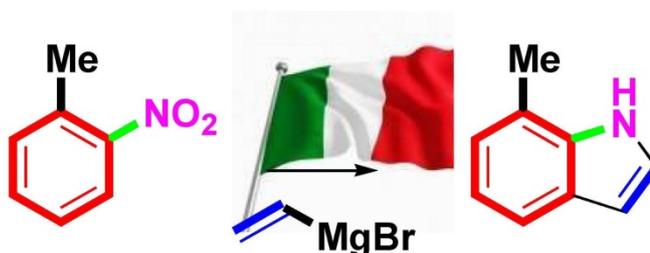


LE PIÙ RECENTI SINTESI ORGANICHE CON NOME DI UN ITALIANO

Ferruccio Trifirò

In questa nota sono ricordate le ultime quattro sintesi organiche in ordine di tempo che portano il nome di un italiano: le reazioni di Bartoli, Cacchi, Prato e Catellani.

Sulla rivista *Molecules* del 2013¹ è stata pubblicata una review dedicata a Natta nel 50° anniversario del premio Nobel dal titolo “An Italian Chemists’ Contributions to Named Reactions in Organic Synthesis: An Historical Perspective”, con un elenco



delle reazioni di sintesi organiche che portano il nome di un italiano. Sono 37 le reazioni che portano il nome di un italiano: la polimerizzazione stereospecifica delle α -olefine con i catalizzatori Ziegler-Natta è la ventunesima reazione. Accanto al titolo dell’articolo è riportata l’immagine della “reazione di Bartoli” con una bandiera italiana sopra la freccia, immagine che ho ripreso in questa nota. La “reazione di Bartoli” è la quart’ultima del lungo elenco che parte da più di 150 anni fa. Vengono qui riportate quattro reazioni con bandiera italiana, le più recenti in ordine di tempo di scoperta.

La reazione di Bartoli

Nel 1989 è stata scoperta la reazione degli alogenuri di vinilmagnesio con nitrareni *o*-sostituiti per produrre gli indoli da parte di Giuseppe Bartoli, professore di Chimica organica alla Facoltà di Chimica Industriale di Bologna. Questa reazione è ufficialmente chiamata “reazione di Bartoli” o “sintesi di indoli di Bartoli”. Attualmente questa è la via più breve per produrre indoli 7-sostituiti, eterociclici utilizzati nella produzione di erbicidi, fitofarmaci, prodotti naturali, sensori per l’elettronica di natura biologica e farmaceutici. Il 50% della letteratura scientifica nel settore organico riguarda lo studio di sistemi eterociclici ed il 70% di tutti i prodotti di interesse farmaceutico possiede, quale unità strutturale di base, un sistema eterociclico. Tra questi riveste un ruolo fondamentale il nucleo indolico, considerando che a tutt’oggi sono stati identificati oltre 10 mila indoli biologicamente attivi. L’utilità della “reazione di Bartoli” è dimostrata dal forte interesse manifestato dall’industria farmaceutica, perché si tratta di una reazione efficiente, semplice da riprodurre, versatile e a basso costo. Fra i molti esempi presenti in letteratura ricordo l’articolo di ricercatori inglesi pubblicato nel 2012 su *Org. Biomol. Chem.* che porta il titolo “Synthesis of Amino-Substituted Indoles Using the Bartoli Reaction”².

La reazione di Cacchi

Questa reazione (Fig. 1), ossia la sintesi di indoli 2,3-disostituiti a partire da *o*-alchiniltrifluoracetanilidi ed elettrofili di varia natura utilizzando dei catalizzatori a base di palladio, è stata scoperta da Sandro Cacchi, professore di Chimica organica dell’Università di Roma, nel 1992.

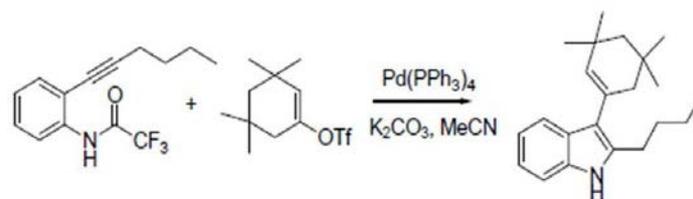


Fig. 1 - La reazione di Cacchi

Questa reazione è stata molto apprezzata dalla comunità scientifica che si occupa della sintesi di sistemi indolici complessi perché permette la costruzione del nucleo pirrolico funzionalizzato in un solo passaggio; infatti molte sintesi di sostanze complesse biologicamente attive, che hanno come unità strutturale di base il nucleo indolico, partono dall'elaborazione chimica di funzionalità presenti nella posizione 3. La reazione è molto flessibile in quanto possono essere utilizzati, come agenti elettrofilici, aril, eteroaril e vinil alogenuri o triflati, esteri allilici, alchil alogenuri e alchinil bromuri. La reazione può essere utilizzata anche per la sintesi di indoli 3-sostituiti, anche se il suo impiego per la sintesi di indoli 2,3-disostituiti è quello più comune. A titolo di esempio ricordo che su "Organic Chemistry Portal" ricercatori americani nel 2006 hanno riportato un articolo dal titolo "A Practical Mild, One-Pot, Regiospecific Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Consecutive Sonogashira and Cacchi Reactions"³.

