



Università degli Studi di Trieste



Università degli Studi di Udine



Società Chimica Italiana

Sezione del Friuli–Venezia Giulia

Divisione di Chimica Organica

**Incontro**

***I GIOVANI  
E LA CHIMICA ORGANICA  
IN FRIULI–VENEZIA GIULIA***

***ATTI del CONVEGNO***

**Università degli Studi di Trieste**

**27 Ottobre 2004**



**COMITATO SCIENTIFICO**

Fabio Benedetti

Gian Maria Bonora

Giuliana Pitacco

Maurizio Prato

**COMITATO ORGANIZZATORE**

Ennio Valentin

Lucia Gardossi

Lucia Pasquato

Paolo Strazzolini

**con il patrocinio di**

**Società Chimica Italiana**

Sezione Friuli–Venezia Giulia

Divisione di Chimica Organica

**Università degli Studi di Trieste**

Dipartimento di Scienze Chimiche

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

**Università degli Studi di Udine**

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche

**Caffaro Gruppo SNIA, S.r.l.**

***illycaffè S.p.A.***



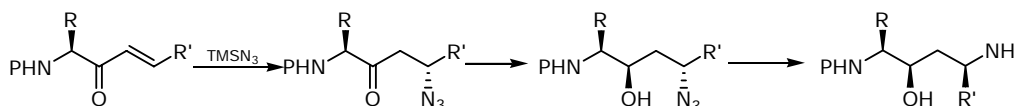
## ADDIZIONI STEREOSELETTIVE DI AZIDE AD AMMINOCHETONI $\alpha,\beta$ -INSATURI

Ilaria Adamo, Fabio Benedetti, Federico Berti, Pietro Campaner  
Università degli Studi di Trieste, Dipartimento di Scienze Chimiche

Le proteasi aspartiche giocano un ruolo chiave nello sviluppo di molte malattie, la renina, per esempio è un regolatore della pressione sanguigna ed è coinvolta in processi legati all'ipertensione; l'HIV proteasi è essenziale per la replicazione del virus HIV responsabile dell'AIDS; la SAP viene secreta dal fungo *Candida albicans*, responsabile di infezioni opportunistiche.<sup>1</sup> Tali enzimi rappresentano quindi importanti bersagli terapeutici e uno degli approcci più efficaci verso l'inattivazione di queste proteasi è l'impiego di inibitori peptidomimetici.

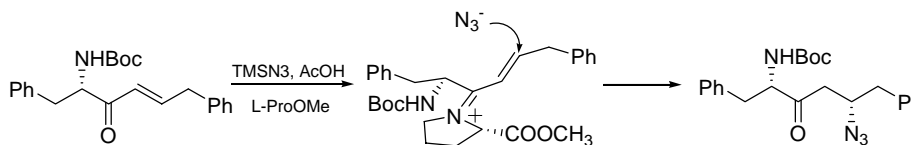
Isosteri diamino idrossietilenici costituiscono il "core" di numerosi inibitori attivi contro l'HIV proteasi, alcuni dei quali sono approvati dal FDA e commercialmente disponibili.

La sintesi stereoselettiva di tali isosteri prevede un processo in molti passaggi.<sup>2</sup> L'obiettivo di questo lavoro di ricerca è la messa a punto di una strategia alternativa, per l'ottenimento di isosteri monoidrossietilenici più breve, ma ugualmente stereoselettiva, attraverso l'addizione 1,4 di azide ad enoni derivanti da amminoacidi naturali.



È stato condotto uno screening su numerosi substrati enonici recanti diverse protezioni del gruppo amminico e diversi residui laterali.

L'addizione di azide viene condotta con  $TMSN_3$  in presenza di una quantità catalitica di una base chirale. In questa reazione la migliore diastereoselettività è stata ottenuta utilizzando *L*-prolina metil estere. Sorprendentemente la *D*-prolina metil estere indirizza la selettività dell'addizione nello stesso verso. Possiamo quindi concludere che la stereoisomeria del centro chirale che si viene a formare durante la reazione non dipende dalla configurazione del catalizzatore ma è indotta dal centro chirale remoto. Abbiamo quindi proposto che l'addizione di azide catalizzata da *L*-prolina metil estere passi attraverso la formazione del sale di immonio.



Le indagini computazionali condotte fin ora sembrano convalidare il meccanismo descritto; ulteriori studi sono in corso.

1. Barret, A. J.; Rawlings N. D.; Woessner, J. F. Ed. *Handbook of proteolytic enzymes*; Academic Press, 1998.
2. a) Benedetti, F.; Miertus, S.; Norbedo, S.; Tossi, A.; Zlatoidsky, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9348.  
b) Benedetti, F.; Berti, F.; Norbedo, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8635.

## NUOVI SUPPORTI POLIMERICI A BASE DI POLIETILENGLICOLE (PEG)

Maurizio Ballico, Gian Maria Bonora

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, Via L. Giorgieri 1 I-34127 Trieste.

e-mail: [Ballico@dsch.units.it](mailto:Ballico@dsch.units.it)

Il polietilenglicole (PEG) è ampiamente utilizzato sia quale supporto polimerico inerte nella sintesi organica, sia come agente coniugante di molecole di interesse biologico [1]. In particolare dal punto di vista applicativo la formazione di un legame stabile con il PEG permette la stabilizzazione “in vivo” di molecole farmacologicamente attive [2], la riduzione della loro tossicità [3], dell’immugenicità [4] e dell’antigenicità [5], oltre una più efficiente penetrazione cellulare [6]. Inoltre la solubilità del PEG può consentire di risolvere i problemi relativi al trasporto ed alla distribuzione di questi farmaci nei tessuti.

Il PEG commerciale presenta alcune caratteristiche sfavorevoli date dall’elevata polidispersità per polimeri di grandi dimensioni, con conseguente disomogenea distribuzione di molecole con differente peso molecolare, e da una ridotta capacità di funzionalizzazione data solo dalle estremità ossidriliche terminali del polietilenglicole.

Al fine di ovviare a questi problemi sono stati preparati nuovi derivati multimerici ad alto peso molecolare (MultiPEG), ottenuti tramite assemblaggio di tipo dendrimerico di piccole unità di PEG difunzionale (PM = 2000-3000 Da) e caratterizzati da una contenuta polidispersità e da un numero di gruppi funzionali superiore al PEG commerciale di pari dimensioni. Sono stati ottenuti, tramite diversi schemi sintetici, MultiPEG che presentano una capacità di funzionalizzazione 2.5, 4 ed anche 6 volte superiore rispetto al polietilenglicole difunzionale commerciale avente la stessa dimensione.

La capacità di funzionalizzazione dei MultiPEG è stata valutata tramite la coniugazione con molecole campione quali Fmoc-Gly-OH e teofillina.

È stata verificata l’assenza di tossicità dei MultiPEG, oltre al loro grado di biodegradabilità e alla capacità di incrementare l’attività di composti di interesse farmaceutico..

1. *Poly(ethylene glycol) Chemistry. Biotechnical and Biomedical Applications*, Harris, M. J. Ed., Plenum Press, New York, **1992**, pag. 3.
2. Veronese, F. M.; Morpurgo, M. *Il Farmaco* **1999**, 54, 497-516.
3. Yamaoka, T.; Tabata, Y.; Ikada, Y. *J. Pharm. Sci.* **1994**, 83, 601-603.
4. Nain, J. D.; van Oss, C. J. *Immunological Investigation* **1992**, 21, 649-662.
5. Abuchowski, A.; Van Es, T.; Palczuk, N. C.; Davis, F. F. *J. Biol. Chem.* **1977**, 252, 3578-3581.
6. De Mesmaeker, A.; Häver, R.; Martin, P.; Moser, H. E. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 366-374.

## BIOCATALISI SU FASE SOLIDA: NUOVE PROSPETTIVE PER L'IMPIEGO DI ENZIMI IN CHIMICA COMBINATORIALE

Alessandra Basso, Paolo Braiuca, Cynthia Ebert, Lucia Gardossi, Paolo Linda

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Trieste, Piazzale Europa 1 I-34127 Trieste.

e-mail: [basso@units.it](mailto:basso@units.it)

La biocatalisi viene ormai comunemente applicata alla preparazione di un'ampia gamma di composti, quali farmaci, intermedi per l'industria alimentare e della chimica fine. Sebbene i solventi acquosi siano spesso preferiti perché consentono ai biocatalizzatori di esprimere al massimo la loro attività, in molti casi la presenza dell'acqua comporta numerosi ed importati inconvenienti. Per far fronte a questi svantaggi sono state sviluppate varie tecniche che permettono di utilizzare gli enzimi in sistemi di reazione "non convenzionali". Mentre l'uso dei solventi organici in biocatalisi è ormai consolidato da quasi due decenni, solo negli anni novanta sono divenuti oggetto di interesse nuovi sistemi sintetici nei quali gli enzimi vengono utilizzati in presenza di altissimi rapporti massa/volume di substrati.

