



L'Acido (-)-cainico da una vicenda emblematica alcune riflessioni sulla sintesi organica

di Goffredo Rosini

Nel 2000 si è assistito ad un'esplosione del prezzo dell'acido (-)-cainico (utilizzato nelle ricerche di neurofarmacologia) anche per la cessazione dell'estrazione del principio attivo dalla *D.simplex*, un'alga rossa.

Le sintesi stereoselettive note in letteratura risultano poco efficienti, ma quest'anno è stata pubblicata una sintesi multi stadio con una resa discreta.

Ne conseguono considerazioni sulla necessità di accentuare praticità ed efficienza dei progetti sintetici, soprattutto di piccole molecole di non vasto mercato.

Sono trascorsi diversi anni da quando, attratto da un articolo di Paul J. Scheuer dal titolo *Drugs from the Sea*, [1] ho avuto l'opportunità di cogliere notizie interessanti sull'acido (-)-cainico. Scheuer è uno dei grandi maestri di chimica dei prodotti naturali di origine marina e nel suo articolo del 1991 stigmatizzava il fatto che pochi, repentinamente interpellati, fossero capaci di indicare un qualche principio attivo o qualche composto chimico di origine marina di diffuso impiego per le sue proprietà; ossia un campione di notorietà da affiancare, per esempio, all'aspirina o alla penicillina. Questa scarsa conoscenza dei più veniva registrata a dispetto della straordinaria attività di ricerca degli ultimi venti anni, riferiti ad allora, dedicata all'isolamento ed alla caratterizzazione strutturale di un numero impressionante di metaboliti secondari di origine marina frequentemente dotati di desiderabili e promettenti attività biologiche. A colmare questa lacuna Scheuer presentava

Goffredo Rosini, Dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini" - Università di Bologna - viale del Risorgimento, 4 - 40136 Bologna - rosini@ms.fci.unibo.it.

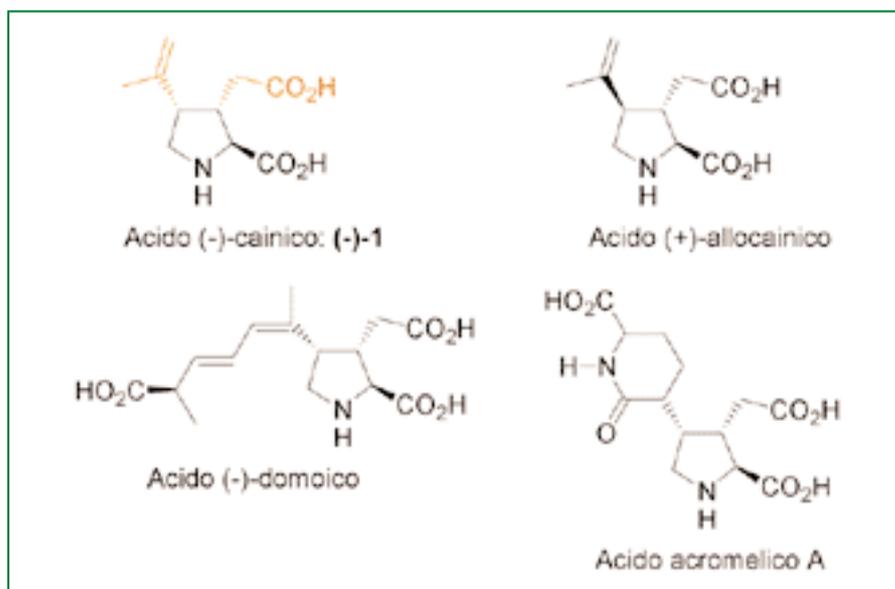


Figura 1 - La famiglia geli amminoacidi cainoidi

come primo esempio l'acido (-)-cainico, un prodotto commerciale di origine marina come un "rather simple aminoacid, a derivative of proline. It was first isolated from a red alga, *Digenaea simplex*, in Japan, where the alga had long been used as an anthelmintic drug".

