



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

Mi sono recentemente imbattuto in un articolo, a mio avviso intrigante, che descrive un metodo semplice e poco costoso per lo sfruttamento in maniera innovativa di prodotti naturali. Gli autori (R. Furlan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, **104**, 441) riportano un connubio fra la chimica di sintesi e l'estrazione e la caratterizzazione di principi attivi, che teoricamente assicura originalità (e quindi anche brevettabilità) anche per chi possa accedere solo ad estratti naturali già noti. Un esempio è illustrato in dettaglio, e vado quindi a presentarvelo. Vediamo prima però il razionale dell'approccio, con l'aiuto del disegno schematico in Fig. 1.



Fig. 1

La classica maniera di selezionare estratti naturali contenenti principi biologicamente attivi è quella di sottoporli ad uno o più saggi biologici atti a determinarne l'attività, sia essa antibatterica (inibizione della crescita di una colonia batterica), oncologica (azione citotossica su una linea cellulare tumorale), o di altro tipo. Se un estratto, sia pur ripetutamente saggiato, non mostra alcuna attività viene scartato (parte in rosso, Fig. 1).

L'idea degli autori è ben riassunta in Fig. 2. Lo stesso estratto naturale inattivo/scartato di Fig. 1 viene sottoposto ad una reazione chimica "generale", cioè a dire capace di modificare uno o più gruppi funzionali in maniera univoca e pulita. L'estratto così modificato (chiamiamolo da qui in poi "innaturale"...) viene di nuovo saggiato, e se si osserva una o più attività biologica, ci si troverà di fronte ad uno o più composti attivi derivanti da un estratto innaturale, e possibilmente (o meglio, probabilmente!) originali e brevettabili.

Gli autori riportano un esempio, a mio parere illuminante. Iniziamo dalla reazione chimica "generale" scelta: considerando che, da un'analisi di banche dati contenenti le strutture di prodotti naturali noti, più dell'80% di queste molecole contiene uno o più gruppi carbonilici, è stata scelta una trasformazione che potesse modificare qualsiasi tipo di composto carbonilico (chetoni, aldeidi, esteri, amidi), e che implicasse un partner di reazione poco "presente" nei cammini metaboli-

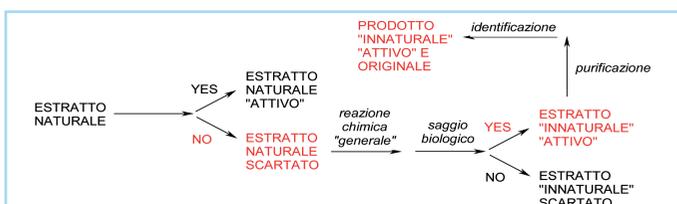


Fig. 2

ci che producono prodotti naturali, così da "diversificarsi" rispetto all'azione della natura. Il reagente scelto è stata l'idrazina, a formare (potenzialmente) idrazidi ed idrazoni che poi, magari, nel contesto molecolare specifico possono pure portare a successive reazioni dovute alla nucleofilicità dell'atomo di azoto non reagito con il carbonile; da notare pure che, essendo ben nota la relativa ricchezza di atomi di ossigeno e mancanza di atomi di azoto nei prodotti naturali, il rimpiazzo di un atomo di O con due di N può anche impartire proprietà chimico-fisiche interessanti (drug-like) agli ibridi risultanti.

Gli autori riportano la modificazione specifica di un estratto *n*-butanico di origine vegetale, il cui cromatogramma HPLC e lo spettro NMR sono analizzati in dettaglio prima e dopo reazione con idrazina monoidrata. Nell'HPLC, si nota uno shift generale a tempi di ritenzione più alti; nel ¹³C NMR, la zona tipica dei carbonili (175-210 ppm) "perde" molti segnali dopo la reazione; e quella tipica di idrazoni ed idrazidi (150-175 ppm) ne "acquista" altrettanti, indicando che la trasformazione attesa è avvenuta per molti componenti della miscela.

Questo estratto "modificato" è stato poi testato, insieme alla sua versione naturale, in un test di TLC-bioautografia che permette di evidenziare solo le macchie TLC che corrispondono ad un'attività biologica (in questo caso, inibizione della crescita del patogeno fungino *Candida albicans*). Nello specifico, mentre niente appare sulla lastrina dell'estratto naturale, l'estratto "modificato" mostra una macchia attiva. Dopo isolamento, gli autori hanno identificato il prodotto attivo **1** (Fig. 3), un pirazolo contenente la struttura N-N derivante da una reazione con idrazina; più in dettaglio, analisi successive hanno dimostrato come **1** derivi dall'addizione di idrazina sul flavone biologicamente inattivo **2** a dare apertura dell'anello esaciclico e successiva ciclizzazione a dare **1** (Fig. 3).

A voi decidere se una strategia così semplice e versatile, applicabile potenzialmente ad ogni estratto naturale disponibile inattivo, e riconducibile ad un gran numero di trasformazioni chimiche, possa essere di interesse scientifico ed applicativo. Penso che la mia opinione appaia chiaramente, e mi auguro che almeno qualcuno la condivida...

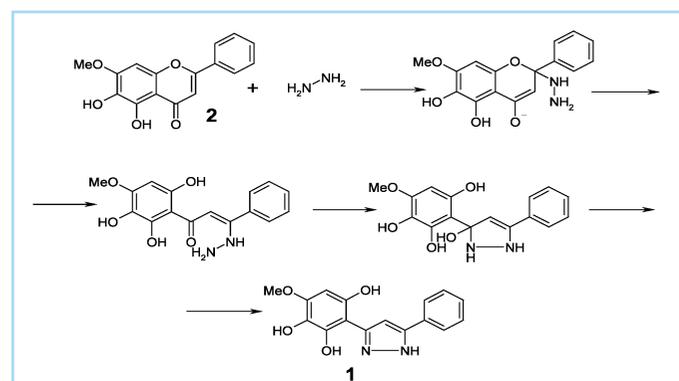


Fig. 3