



FABIO PARMEGGIANI

MANCHESTER INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY (MIB) AND SCHOOL OF CHEMISTRY

THE UNIVERSITY OF MANCHESTER (UK)

DIPARTIMENTO DI CHIMICA, MATERIALI E INGEGNERIA CHIMICA "G. NATTA"

POLITECNICO DI MILANO (I)

FABIO.PARMEGGIANI@MANCHESTER.AC.UK; FABIO.PARMEGGIANI@POLIMI.IT

LA SINERGIA TRA BIOCATALISI E SINTESI ORGANICA: NUOVI STRUMENTI PER IL CHIMICO SINTETICO

La biocatalisi, ovvero l'impiego di catalizzatori di origine biologica per svolgere reazioni chimiche utili e ben definite, sta trovando sempre maggiore diffusione nella sintesi organica dal laboratorio all'industria, mettendo a disposizione del chimico un arsenale sempre più vasto di trasformazioni e metodi.

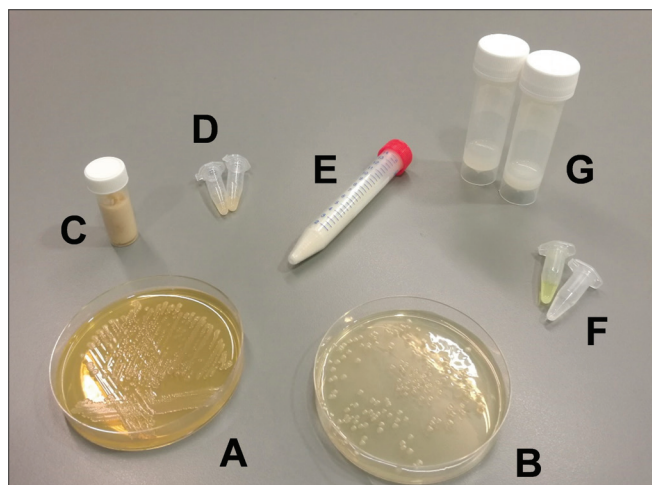


Fig. 1 - Esempi di catalizzatori biologici impiegati comunemente in biocatalisi: cellule intere da coltura singola (A), libreria di mutanti in *Escherichia coli* (B), cellule intere raccolte per centrifugazione (C), lisato grezzo (D), lisato grezzo liofilizzato (E), enzima purificato in soluzione (F), enzima purificato precipitato in solfato di ammonio (G)

La biocatalisi è definita come l'utilizzo di catalizzatori biologici per svolgere reazioni chimiche ben definite, su substrati spesso non naturali, con l'obiettivo di generare prodotti di maggior valore. Il termine "catalizzatori biologici" è assai generico in questo contesto: si può trattare di cellule intere di microrganismi come batteri, lieviti o funghi (sia wild-type,

ovvero come si trovano in natura, sia ingegnerizzati), oppure di enzimi isolati (puri o parzialmente purificati), oppure ancora di lisati grezzi (ottenuti semplicemente per rottura delle cellule e rimozione delle componenti insolubili). Alcuni esempi di queste categorie sono riportati in Fig. 1. Inoltre, tutti questi preparati si possono impiegare anche in forma immobilizzata, per facilitarne la rimozione e il riutilizzo ove possibile. Quale forma convenga utilizzare per una determinata applicazione dipende dalle caratteristiche della reazione da svolgere, dalla presenza di attività indesiderate nelle cellule e soprattutto dal valore del prodotto che si vuole sintetizzare, poiché il costo di produzione può variare di alcuni ordini di grandezza.

Indipendentemente dalla natura del preparato, l'attività dei biocatalizzatori è legata alla presenza di uno o più enzimi, proteine evolute dalla natura per svolgere in maniera estremamente efficiente e selettiva una reazione biologicamente utile. Questo non significa che ciascun enzima sia in grado di svolgere una sola reazione su un solo substrato, anzi, uno dei punti di forza della biocatalisi è proprio la promiscuità di molti enzimi, ovvero la capacità di accettare e convertire substrati analoghi, pur essendo molecole non naturali per le quali l'enzima non è stato biologicamente evoluto. L'eccessiva specificità è soltanto uno dei classici

