

Attualità

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

Stefano Cicchi^a, Franca M. Cordero^a, Fabrizio Machetti^{a,b}

^aDipartimento di Chimica "Ugo Schiff" dell'Università degli Studi di Firenze

^bIstituto di Chimica dei Composti Organometallici del CNR

fabrizio.machetti@unifi.it

Il "Centro interuniversitario reazioni pericicliche e sintesi di sistemi etero e carbociclici" organizza, con cadenza biennale, un incontro scientifico nell'intento non solo di riunire gli afferenti al Centro ma anche di richiamare ricercatori coinvolti nello stesso ambito di ricerca per scambiarsi informazioni sui risultati più recenti e promuovere le attività nel settore. L'ultimo convegno si è tenuto a Firenze il 28 e 29 ottobre 2021.

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

FIRENZE, 28 e 29 ottobre 2021
Aula Magna dell'Università, Piazza San Marco 4

RELATORI

F. Pisaneschi (Houston)	F. Vaghi (Milano)
A. Bonassi (Pavia)	M. Ballarotto (Perugia)
L. Molteni (Milano)	M. Papis (Como)
C. Loro (Como)	F. Valentini (Perugia)
C. Gangemi (Messina)	D. Martella (Firenze)
F. Ferlin (Perugia)	G. Facchetti (Milano)
M. D'Auria (Potenza)	G. Mari (Urbino)
A. Frongia (Cagliari)	F. Mocerino (Napoli)
S. Pedatella (Napoli)	L. Calugi (Firenze)
S. Magnolfi (Firenze)	G. Brufani (Perugia)
M. Passananti (Torino)	F. Clemente (Firenze)

Con il patrocinio di: Consiglio Nazionale delle Ricerche, Università degli Studi di Firenze

Comitato organizzatore: Franco M. Cordero, Stefano Cicchi, Fabrizio Machetti (Presidenti); Cristina Faggi, Donatella Giomi, Andrea Gotti, Elena Lenzi, Damiano Tonini, Caterina Vigilantini (Comitato locale)

Con il contributo di: Fondazione CR Firenze

Con il supporto di: SHIMADZU, ELSEVIER

XVIII National Congress on Pericyclic Reactions and Synthesis of Hetero- and Carbocycles

The "Centro interuniversitario Reazioni pericicliche e sintesi di sistemi etero e carbociclici" organises a scientific meeting every two years. The aim is not only to bring together the members of the Centro, but also to attract researchers involved in the same field of research in order to share information on the latest results and promote activities in the field. The last meeting was held in Florence on 28 and 29 October 2021.

Lo scorso ottobre, nei giorni 28 e 29, si è svolto a Firenze nell'aula magna dell'Università degli Studi di Firenze il Convegno Nazionale sulle Reazioni Pericicliche e Sintesi di Etero e Carbocicli, giunto alla sua XVIII edizione, con il patrocinio della Società Chimica Italiana, del Consiglio Nazionale delle Ricerche e dell'Università di Firenze. Il convegno è stato organizzato dalla sede di Firenze dell'omonimo Centro Interuniversitario di Ricerca [1].

È il terzo convegno di questa serie che la sede di Firenze ospita: le precedenti edizioni fiorentine si erano tenute negli anni 1978 e 2011. Il titolo del convegno del 1978 era "Cicloaddizioni e reazioni collegate" e proprio a partire da questo incontro è iniziata la serie dei convegni successivi tenuti a cadenza biennale. In alcune occasioni, questi incontri hanno avuto carattere internazionale sotto forma di *EUCHEM conference*, di cui l'ultimo è stato organizzato a Milano nel luglio del 2017 [2].



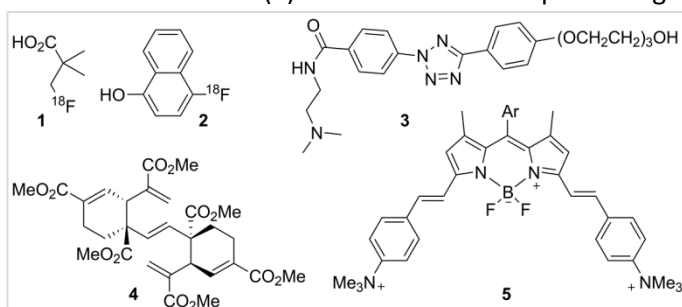
Apertura del convegno: da sinistra Stefano Cicchi, Paolo Quadrelli, Francesco Vizza, Barbara Valtancoli, Fabrizio Machetti