La biocatalisi su supporto solido rappresenta un recente sviluppo della chimica combinatoriale, ed è basata sull'uso di processi biosintetici invece dell'uso combinatoriale di reattivi chimici. Pertanto essa rappresenta un approccio complementare rispetto alla chimica combinatoriale classica, permettendo di ottenere composti che non sono sintetizzabili con le sole strategie chimiche, soprattutto grazie all'elevata selettività degli enzimi e alla loro eccezionale attività in condizioni sperimentali particolarmente blande. Non va inoltre trascurato il vantaggio di un ridotto impatto ambientale. La biocatalisi combinatoriale sfrutta l'enorme varietà di catalizzatori che la natura mette a disposizione, nonché il numero crescente di enzimi modificati geneticamente o prodotti da microorganismi ricombinanti. Gli enzimi possono quindi essere applicati in sintesi combinatoriale a due livelli: a) per introdurre modifiche selettive a molecole bersaglio ancorate alla fase solida; b) per il distacco selettivo del prodotto dal polimero da linker selettivamente idrolizzabili. Condizioni necessarie per una applicazione efficace della biocatalisi combinatoriale in fase solida sono l'accessibilità degli enzimi nelle resine.

Nella comunicazione verrà dimostrato come ottimizzando i supporti per la fase solida sia possibile migliorare l'accessibilità dei biocatalizzatori e quindi ottenere rese elevate. Verranno riportati i risultati ottenuti sia con supporti rigonfianti (PEGA polymers) che possono essere modificati introducendo cariche positive che migliorano le interazioni elettrostatiche enzima/supporto, sia con supporti rigidi (Synbeads) in cui la porosità del polimero gioca un ruolo chiave per l'accessibilità enzimatica.

1. Basso A., De Martin L., Ebert C., Gardossi L., Linda P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 467.
2. Ulijn R. V., De Martin L., Gardossi L., Halling P.J. *Current Org. Chem*, **2003**, 7, 1333.
3. Ulijn R. V., De Martin L., Halling P. J., Janssen A.E.M., Gardossi L., Moore B. D., *Biotech. Bioeng.*, **2002**, 80, 509.
4. Biffi S., De Martin L., Ebert C., Gardossi L., Linda P. *J. Mol. Catal. B.*, **2002**, 19-20, 423.
5. Basso, A., Ulijn R. V., Flitsch S. L., Margett, G., Ebert, C., De Martin, L., Linda, P., Verdelli S., Gardossi, L., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 589.

6. Basso A., Braiuca P., De Martin L., Ebert C., Gardossi, L., Linda P., Verdelli S., Tam A., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1007.
7. Basso A., De Martin L., Ebert C., Gardossi L., Linda P, Ulijn R. V., Flitsch S. L., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6083.



## PROGETTAZIONE IN SILICO DELLA SINTESI DI COMPOSTI OTTICAMENTE PURI MEDIANTE MULTI COMPONENT REACTIONS

Paolo Braiuca<sup>1</sup>, Cynthia Ebert<sup>1</sup>, Lucia Gardossi<sup>1</sup>, Dirk Strübing<sup>2</sup>, Helfried Neumann<sup>2</sup>,  
Axel Jacobi von Wangelin<sup>2</sup>, Dirk Gördes<sup>2</sup>, Matthias Beller<sup>2</sup>, Udo Kragl<sup>2</sup>

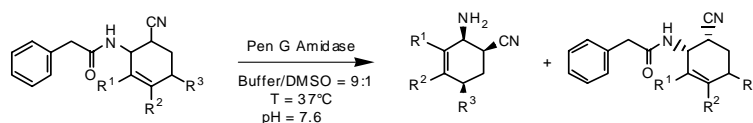
<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Trieste, P.le Europa 1 34127 Trieste

<sup>2</sup>Fachbereich Chemie der Universität Rostock, Albert-Einsteinstr. 3a, 18059 Rostock, Germany

e-mail: [braiuca@units.it](mailto:braiuca@units.it)

La ricerca nell'ambito delle Multi Component Reaction (MCR) ha portato recentemente alla scoperta di una nuova procedura di coupling a tre componenti per la preparazione di 1-ammidocicloeseni e 1-ammido-3,5-cicloesadieni altamente sostituiti, partendo da semplici substrati disponibili commercialmente, ammidi, aldeidi e dienofili, da cui l'acronimo "AAD reactions"<sup>1</sup>. Questi prodotti possono essere facilmente convertiti in composti di interessante utilizzo farmaceutico, come analoghi di licoricidene, pancratistatina, narcisclatina.

Nonostante le reazioni AAD presentino una certa endo-selettività, i prodotti non risultano mai otticamente puri e le miscele racemiche necessitano quindi di essere risolte. La risoluzione cinetica enzimatica è uno dei metodi più vantaggiosi oggi a disposizione del chimico organico per questi scopi. Uno screening iniziale di più di 150 enzimi su un insieme di 10 diversi prodotti AAD non ha dato alcun risultato positivo. La penicillina G acilasi (PGA) si è dimostrata l'enzima più promettente per una risoluzione cinetica di questo tipo di composti. Un modello computazionale per la predizione della selettività ed enantioselettività della PGA<sup>2,3</sup> è stato applicato per la progettazione della sintesi in modo da ottenere dei prodotti che potessero essere accettati enantiospecificamente dalla PGA. L'interazione dei potenziali prodotti delle reazioni AAD con l'enzima sono state calcolate *in silico* e l'attenzione è stata focalizzata sulla classe di composti riportata nello schema 1, che si sono dimostrati potenziali buoni substrati per la PGA.



**Schema 1**

La simulazione computazionale ha permesso di razionalizzare l'effetto della variazione strutturale del substrato sull'enantioriconoscimento da parte dell'enzima. Le variazioni di sostituzione chimica sono state studiate in accordo con le possibilità sintetiche ed hanno portato alla progettazione di un substrato la cui risoluzione cinetica con la PGA ha prodotto una resa quantitativa con eccesso enantiomerico superiore al 99% ed enantiomeric ratio (E) maggiore di 200.

1. H. Neumann, A. Jacobi von Wangelin, D. Gördes, M. Beller *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8398-8399.
2. A. Basso, P. Braiuca, C. Ebert, L. Gardossi, P. Linda, F. Benedetti *BBA* **2002**, *1601*, 85-92.
3. A. Basso, P. Braiuca, S. Clementi, C. Ebert, L. Gardossi, P. Linda *J. Mol. Catal. B:Enzymatic* **2002**, *19-20*, 423-430.

**SINTESI E PROPRIETÀ BIOLOGICHE DI DERIVATI DEL FENIDONE  
QUALI POTENZIALI FARMACI ANTINFIAMMATORI E ANTITUMORALI**

Claudia Cusan,\* Michael Adams,# Antje Bodensieck,# Gianmario Altinier,<sup>Φ</sup> Maria Eugenia Soriano,<sup>§</sup> Laura Ranzato,<sup>§</sup> Giampiero Spalluto,\* Aurelia Tubaro,<sup>Φ</sup> Roberto della Loggia,<sup>Φ</sup> Rudolf Bauer,# Paolo Bernardi<sup>§</sup>,  
Maurizio Prato\*

\*Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Trieste, 34127 Trieste

#Institute of Pharmaceutical Sciences, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Austria

<sup>Φ</sup>Dipartimento di Biologia Farmaceutica, Università degli Studi di Trieste, 34127 Trieste

<sup>§</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova, 35121 Padova

e-mail: [cusan@units.it](mailto:cusan@units.it)

Fenidone è un derivato pirazolico,<sup>1</sup> potente inibitore delle COX (IC<sub>50</sub>: 6.9 μM),<sup>2</sup> della 5-LOX (IC<sub>50</sub>: 0.52 μM)<sup>3</sup> e della 12-LOX (IC<sub>50</sub>: 0.10 μM),<sup>3</sup> sia *in vitro* sia *ex vivo* per somministrazione orale.<sup>3</sup> Basandosi su studi SAR noti in letteratura su analoghi del fenidone,<sup>3-5</sup> abbiamo progettato e sintetizzato una nuova classe di inibitori duali (anti-COX e anti-LOX) da usare come antinfiammatori e anticancro.

Mediante test *in vivo* e *in vitro* è stato possibile verificare che alcuni dei derivati sintetizzati presentano un'attività antiflogistica topica maggiore rispetto al composto di partenza (fenidone) e paragonabile a quella dei migliori FANS commerciali. Inoltre, un composto mostra anche delle interessanti attività antitumorali, di entità e proprietà diverse, dipendenti dalla linea cellulare a cui viene somministrato (adenocarcinoma prostatico umano o epatoma di Morris di ratto). Tuttavia non è stato possibile dimostrare una connessione fra queste singolari caratteristiche antinfiammatorie e anticancro con la capacità dei derivati di inibire le COX e le LOX.

1. X.de Léval, F. Julémont, J. Delarge, B. Pirotte, J.-M-Dogné, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 941-962.
2. S. W. Wright, R. R. Harris, J. S. Kerr, A. M. Green, D. J. Pinto, E. M. Bruin, R. J. Collins, R. L. Dorow, L. R. Mantegna, S. R. Sherk, M. B. Cavington, S. A. Nurnberg, P. K. Welch, M. J. Nelson, R. L. Magolda, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4061-4068.
3. D. J. Hlasta, F. B. Casey, E. W. Ferguson, S. J. Gangell, M. R. Heimann, E. P. Jaeger, R. K. Kullnig, R. J. Gordon, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1560-1570.
4. P. A. Bathia, C. D. W. Brooks, A. Basha, J. D. Ratajczyk, B. P. Gunn, J. B. Bouska, C. Lanni, P. R. Young, R. L. Bell, G. W. Carter, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3938-3950.
5. P. Brunea, C. Delvare, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1028-1036.

