

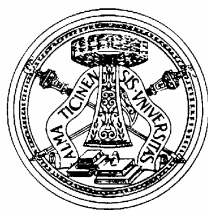
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA ORGANICA

**XIII CONVEGNO NAZIONALE  
SULLE REAZIONI PERICICLICHE  
E SINTESI DI ETERO E CARBOCICLI**



*Francesco Corti, giurista pavese e lettore di Diritto Civile dal 1483 al 1491 – lapide della seconda metà del XV sec.*

*Pavia, 17-18 settembre 2009*



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA ORGANICA

## XIII CONVEGNO NAZIONALE SULLE REAZIONI PERICICLICHE E SINTESI DI ETERO E CARBOCICLI

con il Patrocinio di

Società Chimica Italiana  
Divisione di Chimica Organica



Società Chimica Italiana  
Sezione Lombardia

Centro Interuniversitario  
“Reazioni Pericicliche e Sintesi di Sistemi Etero e Carbociclici” (CIRP)

con il Contributo di



EDiSU Pavia  
Collegio Universitario G. Cardano

## Le precedenti edizioni

I 1978 – Firenze 27-28 Ottobre “Cicloaddizioni e reazioni collegate”

Chairman: Giovanni Speroni – Ospite: Robert Carrié

II 1980 – Milano, 29-30 Ottobre “Cicloaddizioni e reazioni collegate”

Chairman: Raffaello Fusco – Ospiti: Rolf Huisgen, Armin De Meijère

*1982 – Ferrara, 27-30 Settembre*

*“EUCHEM Conference on Pericyclic Reactions”*

*Chairman: Alessandro Dondoni*

III 1984 – Napoli, 15-16 Ottobre “Convegno sulle reazioni pericicliche”

Chairman: Rachele Scarpati – Ospiti: V. Jäger, Robert Carrié

IV 1986 – Pavia, 6-7 Ottobre “Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche”

Chairman: Paolo Grünanger – Ospiti: R. Schmidt, Jürgen Sauer

*1987 – Assisi, 29 June – 2 July*

*“EUCHEM Conference on the Diels-Alder Reaction”*

*Chairman: Aldo Taticchi*

V 1988 – Acireale (Catania), 21-23 Settembre “Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche”

Chairman: Giovanni Purrello – Ospiti: Alferd Hassner, Albert Padwa

VI 1990 – Firenze, 24-25 Maggio, Villa Demidoff “Conference on Practice and Theory of Pericyclic Reactions”

Dedicato alla memoria del professor Giovanni Speroni – Ospiti: D. Belluš, H. Mayr, F. Bernardi, J.T.Sharp

VII 1992 – Assisi (Perugia), 31 Maggio – 2 Giugno “Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche”

Chairman: Aldo Taticchi – Ospiti: W. Adam, D. L. Boger, S. Weinreb

*1995 – Vulcano (Messina), 21-24 Giugno*

*“EUCHEM Conference on Cycloadditions and Related Reactions: Theory and Practice”*

*Chairman: Guglielmo Stagno d'Alcontres*

VIII 1997 – Siena, Le Scotte 15-16 Settembre “Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche”

Ospiti: Karl Anker Jørgensen, Pierre Vogel

IX 1999 – Milano, 20-21 Settembre “Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche”

Chairman: Donato Pocar

X 2001 – Napoli, Complesso Universitario di Monte S. Angelo, 24-25 settembre “Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche”

XI 2003 – Como, Villa Olmo, 15-16 settembre “Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche”

XII 2005 – Messina, 8-9 settembre "Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche e sintesi etero e carbocicli"

*2007 - Syracuse – June 13-16*

*"3rd Conference on Pericyclic Reactions"*

*Chairman: Giovanni Romeo*

XIII 2009 – Pavia, 8-9 settembre "Convegno nazionale sulle reazioni pericicliche e sintesi etero e carbocicli"

## Comitato Scientifico

|                      |                            |
|----------------------|----------------------------|
| Paolo Grünanger      | (Università di Pavia)      |
| Francesco De Sarlo   | (Università di Firenze)    |
| Maria Chiara Aversa  | (Università di Messina)    |
| Gianluigi Broggini   | (Università dell'Insubria) |
| Pierluigi Caramella  | (Università di Pavia)      |
| Antonino Corsaro     | (Università di Catania)    |
| Marco De Amici       | (Università di Milano)     |
| Francesco Fringuelli | (Università di Perugia)    |
| Maria Luisa Gelmi    | (Università di Milano)     |
| Andrea Goti          | (Università di Firenze)    |
| Maria Rosaria Iesce  | (Università di Napoli)     |
| Donato Pocar         | (Università di Milano)     |
| Fabio Ponticelli     | (Università di Siena)      |
| Aldo Ricca           | (Politecnico di Milano)    |
| Giovanni Romeo       | (Università di Messina)    |

## Comitato Organizzatore

|                 |                       |
|-----------------|-----------------------|
| Paolo Quadrelli | (Università di Pavia) |
| Giuseppe Faita  | (Università di Pavia) |

## **Riassunti delle Comunicazioni**

## **Elenco dei Partecipanti**

|             |              |                          |
|-------------|--------------|--------------------------|
| Abbiati     | Giorgio      | Università di Milano     |
| Angioni     | Simone       | Università di Pavia      |
| Aversa      | Maria Chiara | Università di Messina    |
| Beccalli    | Egle         | Università di Milano     |
| Bonaccorsi  | Paola        | Università di Messina    |
| Borsini     | Elena        | Università dell'Insubria |
| Brandi      | Alberto      | Università di Firenze    |
| Broggini    | Gianluigi    | Università dell'Insubria |
| Caramella   | Pierluigi    | Università di Pavia      |
| Casoni      | Alessandro   | Università di Milano     |
| Cermola     | Flavio       | Università di Napoli     |
| Clerici     | Francesca    | Università di Milano     |
| Conti       | Paola        | Università di Milano     |
| Cordaro     | Massimiliano | Università di Messina    |
| Cordero     | Franca Maria | Università di Firenze    |
| Corsaro     | Antonino     | Università di Catania    |
| Cremonesi   | Giuseppe     | Università di Milano     |
| Dalla Croce | Piero        | Università di Milano     |
| D'Alfonso   | Alessandro   | Università di Pavia      |
| De Amici    | Marco        | Università di Milano     |
| De Micheli  | Carlo        | Università di Milano     |
| De Sarlo    | Francesco    | Università di Firenze    |
| Desimoni    | Giovanni     | Università di Pavia      |
| Erba        | Emanuela     | Università di Milano     |
| Facoetti    | Diego        | Università di Milano     |
| Faita       | Giuseppe     | Università di Pavia      |
| Gallanti    | Maddalena    | Università di Milano     |
| Gelmi       | Maria Luisa  | Università di Milano     |
| Gandolfi    | Remo         | Università di Pavia      |
| Goti        | Andrea       | Università di Firenze    |
| Guala       | Matilde      | Nikem Research S.r.l.    |
| Guerrini    | Giacomo      | Università di Siena      |
| Khansaa     | Maisaa       | Università dell'Insubria |

|             |               |                                      |
|-------------|---------------|--------------------------------------|
| Iesce       | Maria Rosaria | Università di Napoli                 |
| Lalli       | Claudia       | Università di Firenze                |
| La Rosa     | Concetta      | Università di Milano                 |
| Legnani     | Laura         | Università di Pavia                  |
| Livieri     | Alessandro    | Università di Pavia                  |
| Machetti    | Fabrizio      | Università di Firenze                |
| Marchetti   | Alberto       | Università di Pavia                  |
| Mella       | Mariella      | Università di Pavia                  |
| Merlini     | Valentina     | Università di Pavia                  |
| Mortoni     | Annalisa      | Nikem Research S.r.l.                |
| Parmeggiani | Camilla       | Università di Firenze                |
| Pellegrino  | Sara          | Università di Milano                 |
| Pinto       | Andrea        | Università di Milano                 |
| Pocar       | Donato        | Università di Milano                 |
| Ponticelli  | Fabio         | Università di Siena                  |
| Porta       | Alessio       | Università di Pavia                  |
| Prati       | Fabio         | Università di Modena e Reggio Emilia |
| Quadrelli   | Paolo         | Università di Pavia                  |
| Rescifina   | Antonio       | Università di Catania                |
| Rigamonti   | Micol         | Università dell'Insubria             |
| Righetti    | Pierpaolo     | Università di Pavia                  |
| Rossi       | Elisabetta    | Università di Milano                 |
| Spinelli    | Domenico      | Università di Bologna                |
| Tamborini   | Lucia         | Università di Milano                 |
| Toma        | Lucio         | Università di Pavia                  |
| Toscanini   | Marco         | Università di Pavia                  |
| Valli       | Matteo        | Università di Pavia                  |
| Vidari      | Giovanni      | Università di Pavia                  |
| Zanoni      | Giuseppe      | Università di Pavia                  |

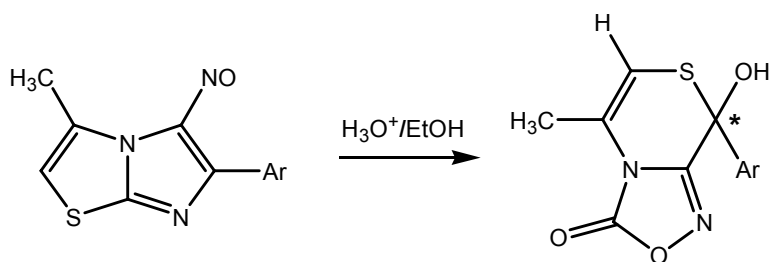


## Cinquanta anni (no, credo di più) giocando ad aprire e chiudere eterocicli

Domenico Spinelli

Gli eterocicli, non a caso definiti "anelli di gioielleria in cui sono incastonate pietre preziose" (Beketov), sono dotati di una reattività estremamente varia e sfaccettata, dovuta a diverse caratteristiche di natura chimica e chimico-fisica che contribuiscono a rendere i legami carbonio-eteroatomo e/o eteroatomo-eteroatomo dell'anello relativamente labili. Esempi tipici di tale comportamento reattivo sono quei processi in cui nuovi eterocicli vengono "costruiti" in seguito a reazioni sequenziali di apertura e chiusura d'anello.

Particolare enfasi verrà posta sullo studio della reattività di alcuni 5-nitroso-6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazoli,<sup>1</sup> che ha fornito una nuova classe di interessanti eterocicli: gli 8-aryl-8-idrossi-8*H*-[1,4]tiazino[3,4-*c*][1,2,4]ossadiazol-3-oni. Questi ed alcuni loro derivati mostrano infatti una serie di interessanti attività farmacologiche tra cui una elevata attività come bloccanti dei canali del calcio di tipo L (LTCC blockers)<sup>2</sup> ed una "notevole" capacità di inibire la "multi-drug resistance" (MDR).<sup>3</sup> Sulla base dei risultati sperimentali, studi di *Virtual Screening* hanno tra l'altro consentito l'individuazione di nuove classi di LTCC blockers.<sup>4</sup>



### Bibliografia

- (1) (a) Spinelli, D.; Mugnoli, A.; Andreani, A.; Rambaldi, M.; Frascari, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, 1394–1395. (b) Andreani, A.; Billi, R.; Cosimelli, B.; Mugnoli, A.; Rambaldi, M.; Spinelli, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2407–2410. (c) Billi, R.; Cosimelli, B.; Spinelli, D.; Rambaldi, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5433–5440.
- (2) (a) Budriesi, R.; Cosimelli, B.; Ioan, P.; Lanza, C. Z.; Spinelli, D.; Chiarini, A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3475–3481. (b) Budriesi, R.; Carosati, E.; Chiarini, A.; Cosimelli, B.; Cruciani, G.; Ioan, P.; Spinelli, D.; Spisani, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2445–2456. (c) Budriesi, R.; Cosimelli, B.; Ioan, P.; Ugenti, M. P.; Carosati, E.; Frosini, M.; Fusi, F.; Spisani, R.; Saponara, S.; Corda, G.; Cruciani, G.; Novellino, E.; Spinelli, D.; Chiarini, A. *J. Med. Chem.* in corso di stampa.
- (3) Viale, M.; Cordazzo, C.; Cosimelli, B.; de Toter, D.; Castagnola, P.; Aiello, C.; Severi, E.; Petrillo, G.; Cianfriglia, M.; Spinelli, D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 259–266.
- (4) (a) Carosati, E.; Cruciani, G.; Chiarini, A.; Budriesi, R.; Ioan, P.; Spisani, R.; Spinelli, D.; Cosimelli, B.; Fusi, F.; Frosini, M.; Matucci, R.; Gasparrini, F.; Ciogli, A.; Stephens, P. J.; Devlin, F. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5206–5216. (b) Carosati, E.; Budriesi, R.; Ioan, P.; Ugenti, M. P.; Frosini, M.; Fusi, F.; Corda, G.; Cosimelli, B.; Spinelli, D.; Chiarini, A.; Cruciani, G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5552–5565.

## Il nucleo $\Delta^2$ -isossazolinico come versatile sostituito di $\beta$ -idrossi- $\alpha$ -amminoacidi

Giuseppe Cremonesi,<sup>a</sup> Piero Dalla Croce,<sup>b</sup> Maddalena Gallanti,<sup>b</sup> Concetta La Rosa<sup>a</sup>

<sup>[a]</sup>DISMAB – Sezione di Chimica Organica "A. Marchesini" dell'Università degli Studi di Milano, Via Venezian 21, 20133 Milano.

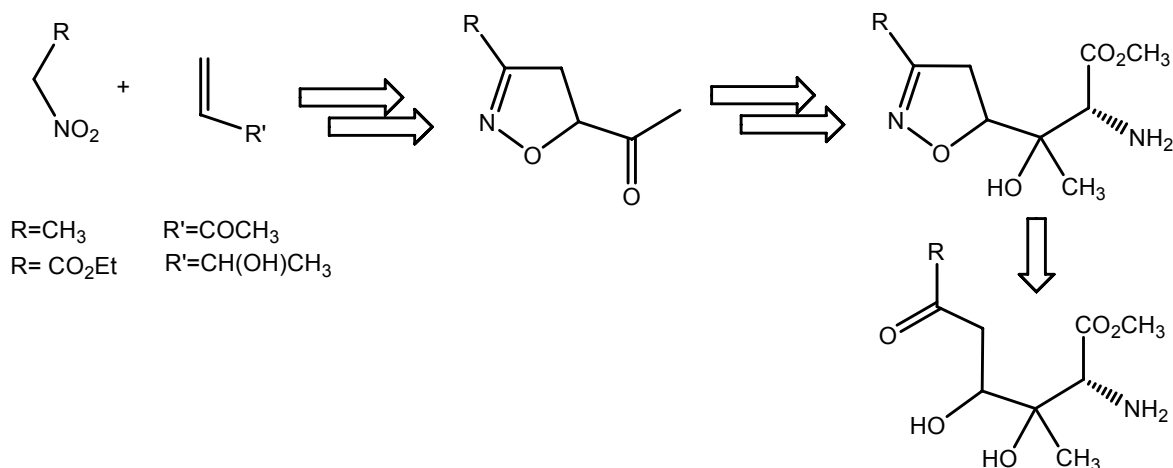
<sup>[b]</sup>Dipartimento di Chimica Organica e Industriale dell'Università degli Studi di Milano, Via Venezian 21, 20133 Milano.

I  $\beta$ -idrossi- $\alpha$ -amminoacidi costituiscono un'importante classe di  $\alpha$ -amminoacidi in quanto presenti in natura sia come tali (treonina, serina,  $\beta$ -idrossi-prolina) sia come costituenti di molti prodotti naturali biologicamente attivi.<sup>1</sup>

Da tempo uno dei nostri interessi di ricerca riguarda la sintesi stereoselettiva di nuovi  $\beta$ -idrossi- $\alpha$ -amminoacidi non proteinogenici sostituiti con anelli eterociclici, mediante la condensazione tra il reagente di *Schöllkopf* in veste di ausiliare chirale, atto a fornire il residuo amminoacidico, e aldeidi eterocicliche.<sup>2a-e</sup> Recentemente l'anello  $\Delta^2$ -isossazolinico è stato preso in considerazione come versatile eterociclo sostituito di tali  $\beta$ -idrossi- $\alpha$ -amminoacidi mediante l'utilizzo di 4,5-diidroisossazoli-3-carbaldeidi 5,5-disostituite.<sup>2f</sup>

Il nucleo  $\Delta^2$ -isossazolinico è infatti presente in un'ampia gamma di molecole biologicamente attive e la sua struttura si ritrova in diversi analoghi conformazionalmente rigidi dell'acido glutammico.<sup>3</sup> Inoltre esso è un valido sintone potendo essere trasformato in differenti e utili gruppi funzionali quali i  $\beta$ -idrossi-chetoni o i  $\gamma$ -ammino-alcoli in funzione delle condizioni utilizzate per l'apertura dell'anello stesso.

