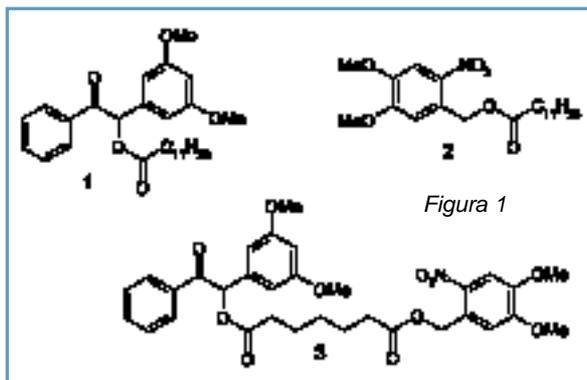




a cura di Pierfausto Seneci - Director of Chemistry, NAD AG, Monaco, Germania

La ricerca nel campo di gruppi funzionali, o meglio di strutture anche complesse che posseggano come caratteristica fondamentale la fotolabilità, è da tempo popolare per quanto riguarda soprattutto due campi d'applicazione specifici. In primo luogo, gruppi fotosensibili sono spesso usati come gruppi protettivi in trasformazioni chimiche e possono essere rimossi utilizzando metodiche che non compromettono usualmente la natura del prodotto di reazione; l'uso della luce come reagente è quanto di più "verde" si possa immaginare non producendo alcun residuo da smaltire o da purificare. Le stesse proprietà rendono molto appetibile l'uso di gruppi fotosensibili nella sintesi in fase solida, precisamente come linker ad alta stabilità che possono essere fotolizzati al termine della sintesi semplicemente irradiando la resina ed ottenendo in soluzione il prodotto desiderato. Esamineremo qui di seguito due esempi recenti che trattano appunto dei due aspetti sopra citati.

Il "sogno" d'avere un vasto numero di gruppi fotolizzabili ortogonali, cioè ognuno rimuovibile ad una specifica lunghezza d'onda ma stabile a



quelle in cui gli altri gruppi sono rimossi, ha fatto un passo avanti di recente quando un gruppo accademico svizzero (C.G. Bochet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2071) ha introdotto due esteri come protecting group ortogonali per la funzione alcolica. Essi sono basati sulla struttura 3',5'-dimetossibenzoica (composto standard **1**, Figura 1) o su quella 2-nitro-4,5-dimetossibenzoica (composto standard **2**, Figura 1). Per testarne la complementarità, essi sono stati sottoposti separatamente a fotolisi a 254 nm (teoricamente adatta per **1**, non per **2**) e a 420 nm (inversa sensibilità): a 254 nm **1** ha dato un $t_{1/2}$ di deprotezione di 5 minuti, mentre per **2** il valore è stato di 97 minuti; ancora meglio, a 420 nm **2** è stato rimosso quantitativamente in 24 ore mentre **1** dopo 24 ore si è dimostrato completamente stabile. Il passo successivo è stato di testare la stabilità fotolitica di una miscela equimolecolare di **1** e **2** alle due lunghezze d'onda; è noto infatti che effetti di transfer di ener-

gia intermolecolari possono portare a labilità inaspettabili che pregiudicherebbero l'utilità della coppia di esteri qui presentata. Quando testati in miscela i due derivati hanno prodotto miscele di prodotti di deprotezione largamente in favore del più labile (90:10 **1:2** a 254 nm per 5 minuti, resa dell'82%; 15:85 **1:2** a 420 nm per 24 ore, resa del 91%), confermando che la reciproca presenza nel mezzo di reazione ha un effetto negativo solo marginale. Per finire, il composto **3**, recante due funzioni idrossiliche ortogonalmente protette, è stato sottoposto ad entrambe le condizioni di deprotezione fotolitica originando a 254 nm per 5 minuti il monoacido con perdita del gruppo benzoico (70% resa), mentre a 420 nm per 24 ore si è ottenuto il monoacido complementare con perdita del gruppo nitrobenzilico (70% resa); il tutto a mio parere valida il concetto di gruppi fotosensibili ortogonali, ed apre la via a studi applicati a molecole complesse di interesse accademico ed industriale.

Il gruppo di Nicolaou ha recentemente riportato (*Synlett*, 2001, **3**, 900) la sintesi di un nuovo linker per acidi carbossilici fotolabile a lunghezze d'onda >290 nm e basato sulla struttura 7-nitroindolinica. Il linker (struttura **4**, Figura 2) è ottenibile abbastanza facilmente dall'acido 5-indoilcarbossilico e può essere facilmente acilato con intermedi bifunzionali a dare substrati a loro volta decorabili attraverso aminazione (ad esempio **5** a dare **7**, Figura 2) od esterificazione (**6** a dare **8**, Figura 2).

Il linker svolge anche funzione attivatrice, poiché trattando un composto supportato con un nucleofilo durante l'irradiazione si ottiene in condizioni blande (6-12 ore, temperatura ambiente) e con ottime rese e purezze il corrispondente derivato carbossilico per cleavage della funzione ammidica, normalmente resistente in queste condizioni di reazione. Inoltre, quando un gruppo nucleofilo si trova già presente sulla molecola supportata l'irradiazione provoca il cosiddetto "cyclative cleavage" a dare eterocicli puri e con alte rese di reazione.