## STABILITÀ E ATTIVITÀ DELLA PENICILLINA G AMIDASI IMMOBILIZZATA IN LIQUIDI IONICI

Sara Cantone, Alessandra Basso, Cynthia Ebert, Lucia Gardossi e Paolo Linda

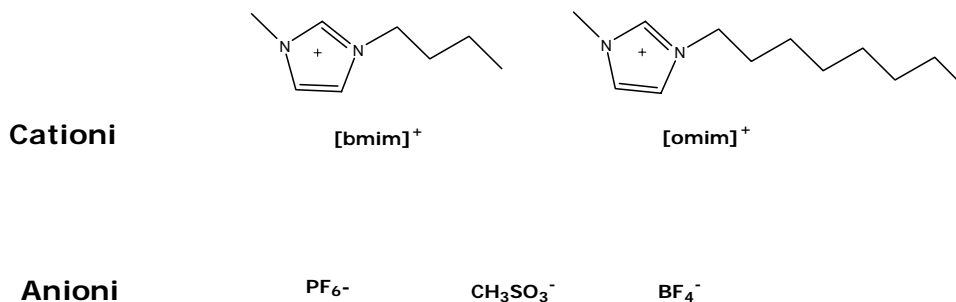
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Trieste, Piazzale Europa 1 I-34127 Trieste

e-mail: [lilibrick@hotmail.com](mailto:lilibrick@hotmail.com)

L'interesse sempre maggiore che si è sviluppato ultimamente nei confronti dei liquidi ionici nasce dall'esigenza, a livello industriale, di trovare dei validi sostituti ai solvente organici comunemente utilizzati che ne eguagliano le prestazioni presentando contemporaneamente un ridotto impatto ambientale e una minore tossicità e pericolosità di utilizzo.[1,2]

Una pressione di vapore praticamente nulla, la grande stabilità termica e la capacità di sciogliere un gran numero di composti, organici e non, sono solo alcune delle caratteristiche che negli ultimi anni ha dato ai liquidi ionici il titolo di "green solvents". I liquidi ionici si sono dimostrati altamente efficienti in numerose reazioni organiche, e negli ultimi anni l'interesse si è rivolto anche al loro utilizzo in biocatalisi ed esempi sono stati riportati nell'uso di lipasi, proteasi ed idrolasi.[3-5]

In questa comunicazione viene presentato uno studio di reazione catalizzata da Penicillina G amidasi covalentemente immobilizzata (PGA-450) in diversi liquidi ionici che presentano differenze sia nella parte cationica (butilmetilimidazolo e ottilmetilimidazolo) che nella parte anionica (tetrafluoroborati, esafluorofosfati e metilsolfati).



La penicillina G amidasi è ampiamente utilizzato a livello industriale per la preparazione di antibiotici semisintetici in mezzo acquoso e numerosi studi ne hanno riconosciuto una buona stabilità anche in solvente organico, premettendo di ottenere buone rese in processi sintetici.[6-8].

L'attività sintetica e la stabilità della PGA-450 è stata perciò studiata anche in liquidi ionici, confrontando i dati sia con il solvente organico che con il mezzo acquoso.

Dai dati raccolti è emerso che l'attività enzimatica in liquidi ionici viene influenzata da diversi parametri, quali la lunghezza della catena laterale del catione metilimidazolo, il tipo di anione e l'attività dell'acqua. Tutti questi parametri influenzano in modo sinergico il processo biocatalizzato e insieme concorrono alla buona riuscita o meno della reazione.

L'attività dell'acqua del sistema di reazione gioca un ruolo chiave nella riuscita della reazione: i liquidi ionici, in modo analogo a quanto succede in solvente organico, necessitano di un certo grado di idratazione per consentire una corretta attività catalitica. Operando quindi su questi parametri è possibile ottimizzare il processo biocatalizzato e ottenere risultati paragonabili a quelli in solvente organico classico.

1. Sheldon R., *Chem. Commun.* **2001**, 2399-2407.
2. Cull S.G., Holbrey J.D., Vargas-Mora V., Seddon K.R., Lye G.J. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 69, 227-233.
3. Kragl U., Eckstein M., Kaftzik N. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, 13, 565-571.
4. Lozano P., de Diego T., Gmouh S., Vaultier M., Iborra J.L. *Biotechnol. Progress* **2004**, 20, 661-669.
5. Madeira Lau R., van Rantwijk F., Seddon K.R., Sheldon R. *Org. Lett.* **2000**, 26, 4189-4191.
6. Basso, A., Braiuca, P., De Martin, L., Ebert, C., Gardossi, L., Linda, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1789-1796.
7. Basso, A., De Martin, L., Ebert, C., Gardossi, L., Linda, P., Zlatev, V. *J. Mol. Catal.B: Enzymatic*, **2001**, 11, 851-855.
8. Basso, A.; Biffi, S.; De Martin, L.; Gardossi, L.; Linda, P. *Croatica Chem. Acta*, **2001**, 74, 757-762.

**SINTESI DI DIIDRO-1-FENILAMMINO-1H-PIRROLO[1,2-*a*]IMIDAZOLO-2,5(3*H*,6*H*)-DIONI  
3-SOSTITUITI DA FENILIDRAZIDI DI  $\alpha$ -AMMINO ACIDI E ACIDO LEVULINICO**

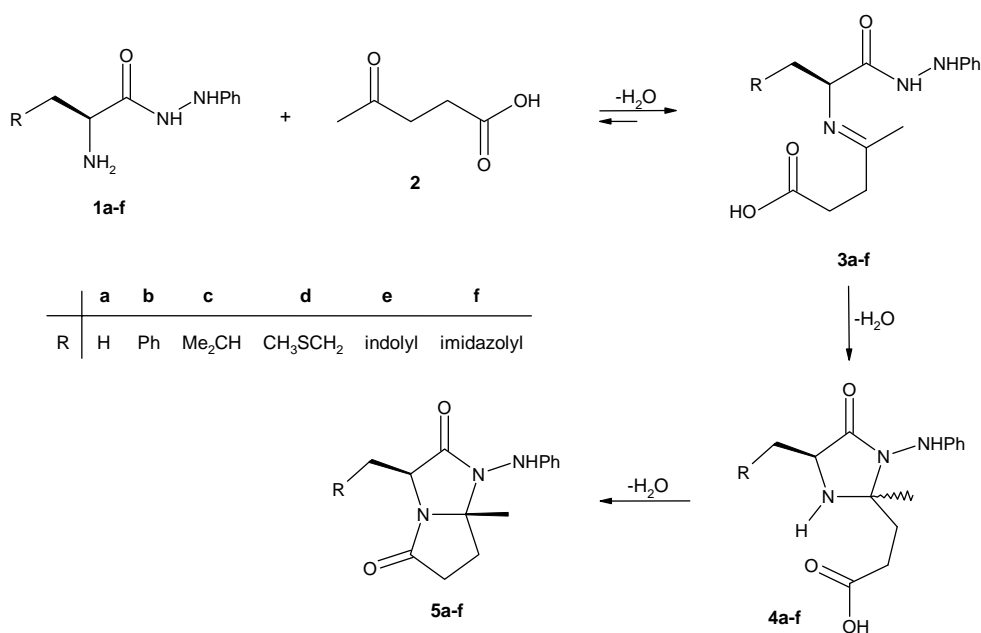
Giancarlo Verardo,<sup>1</sup> Paola Geatti,<sup>1</sup> Marcello Merli,<sup>2</sup> Elena Elisa Castellarin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università degli Studi di Udine, Via del Cotonificio 108,  
I-33100 Udine

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze della Terra, Università di Pavia, CNR-IGG – Sezione di Pavia, Via Ferrata 1,  
I-27100 Pavia

e-mail: [paola.geatti@uniud.it](mailto:paola.geatti@uniud.it)

Le fenilidrazidi di  $\alpha$ -ammino acidi **1** reagiscono facilmente con acido levulinico per produrre gli intermedi imidazolidin-4-oni **4**, i quali danno una seconda chiusura per formare i derivati diidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazolo-2,5(3*H*,6*H*)-dioni **5**.



È stato verificato che la polarità del solvente non ha influenza sulla velocità della prima reazione, mentre è fondamentale per la seconda chiusura.

Gli intermedi imidazolidin-4-oni **4**, ottenuti come miscela di due diastereoisomeri, danno un singolo isomero per i derivati biciclici **5**: per spiegare questo fenomeno è stato proposto un meccanismo, sostenuto da evidenze sperimentali.

La stereochimica assoluta dei composti ottenuti è stata ottenuta mediante diffrazione dei raggi X.

## SINTESI STEREOSELETTIVA DI NUOVI ISOSTERI DIPEPTIDICI BASATI SULLA PROLINA COME NUCLEI CENTRALI DI INIBITORI DELL'HIV PROTEASI

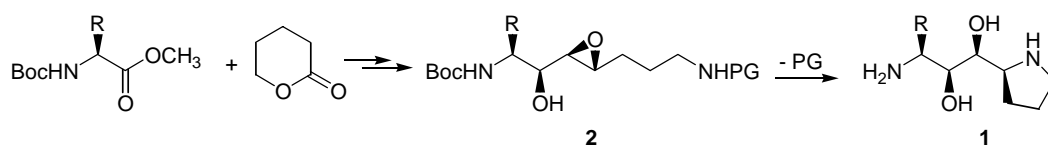
Fabio Benedetti, Federico Berti, Pietro Campaner, Francesca Dinon

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, Via L. Giorgieri 1, 34127 Trieste

e-mail: [campaner@dsch.univ.ts.it](mailto:campaner@dsch.univ.ts.it)

La proteasi aspartica del virus HIV-1, agente responsabile dell'AIDS, è sicuramente uno tra gli enzimi attualmente più studiati e conosciuti in termini di struttura e attività. Permettendo la maturazione di nuove particelle infette essa svolge un ruolo cruciale nel ciclo replicativo del virus; la sua inibizione rappresenta, quindi, un importante obiettivo farmacologico. Nel campo della chimica organica la ricerca di efficaci inibitori peptidomimetici ha dato impulso allo sviluppo di nuove metodologie per la sintesi stereoselettiva di composti contenenti più centri chirali in forma enantiomericamente pura, da usarsi come isosteri dipeptidici per la sintesi di inibitori reversibili.

