

CONVEGNO

NUOVI ORIENTAMENTI NELLA SINTESI ORGANICA - 2016

Alberto Bossi,¹ Emanuela Licandro,² Antonio Papagni³

¹*Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari del CNR (ISTM-CNR) e SmartMatLab Centre, Milano*

²*Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Milano e SmartMatLab Centre, Milano*

³*Dipartimento di Scienza dei Materiali, Università degli Studi di Milano Bicocca*

Resoconto della XXXI edizione del Convegno "Nuovi Orientamenti nella Sintesi Organica" tenutasi a Milano il 28 novembre 2016, dei premi GIC per le miglior Tesi di Laurea in catalisi applicata alla sintesi organica e anticipazioni convegno 2017.

Lo scorso 28 novembre 2016 si è tenuta nell'Auditorium Levi di via Valvassori Peroni dell'Università degli Studi di Milano, la 31esima edizione della giornata di studio "Nuovi Orientamenti nella Sintesi Organica". L'obiettivo della giornata è stato quello di riunire le componenti scientifiche operative di Industria, Università e CNR allo scopo di diffondere ed ascoltare, confrontare e discutere strategie e temi scientifici di rilievo e di avanguardia in cui la ricerca in chimica organica evidenzia le prospettive di utilità sociale.

Il convegno annuale ha sempre mantenuto i più importanti dei principi ispiratori, ossia una selezione di tematiche interdisciplinari e di grande attualità. I componenti del comitato scientifico-organizzativo, con competenze nei diversi settori della chimica organica e bioorganica, organometallica e della catalisi scelgono, in linea con la filosofia del convegno, tematiche, mirate a fornire un punto di vista sulle nuove strategie e metodologie in sintesi organica e discipline affini. Fanno parte del comitato la Prof. E. Licandro, *Chair* della conferenza, Università degli Studi, Milano, il Dr. A. Bossi, CNR-ISTM, Milano il Prof. M. Fagnoni, Università degli Studi, Pavia, il Dr. L. Lattuada, Bracco Imaging SpA, Milano, il Prof. S. Maiorana,

Università degli Studi, Milano, il Prof. A. Papagni, Università degli Studi, Milano Bicocca, il Dr. R. Psaro, CNR-ISTM e Gruppo Interdivisionale di Catalisi, il Prof. G. Resnati, Politecnico di Milano ed il Prof. P. Seneci, Università degli Studi, Milano.

Il convegno può contare ormai da anni sull'appoggio della *Sezione Lombardia della Società Chimica Italiana*, del *Gruppo Interdivisionale di Catalisi* e di diversi sponsor il cui supporto è indispensabile allo svolgimento della manifestazione e consente, tra l'altro, di mettere in palio due libri di chimica che vengono assegnati a due giovani partecipanti estratti a sorte. Il perfetto



Dr.ssa F. Viani, past President SCI - Lombardia, all'apertura della 31esima edizione del Convegno "Nuovi Orientamenti in Sintesi Organica, 2016"

Italiana, del *Gruppo Interdivisionale di Catalisi* e di diversi sponsor il cui supporto è indispensabile allo svolgimento della manifestazione e consente, tra l'altro, di mettere in palio due libri di chimica che vengono assegnati a due giovani partecipanti estratti a sorte. Il perfetto



In segreteria: Arvind Kajjam, Marta Penconi, Ivan Andreosso, Alessandro Poma.

svolgimento della giornata è anche stato reso possibile grazie al supporto di quattro studenti e giovani ricercatori.

Ha aperto il convegno la Dr.ssa Fiorenza Viani, Presidente, nel 2016, della *Sezione Lombardia della SCI*. La Dr.ssa Viani, oltre a illustrare l'organizzazione della giornata, ha brevemente presentato le tematiche proposte: i) studio di nuovi inibitori HCV, ii) sintesi di strutture cannabinoidi, iii) nuovi approcci nella catalisi e nella sintesi selettiva di prodotti naturali e di areni funzionalizzati e, argomento di grande interesse e attualità, iv)

l'approccio ambientalmente sostenibile nello sviluppo di processi di chimici dalla scala di laboratorio a quello industriale.

