



# LET'S PLAY DOMINO IN CHIMICA ORGANICA

*Giocare con la chimica organica è possibile, ma, come per ogni gioco, da quello più semplice a quello più strategico, per poterlo fare bisogna conoscere le regole fondamentali. Per alcuni di voi, paragonare la ricerca in chimica organica a un gioco può apparire un eufemismo, ma per me, la curiosità di scoprire nuovi scenari e nuove strategie sintetiche rimane il movente maggiore. Inoltre, se lo si combina con la necessità di rispondere ad esigenze sanitarie, ambientali ed economiche, chi lo sa, se pur di vincere non siate in grado di riscrivere nuove regole.*

Ottenere strutture complesse attraverso semplici step, come accade in natura, non è così facile come sembra. Seppur la natura resta il vincitore indiscusso, ciò non toglie che qualche partita possa essere vinta anche da noi scienziati. Uno degli esempi più eclatanti in sintesi organica è la sintesi della Palitossina con i suoi 64 centri stereogenici [1], ma altri numerosi esempi potrebbero essere qui citati, tra cui la sintesi chimica del ginkgolide B e della trabectedina.

La capacità di replicare alcune delle più complesse strutture naturali, insieme alla possibilità di applicare la stessa strategia sintetica per costruirne varianti, permette non solo di superare certe limitazioni della natura stessa, ma di offrire anche alla biologia e alla medicina uno strumento per lo sviluppo di nuovi farmaci e cure.

Tuttavia, non tutto è così roseo.

L'applicabilità di una strategia sintetica su grande scala, come viene dopotutto richiesto dalle industrie farmaceutiche, si basa su protocolli sintetici che siano economici, quindi pochi step e alte rese, evitino l'utilizzo di gruppi protettori ridondanti e, dunque, permettano una diminuzione dei tempi, dei prodotti di scarto e degli inquinanti. La riduzione dei costi non solo presenta un vantaggio dal punto di vista economico, ma è in grado di far fronte a uno dei problemi emergenti riguardanti l'assistenza sanitaria [2]. Nei Paesi industrializzati, difatti, quasi la metà della popolazione soffre di

problemi cronici, dovuti all'aumento dell'aspettativa di vita e al sovrappeso, che gravano sulle risorse economiche del Paese e sulla disponibilità del trattamento stesso. A tal proposito, basti pensare ai farmaci biotecnologici e biosimilari, usati recentemente in oncologia e per il trattamento di malattie autoimmuni e invalidanti come l'artrite, che, nonostante stiano dando risultati promettenti, restano spesso l'ultima scelta nel trattamento terapeutico a causa dei loro costi. La natura crescente di questo problema potrebbe metterci di fronte a delle scelte e per questo, pur di assicurare l'assistenza sanitaria a chi ne ha bisogno, anche al di fuori dei Paesi definiti "ricchi", diventa necessario sviluppare processi sintetici innovativi ed economici che abbiano a cuore l'interesse di tutti. Pertanto, ad oggi, non è più esclusivamente importante cosa sintetizziamo ma anche come lo facciamo, ulteriormente influenzati dalla rilevanza crescente dei problemi ambientali. Per questo, è nostro dovere fare buon uso delle risorse a disposizione, muovendoci sulle "caselle successive" tramite l'uso di tattiche differenti, prima che il gioco sia *game over*. L'uso di catalizzatori e di risorse rinnovabili, tra cui la luce, rappresentano alcune delle strategie sintetiche più recenti messe in atto. Tuttavia anche la sostituzione delle classiche reazioni step-by-step con reazioni domino rappresenta una valida alternativa grazie alla diminuzione di solventi, reagenti ed energia impiegati. La definizione di reazione do-



mino è stata data da L.F. Tietze nel 1993 [3], dove per reazione domino si intende ogni processo che coinvolge due o più trasformazioni, che avvengono nelle stesse condizioni, senza l'aggiunta addizionale di reagenti e catalizzatori, e in cui la successiva trasformazione risulta dipendente dal gruppo funzionale formato nello step precedente. Inoltre, un processo domino, come qualsiasi altra reazione sintetica, dovrebbe rispondere ai quattro tipi di selettività:

- 1) la chemoselettività, ossia le reazioni dovrebbero saper discriminare, fra i vari gruppi funzionali presenti, quello che viene coinvolto;
- 2) la regioselettività, ossia l'andamento della reazione deve portare alla formazione di uno solo fra i possibili regioisomeri;
- 3) la diastereoselettività;
- 4) l'enantioselettività, che rappresentano tuttora alcune delle maggiori sfide in sintesi organica [4].