Il nostro gruppo, recentemente, ha descritto un approccio generale per la sintesi di diamminodioli,<sup>1</sup> diidrossi- $\delta$ -amminoacidi<sup>2</sup> e diamminoalcoli,<sup>3</sup> a partire dal medesimo 2,3-epossialcol intermedio derivante da un  $\alpha$ -amminoacido. Questi composti vengono comunemente utilizzati per la sintesi di efficaci inibitori peptidomimetici dell'HIV-proteasi. L'HIV proteasi, a differenza delle altre proteasi aspartiche eucariote, è in grado di idrolizzare legami ammidici aventi la prolina come residuo N-terminale; sulla base di questa specificità pseudodipeptidi contenenti l'anello della prolina rappresentano, quindi, dei candidati ideali per lo sviluppo di nuovi e più selettivi inibitori dell'HIV-proteasi. In questo lavoro viene descritta la sintesi stereoselettiva di un nuovo tipo di isosteri diidrossietilenici **1** contenenti un anello pirrolidinico, mediante ciclizzazione altamente regio- e stereoselettiva di un'epossiammina **2**, ottenuta in diversi passaggi a partire da un amminoacido naturale e dal  $\delta$ -valerolattone.<sup>4</sup>



I diamminodioli così ottenuti sono stati utilizzati per la sintesi di un piccolo set di inibitori peptidomimetici le cui catene peptidiche laterali sono state scelte mediante uno studio di molecular modeling e sintetizzate secondo i protocolli standard della sintesi peptidica.

I test *in vitro* hanno fornito, per migliori inibitori sintetizzati, un'attività biologica a livello nanomolare e subnanomolare.

1. Benedetti F., Miertus S., Norbedo S., Tossi A., Zlatoidzky P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9348.
2. Benedetti F., Magnan M., Miertus S., Norbedo S., Parat D., Tossi A. *Bioorg. & Med. Chem.Lett.* **1999**, 9, 3027.
3. Benedetti F., Berti, F., Norbedo S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8635.
4. Benedetti,F.; Berti, F.; Dinon, F.; Nardin, G.; Norbedo, S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1017.

## SINTESI STEREOSELETTIVA INNOVATIVA DI L-ALANOSINA

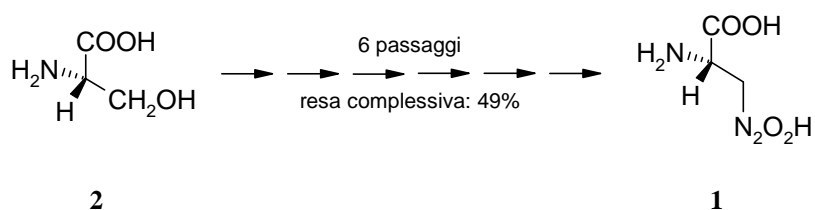
Maria Grazia Dall'Arche, Andrea Pavslar, Paolo Strazzolini

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università degli Studi di Udine, Via del Cottonificio 108

I-33100, Udine.

e-mail: [strazzolini@dstc.uniud.it](mailto:strazzolini@dstc.uniud.it)

L-Alanosina [(*S*)-3-idrossinitrosoammino]alanina, **1**) è un antibiotico antitumorale prodotto dalla fermentazione di *Streptomyces alanosinicus*, avente la struttura di  $\alpha$ -ammino acido e dimostratosi la prima sostanza isolata di origine naturale contenente la funzione *N*-nitrosoidrossilamminica [1]. L'attività antiblastica di **1** è stata, da numerosi studi, associata alla capacità di interferire con il metabolismo dell'acido aspartico, conseguenza della bioisosteria manifestata dalla funzione *N*-nitrosoidrossilamminica nei confronti di quella carbossilica [2]. Fin dal suo isolamento, diverse sintesi chimiche di **1** sono state proposte in letteratura, tutte però in grado di portare al composto in forma di miscela racemica, e richiedendo quindi una laboriosa separazione enantiomerica per l'ottenimento dell'isomero attivo [3]. In seguito all'esigenza di disporre di grosse quantità di L-Alanosina (**1**), sia in conseguenza di un rinato interesse clinico che in vista di un programma di derivatizzazione chimica, e in considerazione del fatto che l'ottenimento per via fermentativa presentava difficoltà di vario genere, è stata messa a punto una sintesi chimica enantioselectiva, efficiente, economica e idonea alla produzione di grossi quantitativi di sostanza. Il processo proposto, che attinge dal cosiddetto "chiral pool", prevede l'utilizzo come materia prima dell'ammino acido L-serina (**2**), facilmente reperibile a basso costo, portando in 6 passaggi e con una resa complessiva del 49%, all'ottenimento di L-Alanosina (**1**) avente proprietà confrontabili con quelle del prodotto di origine fermentativa e un eccesso enantiomerico (HPLC) pari al 96.79%.



1. Coronelli, C.; Pasqualucci, C. R.; Tamoni, G.; Gallo, G. G. *Farmaco, Ed. Sci.* **1966**, *21*, 269–277.
2. Tyagi, A. K.; Cooney, D. A. *Adv. Pharmacol. Chemother.* **1984**, *20*, 69–121.
3. a) Lancini, G. C.; Diena, A.; Lazzari, E. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *16*, 1769–1772. b) Lancini, G. C.; Lazzari, E.; Diena, A. *Farmaco, Ed. Sci.* **1969**, *24*, 169–178. c) Isowa, Y.; Kurita, H.; Ohmori, M.; Sato, M.; Mori, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1847–1850. d) Eaton, C. N.; Denny, G. H., Jr.; Ryder, M. A.; Ly, M. G.; Babson, R. D. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 289–290.

## CONIUGATI COMPLESSO Zn(II)-MINOR GROOVE BINDERS COME MODELLI DI NUCLEASI

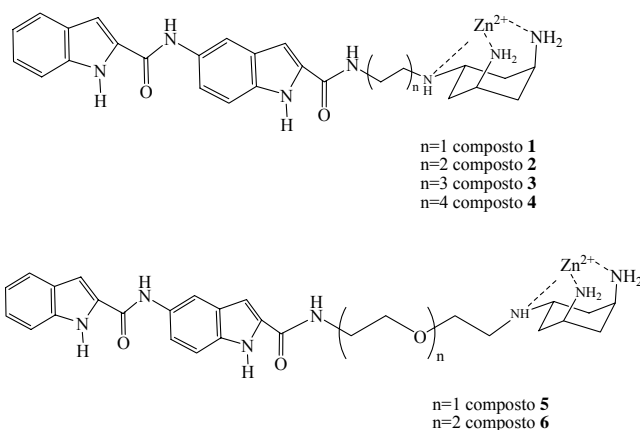
Tiziana De Luca,<sup>a</sup> Silvia Masetto,<sup>a</sup> Paola Rossi,<sup>a</sup> Giampiero Spalluto,<sup>b</sup> Paolo Tecilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, Via Giorgieri 1, 34127 Trieste.

<sup>b</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Trieste, Piazzale Europa 1, 34127 Trieste.

e-mail: [Tiziana.deluca3@tin.it](mailto:Tiziana.deluca3@tin.it)

L'idrolisi del DNA è una reazione fondamentale che sta alla base di molti processi biochimici essenziali alla vita. In natura questa reazione è catalizzata da enzimi, detti nucleasi, che contengono nel sito attivo ioni metallici essenziali per l'attività catalitica. Questi enzimi trovano anche un largo uso nella moderna biologia molecolare permettendo manipolazioni mirate del materiale genetico. Parallelamente si è sviluppato un crescente interesse verso la realizzazione di nucleasi artificiali cioè di sistemi sintetici in grado di scindere il DNA con elevata efficacia e possibilmente in modo selettivo. Ci sono infatti numerosi esempi di sistemi non-naturali, basati su complessi metallici, che hanno dimostrato di essere in grado di promuovere l'idrolisi del DNA, anche se la loro attività è ancora lontana da quella di un vero e proprio enzima. Tra i vari ioni metallici utilizzati lo Zn(II) è probabilmente il miglior candidato per lo sviluppo e l'applicazione di nucleasi artificiali. Infatti esso ha una bassa tossicità, è un buon acido di Lewis, ha un'ottima chimica di coordinazione e non presenta attività di tipo redox in condizioni fisiologiche. Tuttavia esso risulta essere meno reattivo rispetto agli altri ioni dei metalli di transizione utilizzati nella creazione di tali sistemi. Lo studio di nuove metalloidrolasi basate sullo Zn(II) verte quindi a migliorarne la struttura, al fine di incrementare la reattività dello ione metallico. A questo proposito viene descritta una nuova strategia per ottenere nucleasi artificiali contenenti lo Zn(II) basata sull'introduzione di un gruppo capace di migliorare l'affinità per il substrato mediante interazioni reversibili (non covalenti). Nel caso dei complessi **1-6** riportati in Figura, al legante *cis,cis*-1,3,5-triamminocicloesano è stato attaccato un gruppo minor groove binders mediante l'interposizione di spaziatori costituiti da semplici catene alchiliche (**1-4**) o poliossietileniche (**5-6**) di diversa lunghezza e idrofilità. Il minor groove binders, agendo da legante selettivo del solco minore del DNA in zone ricche di A-T, permette all'unità legante dello Zn(II) di mettersi nella posizione più idonea per interagire con il legame fosforico delle basi e idrolizzarlo. Questo effetto di prossimità dovrebbe tradursi in una migliore reattività in particolare verso sequenze di DNA ricche di coppie A-T. Nella comunicazione verrà presentata la sintesi dei nuovi leganti e dati preliminari sulla loro reattività.





