

Scarpelli Lisa

Nuove molecole per la protezione solare

Riassunto

Negli ultimi anni si è osservato un crescente interesse nei confronti di molecole naturali aventi attività UV-A filtrante come conseguenza del cambiamento nell'esposizione alla radiazione UV, del progressivo aumento del numero, di soggetti affetti da tumore della pelle e dell'innalzamento dell'età media; da ciò ne deriva la necessità di mettere a punto nuovi filtri solari che rallentino e prevenzano l'insorgenza del tumore della pelle e il foto-invecchiamento cutaneo; questo ha generato, nel gruppo di ricerca presso cui è stato svolto il lavoro del I° Anno di Dottorato, l'interesse nel mettere a punto la sintesi di un nuovo filtro UV-A di origine naturale¹, estratto dall'alga marina *Aspergillus Terreus* e noto con il nome di Terreusinone (1).

Innanzitutto si è elaborato uno schema retrosintetico (schema 1) che ci ha condotto a due equivalenti

sintetici corrispondenti, rispettivamente, al prodotto di riduzione di un amminoacido (2) e all'1,4-benzochinone (3), commercialmente disponibile.

Schema 1. Formula di struttura di 1, 2 e 3.

Il coupling tra il chinone commerciale 3 e l'amminoalcol 2 può essere eseguito seguendo due diverse procedure sintetiche note in letteratura^{3,4},

una delle quali⁴ prevede il trattamento dell'1,4-benzochinone (3) con il 2-amminoetanolo, in etanolo assoluto, a temperatura ambiente, al riparo dalla luce, per quattro giorni; tale reazione ha condotto, da subito, al prodotto desiderato, che è stato purificato tramite cromatografia flash prima di essere impiegato nei passaggi successivi.

Data la semplicità di questa via sintetica, si è deciso di impiegarla per le successive reazioni di funzionalizzazione dell'1,4-benzochinone.

Prima di procedere alla reazione di coupling tra i prodotti 2 e 3, si è deciso di operare il coupling tra l'1,4-benzochinone (3) e l'L-leucinolo, prodotto di riduzione della L-leucina, commercialmente disponibile. Si è scelto l'L-leucinolo, come partner per il coupling, data la sua analogia strutturale con l'intermedio 2.

Il passaggio successivo prevede una ciclizzazione Pd(0)-catalizzata dei chinoni precedentemente ottenuti; tale reazione è stata condotta seguendo una procedura nota in letteratura⁵, che impiega come sorgente di palladio(0) il Pd₀(PPh₃)₃ e bromuro di mesitilene (o MesBr) come agente ossidante del gruppo alcolico presente sulle catene laterali precedentemente

attaccate sull'1,4-benzochinone; il Pd0(PPh3)4 è stata ottenuta seguendo una procedura nota in letteratura⁶.

La reazione di ciclizzazione ha portato a una miscela di prodotti tra cui non comparivano i sistemi bis-indolici desiderati, bensì vi si sono ritrovati sistemi mono-indolici, si è supposto che il fallimento della reazione fosse da ricondurre alla presenza dei due gruppi NH liberi sul substrato di partenza. Si è quindi deciso di proteggere l'NH come t-butossicarbammato; sui prodotti ottenuti è stata condotta la reazione di ciclizzazione palladio(0)-catalizzata, nelle condizioni sopra illustrate ma, anche in questo caso, la reazione ha condotto a sistemi mono-indolici.

Alla luce dei dati sperimentali ottenuti si è dedotto che la causa del ripetuto fallimento non è da ricondurre alla presenza di gruppi NH liberi sul substrato di partenza, abbiamo allora dedotto che l'anello indolico, elettron-ricco, che si forma, a seguito della reazione di ciclizzazione Pd(0)-catalizzata, disattiva il sistema a una successiva ciclizzazione.

Si è quindi deciso di seguire una linea sintetica alternativa che prevedeva:

ossidazione dell'alcol ad aldeide

ciclizzazione Pd(0)-catalizzata dei prodotti di ossidazione ottenuti (sorgente di Pd(0): Pd0(PPh3)3

La reazione di ossidazione è stata eseguita seguendo le condizioni di reazione per la ossidazione di Swern, dopo avere trasformato i gruppi NH, presenti sui chinoni funzionalizzati, in tert-butossicarbammato.

La successiva reazione di ciclizzazione palladio(0) catalizzata non ha condotto ai sistemi bis-indolici desiderati, bensì, nuovamente, ai sistemi mono-indolici precedentemente ottenuti.

I nuovi risultati sperimentali ottenuti riconfermano che l'anello indolico, elettron-ricco, disattiva il sistema a successive reazioni di ciclizzazione Pd(0)-catalizzate.

Riferimenti bibliografici:

1. Tet. Lett., 2003, 44, 7707-7710
2. JOC, 1999, 64, 9450-9458
3. Polymer, 1998, 39, 4095-4098
4. J. Chem. Soc., 1970, 2078-2082
5. Tet. Lett., 1996, 37, 9203-9206
6. Hegedus, L. S. John Wiley & Sons, ed. 1994