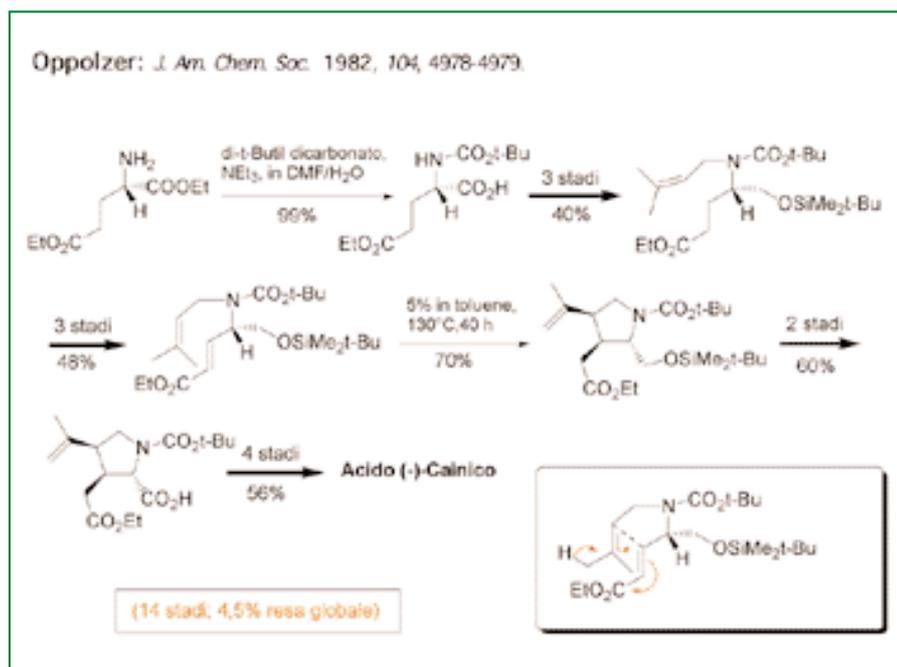
La Figura 1 mostra la struttura dell'acido (-)-cainico [(-)-1] ove le

parti colorate indicano quelle caratteristiche strutturali che complementano la struttura base della L-prolina, un amminoacido proteinogenico di ben più vasta notorietà e diffusione. L'articolo aggiungeva che, mentre l'uso di questa sostanza "grezza" come antielmintico, ossia per combattere i vermi intestinali nei mammiferi, era diffuso nelle popolazioni orientali





Rivisitando



Schema 1 - La sintesi totale dell'acido (-)-cainico di Oppolzer

fin da tempi remoti, cosa assolutamente eccezionale per una sostanza di origine marina, un altro campo di impiego di questa sostanza era stato messo in evidenza più recentemente, rendendola di gran lunga più interessante: "While the crude drug is still used (come antielmintico), it was also observed that kainic acid, when injected into the neurons of a rat brain, causes lesions resembling those which occur in Huntington's chorea, a rare but fatal human disorder which exhibits behavioural and motor symptoms." La dimensione economica dell'acido (-)-cainico veniva fornita con poche ma significative cifre riferite alla produzione per estrazione dalla *D. simplex* a Taiwan nell'anno 1986, stimata in circa 20 kg, ed all'osservazione che nel 1991 il catalogo della Sigma Chemical Co. offriva questo composto a 19 dollari per 100 mg.

Sul tema dei composti di origine marina altri Autori hanno nel tempo saputo efficacemente richiamare l'attenzione. Fra essi mi piace ricordare l'articolo di L. Bongiorno e F. Pietra [2], nonché i due contributi di M. Jaspars [3].

Ma torniamo all'acido (-)-cainico. Alle notizie sopra riportate se ne sono aggiunte altre a complemento. Per curiosità di chimico ho letto del suo isolamento dalla *D. simplex* avvenuto nel 1953 [4] ad opera di un gruppo di

giapponesi seguito, nel 1975, dall'isolamento della stessa sostanza dal *Centrocerus clavulatum* da parte di una scuola italiana [5] ed ancor più recentemente dall'*Alsidum helminthocorton* [6]. La struttura fu assegnata sulla base di evidenze sia chimiche che spettroscopiche, nonché su correlazioni con altri importanti composti di origine marina quali l'acido allocainico, un epimero al C(4) e l'acido domoico entrambi dotati della medesima configurazione al C(2) (Figura 1).

A dare certezza alle attribuzioni strutturali formulate fu l'elegante lavoro di Oppolzer [7], un Maestro della sintesi che ci ha lasciato prematuramente. Egli sviluppò un approccio diretto di

preparazione dell'acido (-)-cainico utilizzando come materiale di partenza il carbammato dell'acido (S)-glutammico. Questa sintesi si basa su un reazione enica condotta ad elevata temperatura ed è dotata di un notevole controllo stereochimico. Con essa, a coronamento di svariati lavori sull'argomento, Oppolzer stabilì in maniera inequivocabile la configurazione assoluta di tutti e tre i sunnominati composti naturali a struttura pirrolidinica.

Il lavoro di Oppolzer (Schema 1) costituisce un classico esempio di una sintesi totale che, basata sull'uso del *chiral pool* naturale, è stata progettata al fine di determinare la configurazione assoluta di una sostanza. Con questo obiettivo principale diventava secondario, se non irrilevante, la resa globale del 5% ottenuta in un percorso sintetico di 13 stadi.

Questa sintesi risultò dunque di grande importanza per aver definito la struttura di questi composti che insieme agli acidi acromelici (Figura 1) costituiscono una famiglia detta degli "amminoacidi cainoidi", un gruppo di amminoacidi non proteinogenici assurti al ruolo di protagonisti nella ricerca biomedica [8].