## PREPARAZIONE ED USO DI DERIVATI ETEROBIFUNZIONALI DI CATENE DI POLIETILENGLICOLE AD ALTO PESO MOLECOLARE.

Sara Drioli, Gian M. Bonora

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Trieste, Via Giorgieri 1, 34127 Trieste.

e-mail: [drioli@dsch.univ.trieste.it](mailto:drioli@dsch.univ.trieste.it)

Il polietilenglicole (PEG) è il più diffuso polimero commerciale utilizzato in processi di sintesi organica supportata in soluzione, grazie alle sue uniche caratteristiche di solubilità e stabilità [1]. Questi processi, detti di sintesi in fase liquida, per analogia con i processi in fase solida basati su supporti inerti insolubili, permettono di superare l'evidente svantaggio operativo legato alla eterogeneità del processo, pur mantenendo procedure di purificazione intermedie facili e rapide [2].

Il PEG commerciale è caratterizzato da uno o due gruppi ossidrilici primari terminali, ed ha recentemente trovato un notevole interesse applicativo sia nella sintesi organica di biopolimeri e in approcci combinatoriali, oltre che in convenienti utilizzi di catalizzatori o reagenti supportati [3]. L'applicazione pratica è legata alle vantaggiose proprietà farmacologiche, quali la pressochè completa atossicità del polimero, oltre alla stabilizzazione e solubilizzazione delle molecole organiche supportate. La coniugazione con catene di PEG ha trovato una pratica utilizzazione nel caso di peptidi, proteine ed oligonucleotidi, dimostrando la possibilità di risolvere molti dei problemi legati alla instabilità e all'insufficienti caratteristiche farmacocinetiche di tali molecole bioattive [4].

A tale scopo è necessario, qualora si desideri sfruttare le proprietà veicolanti e stabilizzanti del PEG, poter disporre di derivati polimerici reattivi le cui estremità possano essere efficacemente derivatizzate, possibilmente in tempi e modi diversi.

Si è pensato di sintetizzare un derivato amminico del PEG commerciale, in quanto il gruppo amminico può essere utile per la successiva purificazione del PEG-derivato attraverso la cromatografia per scambio cationico, e contemporaneamente offre una migliore reattività. Il derivato finale così ottenuto può inoltre presentare protezioni reversibili ortogonali alle nuove estremità funzionali in modo da consentire la coniugazione di molecole diverse sullo stesso supporto polimerico

Si è messa a punto allo scopo una nuova strategia sintetica che vede l'attivazione non del PEG, come di consueto, ma della molecola polifunzionale richiesta per la modifica del PEG stesso in modo da evitare possibili reazioni collaterali o reazioni incomplete.

1. Harris, J.M. in J.M. Harris (Ed.) *Poly(ethylene glycol) Chemistry. Biotechnical and Biomedical Applications*, Plenum Press, New York, **1992**, pag.3.
2. Bayer, E.; Mutter, M. *Nature* (London) **1972**, 237, 512-513.
3. Wentworth Jr., P.; Janda, K. D. *Chem. Commun.* **1999**, 1917-1924.
4. Veronese, F. M.; Morpurgo, M. *Il Farmaco* **1999**, 54, 497-516.

## SINTESE DI ALCOLI CHIRALI CATALIZZATA DA COMPLESSI DI RUTENIO

W. Baratta, A. Del Zotto, K. Siega, M. Toniutti, P. Rigo

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di Udine

e-mail: [katiasiega@hotmail.com](mailto:katiasiega@hotmail.com)

La riduzione di chetoni ad alcoli è una reazione di largo interesse applicativo e questo ha portato negli ultimi anni allo sviluppo di una serie di metodi catalitici destinati a sostituire i classici sistemi di riduzione biochimici. L'impiego di complessi di metalli di transizione, quali catalizzatori, per la sintesi di alcoli di elevato valore aggiunto, in particolare chirali, è un campo di grande interesse accademico ed industriale. Le reazioni catalitiche devono risultare operativamente semplici e limitare al massimo il numero di sottoprodotti, che devono avere un basso impatto ambientale.

La catalisi asimmetrica, attraverso la quale è possibile ottenere prodotti enantiomericamente puri, rappresenta una tematica di ricerca di estrema importanza. Infatti, poiché svariati aromi impiegati nell'industria alimentare e molti prodotti farmaceutici sono composti otticamente attivi, è auspicabile che in un prossimo futuro essi vengano commercializzati unicamente come singoli enantiomeri e non come miscele di stereoisomeri. Questa necessità ha dato impulso alla messa a punto di catalizzatori enantioselettivi di elevata efficienza, cioè catalizzatori che possono essere impiegati con elevati rapporti substrato/catalizzatore e che mantengono, in queste condizioni, una elevatissima enantioselettività.

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di individuare nuovi catalizzatori chirali di rutenio altamente efficienti in reazioni di riduzione di chetoni via trasferimento di idrogeno e che mostrano alta enantioselettività. Per questa via sono stati ottenuti alcoli otticamente attivi potenzialmente interessanti per l'industria alimentare e farmacologica quali alcoli lineari (feromoni), alcoli ciclici (aromi naturali) e benzidroli (intermedi farmaceutici). Partendo da arilmetil chetoni sono stati preparati singoli stereoisomeri, con un eccesso enantiomerico fino al 94% e valori di TOF di 300000 h<sup>-1</sup>. Il protocollo messo a punto in questo lavoro, che prevede l'impiego di catalizzatori chirali in bassissima quantità (rapporto substrato/Ru = 2000÷10000), di reattivi a basso impatto ambientale e tempi di reazione molto brevi (minuti), può quindi essere utilizzato per la sintesi su piccola e media scala di prodotti di largo interesse applicativo.

W. Baratta, P. Da Ros, A. Del Zotto, A. Sechi, E. Zangrando, P. Rigo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3584.

## IONOFORI ARTIFICIALI A BASE PEPTIDICA: ASPETTI MECCANICISTICI

Massimo Fregonese<sup>a</sup>, Elena Cressina<sup>a</sup>, Paola Rossi<sup>b</sup>, Paolo Tecilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, Via Giorgieri 1, 34127 Trieste.

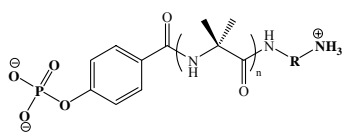
<sup>b</sup> Dipartimento di Chimica Organica e ITM-CNR, Università di Padova, via Marzolo 1, 35131 Padova.

e-mail: [fregonese@dsch.univ.trieste.it](mailto:fregonese@dsch.univ.trieste.it)

Le membrane biologiche rappresentano fondamentali strutture organizzate capaci di isolare l'ambiente cellulare, permettendo allo stesso tempo una comunicazione selettiva e regolata con l'ambiente esterno. In particolare il trasporto di ioni, quali protoni, ioni sodio, potassio, calcio, ecc..., è finemente calibrato e una regolazione non accurata può portare alla morte cellulare.

È noto che molti farmaci antimicotici e antibatterici agiscono sulle membrane cellulari modificandone la permeabilità. Alcune di queste molecole aggregano a livello della membrana formando canali, pori o in generale difetti che aumentano notevolmente la velocità di influsso o efflusso di ioni.<sup>1</sup> La maggior parte di questi ionofori sono anfipatici e questa caratteristica strutturale permette la loro simultanea interazione con le catene idrofobe del doppio strato e con specie idrofile (ioni e molecole polari).

In base a queste evidenze sperimentali e alle caratteristiche strutturali di alcuni ionofori naturali, come Anfotericina B e Squalamina, il nostro gruppo di ricerca ha progettato, sintetizzato e analizzato alcuni nuovi ionofori artificiali, tutti con gli stessi motivi strutturali, cioè: un'unità idrofoba rigida, formata da un oligopeptide di acido  $\alpha$ -amminoisobutirrico (Aib), una catena idrofila polieterea o poliamminica e due gruppi terminali polari, fosfato e ammonio, capaci di formare un ponte salino dando così origine ad una struttura pseudo-macro ciclica.<sup>2</sup> In questa conformazione la molecola può oltrepassare solo metà del doppio strato e, nel caso di un meccanismo "barrel-stave", l'allineamento di due aggregati, che risiedono nei due distinti foglietti fosfolipidici, è condizione necessaria per la formazione del canale.