Il programma della giornata è stato strutturato in sei conferenze plenarie tenute da relatori rappresentativi del mondo della ricerca italiana e internazionale in ambito europeo. Sul sito www.sintesi.unimi.it sono consultabili le locandine di questa edizione e di tutte le precedenti.

Il Dr. Vincenzo Summa, Senior Executive Director della sezione chimica di IRBM Science Park di Pomezia, Roma, ha illustrato le fasi di sviluppo di un farmaco inibitore delle proteasi dell'HCV. Titolo della relazione: *NS3/4A Protease from an impossible target to the Discovery of Grazoprevir (MK-5172) a HCV Pangenotype Protease Inhibitor approved by FDA in 2016*.

Il Dr. Luciano Lattuada, responsabile del Bracco Research Center in Bracco Imaging, ha illustrato come sia possibile passare da protocolli di sintesi sviluppati nei laboratori di ricerca a processi industriali che siano rispettosi della salute degli operatori dell'ambiente e di cui si riporta più avanti un riassunto. Titolo della relazione: *Green chemistry applied to process chemistry: from milligrams to tons in a sustainable way*.

Il Prof. Marco Bandini, dell'Università di Bologna, ha presentato un'interessante panoramica relativa a processi catalizzati o non di funzionalizzazione e dearomatizzazione di indoli. Titolo della relazione: *New perspectives in the catalytic manipulations of arenes*.

Il Prof. Giovanni Appendino dell'Università del Piemonte Orientale, ha trattato un tema di estrema attualità, relativo ai problemi di uso "buono" ed abuso "cattivo" di composti allucinogeni a base di cannabinoidi. Nella sua relazione, inoltre, il Prof. Appendino ha illustrato la storia dei cannabinoidi, la sintesi e gli usi "buoni" in ambiti terapeutici di alcuni derivati. Titolo della relazione: *Smoky flasks: synthesis and semi-synthesis of cannabinoids*.

Alla giornata hanno dato grande risalto gli interventi del Prof. Timothy J. Donohoe della Oxford



Cerimonia assegnazione premi GIC per la miglior tesi laurea in catalisi applicata alla sintesi organica, in ordine: A. D'amato, R. d'Orsi, Dr. R. Psaro (responsabile GIC), A. Guarnieri.

University, con un intervento intitolato: *New catalytic reactions designed for the efficient synthesis of natural products*, di cui riportiamo qui di seguito un riassunto e del Prof. Ilan Marek dell'Israel Institute of Technology HCV, con una presentazione dal titolo *Small ring chemistry en route to acyclic quaternary carbon stereocenters*; il prof Marek è stato recentemente premiato in ambito europeo con il 2016 EurJOC Lecture Award.

Alla giornata scientifica hanno partecipato circa 120 persone tra studenti, dottorandi e assegnisti degli atenei lombardi, ricercatori e personale strutturato di Università e

Industria, di CNR e IIT. Dopo gli interventi della sessione del mattino e prima dell'inizio di quelli pomeridiani è stato organizzato un leggero pranzo nei pressi dei locali in cui si è svolto l'evento anche con l'obiettivo di favorire il contatto e l'interazione tra i partecipanti e gli oratori.

Come da tradizione, all'interno del convegno "Nuovi Orientamenti nella Sintesi Organica", il Gruppo Interdivisionale di Catalisi (GIC) della SCI ha sponsorizzato tre premi per Tesi di Laurea svolte su argomenti correlati alla catalisi applicata alla sintesi organica.

I premi, che consistono in una targa personalizzata e nel rimborso delle spese di viaggio, sono stati assegnati a: *Assunta d'Amato*, Università degli Studi di Salerno, titolo della tesi: "Alchilazione enantioselectiva di ossazoline catalizzata da ciclopeptoidi chirali"; *Rosarita d'Orsi*, Università degli Studi della Basilicata, titolo della tesi: "Reazioni di Suzuki catalizzate da nanoparticelle di palladio per la sintesi di precursori di molecole biologicamente attive"; *Alice Guarnieri*, Università degli Studi di Trieste, titolo della tesi: "Poliesterificazioni biocatalizzate mediante cutinasi 1 da *Thermobifida ellulosilytica*: modelli computazionali ed ottimizzazione sperimentale". I tre studenti hanno presentato una comunicazione orale della durata di quindici minuti relativa al loro lavoro di tesi.

