



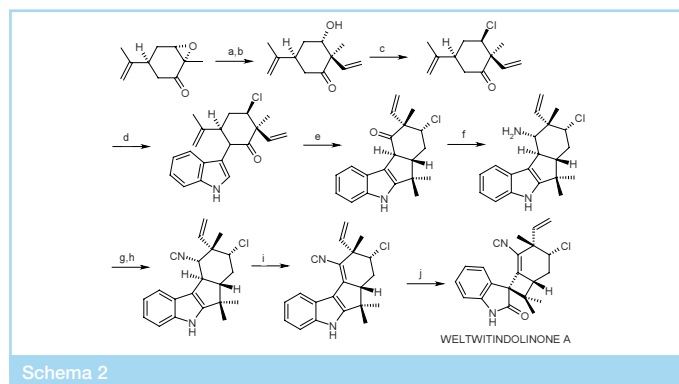
a cura di Pierfausto Seneci
Dipartimento di Chimica organica
Università di Milano

Scommetto che voi, come me, al sentir parlare di gruppi protettivi in sintesi organica associate immediatamente a questo concetto alcuni descrittori: modernità, aumento della qualità e delle rese sintetiche, innovazione, sviluppo metodologico. Sfidò chiunque a non essersi imbattuto in sintesi più o meno recenti di prodotti naturali complessi e ricchi di stereocentri dove l'uso avveduto di gruppi protettivi viene rivendicato come essenziale da parte degli autori nel dare accesso ai composti in questione. Recentemente mi sono imbattuto in una review dal titolo provocante: "Total synthesis of marine natural products without using protecting groups", riportata dal gruppo di Baran dello Scripps Institute a San Diego (*Nature*, 2007, **446**, 404). Preferisco iniziare col riportarvi due schemi di sintesi della stessa molecola, denominata welwitindolinone A, ed usarli per illustrare l'idea degli autori.

Lo Schema 1 è stato recentemente riportato dal gruppo di Wood alla Yale University (*JACS*, 2006, **128**, 1448), e consta nella sintesi del welwitindolinone A a partire da un diolo protetto noto, attraverso 23 passaggi di sintesi (lascio la loro analisi dettagliata ai Lettori interessati, che possono accedere al lavoro indicato) e attraverso l'uso di 5 gruppi protettivi indicati in rosso (o, meglio, 6, visto che ve n'è uno "transiente", che non compare negli intermedi riportati). La sintesi è riportata con una resa totale intorno al 2,5%, cioè a dire con una resa media per passaggio di reazione intorno all'81%; Wood e colleghi rivendicano

anche l'identificazione di un nuovo metodo per la sintesi di spiroossindoli (step w), e l'identificazione di metodiche sperimentali più efficienti nel riarrangiamento indotto da ione cloronio (step k).

Lo Schema 2 è il "raffinamento" di un precedente schema sintetico (vedi Baran *et al.*, *JACS*, 2005, **127**, 15394), che prevedeva la sintesi del welwitindolinone A in 12 passaggi di reazione senza l'uso di alcun gruppo protettivo. La sintesi riportata da Baran nel 2005 era, però, handicappata da una bassa resa totale (1,7%) a partire dal carvone ossido, che la rendeva solo più breve, ma non più efficiente (se non nella riduzione a metà dei



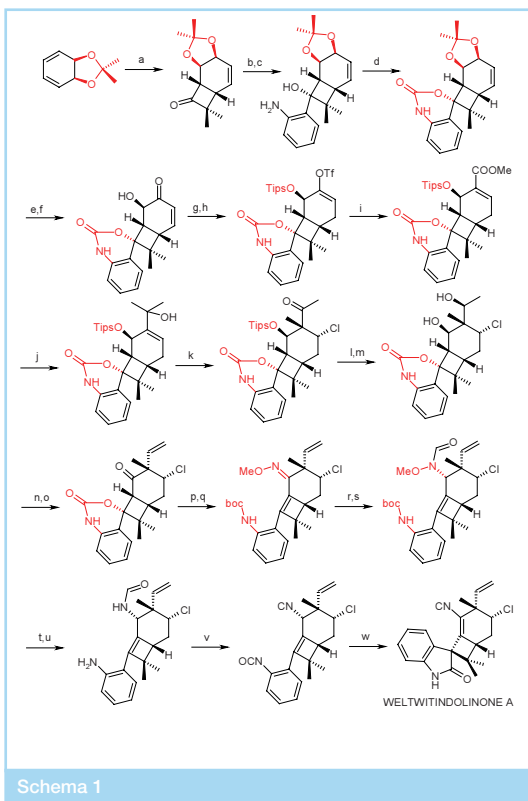
Schema 2

passaggi di reazione) rispetto alla sintesi riportata da Wood nel 2006. Lo Schema 2, riportato nel lavoro su *Nature* del 2007 citato ad inizio rubrica, riduce invece ulteriormente il numero di passaggi di sintesi da 12 a 10, sempre partendo dal carvone ossido; ma, soprattutto, eleva la resa totale fino al 5,7%, tanto che questa strada sintetica è stata usata per preparare in lotto singolo circa 400 milligrammi di welwitindolinone A! (P.S.: l'assenza di colore rosso nello Schema 2 conferma anche l'assenza di gruppi protettivi durante l'intera sintesi). Anche in questa sintesi abbondano le "novità" sintetiche, non ultima la fluorodrossilazione/contrazione ossidativa d'anello (step j) effettuata con fluoruro di xeno, fino ad allora ignota.

Che dire di più? Innanzitutto, l'articolo su *Nature* riporta altri esempi "eclatanti" di riduzione di passaggi sintetici, e semplificazione di schemi di sintesi a dare vari altri prodotti naturali complessi. Finisco poi citando anche una review recente, intitolata "Protecting group-free synthesis" (R.W. Hoffmann, *Synthesis*, 2006, **21**, 3531), dalla quale estraggo alcuni "consigli per il buon chimico organico di sintesi":

- Ispirarsi sempre più alle biosintesi dei prodotti naturali: l'uso di enzimi chemoselettivi elimina la necessità di gruppi protettivi, e quindi una retrosintesi mirata a mimare il più possibile l'ordine di formazione delle parti di una molecola complessa porterà a ridurre, quando non ad eliminare, l'uso e la necessità di protezioni e deprotezioni;
- Utilizzare il più possibile reazioni catalizzate da metalli di transizione, che solitamente non richiedono la protezione di alcun gruppo funzionale libero presente nella molecola substrato;
- Il "mind switch" per cui, quando in uno schema retrosintetico si osserva l'incompatibilità fra una condizione sperimentale ed un gruppo funzionale presente, si cerca di introdurre il gruppo funzionale in questione più a valle nella sintesi, piuttosto che immediatamente ricorrere alla sua protezione.

Questo è tutto. A proposito, sapevate che una recente review di sintesi industriali multi-step di candidati farmaceutici sul mercato od in fase clinica (J.S. Carey, *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 2337) rivela che circa il 45% di questi composti è preparato in quantità significative senza uso di gruppi protettivi nella loro sintesi?



Schema 1