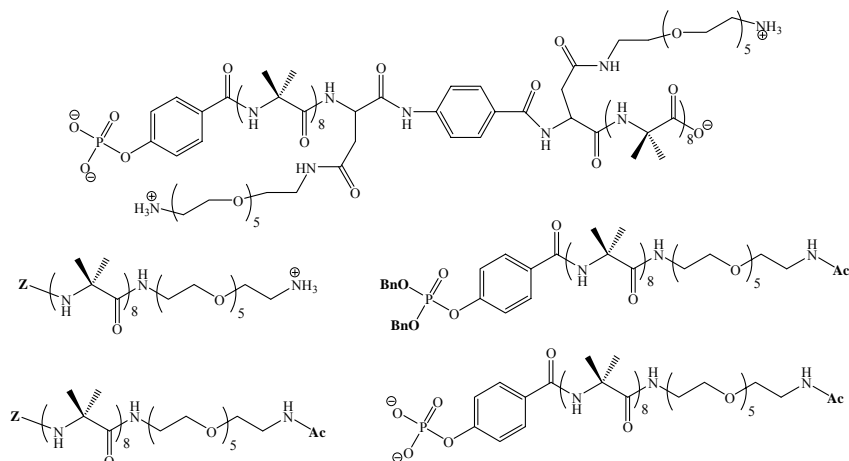


OTTA-PE: n = 8; R = -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
TETRA-PE: n = 4; R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
OTTA-Spm: n = 8; R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
TETRA-Spm: n = 4; R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-



L'attività ionoforica è stata valutata su liposomi di fosfatidilcolina da uovo, ottenuti con tecniche di estrusione, i quali rappresentano un buon modello di membrana e si dimostrano molto utili nell'investigare i processi di trasporto attraverso doppi strati fosfolipidici. Il trasporto di protoni è stato studiato mediante tecniche fluorimetriche,<sup>3</sup> mentre nel caso di ioni sodio è stata utilizzata la spettroscopia NMR del <sup>23</sup>Na.<sup>4</sup> In tutti i casi la permeabilità del doppio strato sia a protoni che a ioni sodio viene fortemente aumentata in seguito all'aggiunta di quantità variabili di ionoforo e l'analisi dei dati cinetici mostra l'esistenza di un processo cooperativo, in cui un ristretto numero di molecole forma un aggregato che altera la permeabilità di membrana.

Per comprendere meglio il meccanismo d'azione di queste molecole, sono stati preparati alcuni analoghi modificati, in particolare, un dimero con una lunghezza sufficiente da oltrepassare completamente il doppio strato e alcune molecole di controllo con uno o entrambi i gruppi terminali bloccati da gruppi proteggenti.



In questa comunicazione orale saranno presentati i risultati ottenuti nell'investigazione di questi ionofori e l'implicazione per il loro meccanismo d'azione.

1. Shai, Y.; *Biochim. Biophys. Acta*; **1999**; *1462*; 55 – 70.
2. Merritt, M.; Lanier, M.; Deng, G.; Regen, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**; *120*; 8494 – 8501.
3. Clement, N. R.; Gould, J. M.; *Biochemistry*; **1981**; *20*; 1534 – 1538.
4. Otto, S.; Osifchin, M.; Regen, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1999**; *121*; 7276 – 7277.

## NANOTUBI DI CARBONIO COME SUBSTRATO PER LA CRESCITA DI RETI NEURONALI

Viviana Lovat<sup>1</sup>, Davide Pantarotto<sup>1</sup>, Massimo Righi<sup>2</sup>, Laura Ballerini,<sup>2,3</sup> Barbara Cacciari,<sup>4</sup> Maurizio Prato<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Trieste, 34137 Trieste

<sup>2</sup> Settore di Neurobiologia, SISSA, 34014 Trieste, Italia <sup>3</sup> Dipartimento di Fisiologia e Patologia, Università di Trieste, 34137 Trieste. <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Ferrara, Via Fossato di Mortara

17-19, 44100 Ferrara.

I nanotubi di carbonio (CNTs) sono delle strutture carboniose cilindriche costituite da fogli di grafite arrotolati [1]. Sono da considerare materiali aventi numerose potenziali applicazioni nei settori delle nanotecnologie, delle scienze dei materiali e nelle biotecnologie grazie alla combinazione delle loro peculiari proprietà chimiche e fisiche[2]. Inoltre, sono stati pensati come materiali idonei per la riparazione di funzioni fisiologiche danneggiate in organismi viventi in virtù della loro spiccata biocompatibilità.

Un problema centrale nell'ambito della neurobiologia moderna è rappresentato dalla ridotta potenzialità rigenerativa del CNS che porta alla parziale incapacità di recupero funzionale in seguito a lesioni di vario tipo. In questo contesto, i CNTs rappresentano un potenziale substrato in grado di mimare alcune proprietà del tessuto neuronale [3], resta da chiarire se e quanto possano fornire un supporto adeguato per la crescita di neuroni e per la formazione di quella serie di connessioni sinaptiche necessarie per un recupero delle normali funzioni fisiologiche. I nanotubi di carbonio sono infatti delle strutture organiche dotate di una notevole capacità di condurre l'elettricità e quindi di rendere possibile il trasferimento di potenziali d'azione tra cellule nervose.

Per indagare la biocompatibilità nel tessuto nervoso dei CNTs e la loro capacità di fornire un substrato adeguato alla crescita e allo sviluppo neuronale, abbiamo deciso di utilizzare alcuni modelli *in vitro* [4]. In particolare, in una prima serie sperimentale abbiamo utilizzato colture primarie di neuroni ippocampali di ratto neonato fatti crescere a diretto contatto con nanotubi di carbonio di elevata purezza. Il processo di purificazione dei nanotubi impiegati è risultato necessario a causa della presenza di impurezze metalliche presenti nei nanotubi di carbonio commercializzati. Sfruttando la funzionalizzazione chimica delle pareti esterne è stato possibile isolare nanotubi di carbonio puri, allontanando impurezze amorfe e metalliche. La reazione di cicloadizione 1,3 dipolare di ilidi azometiniche ha permesso la completa solubilizzazione CNT in solventi organici e la successiva purificazione [5]. Abbiamo confrontato colture neuronali cresciute su questo materiale purificato con colture cresciute sul vetro non trattato. I risultati ottenuti sono stati molto incoraggianti, in quanto si è osservata una citocompatibilità paragonabile tra i due gruppi, valutata utilizzando vari *markers* immunocitologici di crescita e di sviluppo neuronale. Inoltre, attraverso registrazioni in *patch-clamp* ottenute dai singoli neuroni in coltura, abbiamo verificato lo sviluppo di connessioni sinaptiche funzionali in presenza dei CNTs, quindi la formazione di un adeguato circuito neuronale. Per il futuro auspichiamo di poter standardizzare i protocolli sperimentali *in vitro* e di modulare l'adesione dei neuroni ai CNTs sfruttando la presenza di diversi gruppi funzionali introdotti sulle loro pareti esterne. Opportune sequenze peptidiche e funzionalizzazioni organiche verranno studiate inoltre per ottimizzare al massimo la biocompatibilità e la crescita non stimolata di neuroni sui nanotubi di carbonio. L'ambizione è di renderli strutture di preferenza per ristabilire, in un futuro, le comunicazioni neuronali.

Si ringrazia la Regione Friuli-Venezia Giulia per il finanziamento ottenuto per sviluppare questo progetto.

1. H. Dai *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 1035.
2. M. Prato, A. Bianco *Adv. Mat.* **2003**, *15*, 1765.
3. D. Hu, Y. Ni, V. Montana, R. C. Haddon, V. Parpura *NanoLett.* **2004**, *4*, 507.
4. L. Ballerini, M. Galante *Eur. J. Neurosci.* **1998**, *10*, 2871.
5. V. Georgakilas, K. Kordatos, M. Prato, D. K. Guldi, M. Holzinger, A. Hirsh *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 760.

## SINTESI CHEMOENZIMATICHE DI $\gamma$ -LATTAMI FUNZIONALIZZATI, INTERMEDI DI COMPOSTI BIOATTIVI

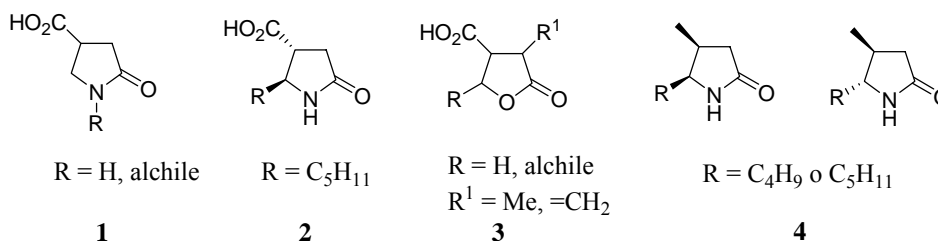
Fulvia Felluga, Valentina Gombac, Giuliana Pitacco, Ennio Valentin

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Trieste, via L.Giorgieri, 1 34127 Trieste

Molti composti naturali e sintetici, aventi interessanti proprietà biologiche e farmacologiche, contengono il nucleo  $\gamma$ -lattamico (2-pirrolidinone). Alcuni di essi vengono utilizzati, ad esempio, come agenti psicotropici<sup>1</sup> e antiipertensivi<sup>2</sup>, come inibitori della catalisi proteolitica<sup>3</sup> o, ancora, come agenti antimuscarinici<sup>4</sup>.

Inoltre,  $\gamma$ -lattami polifunzionalizzati sono intermedi chiave nella sintesi di derivati pirrolidinici e di analoghi dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA)<sup>5</sup> che è uno dei maggiori inibitori delle neurotrasmissioni del sistema nervoso centrale dei mammiferi.