Durante il corso degli anni infatti queste sostanze hanno mostrato la loro capacità di bloccare i processi neuronali e per conseguenza sono diventati essenziali "strumenti molecolari" per lo studio delle funzionalità neurologiche. Gli effetti farmacologici ed i percorsi degenerativi delle patologie neurologiche osservati dopo somministrazione di cainoidi mimano i sintomi rilevati su pazienti che soffrono di malattie neuronali quali l'epilessia

Tabella 1 - Andamento dei prezzi (in lire) dell'acido (-)-cainico

Anno	Confezione					
	10 mg	50 mg	100 mg	500 mg	1 g	5 g
1990 ^a	-	-	37.600	-	209.100	-
1994 ^a	-	-	52.400	-	290.700	-
1998 ^b	-	-	74.000	243.000	403.000	1.589.000
1999 ^a	-	-	65.000	-	-	-
1999 ^b	-	-	77.000	246.000	407.000	1.348.000
2000 ^a	-	-	-	-	-	-
2000 ^b	-	-	-	-	-	-
2001 ^c	256.000	1.148.000	-	-	-	-

a - Catalogo Aldrich
 b - Catalogo Sigma
 c - (www.sigma-aldrich.com/sacatalog.nsf/productlook/)
 Quotazione del 12/01/2001 su catalogo Sigma on line.





Rivisitando

e la corea di Huntington. Inoltre i meccanismi che presiedono alla morte dei neuroni causata da queste sostanze sono vieppiù diventati nel loro insieme un buon modello sperimentale per studiare la perdita di cellule neuronali nella demenza senile [9].

È quindi chiara la grande importanza di possedere conoscenze certe riguardanti la configurazione assoluta di queste sostanze e di altre ad esse riconducibili, al fine di poter immaginare il modello o i modelli dei recettori, i cosiddetti *kainate receptor*, con i quali interagiscono e che dovrebbero presiedere questi processi.

Il fatto recente

Gli amminoacidi cainoidi della Figura 1 hanno anche altre interessanti attività, fra le quali un'elevata attività insetticida [10], ma è lo straordinario interesse suscitato quale *neurobiological tool* che ha portato l'acido (-)-cainico sui cataloghi delle più accreditate ditte fornitrici di prodotti chimici per la ricerca, quali Aldrich, Fluka, Sigma ecc. Normalmente questo composto è stato offerto in diverse taglie che andavano dai 100 mg ai 5 grammi della forma monoidrata. L'andamento dei prezzi fino al 1999, rilevabili dalla Tabella 1, indica che nel tempo non ci sono stati grandi variazioni nelle quotazioni. Un raddoppio del costo nell'arco di nove anni non può essere considerato se non come fatto normale.

È nel 2000 il fatto nuovo, il cambiamento repentino. È nel 2000 infatti che si registrano interventi allarmati sulla stampa che mettono in risalto il problema dell'accessibilità dell'acido (-)-cainico e la scomparsa di questa sostanza dai vari cataloghi o la sua presenza ma solo in taglie ridotte (10 mg, 50 mg) e a costi sbalorditivi. Chiaro è il malessere generato da questo fatto nuovo. I *reportage* di Tremblay sul *Chem. & Eng. News* [11] di gennaio e nel marzo 2000 nella rubrica *Business* mettono chiaramente in rilievo il fatto e riportano anche le presunte origini dello *shortage* di acido (-)-cainico venutosi a determinare così repentinamente tanto da produrre una così vistosa impennata dei prezzi o addirittura la scomparsa della sostanza dai cataloghi. *When available, 10 mg of kainic acid sells to labs for about 100 dollars* - questa è

la fotografia della situazione attuale.

I prezzi riportati nella Tabella 1 indicano che i 5 grammi di acido (-)-cainico acquistati nel 1999 a 1.348.000 lire oggi varrebbero 115 milioni di lire. Hanno concorso a determinare questa penuria il diffondersi di nuovi antielmintici di sintesi rivelatisi più economici ed efficaci e l'abbandono conseguente di attività estrattive dalle alghe da parte di piccole aziende locali tramite procedimenti artigianali difficili da trasmettere alle nuove generazioni.

Questi fatti vengono vissuti con grande apprensione da quanti conducono studi mirati a simulare in laboratorio le degenerazioni cerebrali onde poter individuare e studiare quei composti che possano permettere di prevenirle. Sono solo queste le esigenze che sembra determinino l'attuale mercato di questa sostanza. Per le sue caratteristiche di tossicità, è difficile immaginare un eventuale uso dell'acido (-)-cainico quale farmaco a larga diffusione.