I lavori si sono svolti in due giornate consentendo il ritorno all'approfondimento di temi scientifici in presenza dopo la brusca interruzione degli eventi pubblici dovuta alla pandemia. I 78 partecipanti, la maggioranza dei quali aderenti al Centro, hanno avuto così modo di scambiarsi direttamente opinioni e confrontarsi sui temi delle relazioni scientifiche, pur mantenendo i protocolli di sicurezza. Il programma del convegno ha visto il susseguirsi di 22 presentazioni, i cui oratori sono stati prevalentemente giovani ricercatori provenienti da diversi atenei italiani e da un centro di ricerca del Texas. Il convegno è stato, inoltre, trasmesso in diretta sul canale web dell'Ateneo [3], permettendo agli iscritti che non hanno potuto accedere in presenza di seguire comunque i lavori a distanza. L'intero convegno è stato registrato e reso disponibile a tutti [4].

Dopo la presentazione del convegno da parte dei due presidenti del comitato organizzatore, Fabrizio Machetti e Stefano Cicchi, Barbara Valtancoli, direttrice del DICUS (Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff"), ha portato i saluti della Rettrice, Alessandra Petrucci. Sono poi intervenuti Francesco Vizza, direttore dell'Istituto di Chimica dei Composti Organometallici del CNR, e Paolo Quadrelli, dell'Università di Pavia, direttore del Centro interuniversitario.

Finiti i saluti, i lavori sono proseguiti con l'esposizione delle ricerche scientifiche. Durante il convegno hanno fatto da protagonisti principali gli eterocicli, di cui sono stati trattati sia aspetti correlati allo sviluppo di nuove metodologie sintetiche che alla sintesi di particolari strutture molecolari correlate ad aspetti applicativi.

Il convegno ha lasciato spazio a due ampie presentazioni ad invito in cui sono stati ripercorsi da parte degli autori, i loro contatti con la chimica degli eterocicli durante la loro attività di ricerca passata e attuale. Federica Pisaneschi, brillante ricercatrice e docente presso il *MD Anderson Cancer Center* dell'Università del Texas (Stati Uniti), dove si occupa di radiofarmaci e loro applicazione alla medicina personalizzata, ha illustrato lo sviluppo del ^{18}F -fluoropivalato (**1**) e del ^{18}F -fluoronaftolo (**2**) due radiotraccianti per tomografia a emissione positronica (PET) (Fig.



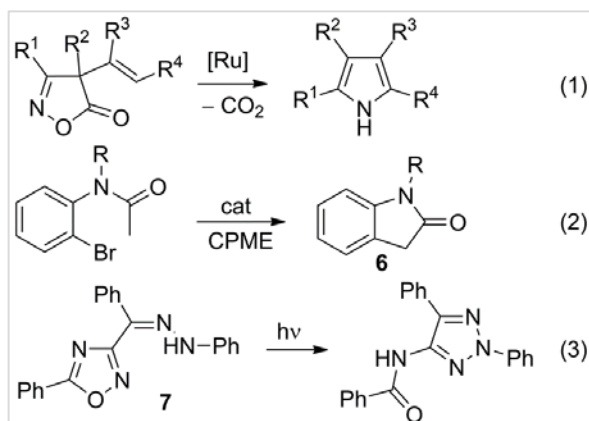
1). Queste due molecole sono rispettivamente in sperimentazione clinica per il monitoraggio del glioblastoma ed in primo protocollo clinico come rilevatrici degli stati infiammatori.

Fig. 1

Nella seconda presentazione ad invito, Monica Passananti, del Dipartimento di Chimica dell'Università di Torino, ha mostrato l'importanza dell'uso della radiazione luminosa per i processi fotochimici di degradazione abiotica di inquinanti e xenobiotici presenti nell'

ambiente, e per sviluppare processi sintetici ecocompatibili. Per questo secondo aspetto le fotossidazioni di eterocicli sono state protagoniste della presentazione.

Le comunicazioni della prima giornata sono iniziate con le presentazioni di quattro giovani ricercatrici. La prima, Alessandra Benassi del Dipartimento di chimica dell'Università di Pavia, ha illustrato la sintesi di una collezione di piccole molecole con struttura 2,5-diaril tetrazolica e la loro trasformazione in pirazoline per cicloaddizione fotoindotta in acqua. Particolarmente interessante è il tetrazolo **3** che con acrilammide fornisce buone rese di una pirazolina altamente fluorescente.



