'Adamio del Dipartimento di Chimica 'Ugo Schiff' dell'Università di Firenze. Martella ha presentato i più recenti sviluppi della ricerca nel campo dei nitroni ciclici derivati da D-ribosio e D-xilosio. La diversa stereochimica dei nitroni di partenza e la stereoselettività delle reazioni di cicloaddizione hanno permesso l'ottenimento di nuove indolizidine tetraossidrilate con diversa configurazione assoluta dei centri stereogenici **12**.

D'Adamio ha presentato un ulteriore esempio di applicazione di questi nitroni enantiopuri alla sintesi di sistemi pirrolizidinici. L'alcaloide poliossidrilato iacintacina A_1 (**13**), isolato in natura dai bulbi di *Muscari Armeniacum*, è stato preparato per cicloaddizione 1,3-dipolare del nitrone ciclico enantiopuro **14** ad opportuni alcheni seguite da opportune elaborazioni sintetiche [11].

Due relazioni accomunate da aspetti riguardanti la funzionalizzazione di nanoparticelle d'oro sono state quelle di Giacomo Guerrini, del Dipartimento di Chimica dell'Università di Siena e di Marco Marradi del Laboratorio di GlicoNanotecnologia, CIC biomaGUNE/CIBER-BBN di San Sebastián (Spagna). Il primo ha esposto i risultati delle ricerche volte alla realizzazione di nuovi motori molecolari attraverso la sintesi di strutture riconducibili al retinale, il pigmento alla base del processo visivo degli organismi superiori. La funzionalizzazione sull'anello aromatico di tali molecole permette il loro assemblaggio su nanoparticelle d'oro. Il secondo ha presentato alcune proprietà delle nanoparticelle d'oro. Una volta funzionalizzate con carboidrati presenti nell'involucro del virus HIV hanno dimostrato buone proprietà antivirali in vitro, mentre quando sono state funzionalizzate con eterocicli azotati presenti nelle strutture molecolari di agenti di contrasto in uso clinico hanno permesso la rilevazione, mediante risonanza magnetica di immagine, di tumori celebrali in modelli animali.

La relazione di chiusura è stata tenuta dal Presidente del Centro sulle Reazioni Pericicliche e Sintesi di Etero e Carbocicli Maria Chiara Aversa, la quale ha sottolineato come gli interventi al convegno e le relazioni personali intrattenute hanno sicuramente generato un proficuo arricchimento scientifico e professionale e posto le basi per significativi nuovi futuri sviluppi e nuove interazioni tra i gruppi afferenti al centro.

Lo svolgimento ed il successo del Convegno sono stati resi possibili grazie al sostegno da parte di varie aziende e al contributo economico fondamentale sostenuto dalla Fondazione Ente Cassa di Risparmio di Firenze, cui va un particolare ringraziamento.

Foto di gruppo di parte dei convegnisti sulle scale di villa Ruspoli. In prima fila Maria Chiara Aversa presidente del Centro. Alla sua destra Maria Luisa Gelmi e il precedente presidente del Centro Francesco De Sarlo

Bibliografia

[1] www.unifi.it/cirp/mdswitch.html.
[2] *Chimica e Industria,* 1979, **61**(2), 158.
[3] www.unifi.it/cirp/CMpro-l-s-9.html.
[4] E. Ballerini *et al., J. Org. Chem.,* 2010, **75**, 4251.
[5] L. Cecchi *et al., Chem. Eur. J.,* 2008, **14**, 7903.
[6] G. Cremonesi *et al., Tetrahedron,* 2011, **16**, 2925.
[7] A. Livieri *et al., Chem. Eur. J.,* 2011, **17**, 516.
[8] M.C. Aversa *et al., Curr. Org. Chem.,* 2007, **11**, 1034.
[9] P. Merino *et al., Tetrahedron Lett.,* 2011, **52**, 6003.
[10] F.M. Cordero *et al., Tetrahedron,* 2011, **67**, 9555.
[11] G. D'Adamio *et al., Eur. J. Org. Chem.,* 2011, 7155.