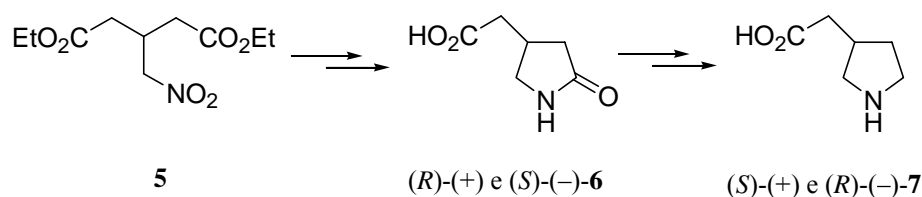
In questo lavoro viene descritta la sintesi asimmetrica mediata da enzimi di un gruppo di 2-pirrolidinoni polifunzionalizzati otticamente attivi di potenziale interesse biologico o precursori di composti bioattivi. Ad esempio i derivati di tipo **1** e **2**, contenenti un gruppo carbossilico in posizione  $\beta$  sono gli aza analoghi degli acidi paraconici **3**<sup>6</sup> una classe di  $\beta$ -carbossi- $\gamma$ -lattami presenti in natura con importanti proprietà biologiche e farmacologiche.



Gli esteri metilici di **1** e **2** sono stati sintetizzati in forma racema e successivamente sottoposti a risoluzione cinetica con enzimi idrolitici.

I  $\gamma$ -lattami diastereoisomeri **4** sono importanti precursori delle corrispondenti 2-imminopirrolidine, note per la loro potente e selettiva azione come inibitori di un isozima della NO-sintasi.<sup>7</sup> Nella sintesi asimmetrica dei composti **4** è stata effettuata la risoluzione cinetica enzimatica di un opportuno intermedio chirale racemo.

Infine, i due enantiomeri della omo- $\beta$ -prolina **7**, (acido (*R*)-(-)- ed (*S*)-(+)-pirrolidinacetico),<sup>8</sup> analoghi ciclici del GABA, noti come potenti inibitori del meccanismo di uptake di questo  $\gamma$ -amminoacido, sono stati ottenuti dai corrispondenti 2-pirrolidinoni **6** otticamente puri attraverso l'azione enantiocomplementare di due enzimi nella disimmetrizzazione del substrato prochirale **5**.



1. a) Moody, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7277; b) Meyers, A. I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 36; c) Rigo, B.; Fasseur, D.; Cherepy, N.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7057.
2. Bergmann, R.; Gericke, R. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 492.
3. Corey, E. J.; Li, W.-D. *Z. Chem Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1.
4. Nilsson, B. M.; Ringdhal, B.; Hacksell, U. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 580.
5. a) McGeer, P.L.; McGeer, E.G., *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, IV ed., Siegel, G. J.; Agranoff, B.; Albens, R.W.; Molinoff, P., Eds., Raven Press, New York, **1989**. b) Herdeis, C.; Hubmann, H.P., *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1213.
6. a) Crawford, J. M.; Rawlings, B.J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6345; b) Tocanne, J. -F.; Asselineau, C. *Bull Soc. Chim. France* **1965**, 3346.
7. Hagen, T. J.; Bergmanis, A. A.; Kramer, S. W.; Fok, K. F.; Schmelzer, A. E.; Pitzele, B. S.; Swenton, L.; Jerome, G. M.; Kornmeier, C. M.; Moore, W. M.; Branson, L. F.; Connor, J. R.; Manning, P. T.; Currie, M. G.; Hallinan, E. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3675.
8. a) Nielsen, L., Brehm, L., Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 71; b) Galeazzi, R., Mobbili, G., Orena, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1069.



## SINTESI TOTALE DELLA BOTRIODIPLODINA E DELLA EPI-BOTRIODIPLODINA

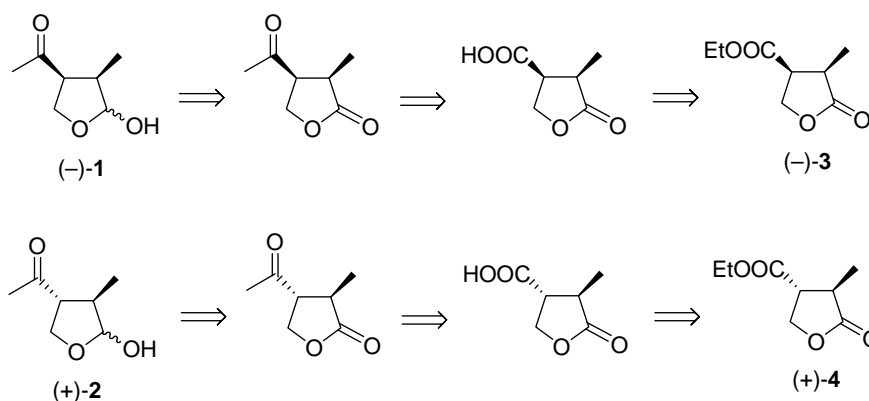
Cristina Forzato, Giada Furlan, Patrizia Nitti, Giuliana Pitacco, Ennio Valentin

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Trieste, via L. Giorgieri 1, 34127 Trieste

e-mail: [furlan@dsch.univ.trieste.it](mailto:furlan@dsch.univ.trieste.it)

La botriodiplodina (–)-**1**, un  $\gamma$ -lattolo naturale presente in colture di *Botryodiplodia theobromae*<sup>1</sup> e di *Penicillium roqueforti*<sup>2</sup>, è una molecola di potenziale interesse farmacologico in quanto mostra attività biologica. In letteratura sono riportati esempi di sintesi di tale composto, sia racemo che otticamente attivo,<sup>3</sup> accanto a studi delle sue proprietà biologiche che hanno evidenziato genotossicità,<sup>4</sup> attività antimicrobica<sup>5</sup> e antileucemica.<sup>6</sup> Il suo diastereomero non naturale, l'*epi*-botriodiplodina (+)-**2** può essere ottenuto per trattamento della botriodiplodina (–)-**1** con NaHCO<sub>3</sub>.<sup>7</sup> Nulla si sa della sua eventuale attività biologica.

Nel presente lavoro si propone una nuova sintesi totale di entrambi i diastereomeri in forma otticamente attiva, utilizzando come precursori i corrispondenti lattoni (–)-**3** e (+)-**4**, ottenuti a loro volta per risoluzione cinetica enzimatica dei corrispondenti racemi. Per l'ottenimento di tali racemi viene proposta una semplice sintesi totale a partire da reagenti commerciali.



1. R. S. Gupta, R. R. Chandran, P. V. Divekar, *Ind. J. Exp. Biol.*, **1966**, *4*, 152-153.
2. S. Moreau, A. Lablache-Combiere, J. Biguet, C. Foulou, M. Delfosse, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2358-2359.
3. a) O. Andrey, A. Vidonne, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7901-7904; b) R. Nougier, S. Gastaldi, D. Stien, M. Bertrand, F. Villar, O. Andrey, P. Renaud, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3005-3018; c) G. Magnusson, N. Rehnberg, *Acta Chemica Scandinavica* **1990**, *44*, 377-383; d) N. Rehnberg, T. Frejd, G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3589-3592.
4. F. Renaud, S. Moreau, A. Lablache-Combiere, B. Tiffon, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 955-962.
5. F. Nakagawa, K. Kodama, K. Furuya, A. Naito, *Agric. Biol. Chem.*, **1979**, *43*, 1597-1598.
6. McCurray, P. M.; Jr. Abe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5824-5825.
7. Y. Fujimoto, M. Kamiya, H. Tsunoda, K. Ohtsubo, T. Tatsuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, *28*, 1062-1066.

## SINTESI E CARATTERIZZAZIONE DI NANOTUBI DI CARBONIO FUNZIONALIZZATI E LORO IMPIEGO COME NUOVI SISTEMI DI VETTORIZZAZIONE TERAPEUTICA

Davide Pantarotto,<sup>1,2</sup> Charalambos D. Partidos,<sup>2</sup> Johan Hoebeke,<sup>2</sup> Jean-Paul Briand,<sup>2</sup> Maurizio Prato,<sup>1</sup>  
Alberto Bianco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Trieste, 34137 Trieste

<sup>2</sup> Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, UPR 9021 CNRS, ICT, 67084 Strasbourg, France

[d.pantarotto@ibmc.u-strasbg.fr](mailto:d.pantarotto@ibmc.u-strasbg.fr)

I Nanotubi di carbonio (CNTs) rappresentano una nuova forma del carbonio costituita da fogli di grafite arrotolati su se stessi. Grazie alla combinazione delle loro proprietà meccaniche, termiche, chimiche ed elettroniche, i nanotubi sono da considerare come dei materiali aventi numerose potenziali applicazioni specialmente nei settori delle nanotecnologie, della nanoelettronica, delle scienze dei materiali e anche nella chimica farmaceutica e nelle biotecnologia [1].

Le potenziali applicazioni nelle scienze biomediche derivano dalla capacità dei nanotubi ad interagire con delle macromolecole come le proteine e i polisaccaridi. Di recente sono stati preparati dei nanotubi di carbonio completamente solubili in solventi organici grazie alla loro funzionalizzazione basata sulla reazione di cicloaddizione 1,3 dipolare. Inoltre, è stato possibile introdurre, a livello delle pareti dei nanotubi, dei gruppi reattivi facilmente derivatizzabili [2]. L'immobilizzazione di molecole biologicamente attive sulla superficie esterna dei nanotubi di carbonio può trovare interessanti applicazioni in diversi settori quali la vettorizzazione di molecole di interesse terapeutico, la vaccinazione, la diagnostica così come lo sviluppo di sistemi di multipresentazione di molecole inibitrici o attivatrici di recettori multimerici. Notevole importanza è stata data alle applicazioni immunologiche ed in particolare nel trasporto di vaccini di tipo peptidico in organismi viventi [3,4]. Sono state condotte numerose esperienze *in vitro* ed *in vivo* allo scopo di dimostrare l'applicabilità e le proprietà dei coniugati CNT con molecole bioattive, così come è stato importante valutare mediante studi preliminari la loro tossicità e la traslocazione intracellulare [5].