A seguire, Letizia Molteni del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (sezione di chimica generale e organica "A. Marchesini") dell'Università di Milano ha presentato uno studio sulla trasposizione catalizzata da rutenio di isossazol-5-oni variamente sostituiti sul C-4. Il processo può portare alla formazione di diverse tipologie di eterocicli tra cui derivati del pirrolo [Eq. (1), Schema 1].

Schema 1

Camilla Loro, del Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia, con una comunicazione in collaborazione tra l'Università dell'Insubria e l'Università della Sorbona di Parigi, ha trattato la sintesi del composto biciclico **4** per condensazione di sei unità di 2-(bromometil)acrilato catalizzata da trifenilfosfina. Il processo è stato studiato da un punto di vista meccanicistico ed è stato analizzato il comportamento di **4** come dipolarofilo con nitril ossidi.

Infine Chiara M. A. Gangemi, del Dipartimento di Scienze Chimiche Biologiche Farmaceutiche ed Ambientali dell'Università di Messina, ha illustrato la progettazione e la sintesi di derivati del BODIPY anfifilici **5**, il loro utilizzo come componenti strutturali di liposomi e le proprietà fotofisiche del sistema BODIPY-liposoma in presenza della curcumina.

È arrivato poi il momento dei ricercatori e Francesco Ferlin, del Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie dell'Università di Perugia, ha presentato alcune metodologie per la sintesi di ossindoli **6**, sia in modalità discontinua che in flusso continuo, per l'attivazione intramolecolare di legami C(sp³)-H, catalizzata da sistemi eterogenei facilmente riciclabili [Eq. (2), Schema 1]. Interessante è l'utilizzo come solvente del ciclopentil metil etere (CPME) preparato dal ciclopentene, materiale di scarto industriale. A seguire Maurizio D'Auria, del Dipartimento di Scienze dell'Università della Basilicata, ha trattato l'aspetto meccanicistico dell'isomerizzazione fotochimica di eterocicli pentatomici vinil sostituiti, come ad esempio l'ossadiazolo **7** (Eq. (3), Schema 1).

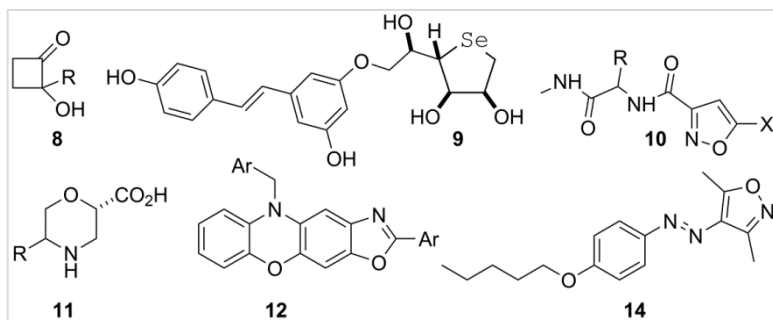


Fig. 2

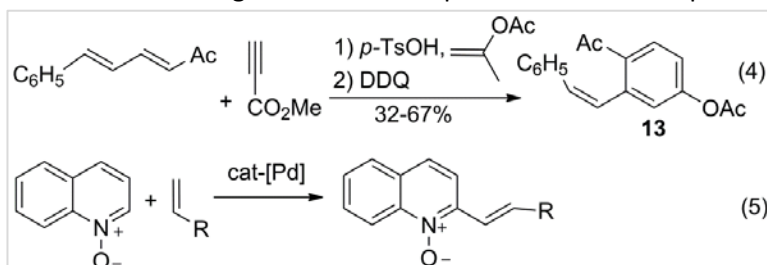
La reattività dei sistemi carbociclici tensionati è stato l'argomento di una ricerca svolta presso il Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche dell'Università di Cagliari. Angelo Frongia ha illustrato il chimismo dei 2-idrossiciclobutanoni **8** e il

loro utilizzo come materiale di partenza per nuove trasformazioni molecolari a cascata comprendenti reazioni di trasposizione (Amadori-Heyns) e di espansione, contrazione e apertura d'anello. Con queste metodologie si possono ottenere derivati etero e carbociclici sinteticamente rilevanti come α -ammino-ciclopropilchetoni, triptamine, ciclopropan-carbaldeidi (Fig. 2).