Rimando il lettore agli articoli originali sul C&EN per una più completa presa visione del fenomeno. Per quanto mi riguarda ciò che maggiormente mi colpisce è il leggere in questi articoli che gli sforzi attualmente in atto per porre rimedio a questa carenza di acido (-)-cainico sono esclusivamente orientati verso,

- (a) la riattivazione di produzioni basate sulla estrazione del principio attivo dall'alga rossa *D. simplex*,
- (b) la ricerca di alghe o comunque

sorgenti alternative (ad esempio l'*Opika-1*, un'alga mutagena) con maggiore contenuto di questo principio attivo,

- (c) lo sviluppo di nuove metodologie estrattive più efficaci.

E la sintesi totale? Ebbene, nel reportage di gennaio sulla C&EN 2000, Tremblay riporta il parere di Duncan Crawford, capo dell'R&D alla Tocris Cookson, una società inglese di Bristol che fornisce materiali chimici ai laboratori di ricerca. *"Kainic acid can be made synthetically. There are actually 53 syntheses in the CAS file; some of them are elegant academic exercises. What they all have in common is that they are not practical to perform even on a 10g scale. It's a complex molecule."*

Questa frase, alquanto categorica, mi ha indotto ad una ricerca bibliografica per avere consapevolezza della situazione e per poter rispondere ad alcune domande che la mia curiosità mi ha imposto e cioè:

- le attuali metodologie sintetiche sono adeguate e sufficienti a produrre una molecola quale l'acido (-)-cainico a costi accettabili, o per lo meno confrontabili con i costi fino a poco fa resi possibili da attività estrattive da sorgenti naturali?
- la struttura molecolare dell'acido (-)-cainico è da considerare semplice o complessa per chi dovesse produrla per un mercato ben specifico con cui ci si deve rapportare?
- sono solo le *macho molecule* degne dell'attenzione dei chimici di

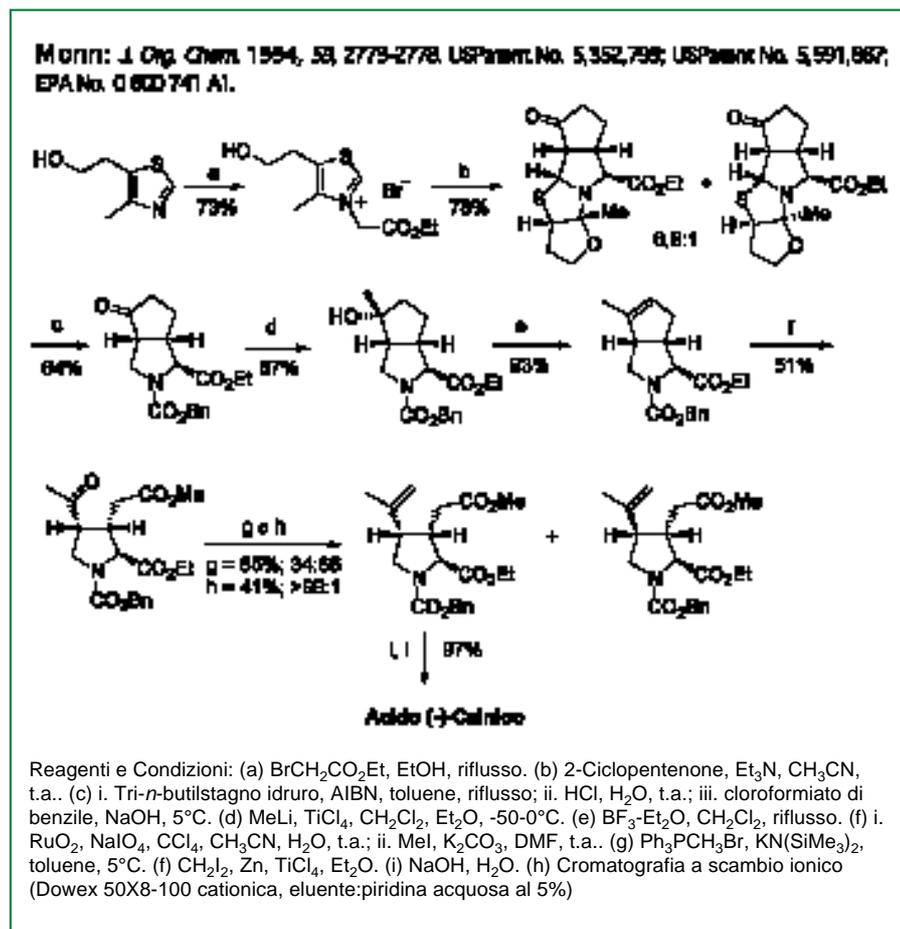
Tabella 2 - Le sintesi di acido (-)-cainico in numero di stadi e resa