La reazione di Prato

La reazione (Fig. 2), ossia la sintesi di anelli pirrolidinici sulla superficie di fullereni (C₆₀) per cicloaddizione 1,3-dipolare a partire da ilidi azometiniche, è stata messa a punto da Maurizio Prato, professore di Chimica organica all'Università di Trieste, insieme a Michele Maggini e Gianfranco Scorrano dell'Università di Padova.

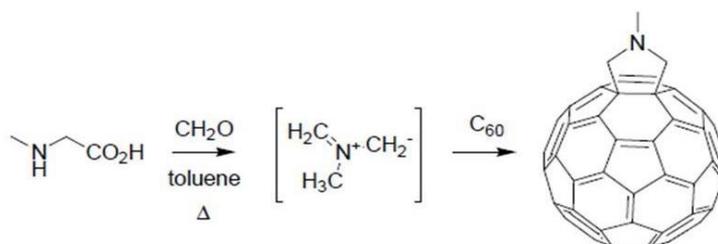


Fig. 2 - La reazione di Prato

La reazione di Prato è molto importante per la funzionalizzazione di fullereni e di nanotubi di carbonio. L'ilide, generata *in situ* per condensazione di un α -amminoacido con un'aldeide in toluene a refluxo, reagisce con i doppi legami del fullerene via cicloaddizione 1,3-dipolare. L'uso di gruppi sostituenti sull' α -amminoacido o sull'aldeide rende possibile la preparazione di anelli pirrolidinici variamente funzionalizzati. Recentemente, la reazione di Prato è stata estesa a fogli di grafene, generati per sonicazione in solventi dipolari aprotici, come, ad esempio, *N*-metilpirrolidone. Sempre come esempio rappresentativo ricordo un articolo pubblicato da ricercatori tedeschi nel 2011 sulla rivista *Diamond and Related Materials* dal titolo "The Prato Reaction on Nanodiamond: Surface Functionalization by Formation of Pyrrolidine Rings"⁴.

La reazione di Catellani

Questa reazione (Fig. 3), ossia la sintesi di vinilareni *o,o*-disostituiti a partire da ioduri di arile e di alchile in presenza di norbornene e di catalizzatori a base di palladio è stata messa a punto da Marta Catellani, docente di Chimica industriale all'Università di Parma, nel 1997. Si tratta di una metodologia di reazione a più stadi che, attraverso complesse interazioni, consente di mettere

assieme molecole diverse secondo un ordine ben definito impartendo loro una precisa disposizione spaziale.

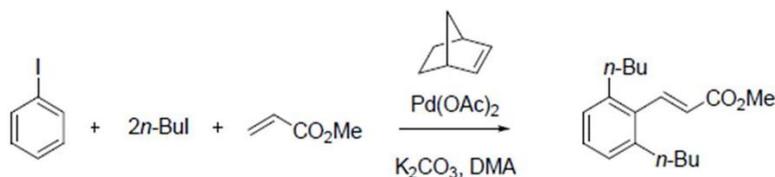


Fig. 3 - La reazione di Catellani

In questo modo risulta possibile ottenere svariate classi di molecole complesse, tra cui figurano anche prodotti di notevole interesse farmaceutico, partendo da molecole semplici e largamente disponibili e sfruttando una procedura operativamente semplice (one-pot), in condizioni blande di reazione, con elevata efficienza come resa e selettività, quindi in condizioni economicamente molto vantaggiose. Come esempio ricordo un articolo di ricercatori canadesi pubblicato su *Angewandte Chemie International Edition* nel 2013 che porta il titolo "Total Synthesis of (+)-Linorexipin by Utilizing the Catellani Reaction"⁵.

Per terminare ricordo che la prima reazione riportata nella review, che porta il nome di un italiano, è la reazione di Raffaele Piria scoperta nel 1846, che consiste nella trasformazione di ammine primarie e/o ammidi nei corrispondenti alcoli e/o acidi carbossilici con acido nitroso. Comunque è utile ricordare che anche una seconda reazione scoperta nel 1851 è chiamata la reazione di Piria e consiste nella riduzione di un nitrogruppo aromatico per mezzo di un solfito per ottenere una miscela di sali di acido solfammico ed acido amminosolfonico.

Bibliografia

¹G. Papeo, M. Pulici, *Molecules*, 2013, **18**(9), 10870.

²L. Wylie *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 4441.

³B.Z. Lu *et al.*, *Org. Lett.*, **2006**, **8**(15), 3271.

⁴D. Lang, A. Krueger, *Diamond and Related Materials*, February 2011, **20**(2), 101.

⁵H. Weinstabl *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 5305.