Gli eterocicli selenati derivati dal ribosio, ad esempio il composto **9**, sono stati preparati da Silvana Pedatella e Luigia Serpico, in un lavoro in collaborazione tra il Dipartimento di Scienze Chimiche dell'Università di Napoli e il Dipartimento di Scienze dell'Università della Basilicata. La preparazione di **9** sfrutta una reazione di Mitsunobu come passaggio chiave per la gliconiugazione. L'eterociclo **9** combina le proprietà antiossidanti del selenio con quelle antiossidanti e chelanti della parte polifenolica.

Stefano Magnolfi, dell'Istituto di Chimica dei Composti Organometallici del CNR, ha mostrato come si possa utilizzare il processo catalitico di condensazione tra dipolarofili e nitrocomposti (processo noto come *Machetti-De Sarlo reaction*) per la funzionalizzazione di biomolecole in ambiente acquoso. Quando un nitroacetilpeptide viene fatto reagire con un alchino terminale si ottengono selettivamente i corrispondenti eterocicli isossazolici 3,5-disostituiti **10**. La catalisi organica ad opera di eterocicli è stato l'argomento della relazione di Francesco Vaghi del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (sezione di chimica generale e organica "A. Marchesini") dell'Università di Milano. La morfolina funzionalizzata **11** è risultata essere un ottimo catalizzatore per l'addizione coniugata asimmetrica a nitroolefine. La preparazione di derivati ossazolici tetraciclici **12** con proprietà fluorescenti è stata riportata da Marta Papis, del Dipartimento di Scienze e Alta Tecnologia dell'Università dell'Insubria. Il processo sfrutta la reattività dei 2-amminofenoli in presenza di rame in condizioni ossidative.

La cicloaddizione di Diels-Alder, combinata con la tecnologia delle alte pressioni, è stata protagonista di una relazione proveniente dal Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Perugia. Marco Ballarotto ha mostrato come preparare strutture stilbeniche di interesse biologico attraverso questa metodica a partire da una 3,5 dienoni e metil

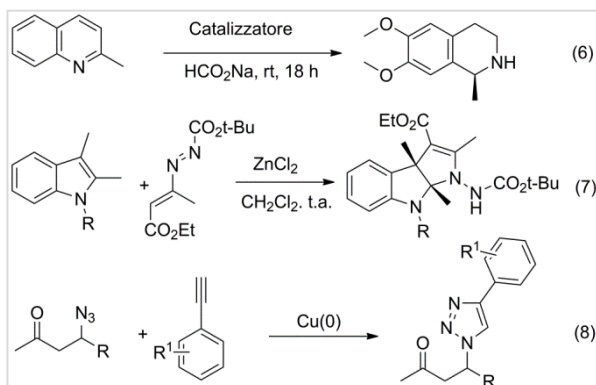


propiolato [Eq. (4), Schema 2]. Il processo fornisce selettivamente lo stilbene **13** senza isolamento del cicloaddotto intermedio.

Schema 2

Federica Valentini, del Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie dell'Università di Perugia ha esposto sulla funzionalizzazione delle chinoline. L'uso di un efficiente catalizzatore eterogeneo a base di palladio-bis-1,2,3-triazolio permette di ottenere selettivamente l'alchenilazione della posizione C-2 della chinolina N-ossido [Eq. (5), Schema 2]. La nota importante riguardante il catalizzatore è la sua caratteristica di essere riciclabile.

Sebbene l'isomerizzazione *cis/trans* fotoattivata di diazobenzeni sia nota da diversi anni, molto recentemente questo processo è stato applicato in modo originale alla produzione di materiali fotoresponsivi con proprietà di interruttori molecolari, collanti, carburanti solari termici. In particolare, la sostituzione di uno degli anelli benzenici con un anello eteroaromatico, come nel l'isossazolo **14**, ha permesso di modulare lo spettro di assorbimento e le altre caratteristiche chimico fisiche di questi composti. Daniele Martella, dell'Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica-INRIM, con la sua presentazione ha mostrato le ampie possibilità applicative di questi materiali.



Schema 3

Giorgio Facchetti del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Milano, ha mostrato come catalizzatori ibridi, composti da un complesso di iridio e vancomicina siano in grado di ridurre con apprezzabile selettività derivati alchil sostituiti della chinolina e dell'isochinolina in condizione blande usando formiato di sodio come riducente [Eq. (6), Schema 3].