In questa comunicazione verrà esposta la sintesi di 4,5-diidroisossazoli recanti il gruppo acetilico in posizione 5. La presenza di uno stereocentro in tale posizione impone la sintesi di tali substrati in forma enantiomericamente pura prima della condensazione con il reagente di *Schöllkopf*. Verrà quindi discussa la procedura migliore di ottenimento di tali composti mediante procedure di cicloaddizione 1,3-dipolare abbinate a metodi di risoluzione dell'addotto racemo oppure tramite sintesi diastereoselettiva dell'anello 4,5-diidroisossazolinico.



I 4,5-diidroisossazoli-5-acetil sostituiti enantiomericamente puri così ottenuti saranno poi sottoposti alla reazione di condensazione con il reattivo di *Schöllkopf*. La successiva idrolisi degli addotti porterà a  $\beta$ -idrossi- $\alpha$ -amminoacidi funzionalizzati in posizione  $\beta$  con il nucleo  $\Delta^2$ -isossazolinico. Quest'ultimo potrà poi essere sottoposto a idrogenolisi in condizioni idrolitiche portando a composti altamente funzionalizzati.

#### Bibliografia

- (1) Patel, J.; Clavé, G.; Renard, P.Y.; Franck, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4224-4227.
- (2) (a) Dalla Croce, P.; Ferraccioli, R.; La Rosa, C.; Pizzatti, E. *Heterocycles* **2000**, *52*, 1337-1344. (b) Dalla Croce, P.; La Rosa, C.; Pizzatti, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2635-2642. (c) Cremonesi, G.; Dalla Croce, P.; La Rosa, C.; Pizzatti, E. *Heterocycles* **2003**, *61*, 563-567. (d) Cremonesi, G.; Dalla Croce, P.; Fontana, F.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2637-2641. (e) Cremonesi, G.; Dalla Croce, P.; Fontana, F.; Forni, A.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1667-1675. (f) Cremonesi, G.; Dalla Croce, P.; Fontana, F.; Fiorelli, C.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2850-2855.
- (3) Conti, P.; De Amici, M.; Grazioso, G.; Roda, G.; Pinto, A.; Hansen, K.B.; Nielsen, B.; Madsen, U.; Bräuner-Osborne, H.; Egebjerg, J.; Vestri, V.; Pellegrini-Giampietro, D.E.; Sibille, P.; Acher, F.C.; De Micheli, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6315-6325.

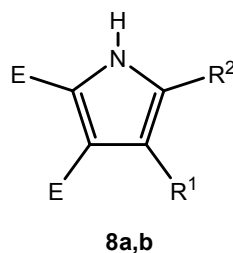
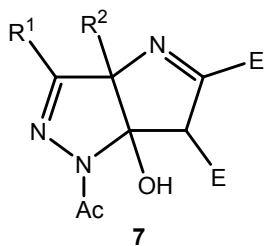
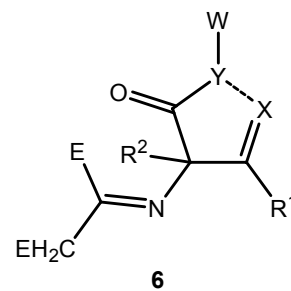
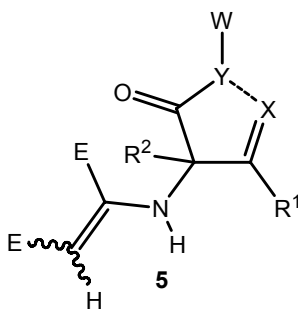
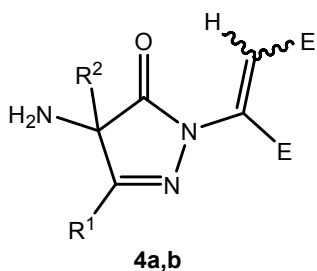
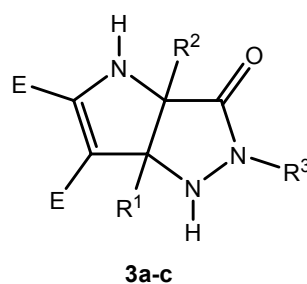
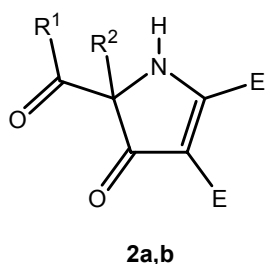
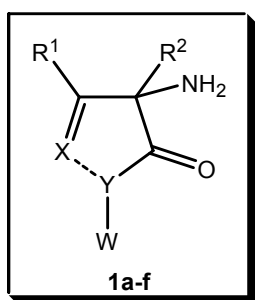
## Addizione/cicloaddizione fra esteri acetilenici e substrati aminocarbonilici ciclici o a catena aperta

*Giacomo Guerrini, Fabio Ponticelli*

Dipartimento di Chimica, Università di Siena, Via A. Moro 2, 53100 Siena  
[giacomoguerrini@unisi.it](mailto:giacomoguerrini@unisi.it)

I composti aminocarbonilici sono importanti intermedi per la sintesi organica, con particolare riferimento alla preparazione di molecole biologicamente significative.<sup>1</sup> Come estensione di studi precedenti sulla combinazione di derivati acetilenici con aminoesteri per la sintesi di eterocicli,<sup>2</sup> in questa comunicazione viene presa in esame la reazione fra dietil estere dell'acido acetilendicarbossilico (DEAD) e i composti polifunzionali **1a-f**, che contengono un gruppo amminico e due gruppi carbonilici o loro derivati (immine, idrazoni, esteri), eventualmente inseriti in un sistema ciclico pentatomico.

I risultati sono di grande interesse, sia per l'ampia collezione di prodotti ottenuti che per la selettività mostrata dalla reazione anche in seguito a modeste variazioni della natura del substrato e/o delle condizioni sperimentali.



In particolare sono stati isolati due tipi di composti biciclici pirrolopirazolici (**3a-c** e **7**), formalmente derivanti da un processo di cicloaddizione fra DEAD e substrato. Inoltre

sono state isolate le enammine **4a,b** e **5** o le immine **6**, ottenute tramite un'analogia addizione di tipo Michael. I derivati pirrolici **2a,b** e **8a,b** provengono infine dalla successiva trasformazione di prodotti primari di cicloaddizione/addizione. Tutti i composti sono stati caratterizzati mediante spettroscopia NMR, spettrometria di massa (ESI e EI) e, in alcuni casi, mediante diffrazione a raggi-X.

È da notare che composti strutturalmente correlabili ai sistemi biciclici **3a-c** e **7** sono stati recentemente riportati in letteratura come potenti inibitori delle cisteinil-proteinasi.<sup>3</sup>

#### Bibliografia

- (1) Baktharaman S.; Hili R.; Yudin A. K.; *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, 109-119.
- (2) (a) Mastalerz H.; Gavai A.V.; Fink B.; Struzynski C.; Tarrant J.; Vite G.D.; Wong T.W.; Zhang G.; Vyas D.M. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 528 – 533. (b) Kolar P.; Tisler M. *Synthetic Comm.* **1994**, *24*, 1887 – 1893.
- (3) Wang Y.; Benn A.; Flinn N.; Monk T.; Ramjee M.; Watts J.; Quibell M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1327 – 1331.

## Progettazione, docking, sintesi ed attività antitumorale di nuovi intercalanti del DNA a struttura isossazolidinica

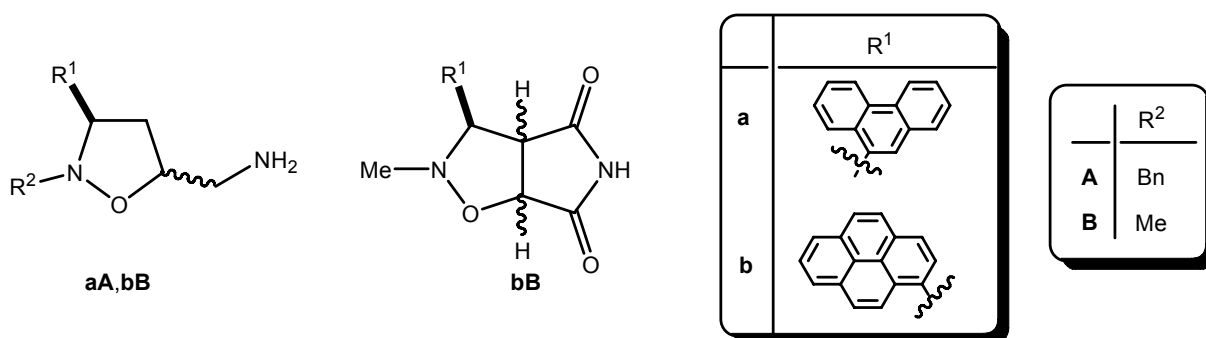
*Antonio Rescifina,<sup>a</sup> Antonino Corsaro,<sup>a</sup> Anna Piperno,<sup>b</sup> Daniela Iannazzo<sup>b</sup>*

<sup>[a]</sup>Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Catania, 95125, Catania - [arescifina@unict.it](mailto:arescifina@unict.it)

<sup>[b]</sup>Dipartimento Farmaco-Chimico, Università di Messina, 98168, Messina.

La ricerca di nuovi farmaci non peptidici, che possono interagire con il DNA, è intensa ed attuale, in quanto tali agenti hanno la potenzialità di interagire con il "target" per cui sono stati progettati senza la necessità di essere coadiuvati dalle peptidasi cellulari.<sup>1</sup> Tra i metodi di associazione farmaco-DNA conosciuti, il processo d'intercalazione è quello più diffuso e diverse sostanze sintetiche e naturali, che funzionano mediante questa tipologia d'azione, mostrano un'eccellente attività antitumorale. Esempi di tali sostanze includono le antracicline, come la daunomicina e l'adriamicina, le acridine, quale l'amsacrina, e le ellipticine, quali l'acetato di elliptinio e la camptotecina.

Recentemente, accanto alle ricerche condotte sulla sintesi di composti a potenziale attività antivirale,<sup>2</sup> abbiamo intrapreso uno studio incentrato sulla progettazione di una nuova serie di intercalanti, quali potenziali agenti antitumorali, caratterizzata dalla presenza di un anello isossazolidinico legato al sistema planare aromatico del fenantrene e del pirene.<sup>3</sup> Il nostro progetto si basa su due requisiti principali: 1) per realizzare un'intercalazione efficace è desiderabile avere una molecola che possiede sistemi poliaromatici fusi formati da 3-6 anelli e 2) per effettuare efficienti correlazioni struttura attività all'interno di una famiglia di molecole intercalanti, sarebbe conveniente disporre di funzionalizzazioni regioselettive del nucleo policiclico. La presenza dell'anello isossazolidinico potrebbe garantire la seconda circostanza grazie alla possibilità di interessanti manipolazioni sintetiche; inoltre, la presenza di un gruppo amminico o ammidico potrebbe contribuire alla formazione di complessi stabili, in grado di condurre ad una migliore interazione con i siti del DNA mediante formazione di favorevoli legami idrogeno.



Abbiamo così sintetizzato, sfruttando la cicloaddizione 1,3-dipolare di nitroni ad alcheni, e quindi caratterizzato la nuova serie di isossazolidine **aA** e **bB**. Successivamente abbiamo esplorato, dal punto di vista qualitativo e quantitativo, il loro *binding* sia con il *calf-thymus* DNA, che con due polinucleotidi a doppio filamento caratterizzati dalla

presenza di sequenze univoche A–T o G–C, utilizzando la combinazione di tecniche spettroscopiche in assorbimento, in emissione e risolte nel tempo e studi di docking e modellistica molecolare.

Gli studi spettroscopici e di modellistica molecolare condotti su tali composti hanno mostrato che sostanzialmente solo i derivati del pirene si comportano da buoni agenti intercalanti nei confronti del DNA.

#### Bibliografia

- (1) Graves, D. E.; Velea, L. M. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 915–929.
- (2) (a) Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Balestrieri, E.; Macchi, B.; Mastino, A.; Cortese, R. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9610–9615. (b) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Saita, M. G.; Rescifina, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4758–4764. (c) Chiacchio, U.; Rescifina, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Borrello, L.; Sciortino, M. T.; Balestrieri, E.; Macchi, B.; Mastino, A.; Romeo, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3747–3750. (d) Piperno, A.; Rescifina, A.; Corsaro, A.; Chiacchio, M. A.; Procopio, A.; Romeo, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1517–1521. (e) Chiacchio, U.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Romeo, G.; Rescifina, A.; Saglimbeni, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 955–959.
- (3) (a) Rescifina, A.; Chiacchio, M. A.; Corsaro, A.; De Clercq, E.; Iannazzo, D.; Mastino, A.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Valveri, V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 709–715. (b) Rescifina, A.; Chiacchio, U.; Piperno, A.; Sortino, S. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 554–561.

## Sintesi di glicosidi di interesse sintetico e biologico via reazione di furil glicosidi con ossigeno singoletto

Flavio Cermola

Dipartimento di Chimica Organica e Biochimica dell'Università di Napoli Federico II, Complesso Universitario di Monte Sant'Angelo, via Cintia 4, 80126 – Italy.

L'uso di glicosilfurani in reazioni di [4+2] cicloaddizione di ossigeno singoletto si inquadra in una linea di ricerca che ha come obiettivo l'elaborazione di procedure sintetiche eco-compatibili per molecole difficilmente accessibili mediante metodiche ordinarie, in molti casi di interesse farmacologico poiché correlate a composti biologicamente attivi o contenenti "strutture privilegiate".<sup>1</sup>

L'interesse è rivolto all'ottenimento di C- ed O-glicosidi nuovi e/o funzionalizzati mediante una strategia alternativa alla reazione di *coupling* tra un glicosil-donatore ed un glicosil-accettore in presenza di un promoter e basata sull'elaborazione di un aglicone preliminarmente legato al monosaccaride e costituito da un anello furanico. Sebbene di carattere meno generale, tale strategia in alcuni casi può consentire l'accesso a glicosidi non ottenibili attraverso l'uso di reazioni di *coupling* o che nelle condizioni sperimentali necessarie subiscono degradazione o processi di isomerizzazione.

Nell'ambito di questa linea di ricerca, ulteriori vantaggi sono rappresentati dalla possibilità di procedere alla sintesi di differenti glicosil derivati a partire da un solo glicoside precursore e dall'utilizzo di procedure sintetiche che rispondono ad alcuni dei principi della *green chemistry*.<sup>2</sup> Infatti, a) le reazioni di [4+2] cicloaddizione, in questo caso di ossigeno singoletto, rappresentano un valido esempio di *atom economy*; b) l'ossigeno singoletto viene prodotto mediante l'irradiazione con luce solare di un sensibilizzatore, per esempio un colorante atossico, in presenza di ossigeno atmosferico (Fotoossigenazione Sensibilizzata da Coloranti), un sistema nell'insieme caratterizzato da bassi costi e dall'uso di reagenti blandi e non inquinanti; c) inoltre, molte procedure sintetiche costituite da più passaggi possono spesso essere rielaborate e ricondotte a processi one-pot, il che consente di minimizzare ulteriormente i costi e l'impatto ambientale relativi.

Le informazioni finora raccolte sulla fotoossigenazione di glicosil furani sono state fondamentali per la pianificazione di procedure sintetiche di nuovi nucleosidi modificati recanti sistemi bis-epossidici<sup>3</sup> o analoghi di basi azotate costituite da anelli piridazinici<sup>4</sup> o pirazolinici<sup>5</sup>.

Oggetto di questa comunicazione è l'applicazione della procedura a 2,5-diglicosilfurani come passaggio chiave per la sintesi di disaccaridi 1,1'-legati e distanziati da uno *spacer* a 4 o 5 termini strutturalmente correlati a composti mimetici<sup>6</sup> del Sialyl Lewis-X (sLeX),<sup>7</sup> un tetrasaccaride coinvolto nei processi infiammatori. Oltre all'aspetto sintetico, l'attenzione è stata rivolta allo studio delle attitudini migratorie di glucosio, galattosio e mannosio nei riassetamenti termici dei prodotti primari di [4+2] cicloaddizione ed al decorso stereochimico.



