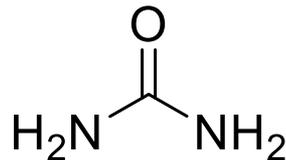


Sintesi di composti organici bioattivi

Cenni storici

Inizio...

Essenzialmente gli inizi sono riconducibili alla **sintesi dell'urea** di Wöhler, che per primo dimostrò che la materia organica poteva essere prodotta sinteticamente e discreditò il «vitalismo» cioè la teoria che la materia organica avesse una «forza vitale» tipica degli organismi viventi



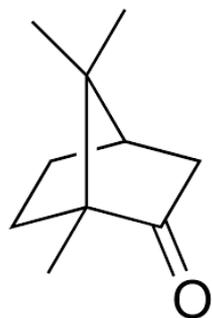
Friedrich Wöhler (**1828**). "Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs". *Annalen der Physik und Chemie* **88** (2): 253-256.

1903... canfora

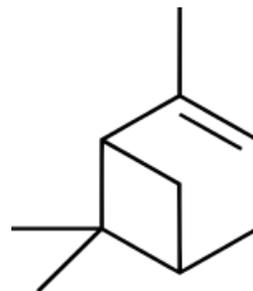


La canfora è una sostanza bianca cerosa dal forte odore pungente, aromatico. Si estrae dalla corteccia di diversi alberi sempreverdi. Già agli inizi del '900 era un prodotto in grande richiesta con scarsa disponibilità da fonti naturali. Proprietà: antisettiche, analgesiche, rinfrescanti.

Gustaf Komppa riportò la sua semisintesi dal pinene (tramite ossidazione).



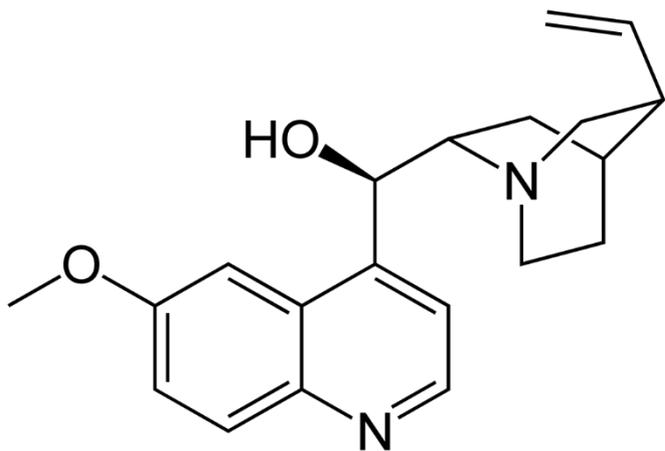
canfora



pinene

Woodward

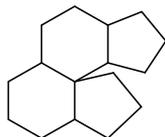
La sintesi totale moderna vera e propria iniziò con Woodward e la sua sintesi della chinina (antimalarico) riportata nel 1944.



Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66: 849-849.

3 motivi principali che hanno dato la spinta alla sintesi totale:

1. Potenziale impatto sociale, tramite la sintesi di composti bioattivi scarsamente disponibili da fonti naturali (es. chinina)
2. Elucidazione della struttura chimica. Ell'epoca non c'erano le tecniche analitiche di oggi e alcune strutture non erano ben chiare (es. colesterolo)



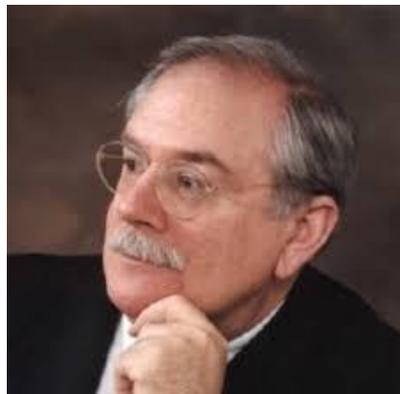
Struttura (errata) originariamente proposta per il colesterolo

3. Ideazione di nuove procedure sintetiche, nuove reazioni, che potessero essere vastamente applicate su tanti composti diversi.

Protagonisti della sintesi totale anni 60-70



Barry Trost



David Evans



James Corey



Nicolau

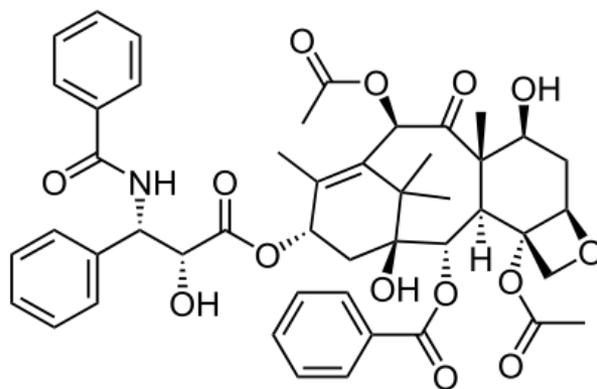
Personaggi con la conoscenza e l'abilità per poter completare la sintesi totale di composti naturali molto complessi, quali:

Stricnina, chinina
(Woodward)

Prostaglandine (Corey)

Alla fine dei loro programmi, tra gli anni '70 e '90 hanno completato la sintesi di composti che inizialmente sembravano impossibili

Il problema era che spesso c'erano molti gruppi di ricerca che lavoravano allo stesso problema, in competizione tra loro, di fatto in una sorta di gara a chi riusciva a riportare la sintesi di un certo composto complesso nel minimo numero di passaggi possibile e/o per primi. Terminata la sintesi, terminava il progetto di ricerca. Noto è il caso del TASSOLO (antitumorale):



La cui sintesi fu riportata da:

- Robert Holton (1994) – in 46 passaggi sintetici
- Nicolau (1994) – in 42 passaggi sintetici
- Sam Danishefsky (1996) – in 49 passaggi sintetici
- Wender (1997) – in «soli» 37 passaggi sintetici