Una formale cicloaddizione [3+2] di indoli ad azoalcheni, catalizzata da sali di zinco, porta all'ottenimento di una serie di derivati policiclici [Eq. (7), Schema 3] che possono essere ulteriormente elaborati per dare furo-indoline o ciclobuten indoline, come illustrato da Giacomo Mari del Dipartimento di Scienze Biomolecolari, sezione di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, dell'Università di Urbino.

Giulia Brufani, del Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie dell'Università di Perugia, ha illustrato un protocollo per la sintesi in maniera discontinua ed in flusso di triazoli, a partire da composti beta-azido carbonilici ed alchini terminali, utilizzando come catalizzatore rame metallico [Eq. (8), Schema 3]. In particolare, l'uso di $\text{Cu}(0)$ nella reazione in flusso, è limitato all'uso di tubi di tale metallo, in modo da minimizzare la contaminazione del composto finale.

Il semplice anello morfolinico sembra essere un componente importante nella struttura di

alcuni inibitori, come **15** e **16** degli enzimi BACE1 ed AEP coinvolti nella malattia di Alzheimer (Fig. 3). Nel lavoro illustrato da Lorenzo Calugi, del Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff" dell'Università di Firenze, viene descritta la sintesi dei composti e il ruolo essenziale, nel caso dell'inibitore per BACE 1, della presenza di un gruppo tioammidico che ha una elevata affinità verso il sito attivo dell'enzima proteolitico.

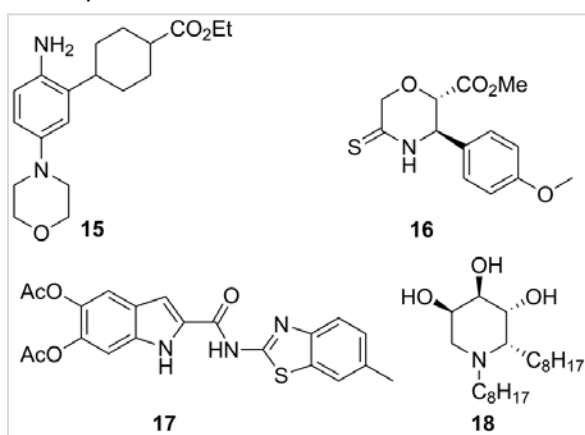


Fig. 3

A partire dall'acido 5,6-diidrossiindolo-2-carbossilico, Fabio Mocerino, dell'Università "Federico II" di Napoli, ha illustrato la sintesi di un precursore della melanina **17**. In generale le eumelanine, prodotti naturali presenti nell'epidermide e negli occhi, si stanno dimostrando materiali interessanti anche per applicazioni tecnologiche nell'elettronica organica. Gli imminozuccheri sono noti per essere potenti inibitori di enzimi glicosidasi e glicosiltransferasi. Recentemente, è stato dimostrato che, in alcuni casi, possono avere un potenziale terapeutico, se utilizzati a concentrazioni sub-inibitorie, in malattie da accumulo lisosomiale. In queste condizioni, fungono inaspettatamente da facilitatori della corretta disposizione spaziale dell'enzima glicolitico, permettendone il recupero funzionale. Francesca Clemente, del Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff" dell'Università di Firenze, ha illustrato la sintesi e lo studio biologico di efficaci imminozuccheri a struttura poliidrossipiperidinica come il composto **18**.

Il convegno si è concluso con una relazione finale tenuta dal Presidente del Centro sulle Reazioni Pericicliche e Sintesi di Etero e Carbocicli, Paolo Quadrelli, il quale ha giudicato favorevolmente i lavori del convegno e, in particolare, la linea seguita nel selezionare le relazioni provenienti da giovani ricercatori e ha stimolato i partecipanti ad offrirsi fin da subito nell'organizzazione del prossimo convegno.

Nel concludere questa relazione non possiamo non ricordare il tradizionale momento di socializzazione della cena, al termine della prima giornata di lavori, aperta a tutti i partecipanti. In un ristorante affacciato sulla piazza San Marco, a pochi passi dalla sede del convegno, l'atmosfera conviviale ha fatto da cornice al saluto dei presenti ai colleghi prossimi al pensionamento, i quali continueranno ad essere i benvenuti ai prossimi convegni.

Sitografia

[1] <https://sites.unimi.it/cirp/>

[2] <https://sites.unimi.it/cirp/?p=372>

[3] <https://www.unifi.it/webtv>

[4] <https://www.youtube.com/watch?v=PI79ETSJHVk>