



**D**a tanto non parlo di prodotti naturali (NP) in questa rubrica, e quindi - pur non avendo trovato uno spunto nella recentissima letteratura - ho deciso di occuparmene, con un contributo un po' diverso dal solito, in cui citerò lavori e recensioni anche di alcuni anni fa.

Siamo tutti d'accordo sul fatto che i NP siano stati essenziali nello sviluppo di molti dei farmaci ad oggi noti (sia come tali, che come derivati semi-sintetici, che come fonte d'ispirazione per sforzi completamente sintetici). Ai miei studenti chiedo sempre se conoscono chi sarebbe stato in grado di disegnare razionalmente il tassolo, prima di scoprirlo da *Taxus brevifolia*; oppure se qualche biologo/farmacologo avesse potuto razionalmente suggerire la polimerizzazione dei microtubuli come *target* terapeutico per la cura di malattie tumorali, prima dell'identificazione della stessa come meccanismo d'azione del tassolo stesso. Ciononostante, molti sostengono - correttamente - come l'estrema complessità sintetica dei NP ne limiti l'applicabilità e la "sfruttabilità" sintetica.

Oggi voglio parlarvi di *diverted total synthesis* (DTS) e di *function-oriented synthesis* (FOS), termini conati rispettivamente da Danishefsky a New York [*Nat. Prod. Reports*, 2010, **27**, 1114], e da Wender a Stanford [*Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 40]. Entrambi i contributi "visionari" riportano nel loro testo due figure, che io ho riprodotto in Fig. 1.

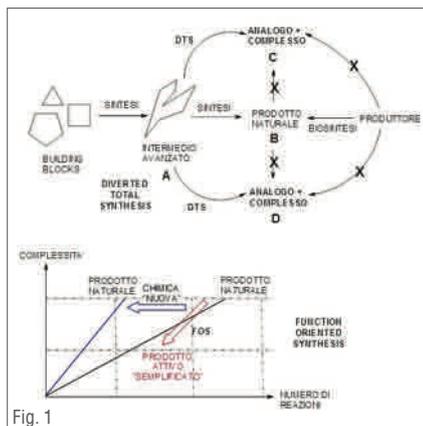


Fig. 1

Quando la struttura di un NP complesso è nota ed una retrosintesi è stata concepita, si inizia da prodotti commerciali/*building blocks* e li si elabora fino ad un intermedio avanzato **A** (Fig. 1, in alto). Questo intermedio può - con sudore e lacrime... - essere ulteriormente modificato fino ad ottenere il prodotto naturale/ NP **B** stesso; è ben vero che lo stesso **B** può spesso essere ottenuto più facilmente per biosintesi dal produttore naturale, ma la messa a punto della sua sintesi totale è stata molto utile in passato anche per confermarne la struttura. Consideriamo ora che l'intermedio **A** possa essere modificato a dare analoghi sintetici più complessi **C**, o meno complessi **D**; le vie di sintesi verso entrambe le tipologie di analoghi divergono dalla sintesi totale, e per questo Danishefsky le ha chiamate DTS. Si noti come né **C** né **D** possano essere prodotte biosinteticamente dal produttore naturale, e neppure per modificazione sintetica del prodotto naturale **B**; quindi, la loro sintesi complementa la sintesi/biosintesi totale di **B**, permettendo di acquisire una relazione struttura-attività (SAR) preliminare, utile per identificare analoghi semi-sintetici più potenti, più biodisponibili o meno tossici.

Ancor più interessante mi sembra descrivermi la FOS. Nel diagramma in basso di Fig. 1 trovate in ascissa il numero dei passaggi di reazione necessari in una via di sintesi (a crescere verso destra), e la complessità di una molecola (crescente verso l'alto). Un prodotto naturale complesso viene sintetizzato attraverso un protocollo sintetico pure molto complesso (linea diagonale nera in grassetto), richiedente un alto numero di reazioni; il contributo che un buon chimico farmaceutico può dare ad una maggiore accessibilità sintetica dello stesso NP sta nell'ideare una via sintetica alternativa ("chimica nuova" nel grafico di Fig. 1), che permetta di ottenere lo stesso NP molto complesso con un minor numero di reazioni. Sappiamo tutti, però, che non sempre i "miracoli sintetici" sono realizzabili: una strategia FOS di "ricostruzione" semplificata del NP a partire dalle parti strutturali del NP presunte come essenziali per l'attività biologica può for-

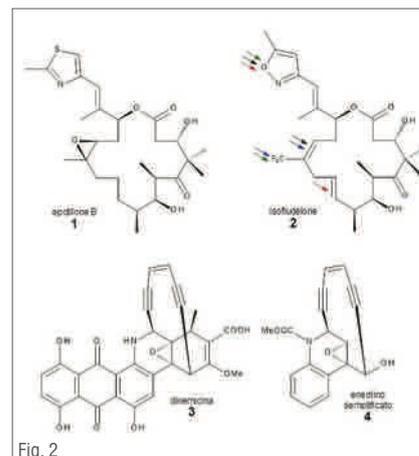


Fig. 2

nire una soluzione alternativa. Un saggio biologico sui risultanti analoghi sintetici ("prodotto attivo "semplificato" nel grafico di Fig. 1) può identificarne di similmente attivi, molto meno complessi, e richiedenti un numero molto minore di passaggi di reazione per completarne la sintesi.

Questi discorsi teorici sono facilmente comprensibili osservando in Fig. 2 rispettivamente una coppia NP-DTS (epitolone **B** - iso-fludelone **2**, vedi *PNAS*, 2008, **105**, 13157) con quest'ultimo più potente (doppio legame al posto dell'epossido e isossazolo/frecce nere), più stabile (doppio legame e isossazolo/frecce rosse), meno tossico (rimozione epossido ed introduzione trifluorometile/frecce blu) e più solubile (introduzione trifluorometile e isossazolo/frecce verdi) grazie alle modifiche strutturali introdotte; ed una coppia NP-FOS (dinemicina **3** - enediino semplificato **4**, vedi *JACS*, 1991, **113**, 2311), con quest'ultimo potente tanto quanto il composto **3** in termini di DNA *cleavage* dopo attivazione, ma ottenibile attraverso 8 passaggi sintetici invece dei 33 necessari per il NP che lo ha ispirato.

Posso essere in pace con la mia coscienza segnalandovi una recente *review* [M.E. Maier, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 5302], che riporta molti esempi di DTS, FOS e di altri approcci ispirati allo sfruttamento *high throughput* della struttura di NP attraverso approcci sintetici. Buona lettura!