Gruppo di ricerca	numero di stadi	resa globale %
a Takano (<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1988, 110 , 6471)	18	3,0
b Takano (<i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i> , 1988, 1204)	18	3,8
c Baldwin (<i>Tetrahedron</i> , 1990, 46 , 7263)	18	1,2
d Takano (<i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i> , 1992, 169)	21	2,1
e Knight (<i>I. Perkin, J. Chem. Soc.</i> , 1992, 553)	13	1,2
f Benetti (<i>J. Org. Chem.</i> , 1992, 57 , 6279)	16	12,0
g Takano (<i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i> , 1993, 125)	22	4,6
h Yoo (<i>J. Org. Chem.</i> 1994, 59 , 6968)	20	12,2
i Hanessian (<i>J. Org. Chem.</i> , 1996, 61 , 5418)	23	1,6
l Bachi (<i>Pure Appl. Chem.</i> , 1998, 259)	19	4,5
m Rubio (<i>Tetrahedron Lett.</i> , 1998, 39 , 2171)	23	1,0
n Taylor (<i>Chem. Commun.</i> , 1999, 245)	14	2,2
o Cossy (<i>Tetrahedron</i> , 1999, 55 , 6153)	22	0,5
p Montgomery (<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1999, 121 , 11139)	11	6,5
q Naito (<i>Tetrahedron</i> , 2000, 56 , 6199)	16	7,0
r Ogasawara (<i>Org. Lett.</i> , 2000, 2 , 3181)	15	3,1





Rivisitando



Schema 2 - Un brevetto relativo alla sintesi di acido cainico racemo

sintesi o non meritano grande attenzione anche le "piccole" se risultano necessarie ed utili?

- quali sono le sfide con cui cimentarsi in questa epoca in cui si ritiene di conoscere più di ieri ed occorre dimostrare che le maggiori conoscenze servono a fare meglio?

Dare risposta a queste domande, o almeno tentare, potrebbe essere utile ad avviare una serie di riflessioni di carattere più generale ed anche a trovare più concrete motivazioni. Riflessioni doverose, a mio avviso, per chi opera nel campo della sintesi di molecole di una qualche utilità e che voglia orientare i suoi sforzi.

La ricerca da me effettuata, con l'obiettivo che ho dichiarato, è riassunta nella Tabella 2 [12]. Il panorama che essa descrive usa parametri grossolani ma significativi, quali il numero degli stadi e le rese globali delle varie sintesi totali indicate con il nome dell'Autore di riferimento e gli estremi di letteratura più rilevanti. Un'illustrazione più esauriente, anche se succinta, delle strategie sinte-

tiche usate per ogni singolo approccio è reperibile on line (www.fci.unibo.it/dcor/cainico.html).

I numerosi schemi sintetici che sono stati messi a punto impiegano come stadi chiave: reazioni eniche, riarrangiamenti di Claisen, ciclizzazioni indotte da radicali liberi, cicloaddizioni di ilidi azometiniche, ciclizzazioni di Pauson Khand, addizioni di Michael intramolecolari, etero cicloaddizioni di Diels Alder, ciclizzazioni mediate da cobalto, da nichel ecc. si può dire il Gotha delle metodologie sintetiche. La cura maggiore è rivolta a realizzare il più elevato controllo sterico possibile per posizionare i tre centri stereogenici contigui con la corretta configurazione assoluta. Tre centri stereogenici contigui su un ciclo formato da quattro carboni ed un azoto, portanti tre gruppi funzionali abbastanza diversificati. Frequentemente si è attinto al *chiral pool* naturale, sporadico è l'uso della sintesi asimmetrica. Alcune sono convergenti, la gran parte consecutive.

Appare subito evidente che la sintesi

di Opolzer, il cui obiettivo primario era la determinazione della configurazione assoluta dei centri stereogenici dell'acido (-)-cainico, è ancora una delle sintesi più efficienti in termini di resa globale, numero di stadi, reperibilità e facile utilizzabilità dei materiali di partenza e dei reagenti. Le sintesi del gruppo di Ferrara e del coreano Yoo svettano con il loro 12% di resa globale e dai loro schemi sintetici si intuisce che cercano di realizzare una sintesi utile, migliorativa rispetto alle precedenti.

I dati della Tabella 2 portano a concordare con l'osservazione pessimistica di D. Crawford circa l'utilizzabilità dei procedimenti comparsi in letteratura per la produzione su scala della sostanza che ci interessa ed a prezzi paragonabili a quelli praticati fino ad un recente passato. Quei prezzi sono legati alla sorgente naturale, la *D. simplex*, ed a metodologie estrattive e di purificazione che nel tempo non hanno trovato più convenienza venendo a mancare il consumo del principio attivo come antielmintico.

È anche sintomatico lo scarso interesse mostrato da case farmaceutiche per l'acido (-)-cainico. Infatti la letteratura brevettuale sull'argomento non conforta. A parte alcuni brevetti giapponesi abbastanza datati, un solo brevetto è stato depositato nel 1993 ed esteso sia in Europa che negli USA. Si tratta di un brevetto della Eli Lilly & Co relativo alla sintesi dell'acido cainico nella sua forma racema basato su una bella costruzione dell'anello pirrolidinico. La miscela racema è comunque risolvibile in enantiomeri con una metodologia sviluppata da Opolzer e pubblicata nel 1979 [13]. Lo Schema 2 illustra nelle sue linee essenziali questo brevetto, poi pubblicato.