*Bibliografia*

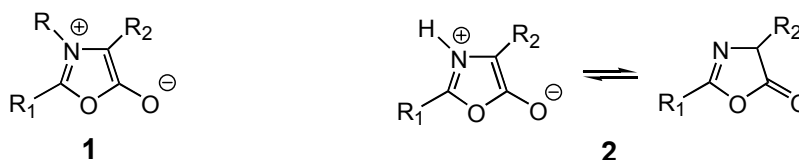
- (1) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfieldt, J. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
- (2) Anastas, P. T.; Warner, J. C. "Green Chemistry: Theory and Practice", Eds. Oxford University Press: Oxford, UK, 1998.
- (3) Astarita, A.; Cermola, F.; Iesce, M. R.; Previtera, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6744-6748.
- (4) Cermola, F.; Iesce, M. R.; Buonerba, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6503-6505.
- (5) Cermola, F.; Iesce, M. R.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10694-10699.
- (6) (a) Hiruma, K.; Kajimoto, T.; Weitz-Schmidt, G.; Ollmann, I.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9265-9270; (6) (b) Cheng, X.; Khan, N.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2544-2547.
- (7) (a) Springer, T. A.; Larsky, L. A. *Nature* **1991**, *349*, 196-197; (b) Phillips, M. L.; Nudelman, E.; Gaeta, F. C. A.; Perez, M.; Singhal, A. K.; Hakomori, S.-I.; Paulson, J. C. *Science* **1990**, *250*, 1130-1135.

## Cicloaddizioni tra 1,3-ossazolio-5-olati e derivati cumarinici e tiocumarinici

*Massimiliano Cordaro, Giovanni Grassi, Francesco Risitano, Angela Scala*

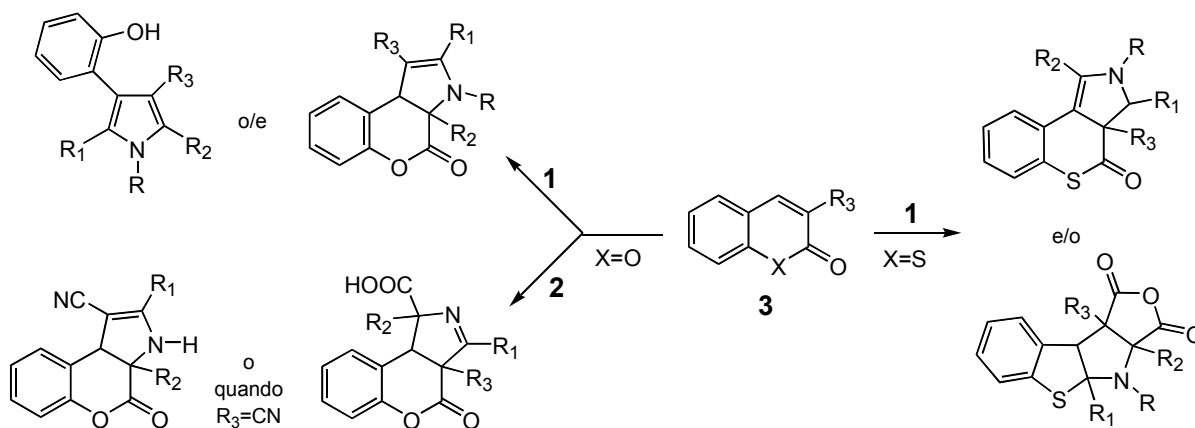
Dipartimento di Chimica organica e biologica,  
vill. S.Agata, I-98166 Messina, Italy - [ggrassi@unime.it](mailto:ggrassi@unime.it)

1,3-Ossazolio-5-olati costituiscono una classe di utili building blocks per la costruzione di una varietà di eterocicli funzionalizzati. L'utilità sintetica di tali composti mesoionici risiede in una grande versatilità di reazione e soprattutto nella loro abilità ad essere coinvolti in reazioni di cicloaddizione. Questo comportamento è particolarmente osservato per i derivati N-sostituiti (munchnones) **1** che presentano una più marcata reattività 1,3-dipolare degli analoghi N-nonsostituiti (ossazoloni) **2**.



In questa comunicazione vengono riportati i risultati di uno studio sul loro comportamento nei confronti di selezionati derivati cumarinici e tiocumarinici **3**. Questi ultimi, unità strutturali di largo interesse, esibiscono, come è noto, una intrigante reattività dipolarofila quando sono attivati al doppio legame stirenico ( $R_3 = \text{EWG}$ ).

Nello schema seguente vengono indicati i composti ottenuti a seguito della attesa cicloaddizione e delle successive, anche inusuali, trasformazioni dell'iniziale 1:1 cicloaddotto.



Il meccanismo di formazione dei prodotti isolati assieme agli aspetti regio e stereochimici sarà dettagliatamente discusso.

## ***sin*-Addizione/eliminazione concertate di acidi solfenici: applicazioni in sintesi organica**

Maria Chiara Aversa, Anna Barattucci, Paola Bonaccorsi

Dipartimento di Chimica organica e biologica, Università degli Studi di Messina, Salita Sperone 31, vill. S. Agata, 98166, Messina.

Gli acidi solfenici (RSOH) occupano una significativa posizione come intermedi reattivi in processi organici e bioorganici.<sup>1</sup> La reattività di queste specie non ne permette di norma l'isolamento, a parte qualche caso descritto in letteratura, ma prove sulla loro presenza in diversi meccanismi biochimici sono state raccolte indirettamente attraverso l'analisi attenta dei prodotti di reazione. In assenza di opportune molecole in grado di intrappolare gli acidi solfenici, questi autocondensano conducendo ai tiosolfinati corrispondenti. I tiosolfinati spontaneamente disproporzionano a tiosolfonati e disolfuri, che sono i prodotti finali isolati normalmente in reazioni che coinvolgono gli acidi solfenici.

L'alta reattività osservata per gli acidi solfenici è strettamente connessa alla loro condizione strutturale.<sup>2</sup> E' significativa l'osservazione che la presenza di legami idrogeno intramolecolari in questi composti o la loro struttura particolarmente ingombrata ne accrescano la stabilità inibendone l'autocondensazione a favore di una reattività più significativa da un punto di vista applicativo come l'intrappolamento con opportuni composti.

Le proprietà chimiche e fisiche degli acidi solfenici sono state ampiamente descritte negli anni novanta.<sup>3</sup> Da allora un crescente interesse si è sviluppato in relazione al loro coinvolgimento in processi cellulari,<sup>4</sup> alla generazione di doppi legami attraverso la loro *sin*-eliminazione,<sup>5</sup> alla possibilità del loro utilizzo per introdurre una funzione solfossidica in un opportuno substrato.<sup>6</sup> Studi computazionali sono stati condotti per investigare sulle caratteristiche elettroniche del gruppo SOH coinvolto in reazioni di eliminazione ed addizione.<sup>7</sup>

Gli acidi solfenici possono essere adeguatamente preparati a partire da solfossidi contenenti almeno un idrogeno di opportuna mobilità, in posizione  $\beta$  rispetto al gruppo solfinilico, mediante una ben descritta reazione periciclica,<sup>3</sup> e vengono fatti normalmente reagire *in situ*. Molte delle reazioni che li coinvolgono sono stereospecifiche, in qualche caso si osservano processi altamente stereoselettivi che permettono la formazione stereocontrollata di molecole con un interessante scheletro strutturale. Stereospecifica è la *sin*-addizione di acidi solfenici a molecole insature che è stata utilizzata in sintesi organica per preparare molecole solforate con strutture cicliche e non. Proprio la *sin*-addizione di acidi solfenici ad insaturazioni, ed in particolare a tripli legami, ha costituito l'oggetto dell'interesse scientifico di questo gruppo di ricerca che ha utilizzato la somma di acidi solfenici ad alchini per ottenere vinilsolfossidi con strutture inusuali, spesso in maniera stereocontrollata.<sup>8</sup>

In questa comunicazione verranno descritte (i) l'individuazione di adatti precursori che termolizzano in condizioni blande per generare gli opportuni acidi mono-, bi- e

trisolfenici (ii) le loro più recenti applicazioni in sintesi organica, che coinvolgono substrati di interesse biologico.

#### Bibliografia

- (1) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto P. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1034.
- (2) (a) Saiki, T.; Goto, K.; Tokitoh, N.; Okazaki, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2924. Goto, K.; Holler, M.; Okazaki, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1460. (b) Fekner, T.; Baldwin, J.E.; Adlington, R.M.; Schofield, C.J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6983. (c) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto P.; Nicolò, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2114.
- (3) *The chemistry of sulphenic acids and their derivatives*, Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons Ltd, **1990**.
- (4) (a) Claiborne, A.; Yeh, J.I.; Conn Malett, T.; Luba, J.; Crane, E.J., III; Charrier, V.; Parsonage, D. *Biochemistry* **1999**, *38*, 15407. (b) Ashby, M.T.; Aneetha, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10216.
- (5) (a) Kanga, R.S.; Hogen-Esch, T.E.; Randrianalimanana, E.; Soum, A.; Fontanille, M. *Macromolecules* **1990**, *23*, 4235. (b) Bader, A.; Wünsch, J.R. *Macromolecules* **1995**, *28*, 3794.
- (6) (a) Aversa, M.C.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Jafari S.M.A.; Jones, D.N. *Tetrahedron:Asymmetry* **1992**, *3*, 701. (b) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1339.
- (7) (a) Cubbage, J.W.; Guo, Y.; McCulla, R.D.; Jenks, W.S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8722. (b) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Contini, A. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, DOI 10.1002/poc.1557.
- (8) (a) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto P.; Jones, D.N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4376. (b) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Nicolò, F.; Rizzo, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3907. (c) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto P.; Policicchio, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4845. (d) Aucagne, V.; Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P.; Rollin, P.; Tatibouët, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6925. (e) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1986. (f) Aversa, M.C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Faggi, C.; Papalia, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4486.

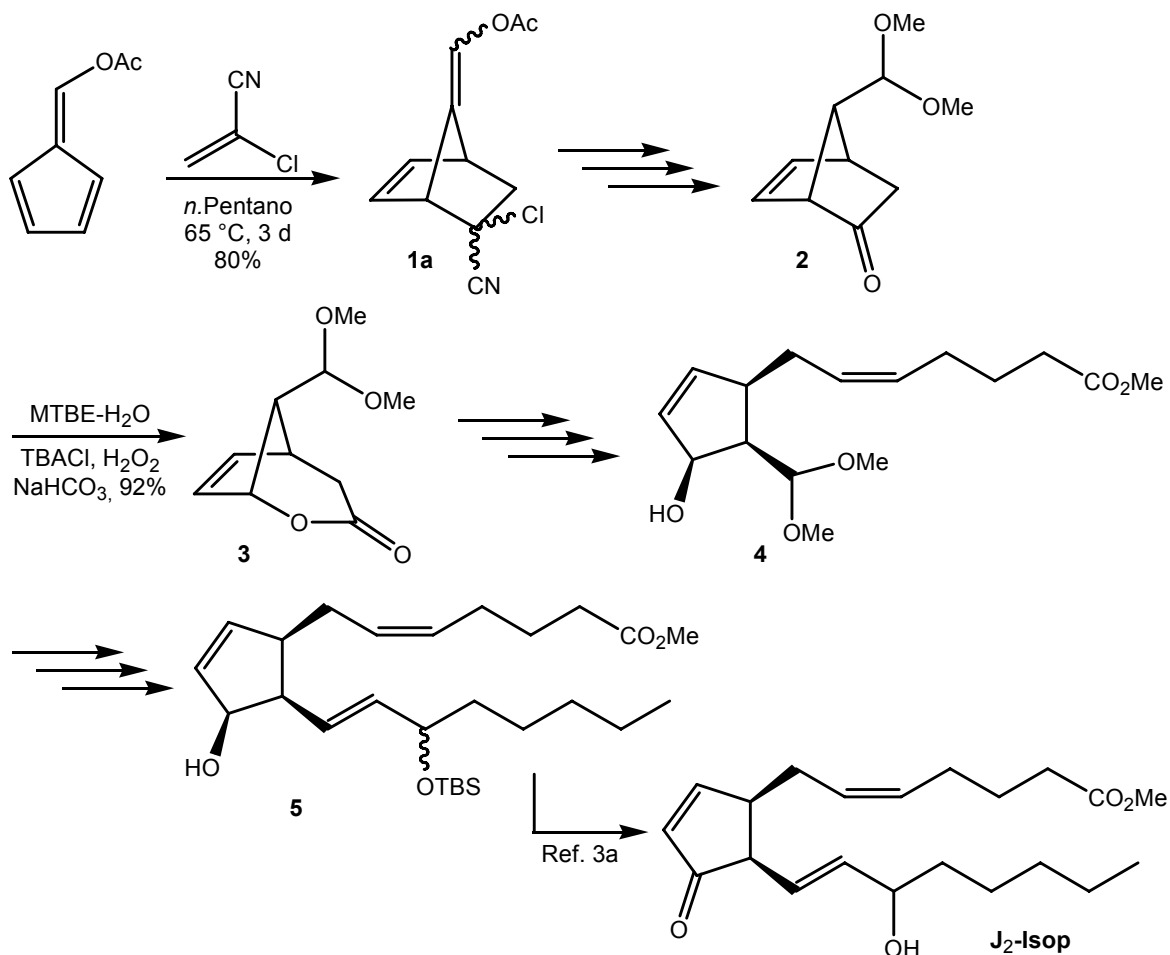
## Acilossifulveni come dieni nella cicloaddizione di Diels-Alder: aspetti di diastereo- ed enantioselettività ed applicazioni sintetiche

*Alessio Porta, Matteo Valli, Giuseppe Zanoni e Giovanni Vidari.*

Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Chimica Organica; V.le Taramelli 10, 27100 Pavia.

La cicloaddizione di Diels-Alder ha da sempre rivestito un ruolo di fondamentale importanza nella sintesi organica. Grazie a questa potente metodologia sintetica è stato possibile realizzare la sintesi enantioselettiva di molte classi di composti naturali tra le quali spiccano le prostaglandine e i prostanoidi in genere.<sup>1</sup>

In questo lavoro tratteremo invece gli aspetti di diastereo ed enantioselettività derivanti dall'utilizzo di cicloaddotti tipo **1a** nella sintesi di Isoprostanini e Neuroprostanini delle classi A, E, F, e J.



Gli IsoProstanini ed i NeuroProstanini sono composti presenti nei tessuti degli organismi viventi, derivati, in condizioni di stress ossidativo, dalla perossidazione radicalica di acidi grassi poli-insaturi delle membrane cellulari. La perossidazione lipidica è un processo non enzimatico che attraverso una "cascata" di reazioni radicaliche porta alla formazione di

questi composti la cui principale caratteristica strutturale è quella di avere le catene laterali con disposizione *cis*, termodinamicamente sfavorita, e non *trans*, come nelle prostaglandine (PGs).<sup>2</sup>

La particolare disposizione *cis* delle catene laterali ha reso necessario lo sviluppo di nuove metodologie per la sintesi totale di IsoProstani e NeuroProstani, non potendosi in generale utilizzare gli stessi intermedi delle più studiate prostaglandine.

La cicloadizione di Diels-Alder ci sembrava adatta per sintetizzare anche il nucleo ciclopentanico degli isoprostanoidi, e abbiamo pensato di utilizzare come insolito diene l'acilossifulvene che, dopo reazione con 2-cloroacrilonitrile, avrebbe potuto permettere di ottenere la stereochimica desiderata delle catene laterali attraverso un'idrolisi diastereoselettiva della funzione enolacetato dell'intermedio **1a**. Seguendo questa strategia il cicloaddotto **1a** è stato utilizzato nella sintesi dell'isoprostano J<sub>2</sub> descritto nello schema.<sup>3</sup> L'ulteriore sviluppo sarà la ricerca e messa a punto di una cicloadizione di Diels-Alder enantioselettiva utilizzando acilossifulvene come diene.

#### Bibliografia

- (1) Corey, E.J.; Cheng, Xue-Min; "The Logical chemical synthesis", Wiley.
- (2) Ullrich, J.; Galano, J.M.; Durand, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5894-5955.
- (3) (a) Zanoni, G.; Porta, A.; Castronovo, F. and Vidari, G.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6005-6010; (b) "Approccio di Diels-Alder alla sintesi di Isoprostani e NeuroP" Tesi di Laurea specialistica in Chimica di Matteo Valli, A.A. 2007-2008.