I numerosi risultati positivi ottenuti lasciano intuire un forte potenziale nell'impiego di questi sistemi supramolecolari per la diagnostica, la terapia farmacologia e la chimica medicinale.

1. Bianco A., Prato M. *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 1765.
2. Georgakilas, V., Tagmatarchis, N., Pantarotto, D., Bianco, A., Briand, J.-P., Prato, M. *Chem. Commun.* **2002**, 3050.
3. Pantarotto, D., Partidos, C. D., Graff, R., Hoebeke, J., Briand, J.-P., Prato, M., Bianco, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6160.
4. Pantarotto, D., Partidos, C.D., Hoebeke, J., Brown, F., Kramer, E., Briand, J.-P., Muller, S., Prato, M., Bianco, A. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 961.
5. Pantarotto, D., Briand, J.-P., Prato, M., Bianco, A. *Chem. Commun.* **2004**, 16.

## NANO PARTICELLE DI ORO PER VEICOLARE ACIDI NUCLEICI E PNA

Alessia Reduce, Lucia Pasquato

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Trieste, Via Licio Giorgieri 1 I-34127 Trieste.

e-mail: [pasquato@dsch.units.it](mailto:pasquato@dsch.units.it)

Nanoparticelle di oro protette da un monostrato organico di tiolati (MPC, Monolayer Protected Gold Clusters) sono state molto studiate e utilizzate negli ultimi anni.<sup>1</sup> Possono essere facilmente sintetizzate e la loro dimensione può essere modulata variando opportunamente alcuni parametri sintetici. Sono materiali resistenti, stabili all'aria anche in assenza di solvente e le loro proprietà di solubilità sono determinate dalla natura dei tioli che formano il monostrato protettivo. Particolarmente interessante è la loro funzionalizzazione che può essere facilmente realizzata attraverso una reazione di scambio di tiolati presenti nel monostrato con tioli funzionali. Questo processo avviene in condizioni blande e neutre ed è quindi compatibile con una molteplicità di gruppi funzionali. Il monostrato che ricopre la superficie di oro può presentare una superficie altamente organizzata per il riconoscimento di macromolecole biologiche con una dimensione simile (6-10 nm) a quella di proteine che legano il DNA. Il nocciolo centrale di oro impartisce una certa rigidità, limitando il numero di possibili strutture che le componenti organiche del monostrato possono assumere rispetto ad analoghe componenti presenti in un polimero di simili dimensioni. Oltre ad offrire una piattaforma di dimensioni adeguate per il riconoscimento di biomolecole, le nanoparticelle di oro consentono di avere sulla superficie del monostrato elementi di riconoscimento. Questi elementi possono essere introdotti in stadi successivi usando la reazione di scambio. Inoltre la mobilità dei monomeri sulla superficie metallica può consentire di ottimizzare il processo di riconoscimento.

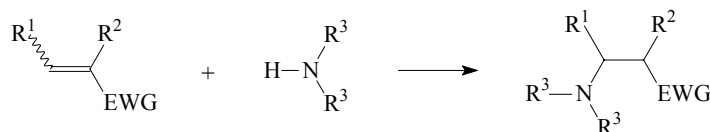
Abbiamo di recente messo a punto e riportato una procedura di sintesi di MPC protetti da un monostrato di tioli formati da una catena alchilica vicino alla superficie di oro, che conferisce la solubilità tipica del monostrato alchilico, e da una porzione di unità poliossoetileniche per rendere il sistema solubile in acqua.<sup>2</sup> L'inserimento nel monostrato di queste nanoparticelle di gruppi funzionali carichi positivamente o negativamente consente di ottenere nuovi sistemi per la veicolazione di DNA e PNA rispettivamente.

1. Daniel, M.-C.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293-346. Templeton, A. C.; Wuelfing, W. P.; Murray, R. W. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 27-36. Badia, A.; Lennox, R. B.; Reven, L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 475-481.
2. Pengo, P.; Polizzi, S.; Battagliarin, M.; Pasquato, L.; Scrimin, P. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2471-2478.

## COCATALISI TRA COMPLESSI DI PALLADIO(II) E SALI DI AMMONIO NELLA REAZIONE DI IDROAMMINAZIONE DI ALCHENI ATTIVATI CON AMMINE SECONDARIE

Alessandro Del Zotto, [Alessandro Felluga](#), Deborha Decorti, Walter Baratta, Pierluigi Rigo  
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di Udine, Via Cotonificio 108, I-33100, Udine.  
e-mail: [alessandro.felluga@uniud.it](mailto:alessandro.felluga@uniud.it)

La reazione di addizione di composti contenenti l'unità N-H ai legami C=C e C≡C è di fondamentale importanza in sintesi organica per due motivi: a) la rilevanza dei prodotti ottenibili (nei settori industriale, farmaceutico e agrario) b) la possibilità di utilizzare una metodologia che non prevede l'ottenimento di sottoprodotti ("100% atom-economic process") [1-3]. La somma di ammine al legame C=C (termodinamicamente poco favorita) è cineticamente possibile solo mediante l'uso di catalizzatori. Tra le varie specie impiegate in catalisi omogenea, molto efficaci si sono dimostrati i complessi dei metalli di transizione. Il nostro gruppo si è inserito recentemente in questo stimolante ed attuale settore di ricerca studiando l'applicabilità catalitica di complessi neutri o cationici di Pd(II) alla reazione di idroamminazione. I primi risultati ottenuti utilizzando i complessi Pd(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> **1**, Pd(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> **2**, Pd(acac)<sub>2</sub> **3** e Pd(hfa)<sub>2</sub> **4** (hfa = esafluoroacetilacetato) sono qui presentati.



È stata studiata la reazione tra alcheni attivati (chetoni-, esteri- e nitrili- $\alpha,\beta$ -insaturi) e ammine secondarie. I complessi **1-4** catalizzano regioselettivamente (Schema) la reazione di idroamminazione mostrando il seguente ordine generale di efficienza catalitica: **4** > **2** » **1** > **3**. Solamente i complessi contenenti leganti fluorurati danno quindi delle rese accettabili in tempi relativamente brevi. È importante però la scoperta che l'utilizzo di sali di ammonio quali NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> o NH<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> come additivi ai complessi **1-3**, indipendentemente dalla coppia ammina/alchene impiegata, provoca un rilevante incremento della velocità di reazione. Un effetto molto meno marcato si ha invece nel caso del complesso **4**. È noto che l'uso di un acido forte quale CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H o CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H abbinato al complesso metallico accelera fortemente la velocità di reazione [4], ma è notevole che un analogo effetto sia realizzabile con un composto salino molto più facilmente maneggiabile e dosabile. Ciò rende possibile l'applicabilità del sistema complesso metallico/sale di ammonio a processi di sintesi organica su macroscale.

1. T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 675-703.
2. P. W. Roesky, T.E. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2708-2710.
3. M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3368-3398.
4. M. Kawatsura, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9546-9547; O. Löber, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4366-4367; J. Penzien, R. Q. Su, T. E. Müller, *J. Mol. Catal.*, **2002**, 182-183, 489-498; R.Q. Su, T. E. Müller, *Tetrahedron*, **2003**, 57, 6027-6033; M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14286-14287.

## **LISTA DEGLI AUTORI**



<b>Nome Autore</b>	<b>Pagine</b>	<b>Nome Autore</b>	<b>Pagine</b>
Adamo I.	5	Gardossi L.	7, 9, 11
Adams M.	10	Geatti G.	13
Altinier G.	10	Gombac V.	23
Ballerini L.	21	Gördes D.	9
Ballico M.	6	Hoebeke J.	26
Baratta W.	18, 28	Kragl U.	9
Basso A.	7, 11	Linda P.	7, 11
Bauer R.	10	della Loggia R.	10
Beller M.	9	Lovat V.	21
Benedetti F.	5, 14	Masetto S.	16
Bernardi P.	10	Merli M.	13
Berti F.	5, 14	Neumann H.	9
Bianco A.	26	Nitti P.	25
Bodensieck A.	10	Pantarotto D.	21, 26
Bonora G. M.	6, 17	Partidos C. D.	26
Braiuca P.	7, 9	Pasquato L.	27
Briand J.-P.	26	Pavsler A.	15
Cacciari	21	Pitacco G.	23, 25
Campaner P.	5, 14	Prato M.	10, 21, 26
Cantone S.	11	Ranzato L.	10
Castellarin E. E.	13	Reduce A.	27
Cressina E.	19	Righi M.	21
Cusan C.	10	Rigo P.	18, 28
Dall'Arche M. A.	15	Rossi P.	16, 19
De Luca T.	16	Siega K.	18
Decorti D.	28	Soriano M. E.	10
Del Zotto A.	18, 28	Spalluto G.	10, 16
Dinon F.	14	Strazzolini P.	15
Drioli S.	17	Strübing D.	9
Ebert C.	7, 9, 11	Tecilla P.	16, 19
Felluga A.	28	Toniutti M.	18
Felluga F.	23	Tubaro A.	10
Forzato C.	25	Valentin E.	23, 25
Fregonese M.	19	Verardo G.	13
Furlan G.	25	von Wangelin A. J.	9