La giornata si è conclusa con l'estrazione a sorte del nome dei due vincitori del premio messo a disposizione dagli sponsor (due libri di chimica), momento particolarmente gradito ai giovani partecipanti.

L'edizione del 2016 si è chiusa con un ottimo riscontro di pubblico ed interesse, e lascia la sua eredità alla 32esima che, nel 2017, si svolgerà lunedì 27 novembre, sempre a Milano. Gli oratori di "Nuovi Orientamenti nella Sintesi Organica, 2017" comprenderanno tra gli altri il Prof. Goran Angelovski, Max Planck Institute for Biological Cybernetics, il Prof. Klaus Kümmeler della Leuphana University, il Prof. Luca Beverina, Università di Milano Bicocca, il Prof. Vito Capriati, Università di Bari, il Dr. Claudio Evangelisti del CNR-ISTM e il Dr. Corrado Colli di OLON SpA. I titoli degli interventi saranno presto consultabili al sito www.sintesi.unimi.it.

Qui di seguito vengono riportati i riassunti degli interventi del Dr. Lattuada e del Prof. Donohoe.

Nel suo intervento dal titolo *Green chemistry applied to process chemistry: from milligrams to tons in a sustainable way*, il Dr. Luciano Lattuada (Bracco Imaging SpA) ha illustrato i concetti generali della green chemistry applicati allo sviluppo e ottimizzazione di processi produttivi chimico-farmaceutici. La green chemistry è un insieme di principi formulati all'inizio degli anni Novanta dal Prof. Paul Anastas (Yale University) il cui scopo è l'implementazione di prodotti e processi che portino all'eliminazione o alla drastica riduzione di sostanze pericolose e nocive. L'applicazione della green chemistry prevede infatti una pianificazione a monte di sintesi organiche più efficienti in termini di economia atomica ed energia, un maggior utilizzo di materie prime rinnovabili, la sostituzione dei reagenti e solventi tossici, esplosivi, infiammabili, l'abbattimento della produzione di rifiuti. In questo contesto è stato inserito anche il tema centrale della sicurezza, intesa in modo molto ampio, considerando cioè la sicurezza degli operatori del settore, dell'impianto, dei clienti e dell'ambiente.

Dall'analisi approfondita di un esempio preso dalla letteratura si è potuto constatare come spesso la via di sintesi messa a punto in laboratorio debba essere necessariamente stravolta per poterla trasferire in sicurezza e con profitto su un impianto pilota o su un impianto industriale. Bisogna innanzitutto ridurre al minimo i passaggi sintetici puntando su sintesi

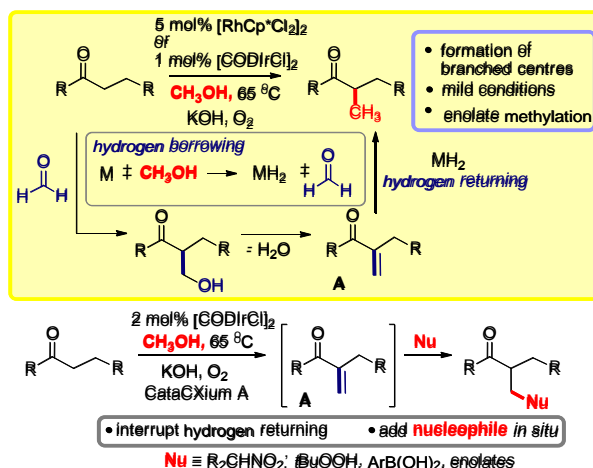
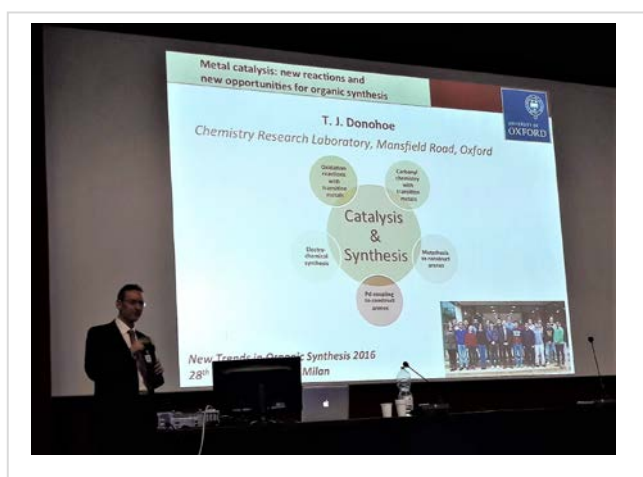