## Sintesi di peptidomimetici a struttura azepinica

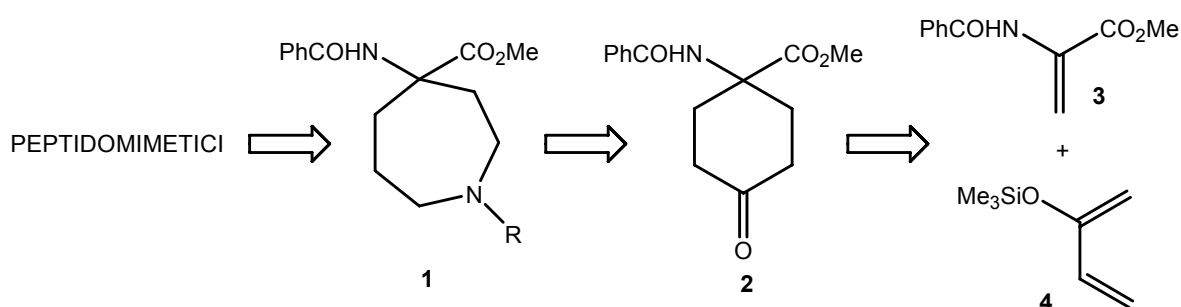
*Sara Pellegrino, Mauro Bassani, Maria Luisa Gelmi*

Dipartimento di Scienze Molecolare Applicate ai Biosistemi- DISMAB- Sezione di Chimica Organica "A. Marchesini"- Università degli Studi- via Venezian 21-20133 Milano - [sara.pellegrino@unimi.it](mailto:sara.pellegrino@unimi.it)

Negli ultimi anni un notevole sforzo da parte di ricercatori è stato rivolto alla sintesi di nuovi amminoacidi ciclici non naturali alfa, alfa disostituiti. Tali composti, infatti, qualora inseriti in peptidi sono in grado di stabilizzarne la struttura secondaria e di migliorarne la biodisponibilità.<sup>1</sup> Sebbene in letteratura siano numerose le sintesi disponibili di amminoacidi non naturali, l'utilizzo di tali derivati per la sintesi in fase solida di peptidi e peptidomimetici è limitato solo a poche classi di composti poiché uno degli svantaggi della fase solida è la necessità di utilizzare un largo eccesso di amminoacido, che deve essere quindi disponibile in grosse quantità, opportunamente protetto ed in forma enantiomericamente pura.<sup>2</sup>

In questa comunicazione si intende presentare la sintesi in larga scala di un nuovo amminoacido ciclico contenente la struttura azepinica e il suo utilizzo per la preparazione di peptidi modello.

Lo schema sintetico da noi messo a punto, si avvale di una reazione di cicloaddizione di Diels Alder per l'ottenimento del derivato cicloesanamminoacidico **2**, successivamente trasformato nello scaffold azepinico attraverso una reazione di allargamento d'anello. Quest'ultima reazione è stata anche studiata in forma asimmetrica al fine di ottenere il derivato azepinico **1** enantiomericamente puro. Per quanto concerne l'utilizzo dell'amminoacido **1** in fase solida, è stata messa a punto una metodologia di coupling efficiente che ha permesso l'ottenimento dei peptidomimetici con rese soddisfacenti.



### Bibliografia

- (1) (a) Maity, P.; Konig, B. *Biopolymers*, **2008**, *90*, 8; (b) Komarov, I. V.; Grigorenko, A. O.; Turov, A. V.; Khyliya, V. P. *Russ. Chem. Rev.*, **2004**, *73*, 785.
- (2) Toniolo, C.; Formaggio, F.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B. *Synlett*, **2006**, *9*, 1295.

## Theoretical studies of the reaction of a $\alpha$ -thiono- $\beta$ -keto- $\delta$ -lactone with sugar-dienophiles

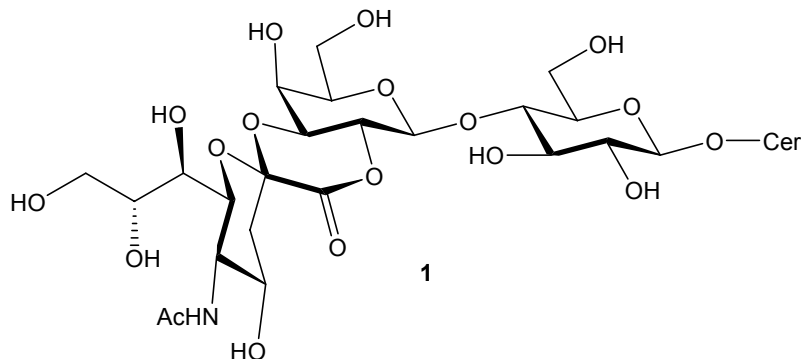
*Laura Legnani,<sup>a</sup> Cristina Nativi,<sup>b</sup> Carlotta Lunghi,<sup>b</sup> Barbara Richichi,<sup>b</sup> Lucio Toma<sup>a</sup>*

<sup>[a]</sup>Dipartimento di Chimica Organica, Università di Pavia, via Taramelli 10, 27100 Pavia.

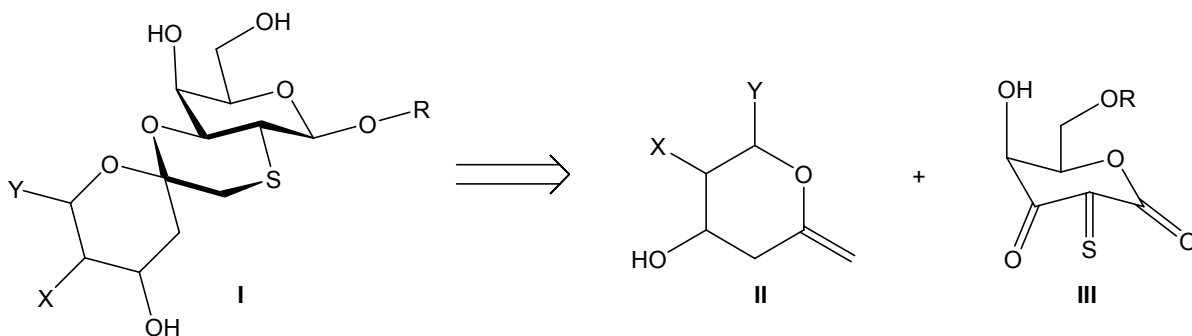
<sup>[b]</sup>Dipartimento di Chimica Organica, Università di Firenze, via della Lastruccia 13, 50019 Sesto Fiorentino (FI).

Oncogenic transformations are often associated with abnormalities in the profiles of cell surface carbohydrates<sup>1</sup> and several glycosphingolipids have been identified as tumor-associated antigens (TAAs).

Among them there are gangliosides, a family of sialic acid-containing glycosphingolipids in which the carboxylic group may enter into lactone formation with suitably placed hydroxyl groups in neighboring saccharide moieties. A large number of carbohydrate structures are overexpressed in particular types of tumor cells, such as GM<sub>3</sub>-ganglioside and its corresponding lactone **1** in melanoma cells.<sup>2</sup> So they have been extensively investigated as potential vaccines against cancer. Immunization experiments indicated that the lactone is more immunogenic than GM<sub>3</sub> itself; however its hydrolytic lability makes it less suited as immunogen and hydrolytically stable and structurally similar lactone analogues are requested.



Thioether analogues of GM<sub>3</sub>-lactone have been proposed as more stable compounds for use as immunogens in the development of a biological therapy against tumor.





A synthetic scheme to the thioether analogues such as **I** is based, in the key step, on the cycloaddition of sugar-dienophiles **II** with the diene **III**, obtainable from galactal. Actually the stereochemical outcome of this reaction, in particular the configuration of the spiro carbon atom of the adducts, is crucial for the correct analogy of mimics with the reference compound **1** and a preliminary theoretical study is necessary to predict optimal sugar precursors.

The reactions of three different dienophiles obtainable from three different carbohydrates (D-galactose, D-gulose, D-mannose) with  $\alpha$ -thiono- $\beta$ -keto- $\delta$ -lactone **III**, were studied and the theoretical stereochemical outcomes of the cycloadditions were evaluated. All the calculations were performed using the Gaussian03 program package through optimization within the DFT approach at the B3LYP level.<sup>3</sup>

#### Bibliografia

- (1) Feizi, T. *Nature* **1985**, 314, 53.
- (2) (a) Harada, Y.; Sakatsume, M.; Nores, G. A.; Hakomori, S.; Taniguchi, M. *Jpn. J. Cancer Res.* **1989**, 80, 988; (b) Tardif, M.; Coulombe, J.; Soulieres, D.; Rousseau, A. P.; Pelletier, G. *Int. J. Cancer* **1996**, 68, 97.
- (3) (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.

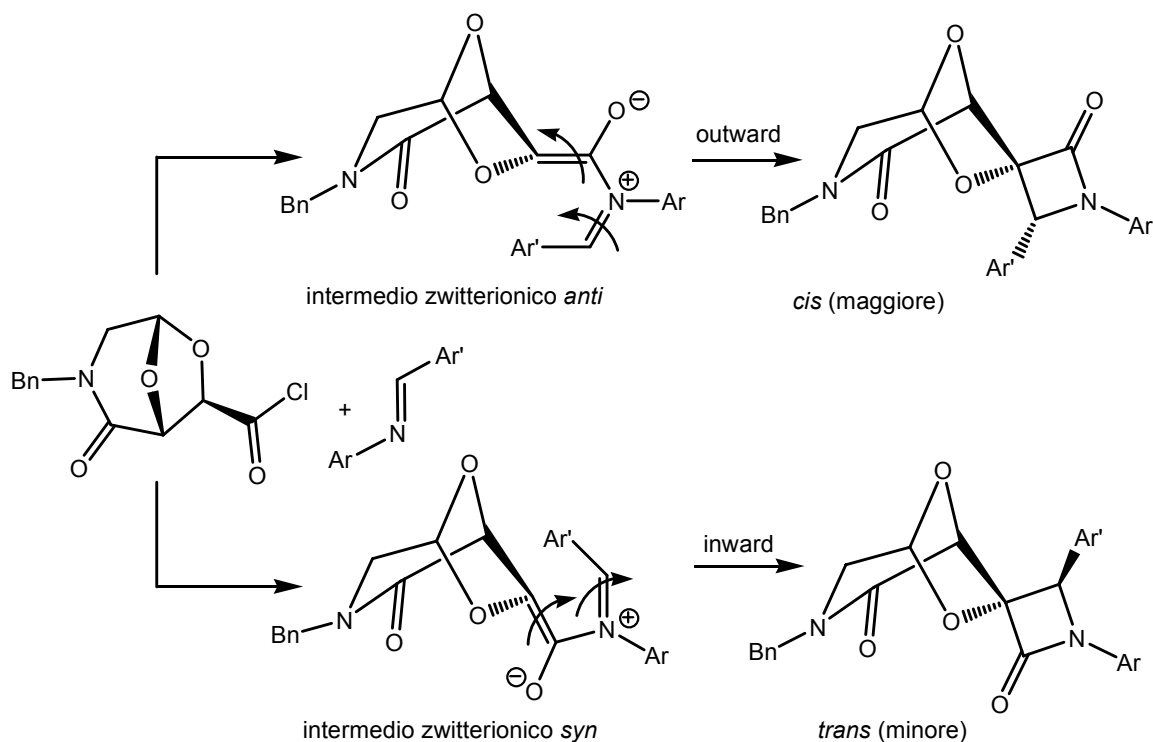
## Sintesi diastereoselettiva di spiro- $\beta$ -lattami costretti via reazione di Staudinger usando un chetene biciclico asimmetrico

*Claudia Lalli, Andrea Trabocchi, Antonio Guarna*

Dipartimento di Chimica Organica 'Ugo Schiff', Università degli Studi di Firenze, Via della Lastruccia 13, 50019 Sesto Fiorentino (FI), Italia - [antonio.guarna@unifi.it](mailto:antonio.guarna@unifi.it)

Il controllo del riarrangiamento dei residui di un farmacoforo nei peptidomimetici spesso è regolato dall'utilizzo di scaffolds molecolari;<sup>1</sup> da qui la necessità di avere accesso a scaffolds strutturalmente diversi incluse molecole cicliche, policicliche e spiraniche. In particolare anelli lattamici vengono utilizzati per indurre una torsione d'angolo nella sintesi dei peptidomimetici,<sup>2</sup> gli spiro- $\beta$ -lattami per lo sviluppo di  $\beta$ -turn mimetici costretti.<sup>3</sup>

Gli spiro- $\beta$ -lattami sono noti per le loro proprietà antivirali e antibatteriche,<sup>4</sup> e come inibitori nell'assorbimento del colesterolo.<sup>5</sup> Tra le strategie sviluppate per la sintesi di  $\beta$ -lattami,<sup>6</sup> la reazione di Staudinger tra un cloruro acilico e un'immina<sup>7</sup> è sicuramente una delle procedure più note. Sono riportate in letteratura svariate sintesi di spiro- $\beta$ -lattami,<sup>8</sup> recentemente anche attraverso reazioni di cicloaddizione usando diversi cheteni e immine.<sup>9</sup> Negli ultimi anni il nostro interesse si è focalizzato sullo sviluppo di eterocicli e amminoacidi costretti, quali scaffolds biciclici con la struttura del 3-aza-6,8-diossabiciclo[3.2.1]ottano,<sup>10</sup> da utilizzare come peptidomimetici. Ci proponiamo di esplorarne la diversità dello scheletro per generare composti policiclici spiranici attraverso la reazione di Staudinger, a partire da un chetene biciclico asimmetrico e diverse immine (Schema).



Si osserva un'elevata diastereoselettività nel caso si usino immine aromatiche a dare il corrispondente *cis* spiro- $\beta$ -lattame come prodotto maggioritario, derivante da un'addizione *anti* dell'immina sul chetene seguita da una chiusura conrotatoria in cui l'eteroatomo in posizione 6 dello scaffold ruota verso l'esterno a causa dell'effetto torquoelettronico. Invece immine derivanti da ammine alifatiche e da amminoacidi producono miscele di *cis* e *trans* spiro- $\beta$ -lattami.

#### Bibliografia

- (1) G. L. Olson, D. R. Bolin, M. Pat Bonner, M. Bos, C. M. Cook, D. C. Fry, B. J. Graves, M. Hatada, D. E. Hill, M. Kahn, V. S. Madison, V. K. Rusiecki, R. Sarabu, J. Sepinwall, G. P. Vincent, M. E. Voss, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039–3049.
- (2) (a) M. J. O'Donnell, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1629–1632. (b) R. Krelaus, B. Westermann, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5987–5990. (c) R. M. Freidinger, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5554–5566.
- (3) E. Alonso, F. Lopez-Ortiz, C. del Pozo, E. Peratta, A. Macias, J. Gonzalez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6333–6338.
- (4) (a) J. W. Skiles, D. McNeil, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7277–7280. (b) J. C. Sheehan, E. Chacko, Y. S. Lo, D. R. Ponzi, E. Sato, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4856–4859 and references cited therein.
- (5) (a) G. Wu, W. Tormos, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6412–6414. (b) L.-Y. Chen, A. Zarks, S. Chackalamamil, S. Dugar, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8341–8343.
- (6) (a) T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563–576. (b) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563–572.
- (7) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223–3235 and references cited therein.
- (8) (a) P. D. Croce, R. Ferraccioli, C. La Rosa, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 201–210.
- (9) (a) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodriguez-Acebes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5708–5712.
- (10) (a) A. Trabocchi, G. Menchi, F. Guarna, F. Machetti, D. Scarpi, A. Guarna, *Synlett* **2006**, *3*, 331–353; (b) C. Lalli, A. Trabocchi, F. Guarna, C. Mannino, A. Guarna, *Synthesis* **2006**, *18*, 3122–3126.

