

## PIRAZOLI ED ISOSSAZOLI FUNZIONALIZZATI: NUOVE STRATEGIE DI SINTESI

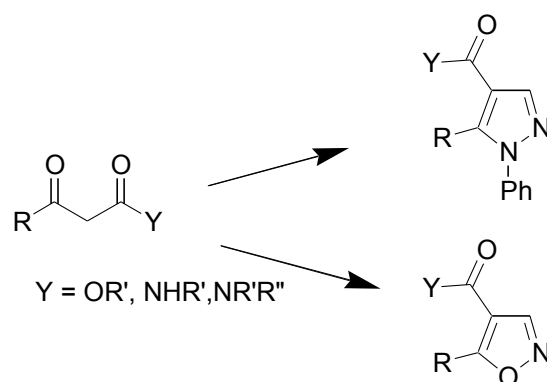
Lidia De Luca, Giampaolo Giacomelli, Andrea Porcheddu, Margherita Salaris, Maurizio Taddei

*Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Sassari, Via Vienna 2, 07100 Sassari*

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'utilizzazione orale, potenziarne la penetrazione cellulare, e prolungarne l'attività ostacolando la degradazione enzimatica entro l'organismo. Gli  $\alpha$ -amminoacidi non naturali contenenti anelli eterociclici a cinque termini possono essere considerati peptidomimetici a limitata libertà conformazionale.

Da tempo questo gruppo di ricerca si occupa della preparazione di amminoacidi non naturali otticamente attivi, enantiopuri, contenenti nuclei eterociclici, che possano rivestire una certa importanza come possibili *building blocks* per la preparazione di peptidomimetici. In questo contesto è stata messa a punto una metodologia generale di sintesi di  $\alpha$ -amminoacidi chirali contenenti il nucleo pirazolico ed in particolare di  $\alpha$ -amminoacidi bicarbossilici, possibili peptidomimetici che simulino il legame peptidico.

Continuando queste ricerche, allo scopo anche di amplificare le conoscenze sulle metodologie di sintesi di sistemi eterociclici eteroaromatici, abbiamo pertanto messo a punto la sintesi di librerie di pirazoli ed isossazoli diversamente sostituiti. È da tempo noto che alcuni derivati dei pirazoli ed isossazoli presentano attività farmacologica come ipotensivi, antibatterici, antinfiammatori ed antitumorali. In questa comunicazione verranno illustrate alcune metodiche di sintesi di questi eterocicli basate sulla reazione tra un  $\beta$ -enammine ed un nucleofilo quale la fenilidrazina o l'idrossilammina. Le reazioni sono state condotte sia in soluzione che in fase solida.



In questi ultimi anni questa ultima tecnica è diventata una delle metodologie più usate per la preparazione di nuovi composti. L'impiego di un supporto polimerico semplifica infatti tutte le operazioni di sintesi e purificazione dei prodotti finali, rendendo possibile l'automazione dell'intero processo.

Sebbene la sintesi su fase solida (SPOS) rimanga una delle tecniche più largamente utilizzate per la sintesi combinatoria, più recentemente sono state sviluppate nuove strategie che riuniscono i vantaggi della sintesi in fase solida con quelli della sintesi in fase omogenea.<sup>ii</sup> L'impiego di una tecnica ibrida di nuova concezione, nota col termine *catch and release*<sup>iii</sup> ha permesso la cattura selettiva dell'intermedio di reazione, limitando così le operazioni di purificazione ad una semplice filtrazione del polimero. La reazione finale di chiusura dell'anello pirazolico od ossazolico ha consentito il rilascio dei prodotti direttamente in soluzione ripristinando così la resina di partenza. L'impiego di un forno a microonde ha infine ridotto i tempi di reazione ed aumentato il *turn-over* della resina, in particolare di quella di natura polistirenica che facilmente si degrada a temperature elevate, inquinando i prodotti finali.

1. Falorni, M.; Dettori, G.; Giacomelli, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1419; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Dettori, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3217; 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.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Spanedda, A.M. *Synthesis*, **2000**, 1295; De Luca, L.; Giacomelli, G.; Riu, A. Solid-Phase Synthesis of Isoxazole-Based Amino Acids: A New Scaffold for Molecular Diversity, *J. Org. Chem.* **2001**; 66(20); 6823-6825.
2. Kaldo, S.W.; Siegel, M. G.; Fritz, J.E.; Dressman, B. A.; Hahn, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 36, 7193-7196.
3. Siegel, M. G.; Hahn, P. J.; Dressman, B. A.; Fritz, J. E.; Grunwell, J. R.; Kaldor, S.W. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3357-3360.