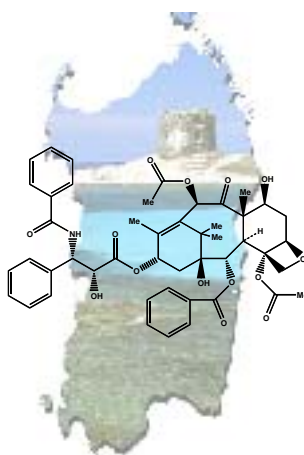




SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*;
Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

*UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica
Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES,
ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche;
DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.*

APICIDINE, NUOVI PEPTIDI CICLICI INIBITORI DELL' ISTONE DEACETILASI (HDAC). SINTESI DEI RESIDUI DERIVATI DALL' ACIDO 2-AMINO 8-OXODECANOICO (AODA)

Luigi Gomez-Paloma,¹ Mauro Marchetti,² Manuela Rodriquez³ e Maurizio Taddei³

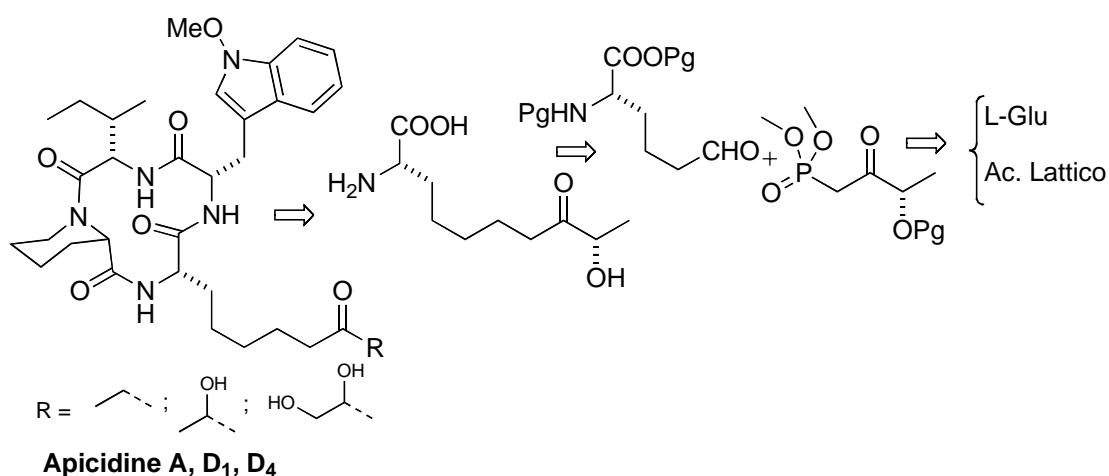
¹Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Salerno,
Via Ponte don Melillo, 84084 Fisciano (Salerno).

²CNR, Istituto di Chimica Biomolecolare, Sez. di Sassari,
trav. La Crucca, 3, reg. Baldinca, 07040 Li Punti, Sassari.

³Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena,
Via A. Moro, 53100 Siena.

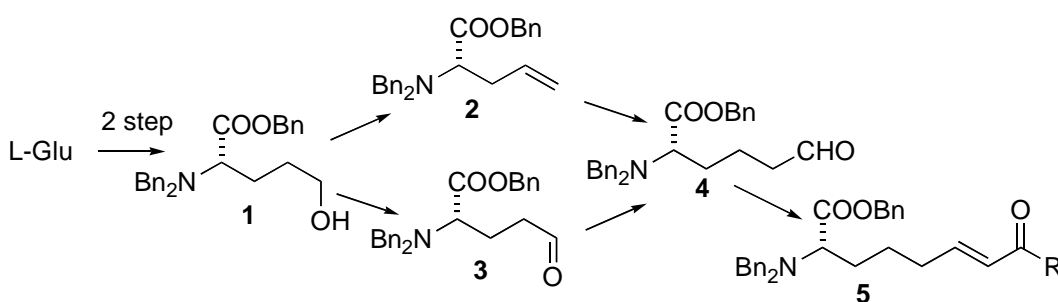
L'acetilazione reversibile degli istoni svolge un ruolo fondamentale nei processi regolatori delle cellule eucariote ed in molti altri tipi di processi cellulari. Questo fenomeno è controllato da due famiglie di enzimi noti come istone acetiltransferasi (HAT) e istone deacetilasi (HDAC).¹ La disponibilità di nuove molecole in grado di interagire con HDAC permette di ottenere una più profonda conoscenza dei meccanismi di regolazione molecolare della trascrizione e può aprire la strada alla scoperta di molecole con meccanismi di azione innovativi. Tra questi, degno di nota è l'uso di inibitori di HDAC per la riattivazione del DNA fetale. Tali agenti potrebbero essere usati per il trattamento di malattie genetiche causate da mutazioni dei geni normalmente espressi durante lo stadio di sviluppo dell'adulto come, ad esempio, la β -talassemia.²

Le Apicidine, una famiglia di tetrapeptidi ciclici di origine fungina, hanno mostrato una elevatissima attività come inibitori reversibili di HDAC.³ La loro struttura è caratterizzata da 3 amminoacidi relativamente comuni (Pip, Ile e MeO-Trp) mentre la diversità molecolare è dovuta ad una serie di acidi 2-ammino-8-oxodecanoici.



Con l'obiettivo di sintetizzare le Apicidine e preparare analoghi semplificati che mantengano l'attività di inibitori di HDAC, abbiamo progettato una sintesi generale e multivariabile di derivati dell'acido 2-ammino-8-oxodecanoico.

Partendo dall'acido glutammico è stata effettuata una benzilazione di tutti i gruppi funzionali. Sfruttando poi la diversa reattività degli esteri carbossilici è stata condotta una riduzione selettiva del carbossile in γ per dare l'omoserina protetta (**1**). Da questa si può ottenere per eliminazione l'allilglicina (**2**) che viene idroformilata in maniera regioselettiva per dare l'aldeide **4**. Alternativamente l'alcol **1** può essere ossidato ad aldeide (**3**) che per omologazione con l'ilide del cloruro di metossimetilfosfonio porta sempre all'aldeide **4**.



La reazione di Horner-Emmons condotta su questa aldeide con un metilfosfonato derivato da un estere di un acido carbossilico a 3 atomi di carbonio (come ad esempio l'acido lattico adeguatamente protetto) porta al chetone insaturo **5**. La riorganizzazione dei gruppi protettori al termine del processo permette di preparare una famiglia di Aoda variamente funzionalizzati e pronti per essere inseriti in un sistema oligopeptidico per la preparazione dei prodotti desiderati.

1. Grozingen, C.M.; Schreiber, S.L. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 3.
2. Swank, R.A.; Stamatoyannopoulos, *Curr. Op. Genetics and Dev.* **1998**, *8*, 366.
3. Singh, S.B. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 815.