

SINTESI TOTALE DI AMMINOACIDI A BASE CICLITOLICA: UN APPROCCIO ORIENTATO ALLA DIVERSITA'

Luciana Auzzas, Paola Burreddu, Vincenzo Zambrano, Anna Maria Roggio, Luigi Pinna,

Gloria Rassu

Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR – Sezione di Sassari –

Traversa La Crucca, 3 – Regione Balduca – Li Punti; I-07040, Sassari.

Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica,

Via Vienna, 2 – I-07040 Sassari.

Amminoacidi carbociclici con funzionalità multiple installate sulle varie posizioni anulari, come le strutture polioliche **1-8** di questo studio, rappresentano un insieme molecolare omogeneo e, allo stesso tempo, variato, in cui ciascuna entità può essere vista sotto diverse angolazioni.¹

Quasi tutte le strutture sono riconducibili a sistemi GABA-simili a ridotta flessibilità conformazionale, ma alcune tipologie possono essere riguardate come dipeptidi diidrossietilenici irrigiditi (e.g. **1**, **2**, **7**, *ent-1*, *ent-2*), oppure come isosteri idrossietilene dipeptidici (e.g. **8**), oppure ancora come surrogati rigidi dell'acido L-glutammico (e.g. **7**).

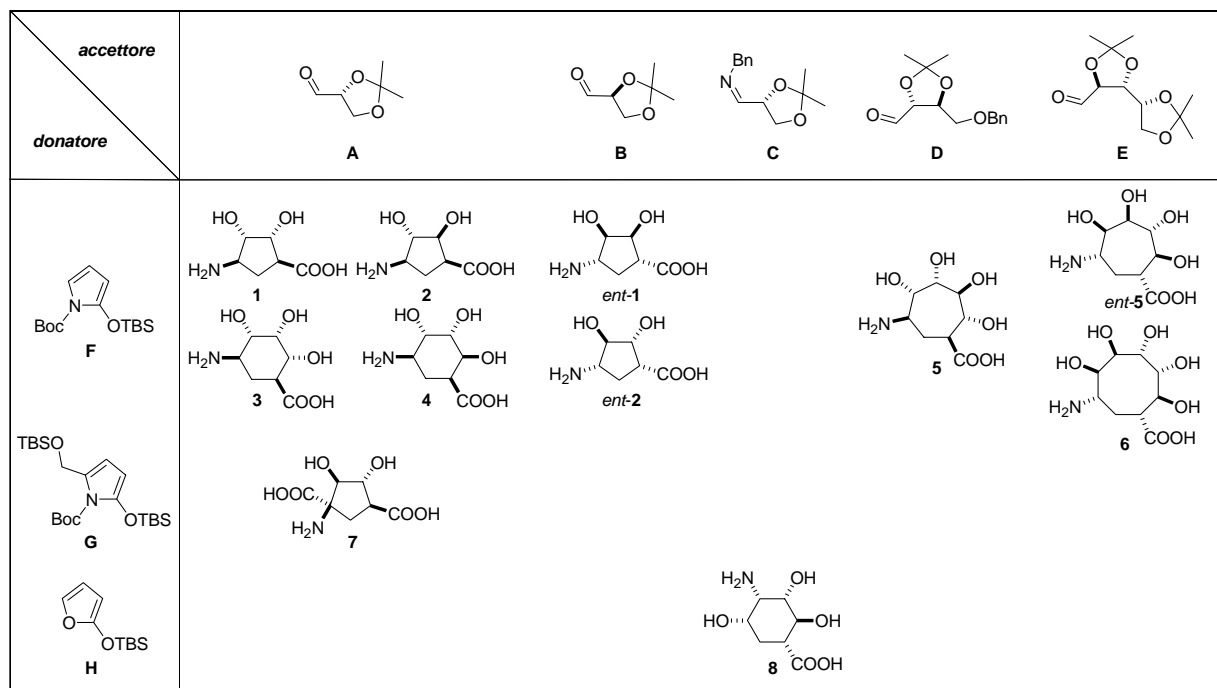


Figura. Le varie combinazioni tra accettori **A-E** e donatori **F-H** generano la diversità nei costrutti amminoacidici **1-8**.

Questi costrutti funzionali possono trovare utilità in quanto tali, ma, soprattutto, come motivi induttori di strutture secondarie per diversi peptidi o peptidomimetici, potendosi, queste piattaforme, sostituire a determinati spezzoni di peptidi nativi, oppure intercalare in o affiancare a sequenze peptidiche di riconosciuta valenza biologica.²

Nella nostra strategia generale per costruire i sistemi amminoacidici selezionati, dienossisilani eterociclici a base pirrolica o furanica del tipo **F-H** sono stati applicati come sintoni nucleofili universali a quattro atomi di carbonio, omologabili con accettori aldeidici o imminici ossidrilati ed enantiomericamente puri **A-E**. Dalle varie combinazioni tra precursori nucleofili ed accettori elettrofili si generano i costrutti amminoacidici **1-8** diversificati per forma, chiralità e sostituzione, evidenziati in Figura.

Le sequenze sintetiche sono adattabili in ragione del target di scelta, pur mantenendo, l'intero piano, una alta uniformità sintetica e metodologica. Manovre chiave sono, per tutti i costrutti, reazioni aldoliche o di Mannich viniliche, associate a cicloaldolizzazioni e/o ciclolattamizzazioni.

Per alcune tipologie strutturali, la percorribilità e la riproducibilità delle sequenze sintetiche sono state certificate con un rigoroso lavoro di re-sintesi e scalaggio.

Riferimenti Bibliografici:

1. (a) Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *Variable Strategy toward Carbasugars and Relatives. 4. Viable Access to (4a-Carbapentofuranosyl)amines, (5a-Carbahexopyranosyl)amines, and Amino Acids Thereof*. *J. Org. Chem*, **2002**, 67, 5338-5342. (b) Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Curti, C.; Casiraghi, G. *Variable Strategy towards Carbasugars and Relatives. 5. Focus on Preparation of Chiral Nonracemic Medium-Sized Carbocycles*. *J. Org. Chem*, **2003**, 68, 5881-5885. (c) Battistini, L.; Curti, C.; Zanardi, F.; Rasso, G.; Auzzas, L.; Casiraghi, G. *Enantioselective Total Synthesis of (1R,3S,4R,5R)-1-Amino-4,5-dihydroxy-cyclopentan-1,3-dicarboxylic Acid. A Full-Aldol Access to Carbaketose Derivatives*. *J. Org. Chem*, **2004**, 69, 2611-2613. (d) Rasso, G.; Auzzas, L.; Zambrano, V.; Burreddu, P.; Pinna, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Variable Strategy toward Carbasugars and Relatives. 6. Diastereoselective Synthesis of 2-Deoxy-2-amino-5a-carba-β-L-mannopyranuronic Acid and 2-Deoxy-2-amino-5a-carba-β-L-mannopyranose*. *J. Org. Chem*, **2004**, 69, 2611-2613.

2. a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W.D. *Design and Synthesis of Conformationally Constrained Amino Acids as Versatile Scaffolds and Peptide Mimetics*. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12789-12854. b) Gruner, S.A.W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Carbohydrate-Based Mimetics in Drug Design: Sugar Amino Acids and Carbohydrate Scaffolds*. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 491-514.