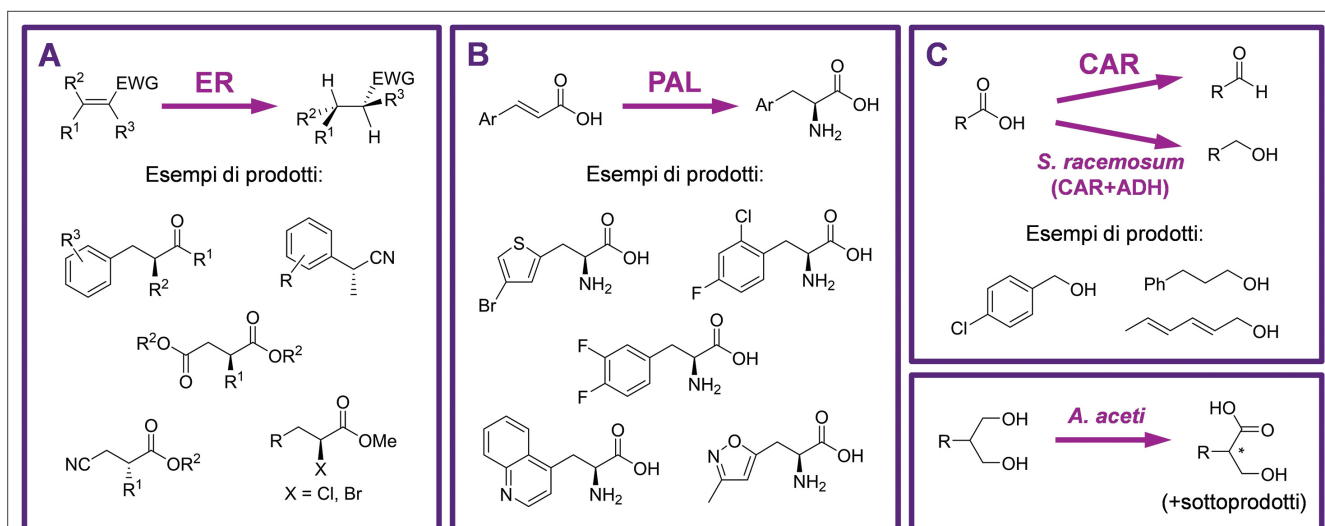


Fig. 2 - Reazioni biocatalitiche che possono sostituire o integrare alcune trasformazioni classiche della sintesi organica

luoghi comuni che a volte fanno desistere i chimici organici dall'uso di biocatalizzatori. Altri esempi sono il fatto che gli enzimi siano troppo sensibili, troppo costosi, limitati alle condizioni di reazione biologiche, e così via. In realtà, molte di queste affermazioni non sono né vere né false, dipende dall'enzima e dalla reazione che si considerano. Di conseguenza, sentendo o leggendo questi tipi di obiezioni, è fondamentale considerare in modo critico se siano effettivamente vere nel caso in esame. Molto spesso si osserverà che a far pendere l'ago della bilancia verso un processo biocatalitico oppure verso uno chemocatalitico è un delicato bilancio di svariati fattori tecnici, economici e ambientali.

In occasione del conferimento della medaglia Ciamician 2018 della Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana, sono stato invitato a presentare questo breve contributo, che mira a illustrare la sinergia dei metodi biocatalitici con la sintesi organica classica, usando come esempi alcuni dei progetti sui quali ho avuto l'opportunità di lavorare negli ultimi anni. Invito che ho raccolto assai volentieri, nello spirito sia di divulgare alcuni aspetti salienti della biocatalisi sia di effettuare un'analisi critica dei punti di forza e debolezza di questa disciplina come complemento alla sintesi organica. In particolare, vi sono quattro aree di ricerca in cui la biocatalisi può davvero apportare un contributo insostituibile alla sintesi organica, non necessariamente migliore, ma sinergico.

Step biocatalitici alternativi

Nella pianificazione di nuove strategie sintetiche o retrosintetiche, la biocatalisi mette a disposizione del chimico un vasto arsenale di trasformazioni che possono essere viste come un'alternativa (spesso più efficiente dal punto di vista catalitico o più sostenibile dal punto di vista ambientale) ai corrispondenti passaggi chimici classici.

Un esempio emblematico è la riduzione stereoselettiva di doppi legami C=C, generalmente condotta con idrogeno ad alta pressione e catalizzatori a base di metalli costosi e ligandi chirali proprietari. Gli enzimi della famiglia delle ene-riduttasi (ER) svolgono la medesima trasformazione (Fig. 2A), in maniera spesso altamente enantioselettiva, su un ampio spettro di doppi legami attivati da gruppi elettron-attrattori [1]. La riduzione avviene in ambiente acquoso, a temperatura ambiente, impiegando un equivalente di un cofattore nicotinammidico (NAD(P)H) come donatore di idruro e un equivalente di protoni dal solvente. Alcuni esempi che illustrano la versatilità catalitica delle ER sono le riduzioni di chetoni α,β -insaturi [2], arilacrilonitrili [3], α -alcoesteri [4], diesteri [5] e cianoesteri [6], con alte rese e selettività.

