



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica Organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Per Natale - cioè quando sto scrivendo, pieno di buoni propositi per il futuro - ho deciso di farmi e farvi un regalo: di riunire sotto uno stesso tetto le mie passioni. Nell'ordine: la storia, la strategia nelle sintesi, i prodotti di origine naturale (NP da qui in avanti).

Nicolaou ha recentissimamente pubblicato (K.C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 131) un *excursus* storico-scientifico sulla sintesi totale. La prima parte ripercorre il concetto di atomo, molecola e struttura chimica attraverso "parole ed opere" di Democrito, Paracelso, Cristina di Svezia, Boyle, Lavoisier, Scheele, Dalton, Davy, Berzelius, Gay-Lussac, Dumas, Laurent, Gerhardt, Odling, Wurtz, Hoffmann, Kekulé, Liebig, Williamson, Frankland, Avogadro, Cannizzaro, Mendeleev, Biot, Pasteur, van't Hoff, Le Bel, Pauling, Hueckel, Wilson, Lewis, Langmuir e Mulliken. La storia si dipana meglio che nei testi "leggeri" (per non dire altro...) del Vespa nazionale; e ci si può riaggiornare sulla storia della chimica e dei chimici preminenti.

Nella seconda parte Nicolaou ripercorre la storia della sintesi di NP da parte di chimici. Si parla di Scheele e di alcaloidi; di Sertuerner e di morfina; di Rouelle e di urea; di Kolbe e dell'acido salicilico; di Pelletier e del chinino; di Baeyer e della porpora; di Fisher e del glucosio; di Komppa e della canfora; di Sondheimer e di vari annuleni; di Woodward e della stricnina; di Eschenmoser e della vitamina B12; di Corey e delle prostaglandine; e di altri maestri, da Noyori a Negishi, da Sharpless a Heck, da Suzuki a Grubbs, da Merrifield a Kagan. Questa review si conclude con un'attualissima domanda: *Quo vadis synthesis?* Se non sappiamo dove, sappiamo però che la strada sarà bellissima, e che le tappe lungo il percorso saranno molte ed importanti.

Il gruppo di Nicolaou ha recentemente elencato (K.C. Nicolaou *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 5185) le principali sintesi totali di NP strutturalmente complessi, eseguite allo Scripps Institute. Le sintesi, riportate in ordine cronologico fra 1982 e 2011, sono ben 41; se non vi bastasse l'enorme livello di complessità e la vasta diversità chimica strutture di NP, e reazioni usate per prepararli, Nicolaou cita 97 altre sintesi totali di NP realizzate dal 2000 al 2011...

Il gruppo di Waldmann a Dortmund studia e sintetizza diversità chimica rilevante, ispirata a strutture e a proprietà dei NP. Una recente review del suo gruppo (H. Lachance *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 5989) permette di valutare quanto questo gruppo abbia innovato: definizione di uno "spazio chimico NP", generazione di un "albero genealogico" di *scaffold* di NP, sintesi di librerie a struttura e stereochimica ispirate ad NP.

Qui cito le tre strategie sintetiche usate dal chimico medicinale (lo preferisco a chimico farmaceutico...) e le loro caratteristiche: *target-oriented synthesis*, o **TOS**, in cui si mira ad un obiettivo-molecola complessa e, tramite retrosintesi, se ne definisce la via sintetica da prodotti semplici; *diversity-oriented synthesis*, o **DOS**, dove da intermedi polifunzionali semplici ed adatti a trasformazioni multiple (sequenziali o simultanee) si producono grandi librerie "diverse",

a simulare complessità chimica e stereochimica di NP; e *biology-oriented synthesis*, o **BIOS**, dove la complessità insita nei NP viene frammentata in due o più parti strutturali, mantenendo solo quelle necessarie e ricostruendovi sopra analoghi semi-sintetici potenti e selettivi. Pronti per un quiz? Quale fra i gruppi di molecole in Fig. 1 si riferisce ad un approccio TOS, ad uno DOS e ad uno BIOS? La soluzione, e tanto altro, sta nella review di Waldmann...

Per finire, una strategia utile nella sintesi *high throughput*-ad alta capacità di NP, o di loro analoghi. *Collective total synthesis of common synthetic scaffolds*: la capacità di ricondurre varie strutture di NP, anche diversi fra loro, ad un intermedio comune, dal quale poi "costruire" la sintesi di ognuno dei NP ad esso riconducibili. Il concetto è stato per la prima volta introdotto nel 2011 (S.B. Jones *et al.*, *Nature*, 2011, **475**, 183), e poi elaborato con molti esempi in una recente review (E.E. Anagnostaki, A.L. Zografos, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 5613). Ve ne consiglio la lettura, e vi lascio con tre fra i "common scaffolds" in Fig. 2: chissà che vi baleni in mente la struttura di uno o più NP da essi ottenibile? Altrimenti la trovate nella review... Dimenticavo: buon 2013!