Un esame attento delle varie sintesi della Tabella 2, rivela che la preoccupazione maggiore è focalizzata nel realizzare la costruzione del sistema ciclico da strutture lineari attuando un elevato grado di stereoselettività. Lo stadio di ciclizzazione visto nel contesto globale della sintesi sembra corrispondere al cameo inserito in un gioiello: ossia richiama su di sé l'attenzione maggiore se non esclusiva marginalizzando il resto. Quest'attenzione è più che giustificata; frequentemente però diventa evidente





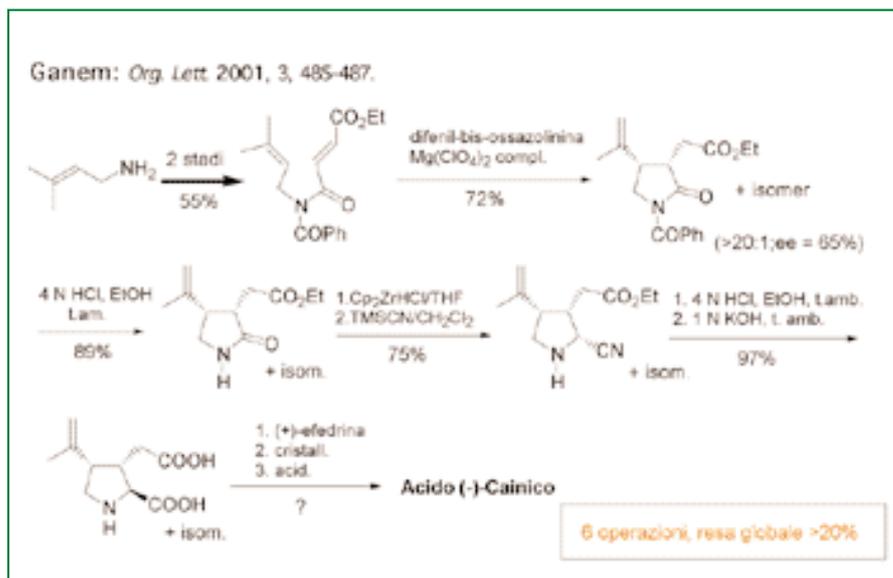
Rivisitando

quanto costa inserire il “cammeo” nel percorso globale della sintesi. Ossia diventa chiara la fatica che si deve compiere a preparare la scena perché si realizzi lo stadio chiave, o anche quanto diventi pesante il giungere a destinazione dopo aver ottenuto il prodotto ciclico desiderato. Tutto ciò sembra indicare una attenzione rivolta principalmente allo “stadio chiave” ed alla sua efficienza più che all’ottenimento del prodotto finale desiderato. Il senso estetico può prevalere sulla praticità, come se a scalare una vetta si preferisse scegliere il poter osservare il paesaggio migliore lungo il percorso, piuttosto che giungere più celermente in modo più sicuro e con minore dispendio di energie. A volte però si ha la sensazione che si giunge in porto perché si dispone di denaro, tempo e braccia in abbondanza.

Una novità

Agli inizi del 2001 l’Org. Lett. ha annunciato come *as soon as publishable article* (Asap) una sintesi di acido (-)-cainico che si rivela promettente sia in termini di resa globale che di numero di stadi. Lo Schema 3 riporta gli aspetti essenziali di questo lavoro di Ganem della Cornell University. Nel sommario grafico si dichiara che in sei “operazioni” si realizza la sintesi dell’acido (-)-cainico con una resa superiore al 20%.

Il lavoro prende le mosse proprio dalla situazione problematica venutasi a creare di recente e dalle sollecitazioni per una sintesi *short, practical and enantioselective*. La risposta sembra sia all’altezza delle necessità, comunque un notevole passo avanti in termini di efficienza. Si tratta di una sintesi asimmetrica promossa da una bis-ossazolona e per complessante il magnesio, che riesce a costruire l’anello pirrolidonico tramite una reazione enica promossa da metallo che avviene con una resa del 72%, una diastereoselettività superiore a 20:1 e con un ee=65%. Il lattame così ottenuto è quindi deprotezionato e trasformato con il reagente di Schwartz in modo da generare l’immina che per reazione con trimetilsililcianuro fornisce il nitrile tutto-*cis* con resa complessiva del 70% a partire dal lattame. Questa *syn*-addizione ha obbligato a epimerizzare il C2 prima di effet-