In più rari casi, invece, la reazione biocatalitica considerata non è un'alternativa ad uno step chimico ben noto, ma piuttosto un modo per svolgere una reazione atipica che altrimenti sarebbe estremamente difficile o inefficiente (per non dire impossibile) con i metodi

della sintesi organica classica. Un ottimo esempio è la reazione catalizzata dalle fenilalanina ammoniacali (PAL), le quali in natura svolgono la deaminazione dell'amminoacido L-fenilalanina generando ammoniaca e acido cinnamico [7]. Questa reazione non è affatto utile ai chimici organici, dato che distrugge un composto enantiopuro e genera prodotti di scarso valore, ma è stata dimostrata essere reversibile: in presenza di alte concentrazioni di ioni ammonio si riesce a spostare l'equilibrio nella direzione opposta e sintetizzare fenilalanine otticamente pure da substrati economici e disponibili (Fig. 2B), con perfetta economia atomica e senza bisogno di cofattori redox. Alcuni esempi sono la sintesi di fenilalanine alogenate che sono usate come intermedi farmaceutici [8] e di una serie di arilalanine con diversi anelli eterociclici e vari sostituenti [9]. Per dimostrare anche la scalabilità e l'applicabilità di questo tipo di reazioni, in collaborazione con Johnson Matthey abbiamo condotto uno studio preliminare di intensificazione [10], arrivando a condizioni ottimizzate con una produttività complessiva di circa $230 \text{ g L}^{-1} \text{ d}^{-1}$ e senza necessità di purificazione del prodotto, aspetti molto vantaggiosi per la sintesi industriale.

Un'altra reazione di riduzione che riveste grande importanza nella sintesi organica è la riduzione di acidi carbossilici, che richiede spesso condizioni spinte, soprattutto se si intende fermarsi ad aldeide. Gli enzimi che svolgono questa funzione in natura si chiamano acido carbossilico riduttasi (CAR) e sono strutturalmente più complessi dei precedenti (Fig. 2C) [11]. L'applicazione delle CAR in sintesi è complicata dal fatto che occorre rigenerare due cofattori (ATP e NADPH), con conseguente necessità di più enzimi e aumento dei costi. L'alternativa è cercare mezzi a cellula intera: per esempio, in collaborazione con l'Università degli Studi di Torino, abbiamo identificato un ceppo di zigomiceti (*Syncephalastrum racemosum*) con elevata attività di CAR [12]. Trattandosi di un sistema a cellula intera, accanto alla CAR sono presenti anche svariate alcol deidrogenasi (ADH), onnipresenti nei sistemi viventi, le quali riducono ulteriormente l'aldeide ad alcol, reazione comunque sinteticamente utile. In un'applicazione un po' più "avanguardistica", invece, è stato possibile sfruttare le CAR per la formazione di ammidi in ambiente acquoso sopprimendone l'attività di riduzione [13]. In presenza di un'ammina, l'acido viene

convertito nell'ammide corrispondente, altra reazione eccezionalmente importante nella chimica farmaceutica. Questo esempio sottolinea il fatto che in opportune condizioni si possono usare i medesimi enzimi per compiere anche reazioni chimiche molto diverse. Un ultimo esempio di processo biocatalitico difficile da realizzare chimicamente è un'altra reazione a cellula intera, sviluppata in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano. Questa è una desimmetrizzazione ossidativa di 1,3-dioli simmetrici (Fig. 2D) catalizzata dal batterio *Acetobacter aceti*, utilizzato industrialmente per la produzione dell'aceto. Il diolo viene ossidato selettivamente all'idrossiacido corrispondente con rese ed eccessi enantiomerici discreti [14]. Trattandosi di una reazione a cellula intera, altre attività sono in competizione, ma si tratta di studi preliminari che dimostrano come la biologia metta a disposizione una moltitudine di strumenti che il chimico possa poi ottimizzare o sviluppare.

Biocatalizzatori ingegnerizzati

Una vastissima gamma di biocatalizzatori, inclusi quelli sopra menzionati, è commercialmente disponibile o può essere prodotta tramite semplici processi fermentativi. Uno dei principali vantaggi della catalisi biologica è il fatto che le proprietà del catalizzatore possono essere facilmente alterate tramite semplici tecniche di ingegneria genetica, introducendo mutazioni a livello di DNA, che si riflettono direttamente sulla sequenza e sulla struttura della proteina prodotta.

La tipica applicazione industriale è la conversione di reagenti dal costo moderato in prodotti dal valore maggiore, possibilmente senza rimetterci l'intero guadagno nel costo del catalizzatore o degli altri componenti impiegati. Perciò, numerosi parametri del catalizzatore devono essere tenuti in conto per assicurare la validità economica del processo. I più importanti sono l'attività specifica, la selettività (enantio-, regio-, chemo-), la specificità in caso di reazioni concorrenti e la stabilità (al pH, alla temperatura, al solvente di reazione, e così via). Se uno screening preliminare mostra che nessuno degli enzimi disponibili possiede tutte le caratteristiche richieste, si possono adottare svariati approcci per arrivare a biocatalizzatori più adatti (Fig. 3): l'identificazione di nuovi enzimi dalle ceppoteche o dai database ("enzyme discovery"), la