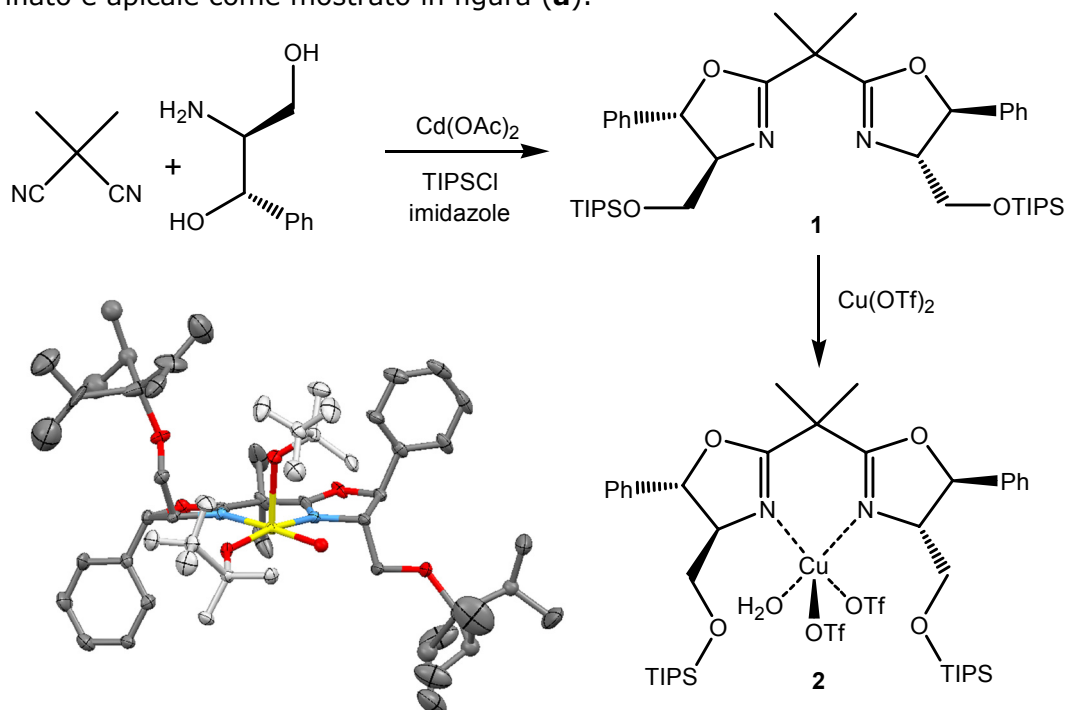
## Un nuovo complesso [Cu(II)-box] catalizzatore di reazioni pericicliche enantioselettive.

*Giovanni Desimoni,<sup>[a]</sup> Giuseppe Faita,<sup>[a]</sup> Marco Toscanini,<sup>[a]</sup> Massimo Boiocchi<sup>[b]</sup>*

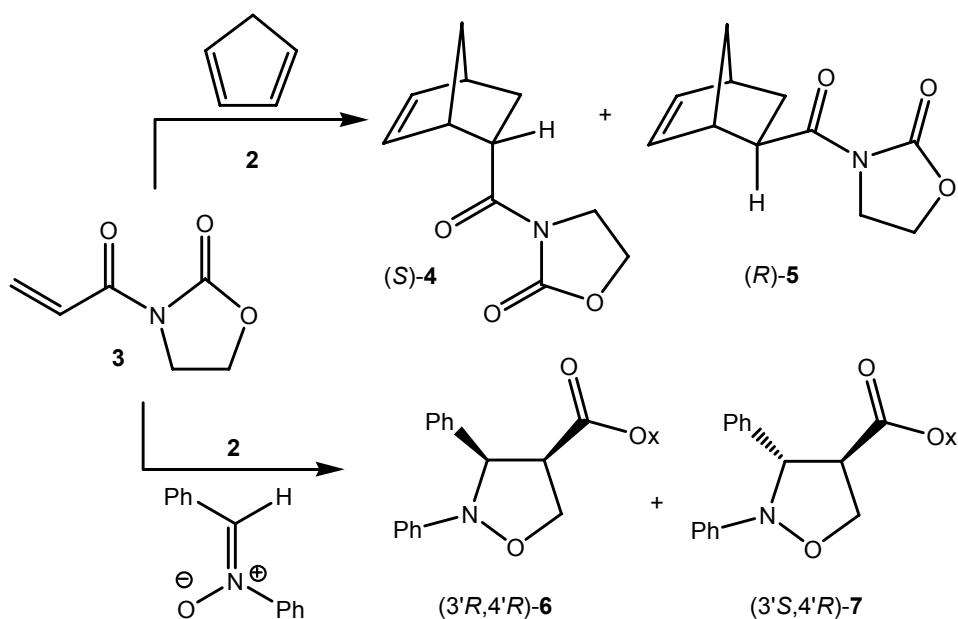
<sup>[a]</sup>Dipartimento di Chimica Organica, <sup>[b]</sup>Centro Grandi Strumenti, Università di Pavia.

Un nuovo TIPS-derivato del (4'S,5'S)-2,2-bis[4'-idrossimetil-5'-fenil-1',3'-ossazolin-2'-il]propano (TIPS-box) (**1**) è stato sintetizzato in due passaggi con il 41% di resa da (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiolo e dimetilmalononitrile.<sup>[1]</sup>

Questa box, con triflato rameico, ha dato il complesso (**2**), stabile, cristallizzabile, la cui struttura è stata determinata per via cristallografica. La coordinazione è piramidale quadrata, poco distorta a differenza di altri complessi [box/Cu(II)],<sup>[2-4]</sup> in cui i due azoti eterociclici, uno ione triflato ed una molecola di acqua sono i leganti equatoriali, ed il secondo triflato è apicale come mostrato in figura (a).



Il complesso [TIPS-box/Cu(OTf)<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O)] è un ottimo catalizzatore della reazione di Diels-Alder (DA) e della cicloaddizione 1,3-dipolare (1,3-DC) dell'acriloil-ossazolidin-2-one (**3**) con ciclopentadiene e difenilnitro. Tutte le reazioni danno rese eccellenti, l'enantioselettività della DA è pari al 76%, quella della 1,3-DC è dell'84%.



La razionalizzazione di ciò potrebbe essere imputata o all'assenza di distorsione nel complesso reattivo formato da **2** e **3**, qualora i due ossigeni del reagente acrilil-ossazolidinonico dovessero occupare le posizioni di triflato ed acqua in **2**, o alla posizione ed alla natura del legante ausiliario nel complesso reattivo se questo dovesse mantenere la configurazione piramidale quadrata di **2**.

#### Bibliografia

- (1) Aggarwal, V. K.; Bell, L.; Coogan, M. P.; Jubault, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 2037-2042.
- (2) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3561-3651.
- (3) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7559-7573.
- (4) Thorhauge, J.; Roberson, M.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Chemistry: Eur.J.* **2002**, *8*, 1888-1898.

## Nitroacetato di etile e olefine elettron-povere: competizione tra addizione di Michael e cicloaddizione-condensazione

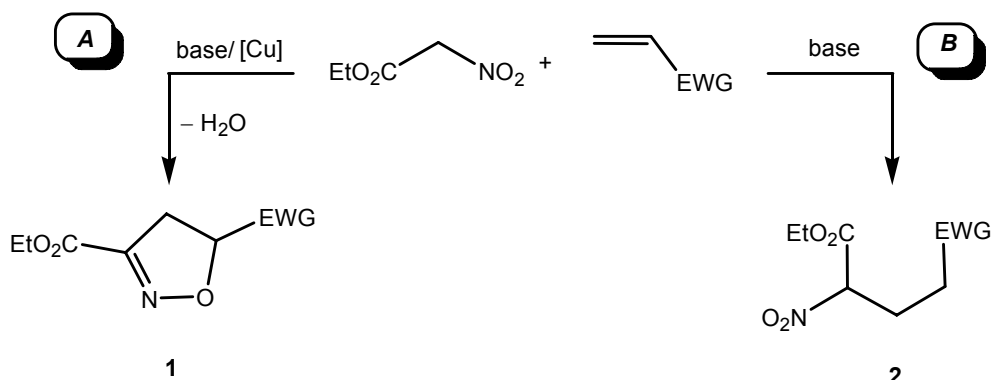
Fabrizio Machetti,<sup>[a]</sup> Elena Trogu,<sup>[b]</sup> Francesco De Sarlo<sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup>Istituto di chimica dei composti organometallici del Consiglio Nazionale delle Ricerche c/o Dipartimento di chimica organica 'U. Schiff'.

<sup>[b]</sup>Dipartimento di chimica organica 'U. Schiff' dell'Università di Firenze.

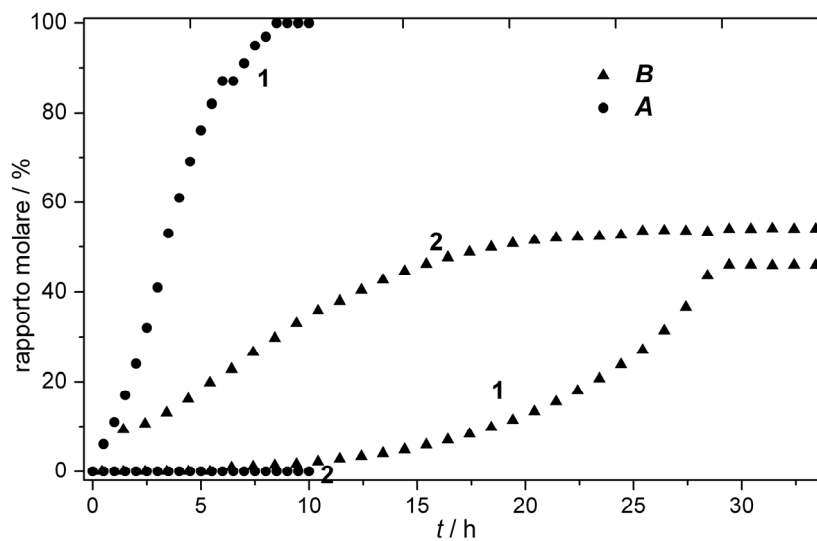
L'anione derivato dal trattamento con base di un nitrocomposto, come è noto, dà con olefine elettron-povere l'addizione coniugata come unica reazione (reazione tipo Michael).<sup>1</sup>

Abbiamo recentemente dimostrato che nitrocomposti primari attivati reagiscono con olefine, in presenza di catalizzatori costituiti da basi organiche contenenti due centri basici (per esempio DABCO), per dare attraverso una reazione di cicloaddizione i corrispondenti derivati isossazolinici.<sup>2</sup> Questa procedura sintetica apre la strada alla possibilità di far reagire i nitrocomposti primari con olefine elettron-povere non solo per dare i prodotti di addizione ma, in competizione, anche i prodotti di cicloaddizione.



Il nitroacetato di etile reagisce con olefine elettron-povere, in presenza di base, per dare sia l'addotto di Michael **2** che, con eliminazione di acqua, il cicloaddotto isossazolinico **1**. Il rapporto tra i prodotti **1** e **2** cambia nel corso del processo e dipende dalle condizioni di reazione (A o B).

I profili cinetici delle due reazioni (vedi figura) mostrano che la cicloaddizione-condensazione è caratterizzata da un tempo d'induzione il cui valore diminuisce notevolmente all'aggiunta nel sistema catalitico di sali di rame(II) [curve (●) vs curve (▲)]: la diminuzione del tempo di induzione<sup>3</sup> provoca un incremento della quantità di cicloaddotto **1** che spesso è l'unico prodotto.<sup>4</sup> Questo lavoro rappresenta il primo esempio di trasformazione selettiva di nitrocomposti primari nei prodotti **1** o **2** attraverso la modulazione del sistema catalitico.



#### Bibliografia

- (1) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933 – 972.
- (2) Machetti, F.; Cecchi, L.; Trogu, E.; De Sarlo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4352 – 4359.
- (3) Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7903 – 7912.
- (4) Trogu, E.; De Sarlo F.; Machetti, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 00.

## Sintesi di isossazolino[4,5-c]chinoline mediante processi sequenziali di cicloaddizione 1,3-dipolare e ciclocondensazione.

Giorgio Abbiati,<sup>[a]</sup> Antonio Arcadi,<sup>[b]</sup> Diego Facchetti,<sup>[a]</sup> Fabio Marinelli,<sup>[b]</sup> Elisabetta Rossi,<sup>[a]</sup> Mirella Verdecchia<sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup>DISMAB – Sezione di Chimica Organica “A. Marchesini” Università degli Studi di Milano.

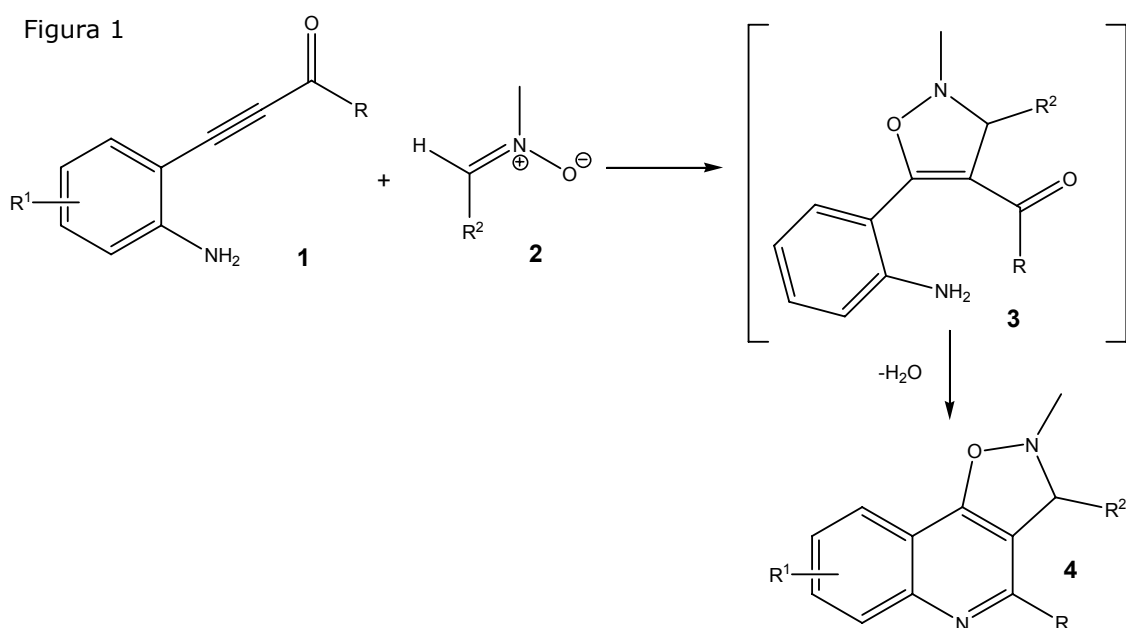
<sup>[b]</sup>Dipartimento di Chimica, Ingegneria Chimica e Materiali, Università de L’Aquila.

Le reazioni sequenziali offrono diversi vantaggi rispetto alle tradizionali sintesi a più passaggi. Questo tipo di trasformazioni permette di operare una diminuzione reale della produzione di scarti poiché le quantità di solventi, reagenti ed energia impiegate vengono minimizzate e ciò si traduce da un lato nella realizzazione di processi di produzione ecocompatibili e consente dall’altro una notevole riduzione dei costi di produzione.

I  $\beta$ -(2-amminofenil)- $\alpha,\beta$ -inoni sono substrati versatili in questo tipo di trasformazioni e sono stati da noi precedentemente impiegati in reazioni sequenziali per l’ottenimento di chinoline *c*-fuse sia con carbo- che con eterocicli.<sup>1</sup> Nel presente lavoro abbiamo esplorato la possibilità di estendere questa strategia alla sintesi di un nuovo ed interessante sistema tricyclico in cui è presente un anello isossazolinico *c*-fuso al nucleo chinolinico.