Tenendo a mente le reazioni domino, il principio di *atom-economy* e i quattro tipi di selettività definiti cardinali da Trost, una libreria di composti eterociclici è stata sintetizzata attraverso diverse metodologie, sviluppando processi chemo- e regio-selettivi, e in taluni casi, anche se con le relative limitazioni, persino diastereo- ed enantioselettivi (Fig. 1).

Partendo da opportuni substrati non-attivati, come alcheni e alleni recanti uno o più nucleofili sulle proprie catene, reazioni di ciclizzazione intramolecolare sono state studiate in modo da poter offrire reazioni il più possibile efficienti per l'ottenimento di eterocicli funzionalizzati. Una delle prime strategie applicate si è basata sull'utilizzo catalitico di metalli di transizione, grazie alla loro capacità di costruire molecole complesse partendo da substrati facilmente accessibili, e di influenzare la selettività della reazione "semplicemente" modulando il tipo di catalizzatore e/o i ligandi impiegati. In particolare, partendo dai lavori pionieristici di Hegedus e Bäckvall e sull'onda dei recenti contributi di Sorensen, Sanford e Muñiz [5], la difunzionalizzazione di alcheni è stata investigata come metodo per ottenere imidazolidinoni funzionalizzati con gruppi arilici, in maniera completamente chemo- e regio-selettiva. Infatti, con l'utilizzo del Pd(II), in presenza di acqua ossigenata come ossidante *green*, in grado di ripristinare l'attività catalitica del palladio stesso, e di un ulteriore nucleofilo, è stato possibile ottenere la difunzionalizzazione di allil uree in un unico step (Fig. 2a) [6]. Tale trasformazione si basa sulla forte interazione tra il Pd(II) e gli orbitali  $\pi$  di substrati elettron ricchi, come gli alcheni, con la conseguente formazione di complessi di palladio-sub-

strato, i quali possono andare incontro ad attacchi successivi di nucleofili differenti. La natura di tali complessi-intermedi e l'accoppiamento con specifiche condizioni di reazione influenzano, inoltre, il tipo di selettività osservata. Pertanto, modulando tali variabili, è possibile giocare con i vari prodotti che possono essere ottenuti partendo dalla medesima molecola. Il vantaggio offerto dall'uso dei metalli di transizione è ulteriormente avvalorato dalla possibilità di ottenere reazioni enantioselettive tramite l'utilizzo catalitico di ligandi chirali. Nonostante numerosi passi siano stati fatti in questa direzione, reazioni enantioselettive catalizzate da

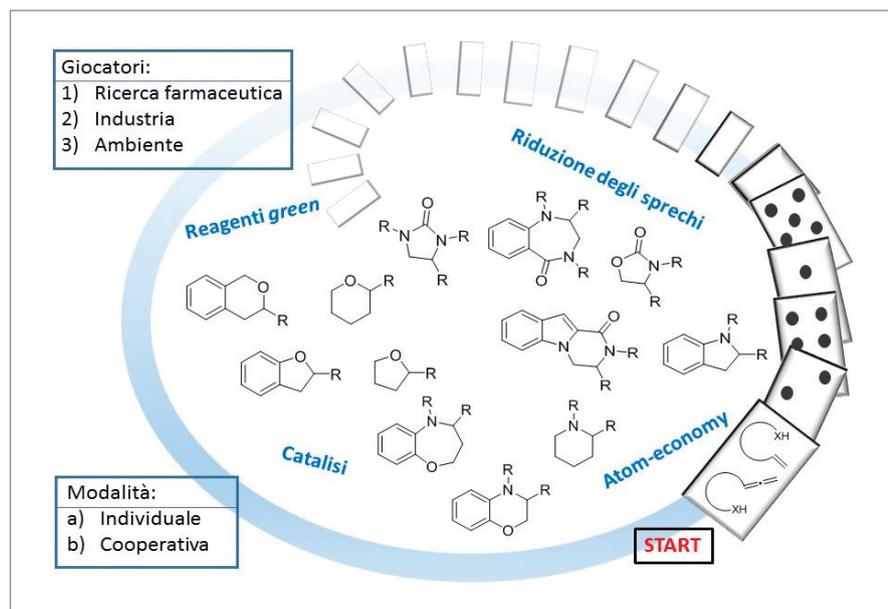


Fig. 1 - Varie classi di eterocicli ottenuti a partire da alcheni e alleni, attraverso strategie sintetiche domino e basate sul principio dell'*atom-economy*