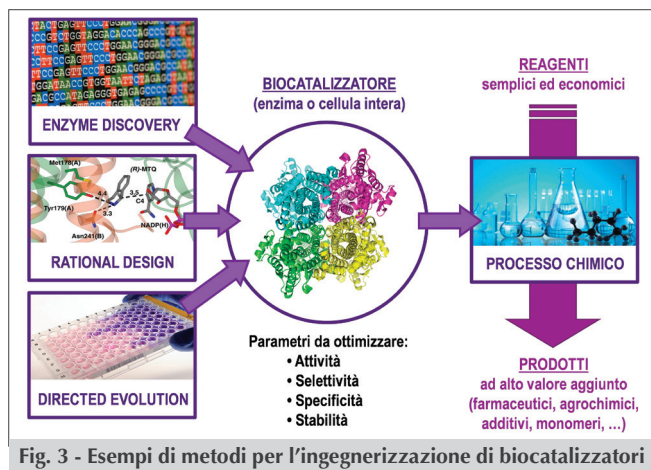


Fig. 3 - Esempi di metodi per l'ingegnerizzazione di biocatalizzatori

mutagenesi mirata, spesso guidata da studi strutturali o meccanicistici ("rational design"), oppure un metodo basato su mutazioni casuali che non richiede la conoscenza preliminare della struttura della proteina, ma necessita di tecniche di screening molto efficienti ("directed evolution").

La enzyme discovery sta acquistando sempre maggiore importanza, sia per la drastica diminuzione dei costi di sintesi e clonaggio del DNA, sia per la crescita esponenziale del numero di ceppi catalogati e disponibili, e del volume di sequenze genomiche e metagenomiche depositate in banche dati pubbliche e gratuite. In un primo esempio, abbiamo analizzato le attività di ER di una selezione di ceppi di funghi filamentosi tratti dalla Mycotheca Universitatis Taurinensis, una ceppoteca tra le più ricche al mondo (estratti per esempio dall'aria, dalle alghe marine, da affreschi e da libri antichi), identificando 28 specie con attività di ER a cellula intera [15]. Un esempio complementare, basato sulla disponibilità di sequenze genetiche nei database, riguarda l'identificazione di nuove PAL. Abbiamo selezionato potenziali enzimi con identità assoluta dei residui localizzati attorno al sito attivo nelle PAL conosciute, ma che avessero la maggior diversità possibile delle aree periferiche, individuando cinque nuove PALs con stabilità e selettività differenti [16]. La diversa specificità di substrato, nonostante il sito attivo sia quasi identico, rappresenta bene il valore della enzyme discovery.

Per quanto riguarda il rational design, una di queste nuove PAL, attiva su alcuni derivati di acidi cinnamici con sostituenti elettron-donatori, è stata ottimizzata concentrandosi su questa classe di composti, general-

mente male accettati dalle PAL note. Tramite mutazioni mirate è stato possibile incrementare notevolmente l'attività dell'enzima per la sintesi di fenilalanine elettronicamente ricche [17]. Un secondo esempio di ingegnerizzazione razionale è basato su un'altra classe di enzimi molto simile alle PAL che catalizzano l'isomerizzazione dell'L- α -fenilalanina ad (S)- β -fenilalanina, passando attraverso l'acido cinnamico come intermedio. Tramite opportune singole mutazioni dei residui nel sito attivo, scelte in base a considerazioni sulla struttura e sul meccanismo, è stato possibile ottenere varianti con selettività aumentata verso l'uno o l'altro regioisomero, su un ampio range di substrati [18].

Il concetto invece di directed evolution è assai più generale, permettendo di ripercorrere in laboratorio gli stessi passi compiuti dall'evoluzione in natura senza bisogno di una conoscenza dettagliata della struttura o del meccanismo di un enzima (il premio Nobel per la chimica di quest'anno è stato assegnato in parte per le applicazioni di questa strategia). Si parte dalla sequenza di un gene che codifica un enzima da migliorare e si introducono volontariamente mutazioni casuali, generando una libreria di colonie, ognuna delle quali produce una variante diversa della proteina. Con uno screening molto selettivo si possono eliminare le varianti negative ed individuare le migliori, dalle quali si può recuperare l'informazione genetica corrispondente e ripetere il ciclo fin quando le proprietà dell'enzima hanno raggiunto il livello desiderato [19]. La limitazione principale di questo metodo è la necessità di disporre di un metodo di screening efficiente e rapido (come la microfluidica [20] o la spettrometria di massa [21]) dal momento che lo spazio delle sequenze da esplorare è smisuratamente vasto.

Un paio di casi dalla letteratura che sono particolarmente degni di nota sono la collaborazione tra Merck e Codexis per lo sviluppo di una transaminasi (ATA) utilizzata nella sintesi industriale dell'antidiabetico sitagliptina [22] e la trasformazione di una deidrogenasi specifica per un particolare D-amminoacido in una generica D-amminoacido deidrogenasi (DAADH), che ossida selettivamente l'enantiomero D di un ampio spettro di substrati [23]. Quest'ultima attività come tale non esiste in natura ed è fondamentale in molte applicazioni, una delle quali è descritta nella prossima sezione.