La nostra attenzione si è rivolta verso le isossazoline poiché rivestono una notevole importanza nell’ambito della chimica farmaceutica, in quanto rappresentano un bioisostero stabile del legame ammidico e sono presenti in numerose molecole farmacologicamente attive.<sup>2</sup>

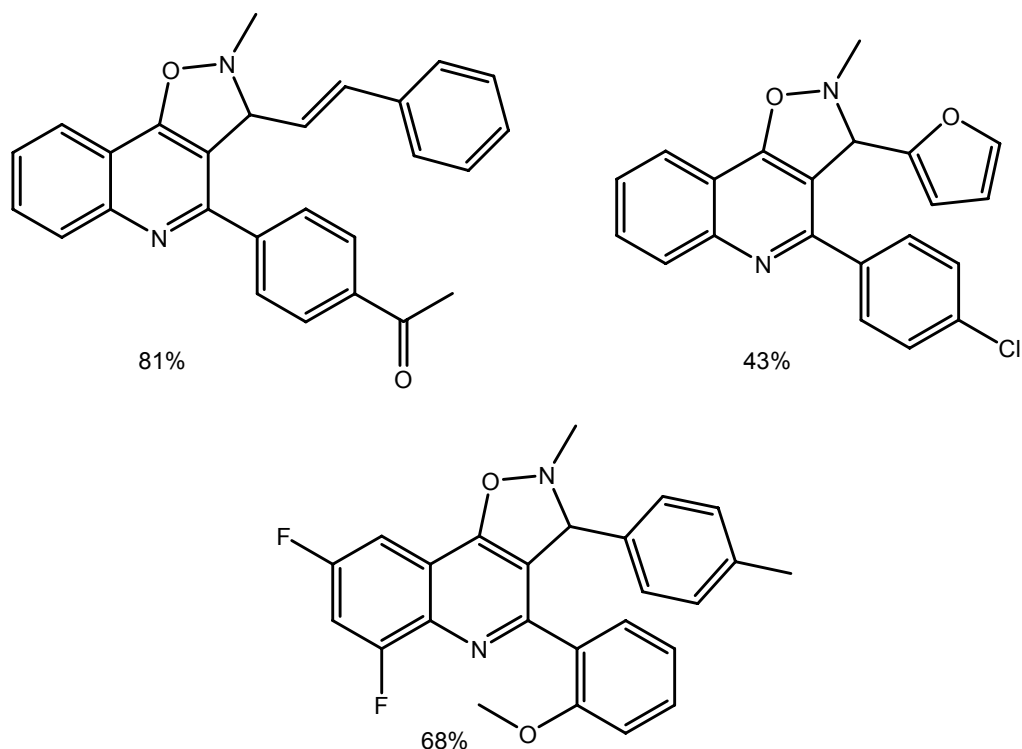
La sintesi sequenziale prevede l’iniziale cicloaddizione 1,3-dipolare tra un nitrone **2** ed un  $\beta$ -(2-amminofenil)- $\alpha,\beta$ -inone **1** cui fa seguito una ciclocondensazione per ottenere il sistema isossazolino[4,5-*c*]chinolinico **4** (Figura 1).





Nitroni variamente sostituiti sono facilmente ottenibili partendo da N-metilidrossilammina e un'opportuna aldeide.<sup>3</sup> Analogamente, i  $\beta$ -(2-amminofenil)- $\alpha,\beta$ -inoni sono ottenibili in modo semplice e con un variegato pattern di sostituzione per reazione di carbonilazione Pd-catalizzata su *o*-etinilarilammine. Grazie alla facile accessibilità dei materiali di partenza è stato possibile ottenere una piccola libreria di isossazzolino[4,5-*c*]chinoline delle quali riportiamo in Figura 2 alcune molecole a titolo d'esempio, prodotti ottenuti con rese da moderate a buone.<sup>4</sup>

Figura 2



#### Bibliografia

- (1) Rossi, E.; Abbiati, G.; Arcadi, A.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 64, 3705.
- (2) Tangallapally, R.P.; Sun, D.; Budha, N.; Lee, R. E. B; Lenaerts, A. J. M.; Meibohm, B.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6638.
- (3) Dicken, C. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3705.
- (4) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Marinelli, F.; Rossi, E.; Verdecchia, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3705.

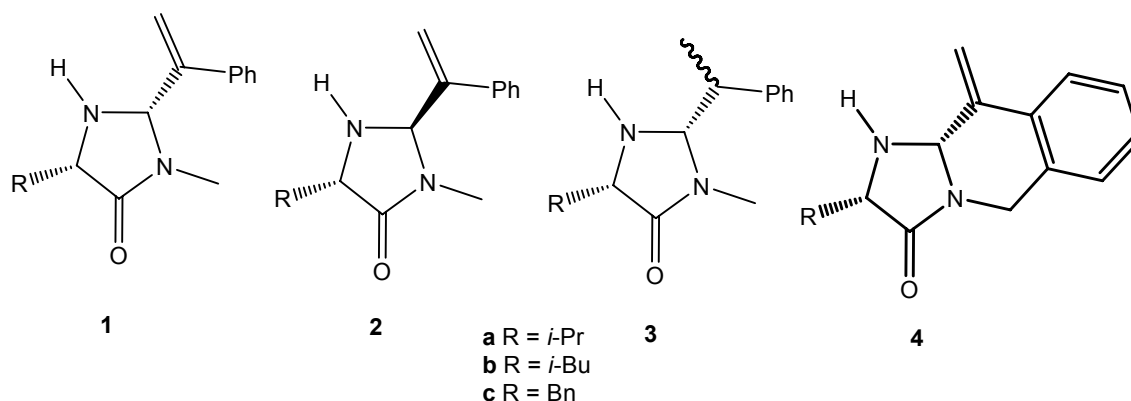
## Diastero- ed enantioselezione nelle reazioni di cicloaddizione: una nuova classe di organocatalizzatori

Gianluigi Broggini,<sup>[a]</sup> Alessandro Casoni,<sup>[b]</sup> Francesca Clerici,<sup>[b]</sup> Maisaa Khansaa<sup>[a]</sup>

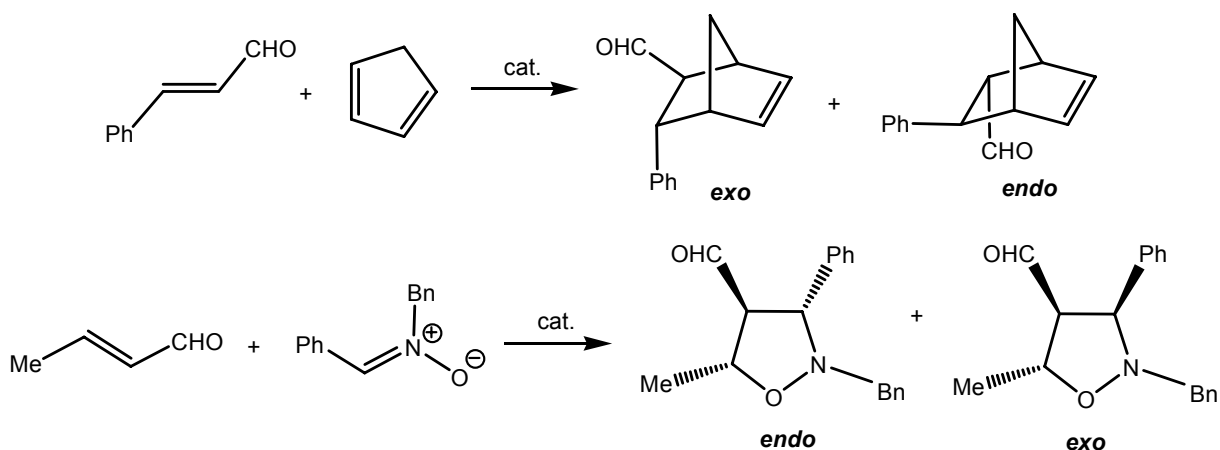
<sup>[a]</sup>Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali, Università dell'Insubria, Via Valleggio 11, 22100 Como, Italy.

<sup>[b]</sup>DISMAB, Sezione di Chimica Organica "A. Marchesini", Università di Milano, Via Venezian 21, 20133, Milano, Italy.

Negli ultimi anni l'organocatalisi è risultata un approccio efficace per la preparazione di importanti composti otticamente attivi. Una grande varietà di reazioni di formazione di legami asimmetrici carbonio-carbonio e carbonio-eteroatomo, quali le reazioni di cicloaddizione di Diels-Alder e le 1,3-dipolari, possono essere condotte utilizzando approcci organocatalitici.<sup>[1-3]</sup> In questo lavoro riportiamo la valutazione di una serie di nuovi organocatalizzatori **1-4** caratterizzati tutti dalla presenza di un nucleo imidazolidin-4-onico.<sup>[4]</sup>



Questi nuovi composti si sono dimostrati in grado di catalizzare le reazioni di cicloaddizione di aldeidi  $\alpha,\beta$ -insature nelle reazioni di Diels-Alder e con 1,3-dipoli. Nello schema seguente sono illustrate le reazioni modello effettuate e studiate:



Per quanto concerne la reazione di Diels-Alder, è interessante notare come tutti questi catalizzatori siano in grado di fornire il cicloaddotto *eso* con alte selettività. Nel caso delle reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolari, abbiamo ottenuto buone rese e diastereoselezioni ed ottimi eccessi enantiomerici. Sulla base dei risultati esposti in questo lavoro possiamo affermare che questa nuova classe di catalizzatori potrebbe essere considerata una valida alternativa ai noti catalizzatori di MacMillan.

*Bibliografia*

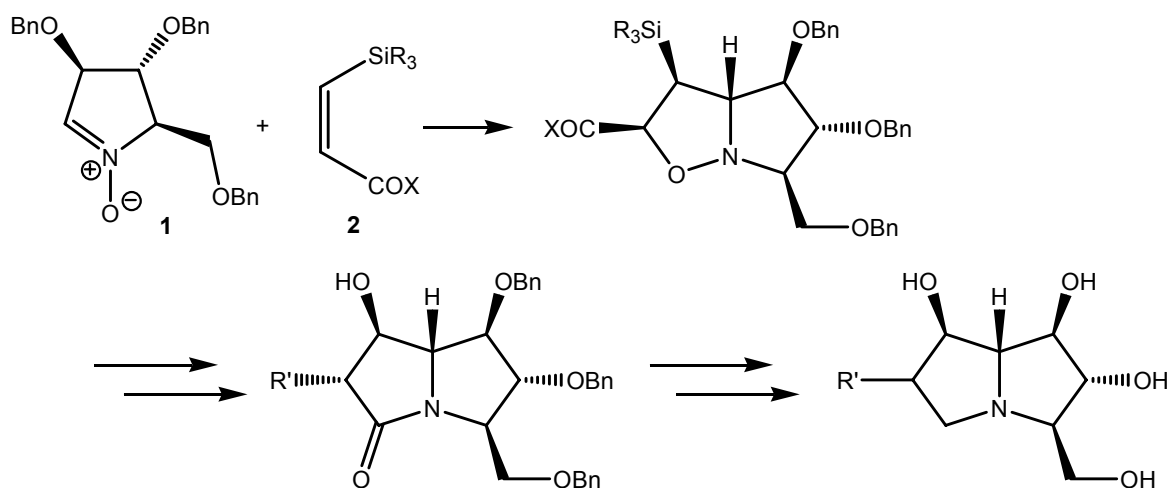
- (1) MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304-308
- (2) Buckley, B. R. *Ann. Rep. Prog. Chem., Section B*, **2008**, *104*, 88-105.
- (3) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4638-4660
- (4) Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Clerici, F.; Galli, S.; Kammerer, C.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S.; *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1563-1566

## Controllo della regioselettività per l'ottenimento di 4-idrossi isossazolidine in cicloaddizioni di nitroni tramite la reazione di Tamao-Fleming: sintesi totale della (+)-casuarina e della (-)-uniflorina A.

*Camilla Parmeggiani, Francesca Cardona, Andrea Goti*

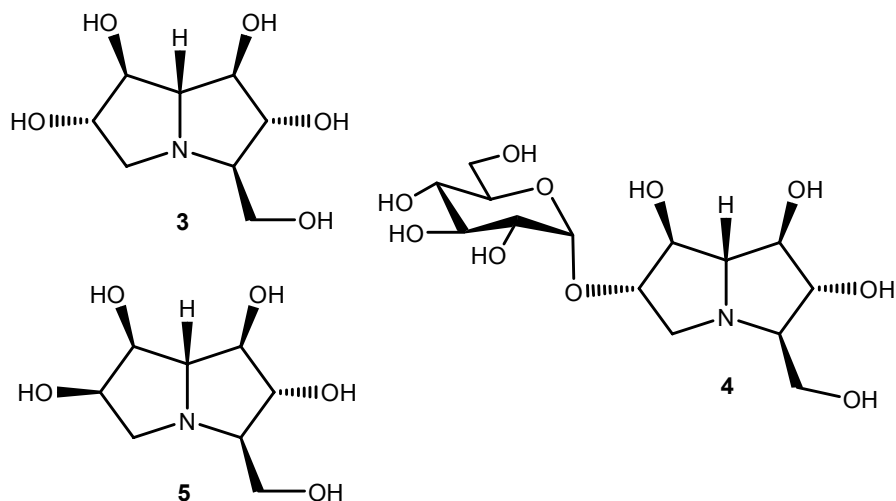
Dipartimento di Chimica Organica 'Ugo Schiff', Laboratorio di Design, Sintesi e Studio di Eterocicli Biologicamente Attivi (HeteroBioLab), Università degli Studi di Firenze, Polo Scientifico, via della Lastruccia 13, I-50019 Sesto Fiorentino (FI) - [camilla.parmeggiani@unifi.it](mailto:camilla.parmeggiani@unifi.it)

Gli imminozuccheri sono glicomimetici appartenenti alla classe delle pirrolidine, pirrolizidine, piperidine ed indolizidine che presentando una potenziale attività inibitrice di glicosidasi, enzimi chiave nella biosintesi delle glicoproteine di membrana, a loro volta impiegate in una vasta gamma di fenomeni di riconoscimento cellulare.<sup>1</sup> Per questa ragione molti inibitori di glicosidasi hanno proprietà terapeutiche e sono attualmente testati o approvati per il trattamento di diabete, malattia di Gaucher, osteoartrite, HIV, infezioni virali o tumori.<sup>1</sup> Nel nostro gruppo di ricerca è stata messa a punto una strategia sintetica molto versatile basata sulla cicloaddizione 1,3-dipolare del nitrone **1**, con alcheni attivati, che consente di ottenere un largo numero di alcaloidi a scheletro pirrolizidinico. L'ottenimento di pirrolizidine ossidrilate al C-7 ha richiesto di stabilire una strategia capace di introdurre un sostituente al C-4 di una isossazolidina, invertendo quindi la normale regioselettività della reazione. Questa è stata conseguita considerando l'equivalenza sintetica dell'OH con un gruppo siliato, in accordo alla reazione di Tamao-Fleming, ed identificando perciò l'alchene **2** come opportuno dipolarofilo.



In particolare abbiamo sintetizzato la casuarina (**3**), una sostanza naturale avente ottimi valori di inibizione verso amiloglicosidasi da fungo,<sup>2</sup> effettuata la prima sintesi del suo glucoside (**4**), anche in questo caso una sostanza naturale in grado di inibire efficacemente trealasi (enzimi idrolitici che catalizzano la scissione del trealosio, disaccaride di riserva essenziale nel metabolismo di insetti e funghi) e quindi

potenzialmente impiegabile in campo agroalimentare come agente antiinfestante,<sup>3</sup> e messo a punto la prima sintesi per la (-) Uniflorina A (**5**), un altro alcaloide naturale, epimero della casuarina (**3**) al C-6, che presenta proprietà analoghe ad essa.



#### Bibliografia

- (1) (a) Stütz, A. E. Iminosugars as glycosidase inhibitors: nojirimycin and beyond. Wiley-VCH: weinheim, 1999. (b) Elbein, A.D.; Molyneux, R.J, In Alkaloids:Chemical and Biological Perspectives Pelletier. S. W. Ed.; Wiley-VCH: New York, 1987; Vol. 5, Chapter 1. (c) Legler, G. Glycoside hydrolases: mechanistic information from studies with reversible and irreversible inhibitors. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319. (d) Winchester, B.; Fleet, G. W. J. Amino-sugar glycosidase inhibitors: versatile tools for glycobiologists. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199.
- (2) Asano, N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use. *Glycobiology* **2003**, 93R.
- (3) Cardona, F.; Parmeggiani, C.; Faggi, E.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T. M.; Roberts, S.; Davies, G. J.; Rose, D.R.; Goti, A. Total syntheses of casuarine and its 6-O- $\alpha$ -glucoside: complementary inhibition towards glycoside hydrolases of GH31 and GH37 families. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1627-1636.