Schema 3 - Aspetti essenziali del lavoro di Ganem

tuare l'idrolisi. La sequenza viene condotta *in situ* con il 97% di resa in acido cainico calcolata sul nitrile. La purificazione è effettuata per conversione in sale con la (+)-efedrina, cristallizzazione e acidificazione per ottenere un prodotto chimicamente ed enantiomericamente puro. Resta da dire che la costruzione del sistema da sottoporre alla reazione enica viene ottenuto facilmente dalla prenilammina e da clorofumarato d'etile in presenza di trietilammina e che i reagenti impiegati in tutta la sintesi sono commerciali. Non esiste alcuna operazione di protezione e deprotezione di gruppi che risulti ridondante. Questa sintesi fornisce, a mio avviso, un buon esempio di pianificazione di una ricerca mirando all'efficienza ed affrontando il problema per la sua reale essenza: rendere disponibile il prodotto per sintesi.

Alcune considerazioni

Gli anni recenti hanno visto un'esplosione di grandi sintesi di prodotti ad elevate dimensioni molecolari ed incredibile complessità. Lo cosiddette *macho molecules* hanno attratto l'attenzione dei gruppi di ricerca più qualificati e i centri di ricerca più rinomati hanno speso molto in termini di risorse di ogni genere per realizzare queste sintesi. Il successo in queste imprese è stato accolto con grande entusiasmo ed è chiaro che contribuisce a dare enfasi alla capacità della sintesi organica di saper cogliere

nel segno anche nel confrontarsi con obiettivi sintetici di grande complessità molecolare e contribuisce a consolidare il credito che la Chimica ha acquisito come Scienza Centrale. Eppure, a mio modesto parere, le sfide insite nella sintesi di molecole piccole e di apparente scarsa complessità molecolare possono essere molto difficili oltre che stimolanti. Conseguire il successo con esse può rivelarsi oltremodo arduo se si vogliono cogliere appieno tutti gli aspetti e le implicazioni ad esse riconducibili, se si vuole cioè affrontare la reale dimensione dell'impresa che è normalmente legata ad una necessità di, ad un interesse per, ad un mercato definito o individuabile, a dei costi proporzionati, ad una industrializzazione possibile, e via dicendo. Gli eclatanti successi riportati negli ultimi tempi nella sintesi di *macho molecule* non debbono suonare come irridenti per chi, impegnato nella sintesi di un prodotto naturale o no, comunque utile e richiesto, deve realizzarlo a costi e modalità accettabili tanto da poter far fronte ad un mercato ed a restrizioni di produzione industriale di varia natura. Sono imprese diverse, entrambe stimolanti, entrambe legate da un conoscere per fare, ma diverse negli obiettivi reali da perseguire. Esistono nell'esistenza professionale di ognuno momenti magici che restano nella memoria e che determinano l'affermarsi di alcuni convincimenti fino al momento prima non perfettamente chiari e definiti. Nel luglio





Rivisitando

1992, a Capri, ho vissuto uno di questi momenti quando durante il *VIIth International Symposium on Marine Natural Products*, K.C. Nicolaou affascinò la platea presentando il suo contributo e parlandoci in anteprima della sintesi totale delle Brevetossine, indiscutibilmente *macho molecule* di grande complessità.

L'applauso scrosciante che accolse la fine della conferenza, a dire il vero dopo qualche secondo di ammirato ed attonito silenzio assoluto, testimoniò l'apprezzamento di una platea che aveva saputo cogliere oltre all'eleganza delle soluzioni, l'architettura della strategia usata ed anche la tenacia che si rivelava in questo tipo d'impresa. Fra il pubblico nomi di tutto rilievo nel campo della sintesi o comunque della chimica delle sostanze naturali di origine marina; lo stesso P.J. Scheuer, C. Djerassi, R.E. Moore, G.R. Petit, D.J. Faulkner, R.I. Andersen, i nostri F. Pietra, M. Piattelli, il compianto L. Minale con i suoi colleghi delle Università di Napoli, Salerno e Catania che avevano magistralmente organizzato il Convegno ed i giapponesi H. Fujiki, I. Kitagawa, T. Yasumoto ed altri ancora. Fu allora che Djerassi chiese la parola e con somma franchezza rivelò la sua ammirazione per il "talento" del relatore e per le sue realizzazioni ma ebbe anche a chiedere: perché dedicare tanto impegno e tanto talento a realizzare sintesi di prodotti quali le brevetossine? Queste sintesi non potranno mai essere usate per produrre queste sostanze di grande complessità per sopperire alla necessità di disporne! Perché non dedicare la stessa tenacia a studiare bene il percorso biogenetico ed eventualmente realizzare una sintesi biomimetica? Ha senso realizzare un procedimento che nessuno mai userà? La tensione si percepiva chiaramente nell'auditorio e la risposta a tale miscuglio di ammirazione, osservazioni e critiche non è mancata. Con estrema grazia e fermezza Nicolau fece presente che nel suo lavoro cercava di fare al meglio ciò che maggiormente lo stimolava e lo avvincedeva. La sintesi di molecole complesse rientrava fra le imprese che maggiormente lo affascinavano. Ma disse anche che questo tipo di imprese costituiscono frequentemente l'occasione per imbattersi nella