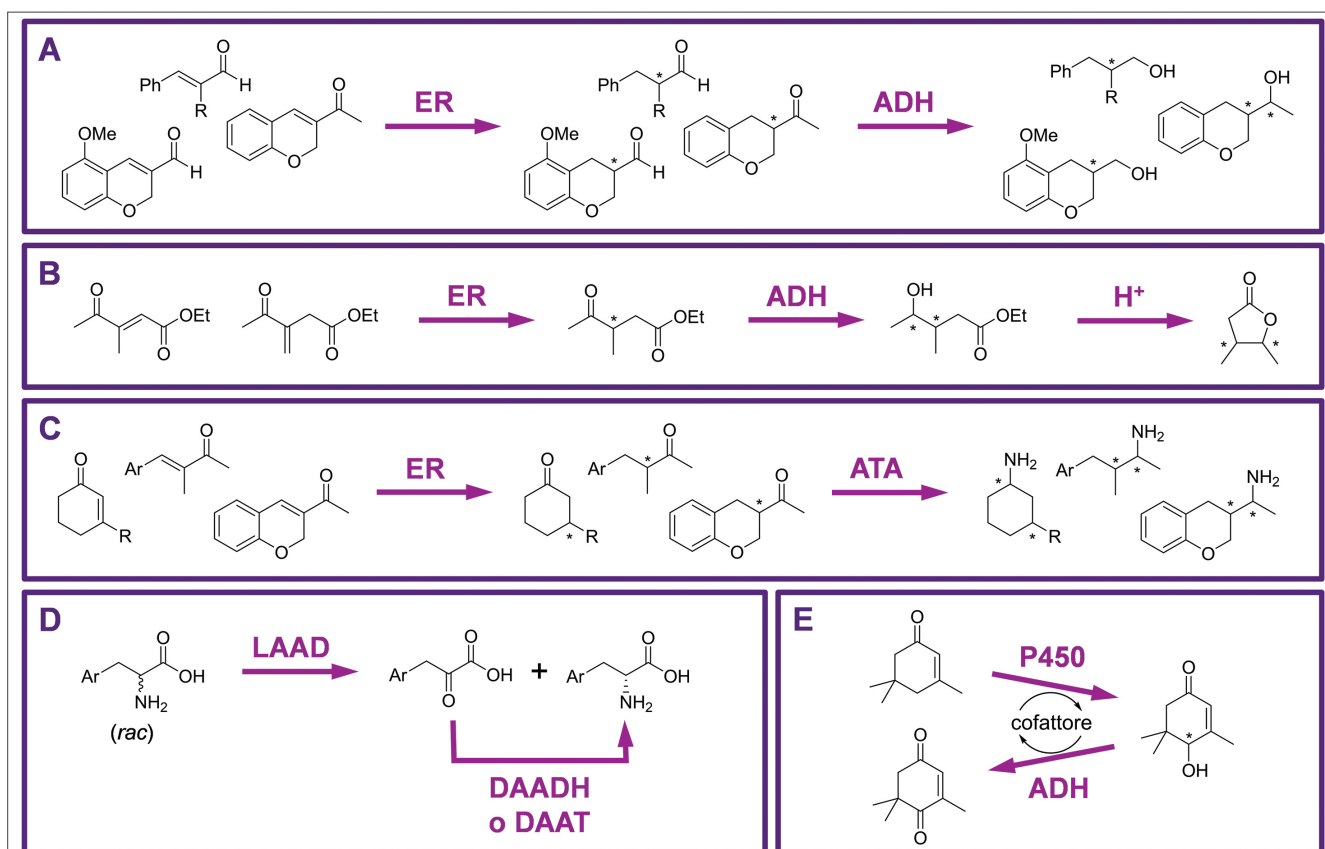


Fig. 4 - Esempi di sistemi multienzimatici a cascata che impiegano due step biocatalitici

Sistemi multienzimatici a cascata

Un aspetto in cui la biocatalisi è particolarmente brillante è la possibilità di combinare più enzimi in sistemi a cascata, dove il prodotto della prima reazione costituisce il substrato per la seconda, e così via. La maggior parte degli enzimi lavorano nel citoplasma (anche se ci sono importanti eccezioni) e sono pertanto intrinsecamente compatibili. Ciò permette la realizzazione di reazioni chimiche anche molto diverse simultaneamente e nello stesso reattore, con multipli vantaggi. Gli esempi sono centinaia, e anche qui mi limito a passarne in rassegna solo alcuni dalla mia esperienza personale.