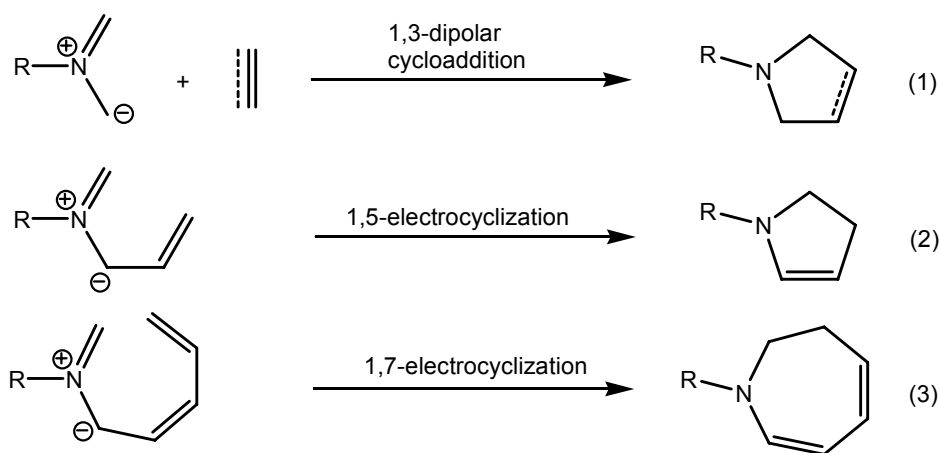
## Sintesi di imidazoli mediante 1,5-elettrociclizzazione di azavinil azometinilidi

Orazio A. Attanasi,<sup>[a]</sup> Paolo Davoli,<sup>[b]</sup> Gianfranco Favi,<sup>[a]</sup> Fabio Prati<sup>[b]</sup>

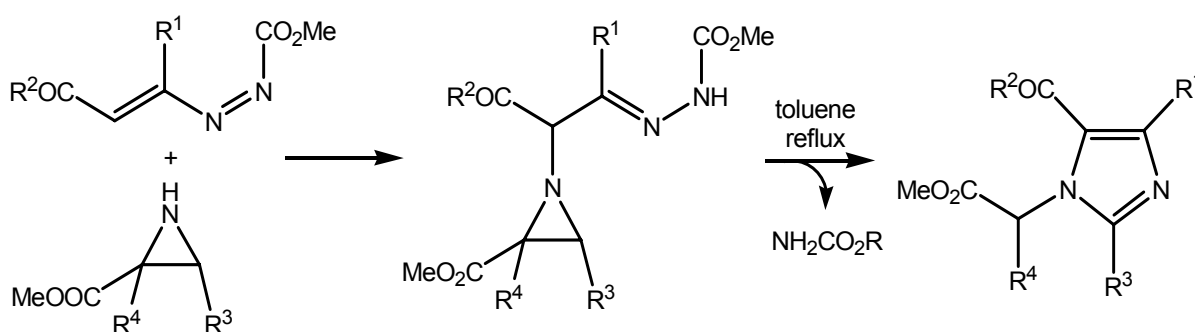
<sup>[a]</sup>Università degli Studi di Urbino, Istituto di Chimica Organica, Via I Maggetti 24 - 61029 PU.

<sup>[b]</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Chimica, via Campi 183 – 41100 MO.

Le cicloaddizioni 1,3-dipolari di azometinilidi con dipolarofili rappresentano, nella versione intra- o inter-molecolare, una via di sintesi efficiente e stereoselettiva di una varietà di composti etero(poli)ciclici azotati (eq 1.).<sup>1-3</sup> Quando all'azometinilide è coniugato un doppio legame o un sistema 1,3-dienico, si osserva elettrociclizzazione con formazione di eterocicli azotati a cinque (pirroline) o a sette (diidrozepine) atomi.<sup>4</sup>

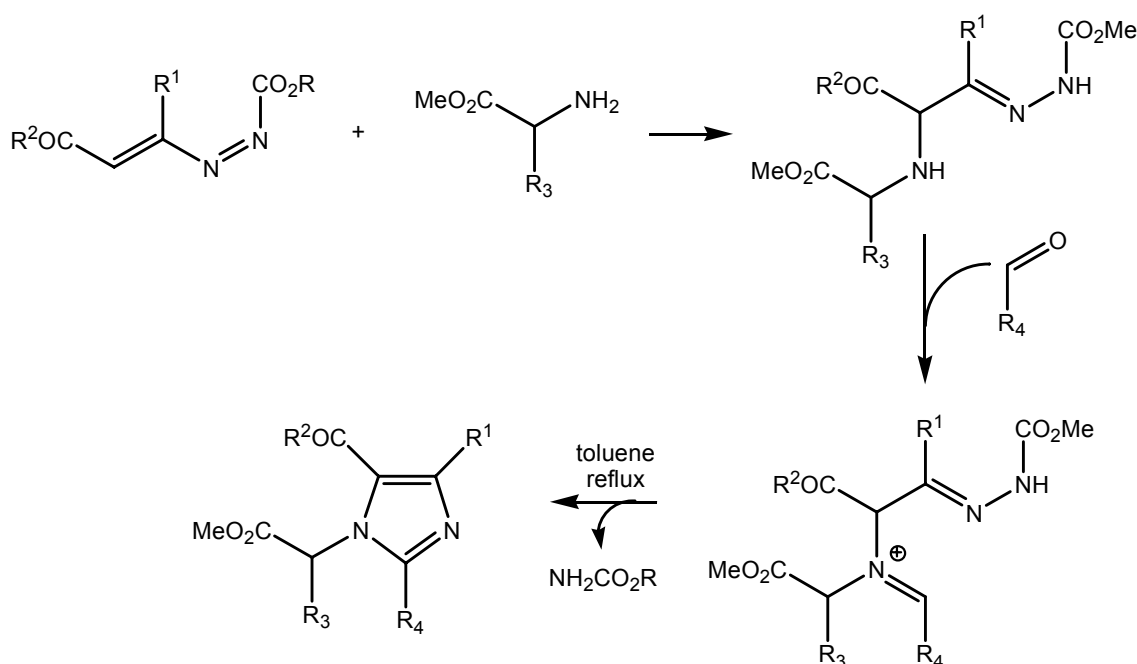


Studi recenti condotti nei nostri laboratori hanno messo in luce come sia possibile formare azavinil-azometinilidi da aziridine e 1,2-diaza-1,3-butadieni (azadieni), che attraverso chiusura 1,5-elettrociclica portano all'isolamento di imidazoli in elevata resa, costituendo il primo caso di elettrociclizzazione che coinvolge due atomi di azoto.<sup>5</sup>



La reazione procede attraverso una iniziale addizione coniugata dell'aziridina all'azadiene, fornendo il corrispondente aziridinoidrazone, il quale, mediante riscaldamento a riflusso in toluene, conduce alla formazione del sistema imidazolico. Nella comunicazione saranno espone in dettaglio la formazione dell'azavinil azometinilide e la successiva elettrociclizzazione.

I risultati ottenuti ci hanno spinto a studiare in dettaglio le potenzialità di questa reazione, in particolare esplorando accessi più agevoli all'azometinilide intermedia. I risultati ottenuti hanno messo in luce come sia possibile ottenere in elevata resa gli stessi anelli imidazolici a partire da azadieni, amminoacidi e aldeidi, attraverso la formazione dell'ilide intermedia da ioni imminio.



Infine, verranno illustrati dati più recenti che mettono in luce la più ampia applicabilità del metodo proposto, evidenziando come anche semplici ammine primarie possano essere impiegate in sostituzione degli amminoesteri, in reazioni multicomponente promosse da microonde, che rendono il metodo economico, flessibile ed efficiente per la sintesi di una varietà di imidazoli funzionalizzati.

#### Bibliografia

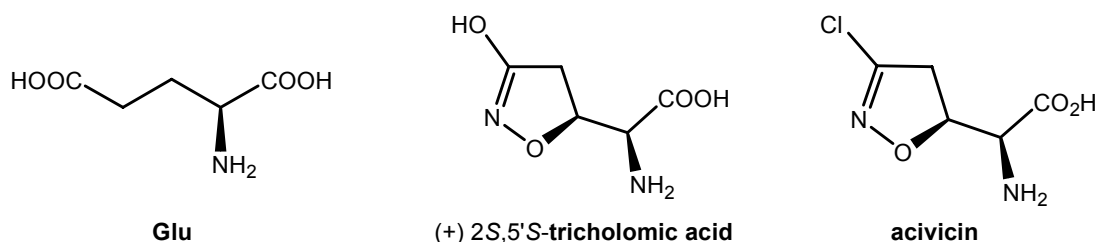
- (1) Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223.
- (2) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- (3) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2006**, *105*, 2765-2809.
- (4) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2873-2888.
- (5) Attanasi O.A.; Davoli P.; Favi G.; Filippone P.; Forni A.; Moscatelli G.; Prati F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3461-3464.

## Synthetic approach to and biological relevance of differently 3-substituted $\Delta^2$ -isoxazolines and isoxazoles

*Andrea Pinto, Lucia Tamborini, Paola Conti, Carlo De Micheli*

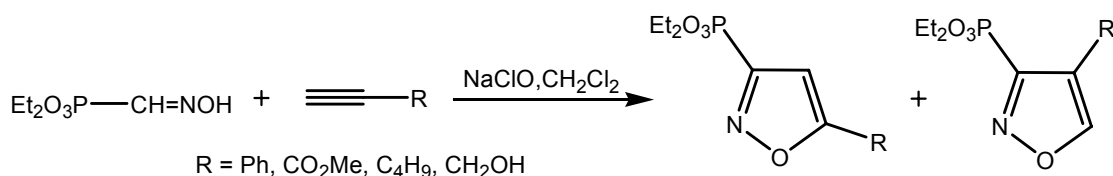
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche "Pietro Pratesi", Università degli Studi di Milano, Via Mangiagalli 25 - 20133 MILANO Italia - [andrea.pinto@unimi.it](mailto:andrea.pinto@unimi.it)

The isoxazole and  $\Delta^2$ -isoxazoline skeletons are relevant synthetic targets in medicinal chemistry, since such heterocyclic moieties represent the core structure of numerous compounds provided with different biological activities. Hence, the 1,3-dipolar cycloaddition is a powerful tool to create differently functionalised isoxazole and 2-isoxazoline derivatives. In connection with our interest in the glutamatergic field, we have recently reported a method for the synthesis of tricholomic acid,<sup>1</sup> a natural analogue of glutamic acid (Glu) identified in different species of poisonous mushrooms, using an approach based on the 1,3-dipolar cycloaddition of bromonitrile oxide to (*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4-vinylloxazolidine. Along with this strategy we were able to reexamine the pharmacological profile of the four enantiopure isomers of tricholomic acid at the different Glu receptor subtypes.

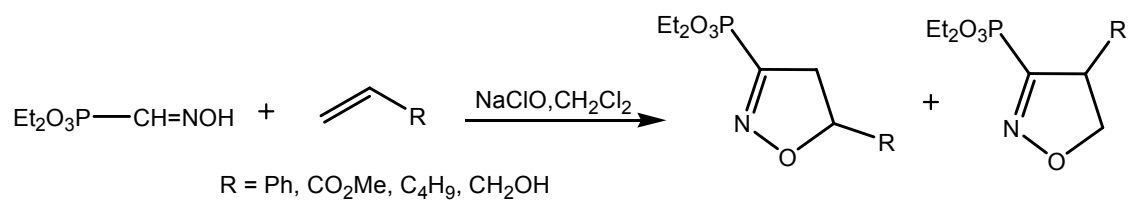


A similar synthetic sequence allowed us to efficiently prepare acivicin,<sup>2</sup> a natural antibiotic provided with antitumor and antiparasitic activity. We accomplished the exchange of bromide with chloride at the 3 position of the  $\Delta^2$ -isoxazoline nucleus just by treating the appropriate intermediate  $\Delta^2$ -isoxazoline with a THF solution of hydrochloric acid.

Finally, we developed a convenient access to 5-substituted-3-phosphonoisoxazolines,<sup>3</sup> a rather difficult synthetic target, but extremely appealing for the design of new NMDA-type glutamate receptor antagonists provided with potential neuroprotective activity. In fact, it is well documented that the replacement of the distal carboxylate group of NMDA antagonists by the bioisosteric phosphonate moiety significantly increases the potency of this class of compounds.







#### Bibliografia

- (1) Pinto, A. et al. "Synthesis and pharmacological characterization at glutamate receptors of the four enantiopure isomers of tricholomic acid" *J. Med. Chem.* **2008**, *51*; 2311-2315.
- (2) Pinto, A. et al. "A novel simplified synthesis of acivicin" *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 508-511.
- (3) Conti, P. et al. "A regioselective route to 5-substituted isoxazole- and isoxazoline-3-phosphonates" *Synthesis* **2009**, *4*, 591-596.

## Ciclizzazioni di allilammidi di $\alpha$ -amminoacidi catalizzate da complessi di Pd(II) per la sintesi di derivati pirazinonici

Egle M. Beccalli,<sup>[a]</sup> Gianluigi Broggini,<sup>[b]</sup> Maisaa Khansaa,<sup>[b]</sup> Micol Rigamonti<sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup>DISMAB, Sezione di Chimica Organica "A. Marchesini", Università di Milano, Via Venezian 21, 20133, Milano, Italy.

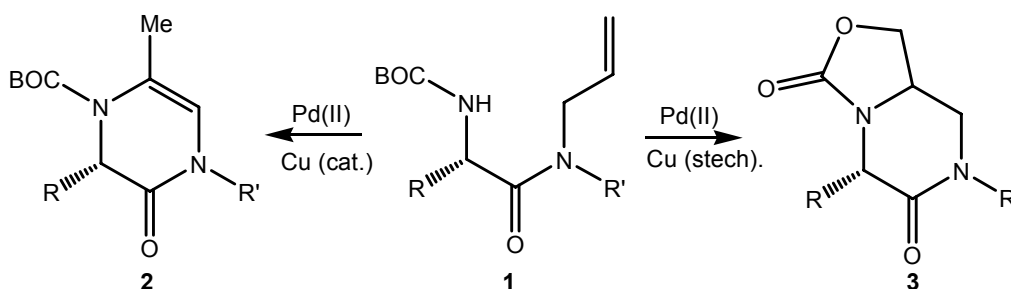
<sup>[b]</sup>Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali, Università degli Studi dell'Insubria, via Valleggio 11, 22100 Como, Italy.

Le reazioni promosse da palladio hanno acquisito un ruolo sempre più importante nella sintesi organica per la loro elevata chemo- e stereoselettività. Seppur storicamente i processi più studiati prevedano l'impiego del palladio nello stato di ossidazione (0), nella letteratura degli ultimi due decenni trovano sempre più spazio reazioni di formazione di legami C-C, C-O e C-N che richiedono complessi o sali di palladio nello stato di ossidazione (II). Questi processi, che spesso comportano la riduzione del metallo allo stato di ossidazione (0), coinvolgono tipicamente substrati inattivati ed un nucleofilo. L'interesse di tali reazioni, già elevato grazie alla loro *atom economy*, cresce ulteriormente qualora sia possibile un impiego catalitico del palladio, realizzabile operando in presenza di un agente ossidante che lo riporti allo stato (II).<sup>1</sup>

In letteratura sono note reazioni di questo tipo che portano ad eterocicli azotati tramite la formazione di legami C-N a partire da molecole acicliche contenenti un nucleofilo azotato ed un legame olefinico non attivato.<sup>2</sup>

Oggetto di questa comunicazione è lo studio della ciclizzazione delle allilammidi **1**, che ha portato ad una procedura per la sintesi di prodotti enantiopuri a struttura diidropirazinonica e piperazinonica, condensati questi ultimi con un anello ossazolidinonico. La scelta di tali substrati è stata dettata dalla ragionevole ipotesi che la formazione del legame C-N avrebbe coinvolto l'atomo di carbonio in  $\beta$  del pendaglio allilico, dando luogo ad un anello esatomico. Inoltre sono preparabili da prodotti a basso costo e facilmente disponibili quali gli  $\alpha$ -amminoacidi.

Le condizioni migliori emerse dalle prove di ottimizzazione prevedono l'impiego di PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> come catalizzatore in combinazione con sali di rame(II) in DMF. L'utilizzo di CuCl<sub>2</sub> in quantità co-catalitica e in presenza di ossigeno ha fornito i diidropirazinoni **2**; alternativamente, operando con una quantità stechiometrica di CuCl<sub>2</sub>, si ottengono i composti biciclici **3**.