necessità di dover inventare nuove reazioni, nuove metodologie, nuove strategie sintetiche, quindi nuova chimica, l'utilità della quale si sarebbe, nel tempo, riversata nella pratica routinaria, nelle imprese da considerare più ordinarie. La risposta di Nicolaou a Djerassi non finì in quella circostanza ma ebbe, a me piace pensare, un'appendice a distanza nella pubblicazione nel 1996, a sintesi compiuta, della monografia *The Total Synthesis of Brevetoxin B: a Twelve-Year Odissey in Organic Synthesis* [14] e quindi del libro *Classics in Total Synthesis*, scritto insieme a E.J. Sorensen [15]. In entrambe queste opere riportò la magnifica poesia di C.P. Cavafy intitolata *Ithaca* [16]. Un'eloquente ed elegante maniera di mettere in risalto l'importanza dell'impresa e del suo svolgersi fra svariate difficoltà, che arricchisce più che il valore intrinseco dell'oggetto da conquistare, Itaca appunto, che comunque ispira tutti gli sforzi da compiere.

La sintesi delle *macho molecule* e la sintesi di molecole apparentemente semplici quali l'acido (-)-cainico costituiscono due imprese diverse, ognuna con la sua dote di rischi e di difficoltà da superare. Vorrei però sottolineare che gli obiettivi cui occorre mirare sono anch'essi diversi. Nel primo caso si tratta di realizzare la costruzione della molecola, a volte con lo stimolo della "prima volta". Nel secondo caso si tratta di rendere disponibile una sostanza per risolvere altri reali problemi e quindi occorre saper ideare percorsi e dimensionare l'impresa a questo tipo di obiettivo ed essere pronti a servirsi di ogni metodologia o espediente si riveli operativamente valido e migliore di altri in termini di efficienza globale. Queste valutazioni debbono essere inserite fin dall'inizio nel progetto di una sintesi di questo tipo e debbono far parte dei criteri che debbono prevalere.

È mia opinione che sia necessario intensificare gli sforzi verso questa direzione per non ritrovarsi davanti a dati come quelli in Tabella 2. Questa tabella copre e riassume ben venti anni di attività, sollecitati dalla necessità di disporre di molecole importanti ma diventate introvabili e fra queste metto anche quei principi attivi che possono essere individuati quali utili

mezzi terapeutici per malattie rare e che quindi non avranno mai la promozione sollecitata dalle grandi richieste.

In tempi quali quelli che viviamo, ossia alla fine del secondo millennio ed all'inizio del terzo, è indubbio che il soffermarsi a guardare le conquiste della Chimica nel suo insieme riempie d'orgoglio. Essa è indubbiamente Scienza Centrale, Utile e Creativa. Le menti fertili sembrano ispirate sempre dalla contemplazione delle stelle, dobbiamo comunque essere attenti a non inciampare in cose più banali nel troppo rimirarle. In ciò può aiutare la concretezza.

Bibliografia

- [1] P.J. Scheuer, *Chem. & Ind.*, London, 1991, 276.
- [2] L. Bongiorno, F. Pietra, *Chem. & Ind.*, London, 1996, 54.
- [3] M. Jaspars, *Chem. & Ind.*, London, 1999, **51**; *Education in Chemistry*, 1999, **39**.
- [4] S. Murakami, T. Takemoto, Z. Shimizu, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1953, **73**, 1026.
- [5] G. Impellizzeri, S. Mangiafico et al., *Phytochemistry* 1975, **14**, 1549.
- [6] G. Balansard, M. Pellegrini et al., *Ann. Pharm. Fr.*, 1983, **41**, 77.
- [7] W. Oppolzer, K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 4978.
- [8] (a) M.G. Moloney, *Nat. Prod. Rep.*, 1998, 206. (b) M. Hollmann, S. Heinemann, *Ann. Rev. Neurosci.*, 1994, **17**, 31.
- [9] J.C. Watkins, P. Krosggaard-Larsen, T. Honorè, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, **11**, 25.
- [10] M. Maeda, T. Kodama et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, **34**, 4892.
- [11] J.F. Tremblay, *C&E News*, January 3, 2000, 14; March 6, 2000, 31.
- [12] Per una rassegna, vedi: A.F. Parsons, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 4149.
- [13] W. Oppolzer, H. Andres, *Helv. Chim. Acta*, 1979, **62**, 2282.
- [14] K.C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 589.
- [15] K.C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH Weinheim, 1996.
- [16] Per una versione italiana: C. Cavafis, *53 Poesie*, Trad. di F.M. Pontani, I Miti, A. Mondadori (Eds.), 1996.