La combinazione delle ene-riduttasi con le alcol deidrogenasi permette di convertire composti carbonilici α,β -insaturi nei corrispondenti alcoli saturi con uno o più centri stereogenici (Fig. 4A) [24, 25]. La stessa sequenza, applicata a chetoesteri α,β -insaturi, ha permesso di ottenere lattoni per l'industria delle fragranze sfruttando la doppia riduzione accoppiata con una ciclizzazione spontanea in ambiente acido (Fig. 4B). In particolare, partendo da due substrati regioisomerici e

utilizzando soltanto tre enzimi in totale (una sola ER e due ADH), si sono ottenuti tutti e quattro gli stereoisomeri di un butirrolattone disostituito presente nella pianta del tabacco [26]. Duale e simile è la reazione delle ER combinata a quella delle transaminasi (Fig. 4C) [27]. Invece di ridurre il carbonile, lo si converte ad ammina primaria, un'altra funzionalità cruciale nella sintesi farmaceutica.

La DAADH ottenuta per evoluzione (citata nella sezione precedente) è di grande utilità nella stereoinversione o deracemizzazione degli amminoacidi: un L-amminoacido può essere prima deamminato da una L-amminoacido deamminasi (LAAD) a spese dell'ossigeno, e poi nuovamente ri-amminato dalla DAADH generando il corrispondente D-amminoacido in elevata purezza ottica (Fig. 4D) [28]. Lo stesso schema è stato anche realizzato con una D-amminoacido transaminasi (DAAT) che non necessita di cofattori [29]. È intuitivo che se queste conversioni funzionano bene con un L-amminoacido enantiopuro, a maggior ragione funzionano con una miscela racemica, già costituita per metà dall'enantiomero D.