*Bibliografia*

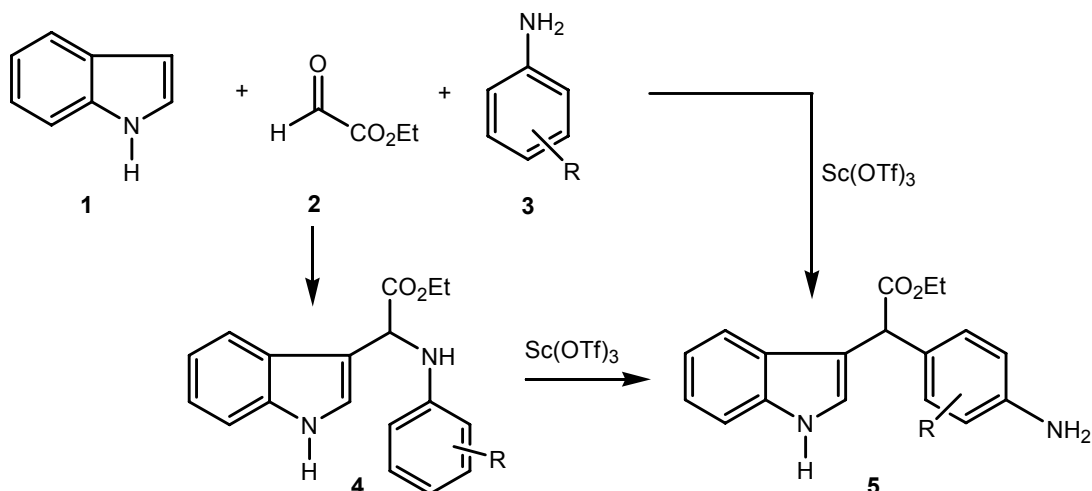
- (1) Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.
- (2) (a) Christie, S. D. R.; Warrington, A. D.; Lunniss, C. J. *Synlett*, **2009**, 148. (b) Muñiz, K.; H. Hövelmann, C. H.; Campos-Gomez, E.; Barluenga, J.; Gonzalez, J. M.; Streuff, J.; Nieger, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 776. (c) Szolcsányi, P.; Gracza, T. Spanik, I.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1357. (d) Yip, K. T.; Yang, M.; Law, K. L.; Zhu, N. Y.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3130. (e) Rogers, M. M.; Wendlandt, J. E.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2257.

## Reazioni multicomponenti di indolo, gliossilato etilico e anilina. La catalisi con Scandio triflato: dalla Friedel-Crafts alla aza-Diels-Alder

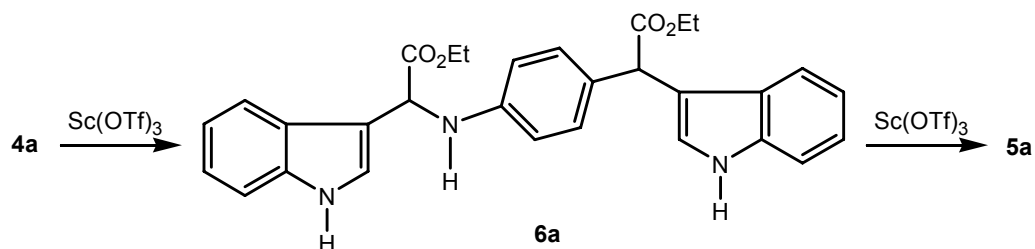
Giovanni Desimoni,<sup>[a]</sup> Giuseppe Faita,<sup>[a]</sup> Mariella Mella,<sup>[a]</sup> Marco Toscanini,<sup>[a]</sup> e Massimo Boiocchi.<sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup>Dipartimento di Chimica Organica, <sup>[b]</sup>Centro Grandi Strumenti, Università di Pavia.

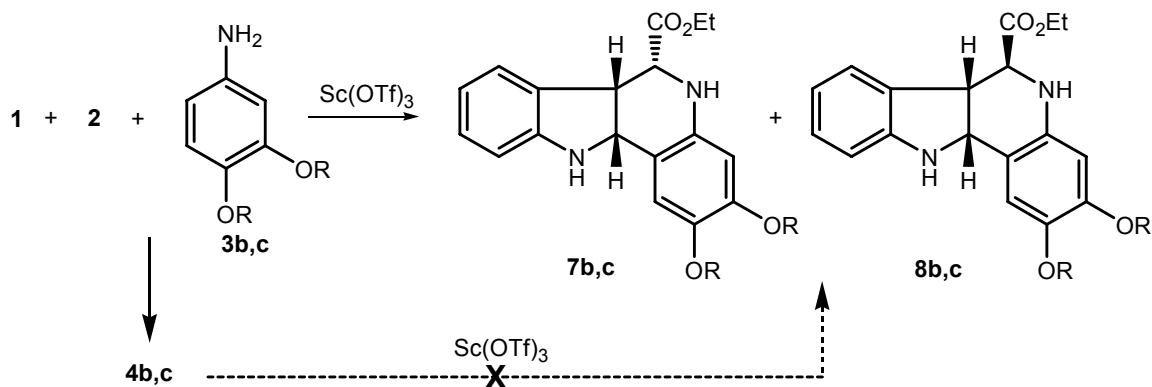
La reazione multi-componenti (MCR) tra indolo (**1**), gliossilato etilico (**2**) e anilina (**3**), descritta da Passerini più di 80 anni fa,<sup>[1]</sup> porta agli esteri etilici dei 2-(1*H*-indol-3-il)-2-(arilamino) acetati (**4**). Quando la stessa reazione viene condotta in presenza di quantità catalitiche di triflato di Scandio, si ottengono gli esteri etilici dei 2-(4-amminoaril)-2-(1*H*-indol-3-il)acetati (**5**), in cui la posizione dei sostituenti (e del gruppo amminico) dipende dalla struttura dell'anilina.<sup>[2]</sup>



I prodotti di questo formale riarrangiamento catalizzato da Sc(III), in cui la migrazione del frammento arilamminico porta all'alchilazione dell'anello aromatico nella posizione contemporaneamente meno ingombrata ed a maggiore carattere nucleofilo, avviene anche partendo dai prodotti **4**. Nel caso dell'addotto **4a**, derivato dall'anilina, si può isolare l'intermedio **6a**, in cui il rapporto [**1:2:3**] è [2:2:1], che può essere convertito con Sc(III) a **5a**, e consente di proporre per il meccanismo della MCR tra **1**, **2** e **3** una iniziale alchilazione di Friedel-Crafts seguita da successive reazioni di eliminazione, addizione ed eliminazione.



La maggior parte dei sostituenti sull'anilina influenzano solo la posizione dei sostituenti sull'anello arilico di **5**. Fanno eccezione la 3,4-dimetossi- e la 3,4-metilendiossi-anilina (**3b,c**) che, se in assenza di catalizzatore portano a prodotti analoghi a **4**, in presenza di triflato di Scandio portano alla formazione, attraverso un meccanismo di cicloaddizione di aza-Diels-Alder (a-DA), degli addotti (**7a,b**) ed (**8a,b**), del primo dei quali è stata determinata la struttura cristallografica.<sup>[3]</sup>



Gli addotti di a-DA non derivano da un riarrangiamento di **4b,c** catalizzato da Sc(III), ma da una cicloaddizione che coinvolge l'indolo come dienofilo e la base di Schiff ottenuta da **2** e **3b,c** come azadiene.

La catalisi da parte del metallo, la presenza di gruppi metossilici in posizione 3,4 e la coplanarità tra l'anello aromatico ed il gruppo C=N costituiscono i fattori determinanti per indurre tale reattività.

#### Bibliografia

- (1) Passerini, M.; Bonciani, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1933**, *63*, 138-144.
- (2) Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 6232-6238.
- (3) Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2627-2634.

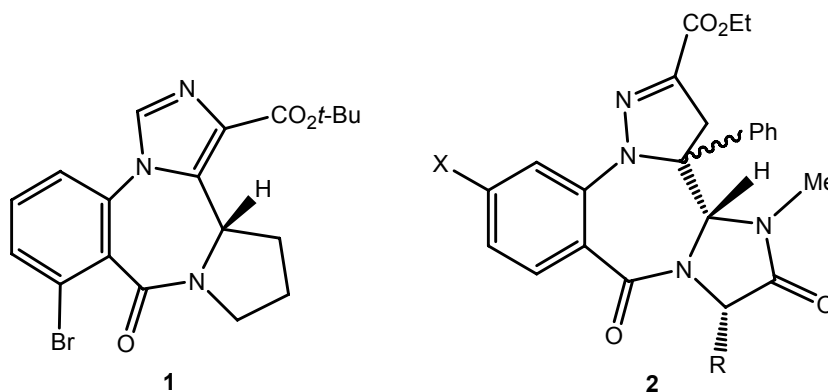
## Sintesi di benzodiazepine tetracicliche tramite amminazioni catalizzate da palladio/cicloaddizioni 1,3-dipolari

*Elena Borsini, Gianluigi Brogini, Maisaa Khansaa*

Dipartimento di Scienze Chimiche e Ambientali, Università dell'Insubria, via Valleggio 11, 22100 Como.

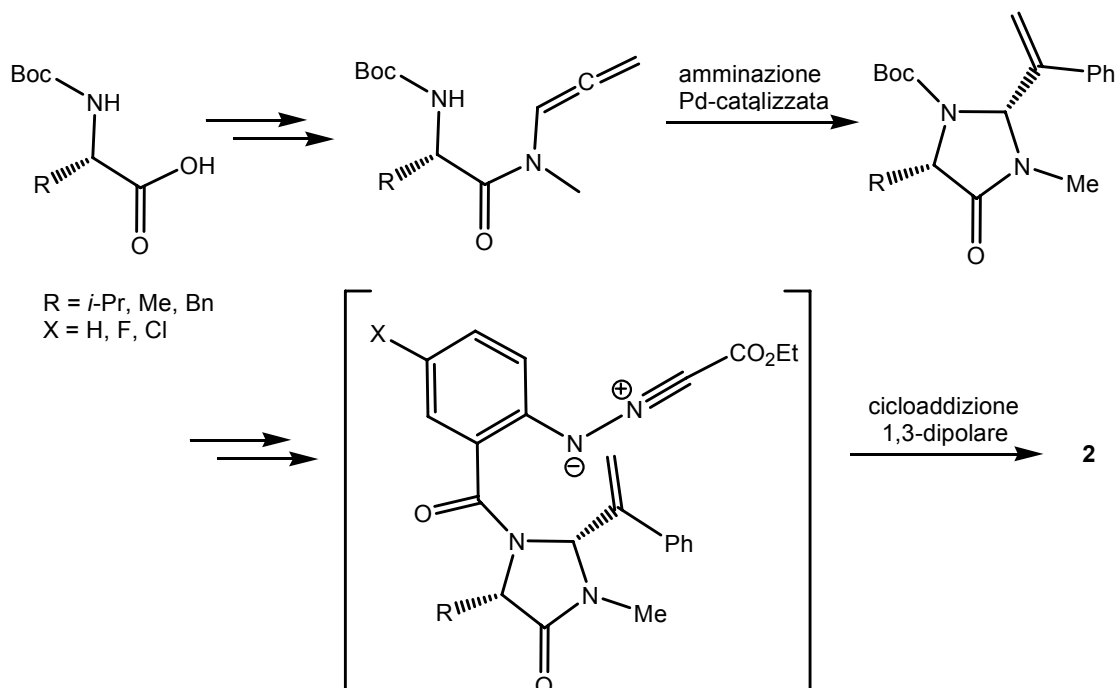
Il nucleo 1,4-benzodiazepinico, eventualmente condensato con un anello carbociclico o eterociclico, occupa una posizione di rilievo in campo farmaceutico in quanto è presente in numerosi farmaci, per lo più attivi sul sistema nervoso centrale.<sup>1</sup> In particolare, l'attività terapeutica di composti 1,4-benzodiazepin-5-onici a struttura tricyclica è molto diversificata in quanto possono agire come antagonisti della vasopressina, antidepressivi, antibiotici, antistaminici. Recentemente sono in fase di sperimentazione anche derivati tetracyclici ad anelli condensati, come ad esempio il bretazenil (**1**) che è risultato attivo verso malattie neurodegenerative.<sup>2</sup>

Prendendo spunto da questa struttura, è stata messa a punto la sintesi degli 1,4-benzodiazepinoni tetracyclici **2**, contenenti due anelli pentatomici di natura imidazolica e pirazolica.



Per prima cosa è stato costruito l'anello imidazolico a partire da allenilammidi di  $\alpha$ -amminoacidi naturali tramite un processo domino catalizzato da Pd(0), costituito da un primo step di carbopalladazione della funzione 1,2-dienica seguita da una amminazione con ciclizzazione 5-eso-allilica (Schema). Questa procedura si è dimostrata una via efficace per l'accesso a 2-vinylimidazolidinoni enantiopuri aventi la posizione 1 ed il doppio legame etilenico suscettibili di ulteriore funzionalizzazione, rendendoli potenziali sintoni per la sintesi di molecole più complesse di interesse biologico.<sup>3</sup>

La costruzione degli anelli benzodiazepinico e diidropirazolico avviene simultaneamente attraverso una reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare di una nitrilimmina, opportunamente inserita in una catena collegata alla posizione 1 dell'anello imidazolidinonico, sul doppio legame C-C del residuo vinilico.



La cicloaddizione ha un decorso totalmente diastereoselettivo che ha portato alla formazione di un prodotto enantiopuro (HPLC con colonna Chiralcel ODH), la cui configurazione assoluta è in fase di studio.

#### Bibliografia

- (1) (a) Landquist, J. K. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1984**; Vol. 1, Ch. 1/06; (b) Sharp, J. T. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1984**; Vol. 7, Ch. 5/18.
- (2) Katsifis, A. G.; McPhee, M. E.; Mattner, F.; Ridley, D. D. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 1061.
- (3) Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Clerici, F.; Galli, S.; Kammerer, C.; Rigamonti, M.; Sottocornola, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1563.

## Condensazione catalitica fra nitrocomposti primari e dipolarofili con metilene attivato. Sintesi di derivati isossazolici e di furossani

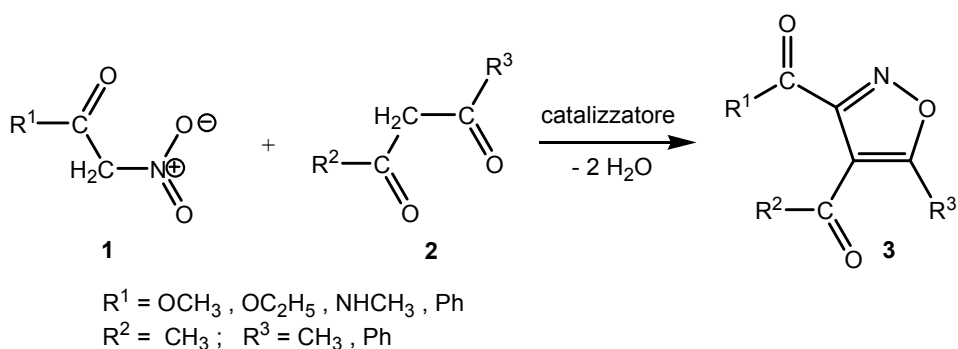
Luca Cecchi,<sup>[a]</sup> Francesco De Sarlo,<sup>[a]</sup> Luca Guideri,<sup>[b]</sup> Fabrizio Machetti,<sup>[c]</sup>  
Fabio Ponticelli,<sup>[b]</sup> Elena Trogu<sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup>Dipartimento Chimica Organica "Ugo Schiff", Università di Firenze - [fdesarlo@unifi.it](mailto:fdesarlo@unifi.it)

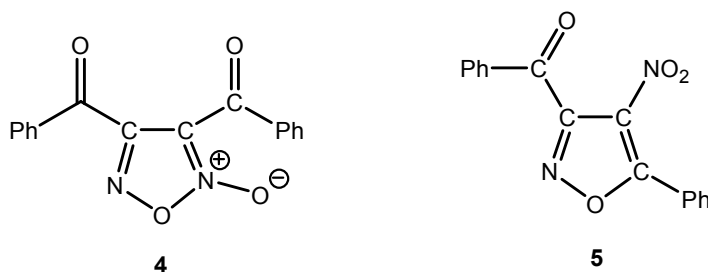
<sup>[b]</sup>Dipartimento di Chimica, Università di Siena.

<sup>[c]</sup>CNR, ICCOM, Firenze.

La condensazione catalitica<sup>1</sup> fra nitrocomposti primari e composti con metilene attivo (**2**) avviene solo con i nitrocomposti "attivati" (**1**) e conduce direttamente a isossazoli polifunzionalizzati (**3**). La reazione è catalizzata da ammine terziarie (p.es. DABCO) ed avviene più velocemente per aggiunta di sali di Cu<sup>II</sup>. I nitroalcani non reagiscono, neanche in presenza di sali di Cu<sup>II</sup>.



Poiché i nitrocomposti "attivati" sono a loro volta composti enolizzabili, abbiamo considerato il loro comportamento rispetto al sistema catalitico (base, con eventuale aggiunta di sale di Cu<sup>II</sup>). Si formano in questo modo i furossani corrispondenti: nel caso del benzoinitrometano, accanto al dibenzoilfurossano (**4**) si ottiene anche l'isomero 3-benzoil-4-nitro-5-fenilisossazolo (**5**). Verrà discusso il possibile meccanismo di questi processi.



### Bibliografia

(1) Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7903-7912