

"Nuovi amminoacidi chirali contenenti nuclei eterociclici: mimesi di legami *cis*-amidici"

Lidia De Luca, Giampaolo Giacomelli

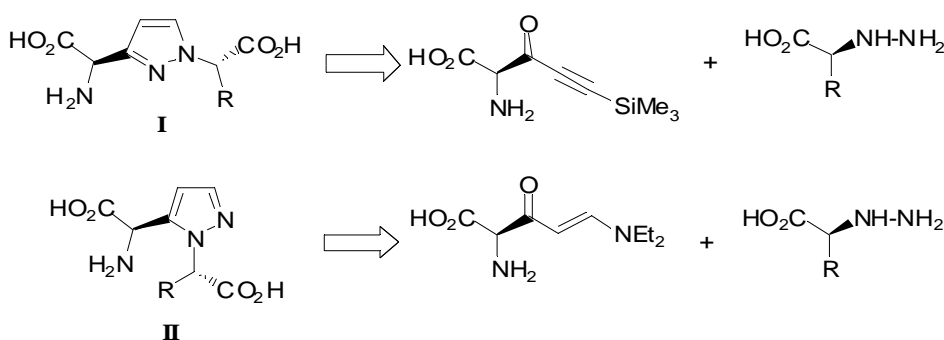
Dipartimento di Chimica dell'Università di Sassari, via Vienna 2 - ldeluca@ssmain.uniss.it

Negli ultimi anni ha assunto una rilevante importanza la preparazione di peptidomimetici, composti che replicano funzionalità peptidiche fisiologicamente vulnerabili, in modo da incrementare la stabilità del relativo farmaco, renderne possibile l'utilizzo orale, potenziarne la penetrazione cellulare, e prolungarne l'attività, in quanto viene ostacolata la degradazione enzimatica entro l'organismo. Il progetto di sintesi di un composto peptidomimetico, come potenziale sostanza bioattiva, deve basarsi principalmente sulla conoscenza delle proprietà conformazionali, topochimiche ed elettroniche del peptide d'origine e del sito attivo dell'enzima con il quale esso interagisce. Pertanto, due fattori principali devono essere considerati: 1) una conformazione favorevole per adattarsi alla situazione spaziale complementare del sito attivo, che può essere stabilizzata introducendo elementi che conferiscano rigidità, 2) la presenza di alcuni elementi strutturali, quali ad es. gruppi funzionali, regioni idrofobiche e polari, in certe posizioni definite, in modo che possano avvenire le interazioni richieste (legami ad idrogeno, interazioni elettrostatiche o idrofobiche).

Da un punto di vista strutturale, i composti peptidomimetici possono essere progettati secondo una serie di schemi sintetici che vanno da una lieve modifica della struttura iniziale di un peptide alla costruzione di una molecola totalmente non peptidica. Storicamente si è avuta un'evoluzione nella sintesi dei peptidomimetici: dalla semplice inserzione di un amminoacido di tipo D in una proteina, siamo passati a sistemi peptidici con variazioni strutturali nelle catene laterali, fino a molecole nelle quali è stata modificata la mobilità conformazionale della catena principale. La presenza ad es. di *N*-metil amminoacidi e di residui prolinici nei peptidi è causa di isomeria *cis-trans* del legame ammidico, che comporta cambiamenti conformazionali che possono essere

importanti per la loro attività biologica. In molti casi, la quantità di isomeria *cis* in soluzione acquosa è stata correlata con l'attività biologica.¹

Il nostro obiettivo era quello di preparare amminoacidi otticamente attivi ed enantiopuri, contenenti nuclei eterociclici, che avrebbero potuto rivestire una certa importanza come possibili *building blocks* per la preparazione di peptidomimetici.^{2, 3} In questo contesto, è stata messa a punto una metodologia generale di sintesi di α -amminoacidi chirali contenenti il nucleo pirazolico ed in particolare di due serie di α -amminoacidi bicarbossilici,⁴ possibili peptidomimetici, che simulino il legame peptidico.



La prima serie di amminoacidi permetterebbe, qualora fossero inseriti in una sequenza amminoacidica, di bloccare conformazionalmente la catena peptidica interrompendone, per un breve tratto, il caratteristico avvolgimento ad α -elica, mentre la seconda serie di amminoacidi simulerebbe verosimilmente un legame *cis*-ammidico conferendo una maggiore rigidità all'eventuale peptidomimetico.

Bibliografia

- ¹ . Liakopoulos-Kyriakides, M.; Galardy, R. E. *Biochemistry* **1979**, *18*, 1952.
- ² . Falorni, M.; Dettori, G.; Giacomelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1419; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Dettori, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, in corso di stampa.
- ³ . Falorni, M.; Giacomelli, G.; Spanu, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9241; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Spanedda, A. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3039; De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Spanedda, A. M.; Falorni, M. *Synthesis*, **2000**, in corso di stampa.
- ⁴ . De Luca, L.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8701.