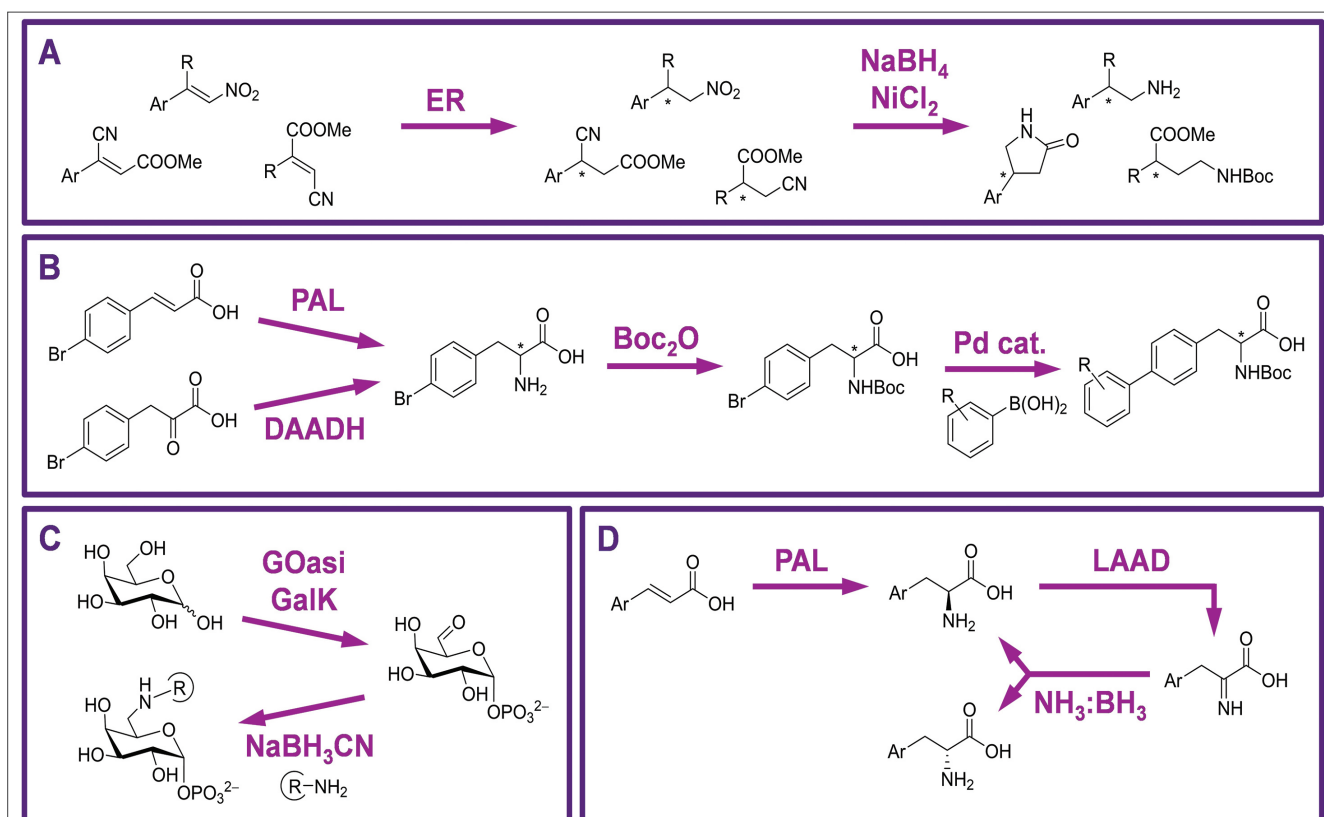


Fig. 5 - Esempi di sistemi chemoenzimatici one-pot

Un ulteriore vantaggio della sintesi multienzimatica risiede nella possibilità di accoppiare due enzimi che agiscono sul substrato, consentendo anche un riciclo interno del cofattore senza ulteriori enzimi per la rigenerazione di quest'ultimo. Un esempio è l'ossidazione dell'isoforone mediata da P450 monoossigenasi, che richiede O_2 e consuma un equivalente di NADPH, seguita dalla deidrogenazione a chetisoforone, che rigenera un equivalente di NADPH (Fig. 4E) [30].

Altri impressionanti esempi di combinazione simultanea di numerosi enzimi diversi si possono individuare nella sintesi biocatalitica di oligosaccaridi o prodotti naturali complessi, che mostrano sia la specificità degli enzimi biosintetici, sia la loro promiscuità nell'accettare substrati chimicamente modificati e diversi dai loro equivalenti metabolici.

Sistemi chemoenzimatici one-pot

Infine, l'area in cui la biocatalisi e la sintesi organica si sposano nella maniera più versatile è la combinazione di step bio- e chemocatalitici nello stesso ambiente di reazione. Anche in questo caso le possibilità sono numerosissime, includendo reazioni in cui tutti i cataliz-

zatori operano insieme, sistemi compartimentalizzati e sistemi telescopici in cui i catalizzatori sono aggiunti in sequenza.

Un esempio basato sulla riduzione mediata da ER è l'ulteriore riduzione di gruppi nitro e nitrili ad ammine, generando una serie di prodotti quali lattami, aminoacidi e ammine protette, mantenendo la stereochimica fissata dalla ER (Fig. 5A). Questa seconda riduzione può essere facilmente effettuata aggiungendo boroidruro e sali di nichel(II) direttamente al mezzo acquoso di reazione quando la biotrasformazione è completa [31, 32].

La sintesi di entrambi gli enantiomeri di una serie di biarilalanine è stata ottenuta con due schemi chemoenzimatici (Fig. 5B) [33]. Impiegando due biocatalizzatori diversi abbiamo ottenuto i due enantiomeri della *p*-bromofenilalanina (PAL per l'enantiomero L e DAADH per l'enantiomero D), i quali sono stati protetti e sottoposti all'accoppiamento di Suzuki in un sistema one-pot, senza isolare l'amminoacido intermedio, generando entrambe le famiglie di biarilalanine enantiopure.

Anche i processi multienzimatici, già estremamente

versatili come visto nella sezione precedente, possono essere ulteriormente estesi con l'introduzione di uno step catalizzato chimicamente. Per esempio, una libreria di derivati del 6-amminogalattosio-1-fosfato (Fig. 5C) è stata sintetizzata combinando una galattosio ossidasi (GOasi) e una galattochinasi (GalK) con un'amminazione riduttiva nel medesimo ambiente di reazione [34]. I due enzimi catalizzano l'ossidazione in 6 e la fosforilazione in 1 generando l'intermedio aldeide-fosfato, il quale può essere convertito direttamente nel prodotto desiderato tramite aggiunta della opportuna ammina e cianoboroidruro alla soluzione acquosa. Non dover isolare intermedi potenzialmente instabili come questi è uno dei principali vantaggi della sintesi one-pot.

Un ultimo esempio è la possibilità di convertire con una cascata chemoenzimatica acidi cinnamici direttamente in D-fenilalanine, impiegando l'amminazione catalizzata da PAL accoppiata con una deracemizzazione tramite ossidazione selettiva con LAAD e riduzione non selettiva con il complesso borano-ammoniacca (Fig. 5D) [35]. Questo schema corrisponde formalmente alla reazione delle PAL, ma genera l'enantiomero opposto del prodotto, particolarmente interessante dal momento che in natura non sono note ammoniacca liasi che producono α -amminoacidi di configurazione D.

Conclusioni

La drastica diminuzione dei costi di sequenziamento e di clonaggio del DNA, combinata con l'affinamento delle tecniche di biologia molecolare e di screening consentono lo studio e la caratterizzazione di nuove classi di enzimi sempre più rapidamente, mettendo a disposizione del chimico organico un arsenale sempre più vasto di trasformazioni e metodi. Con questa limitata rassegna di esempi, spero di aver dato l'idea che la biocatalisi può fornire strumenti sempre nuovi e sempre più efficienti alla sintesi organica, in grado di aprire nuove vie sintetiche altrimenti considerate non realizzabili o non convenienti. Cionondimeno, è altrettanto importante per la comunità della biocatalisi l'assorbimento di nuove idee e nuovi metodi dalla comunità dei chimici organici, per raggiungere l'obiettivo comune di una sintesi industriale più sostenibile, più rapida, più efficace e più economica.