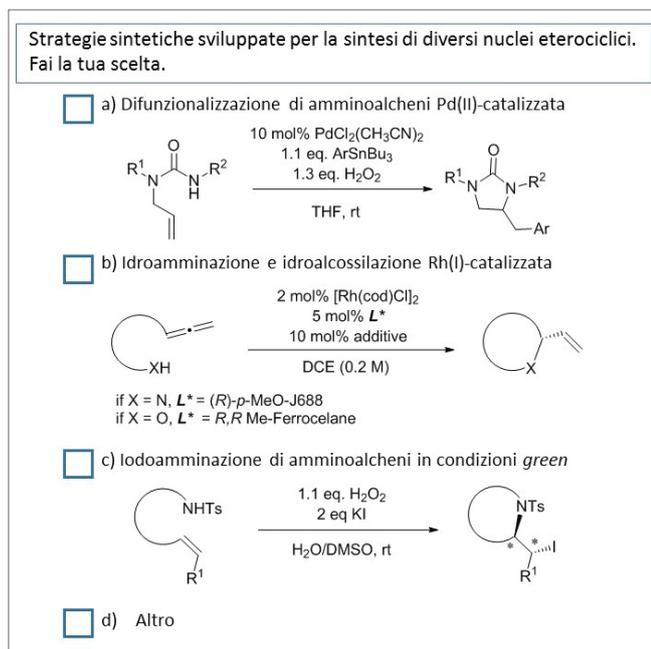


Fig. 2 - Diverse metodologie sintetiche proposte per la sintesi di eterocicli diversamente sostituiti

Pd(II) si limitano a pochi esempi e processi di ottimizzazione sono ancora sotto studio. Reazioni enantioselettive catalizzate da Rh(I), partendo da allenil e alchini sono, invece, state recentemente descritte da Breit come metodo complementare all'allilazione lineare proposta da Trost e Widenhofer, al fine di ottenere in maniera regioselettiva eterocicli vinil-sostituiti [7]. Anche in questo caso, la scelta e l'ottimizzazione delle condizioni risultano fondamentali per ottenere molecole di importanza farmaceutica in maniera completamente enantio-selettiva. Di conseguenza, partendo da aminoalcheni e allenil alcoli diversamente sostituiti, tramite, rispettivamente, reazioni di idroammminazione (ee% fino al 95%) [8] e idroalcoossilazione (ee% fino al 89%), è stato possibile sintetizzare diversi eterocicli, tramite protocolli efficienti e con un'elevata atom-economy (Fig. 2b). D'altro canto, per coloro che preferiscono condizioni di reazioni più green, è stata riportata una reazione di iodoammminazione in ambiente acquoso e in assenza di metalli di transizione (Fig. 2c) [9]. L'uso combinato di ioduro di potassio e di acqua ossigenata ha permesso di ottenere diverse classi di eterocicli iodo-sostituiti con *eso*-regioselettività e *anti*-diastereoselettività. Come abbiamo qui accennato, le possibilità della

sintesi organica sono notevoli e in funzione delle nostre necessità è possibile muoversi in una direzione oppure nell'altra.

Quindi ora non mi resta che dire, a Voi la scelta, o forse, meglio ancora, a Voi la prossima mossa!

## Ringraziamenti

Ringrazio la prof.ssa E.M. Beccalli (Università di Milano) per essere stata una guida durante il mio percorso di dottorato e per avermi mostrato il fascino della ricerca metodologica in chimica organica. Ringraziamenti speciali vanno anche al prof. B. Breit (Universität Freiburg), per avermi fatto vedere la chimica organica da prospettive diverse.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] R.W. Armstrong, Y. Kishi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**(19), 7530.
- [2] T. Van Der Gronde, C.A. Uyl-De Groot, T. Pieters, *PLoS ONE*, 2017, **12**(8), e0182613.
- [3] L.F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1993, **32**, 131.
- [4] B.M. Trost, *Science*, 1983, **219**(4582), 245.
- [5] C. Martínez, K. Muñoz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 7031.
- [6] S. Giofrè, E.M. Beccalli *et al.*, *Synthesis*, 2019, 51.
- [7] B. Breit, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1524.
- [8] D. Berthold, A.G.A. Geissler *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**(29), 9994.
- [9] S. Giofrè, R. Sala *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 2019, 102.

## Let's Play Domino in Organic Chemistry

It is possible to play with chemistry, but as in any kind of game, from the easiest to the trickiest, we have to know the basic rules. For some of you, the comparison between organic chemistry and a game might be a euphemism, but for me, the curiosity in discovering new scenarios and unexplored synthetic strategies is the major driving force. Moreover, if it is combined with the need to answer pharmaceutical, environmental and economic requirements, who knows, if in order to win, you will be able to set new rules.