convergenti e non sequenziali, massimizzare le rese in modo da aumentare la produttività, bisogna poi sostituire i reagenti ed i solventi più pericolosi con altri meno tossici ed infiammabili, isolare se possibile il minor numero di intermedi, studiare a fondo l'eventuale pericolosità delle nuove molecole sintetizzate, purificare con tecniche alternative alla cromatografia, che è quasi sempre impraticabile su larga scala per motivi economici, e progettare prodotti che siano riciclabili o biodegradabili in modo da realizzare un'economia circolare.

Sono state inoltre analizzate le principali differenze tecniche esistenti tra una sintesi condotta in laboratorio e l'analoga su impianto pilota, come ad esempio: apparecchiature, carico e scarico dei reagenti, tempi di reazione, agitazione, sistemi di purificazione.

La green chemistry pertanto non deve essere percepita come una moda del momento ma bensì come una metodologia indispensabile e conveniente per realizzare processi produttivi che siano più sicuri, ecosostenibili, economici, rispettosi dell'uomo, dell'ambiente e delle generazioni future.

New catalytic reactions designed for the efficient synthesis of natural products, intervento tenuto da Prof. Timothy J. Donohoe.



The development of new ways of making complex organic compounds in an efficient manner is a worthwhile goal and the pharmaceutical industry, for example, relies heavily upon new routes to novel bioactive compounds and also on the availability of efficient and green processes for the large scale production of pharmaceuticals.

Hydrogen borrowing is a powerful method for functional group interconversion and involves reversible changes in the oxidation state of the reacting compounds. In essence, a catalyst is added which alters the reactivity of a compound by removing two hydrogen atoms in a formal oxidation. This temporarily generates a highly reactive intermediate and allows bond formation to take place. Finally, the intermediate is reduced with the redelivery of two hydrogen atoms, giving product without a net change in the overall oxidation state.

The Donohoe group has recently developed a new catalytic rhodium or iridium-based system capable of engaging methanol in hydrogen borrowing chemistry, and thereby facilitating the methylation of enolates, at relatively low temperatures (65 °C) [1]. The use of an oxygen atmosphere is essential in allowing enolate alkylation at these temperatures, and the method is unique at facilitating the production of (branched) doubly alkylated ketones. Moreover, by utilising a bulky phosphine ligand (CataCXium A), the hydrogen returning process can be prevented and the reactive unsaturated ketones (A) produced can be intercepted *in-situ* by

nucleophiles; oxygen returns the metal hydride to the catalytic cycle [2]. The interrupted hydrogen borrowing reaction sequence prepares a much wider range of functionality than was previously possible.

The application of an iridium-catalyzed hydrogen borrowing process to enable the formation of α -branched ketones with *higher* alcohols was introduced in late 2015. In order to facilitate this reaction, which normally fails because of facile retro-aldol processes, *ortho*-di-substituted phenyl ketones (Ph*) were introduced as crucial structural motifs for C-C bond formation because the twisted nature of the aryl amide significantly reduces steric hindrance around the carbonyl alpha position[3]. Having optimized the key catalysis step, the *ortho*-di-substituted phenyl products could be easily manipulated by a retro-Friedel-Crafts acylation reaction to produce many synthetically useful carboxylic acid derivatives and greatly expand the scope of the methodology [4].

BIBLIOGRAFIA

¹L.K.M. Chan *et al.*, *Angewandte Chemie Int. Ed.*, 2014, **53**, 761.

²D. Shen *et al.*, *Angewandte Chemie Int. Ed.*, 2015, **54**, 1642.

³J.R. Frost *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, **137**, 15664.

⁴W. Akhtar *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, **139**, 2577.