Ringraziamenti

Numerosissime persone hanno contribuito al lavoro qui riassunto e lo spazio non è sufficiente per enumerarle tutte. Ringraziamenti speciali vanno ai gruppi del Politecnico di Milano (Claudio Fuganti, Elisabetta Brenna e Francesco Gatti), dell'Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare del CNR (Sergio Riva e Daniela Monti) e dell'Università di Manchester (Nicholas Turner e Sabine Flitsch), che mi hanno dato l'opportunità di svolgere questi lavori. Ringrazio sentitamente anche tutti i collaboratori, accademici e industriali, e quanti hanno contribuito al concepimento e all'esecuzione del lavoro sperimentale.

Bibliografia

- [1] H.S. Toogood, N.S. Scrutton, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 3532.
- [2] E. Brenna, S.L. Cosi *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 2988.
- [3] E. Brenna, A. Manfredi *et al.*, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 2425.
- [4] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2012, **16**, 262.
- [5] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 2859.
- [6] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2013, **3**, 1136.
- [7] F. Parmeggiani, N.J. Weise *et al.*, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 73.
- [8] F. Parmeggiani, S.T. Ahmed *et al.*, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 7256.
- [9] S.T. Ahmed, F. Parmeggiani *et al.*, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 5468.
- [10] N.J. Weise, S.T. Ahmed *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, **6**, 4086.
- [11] G. Qu, J. Guo *et al.*, *Green Chem.*, 2018, **20**, 777.
- [12] E. Brenna, F. Cannavale *et al.*, *J. Mol. Cat. B: Enzym.*, 2015, **116**, 83.
- [13] A.J. Wood, N.J. Weise *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 14498.
- [14] E. Brenna, F. Cannavale *et al.*, *ChemCatChem*, 2016, **8**, 3796.
- [15] A. Romagnolo, F. Spina *et al.*, *Fungal Biol.*, 2015, **119**, 487.
- [16] N.J. Weise, S.T. Ahmed *et al.*, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 13691.
- [17] S.T. Ahmed, F. Parmeggiani *et al.*, *ACS Catal.*,



- 2018, **8**, 3129.
- [18] N.J. Weise, F. Parmeggiani *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 12977.
- [19] M.S. Packer, D.R. Liu, *Nat. Rev. Genet.*, 2015, **16**, 379.
- [20] J.J. Agresti, E. Antipov *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, 4004.
- [21] C. Yan, F. Parmeggiani *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 1408.
- [22] C.K. Savile, J.M. Janey *et al.*, *Science*, 2010, **329**, 305.
- [23] K. Vedha-Peters, M. Gunawardana *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 10923.
- [24] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *ChemCatChem*, 2012, **4**, 653.
- [25] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 4811.
- [26] E. Brenna, F.G. Gatti *et al.*, *J. Mol. Cat. B: Enzym.*, 2015, **114**, 77.
- [27] D. Monti, M.C. Forchin *et al.*, *ChemCatChem*, 2015, **7**, 3106.
- [28] F. Parmeggiani, S.T. Ahmed *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 3298.
- [29] C.J.W. Walton, F. Parmeggiani *et al.*, *ChemCatChem*, 2018, **10**, 470.
- [30] M. Tavanti, F. Parmeggiani *et al.*, *ChemCatChem*, 2017, **9**, 3338.
- [31] E. Brenna, M. Crotti *et al.*, *ChemCatChem*, 2017, **9**, 2480.
- [32] M. Bertolotti, E. Brenna *et al.*, *ChemCatChem*, 2016, **8**, 577.
- [33] S.T. Ahmed, F. Parmeggiani *et al.*, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 5410.
- [34] K. Huang, F. Parmeggiani *et al.*, *ChemBioChem*, 2018, **19**, 388.
- [35] F. Parmeggiani, S.L. Lovelock *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 4608.

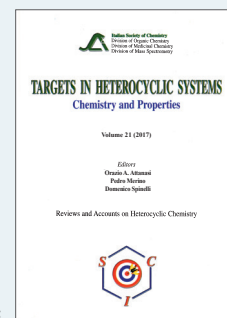
Biocatalysis Hand in Hand With Organic Synthesis: New Tools for the Synthetic Chemist

Biocatalysis, the application of biological catalysts to perform useful and well-defined chemical reactions, is gaining popularity in organic synthesis from lab scale to industrial production, offering to the synthetic chemist an ever-expanding toolbox of novel transformations and methods.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 21

È disponibile il
21° volume della serie
"Targets in Heterocyclic Systems",
a cura di Orazio A. Attanasi,
Pedro Merino e Domenico Spinelli
http://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_21_2017



Sono disponibili anche i volumi 1-20 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open

- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

**Per informazioni e ordini telefonare in sede,
06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a
manuela.mostacci@soc.chim.it**