

Abstract della tesi di dottorato in:

**“New Insights into Peptoids’ Chemistry: Synthesis, Characterization and Properties”**

di

**Alessandra Meli**

Dipartimento di Chimica e Biologia “A. Zambelli”

Università degli Studi di Salerno, Via Giovanni Paolo II, 132, I-84084 Fisciano, Salerno, Italia

L’attività di ricerca svolta durante il mio corso di dottorato mirava a contribuire al vasto insieme dei peptoidi,<sup>1</sup> con nuovi composti ed indicazioni circa il loro comportamento e proprietà, investigando le loro potenziali applicazioni.

Una nuova classe di “arilopeptoidi” ciclici è stata sintetizzata inserendo un anello aromatico ed un’unità metilenica all’interno dello scheletro peptoidico (capitolo 2). Testati come trasportatori ionici di cationi dei metalli alcalini, protoni e anioni attraverso la membrana fosfolipidica, hanno evidenziato la forte influenza che la dimensione del macrociclo ha sull’attività di trasporto ionico.

Sfruttando le proprietà complessanti dei peptoidi ciclici nei confronti degli ioni, sono stati sintetizzati due cicloesameri ognuno con tre catene laterali carbossietiliche, al fine di promuovere la formazione di complessi con il Gd<sup>3+</sup> come sonde nell’ambito dell’MRI (capitolo 3). Alternando le catene laterali carbossietiliche con catene laterali metossietiliche, è stato ottenuto un ciclopeptide in grado di formare un complesso con il Gd<sup>3+</sup> che, via rilassometria NMR, ha mostrato buone proprietà rilassometriche.<sup>2</sup>

La versatilità dei peptoidi ci ha permesso di esplorare anche il mondo delle glicoscienze (capitolo 4).

Una chemoteca di ciclopeptoidi propargilati, con un numero di unità ripetitive compreso tra 4 e 16, è stata derivatizzata per mezzo della *click-chemistry* con DNJ-azido terminali, fornendo il primo esempio di imminozuccheri multivalenti basati su nuclei ciclopeptoidici. Testati come inibitori delle  $\alpha$ -mannosidasi, essi hanno mostrato un aumento esponenziale dell’effetto multivalente, raggiungendo il *plateau* in corrispondenza dell’analogo 36-valente.<sup>3</sup> Tale risultato è conseguenza dell’approccio sintetico di tipo modulare, che permette la formazione di peptoidi con un numero illimitato e un’ampia varietà di catene laterali.<sup>4</sup>

Sfruttando questo aspetto, abbiamo sintetizzato una chemoteca di ciclopeptoidi esamerici con catene laterali propargiliche e metossietiliche, variabili in numero e posizione (capitolo 5). Studiando il loro ruolo nell’assemblaggio allo stato solido dei cicloesapeptoidi, è stato dimostrato che esse promuovono un arrangiamento di tipo colonnare, in cui i gruppi propargilici costituiscono i pilastri e le catene metossietiliche provvedono alle interazioni intercolonnari nonché ai contatti laterali.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> Simon, R., I.; Kania, R., S.; Zuckermann, R., N.; Huebner, V., D.; Jewell, D., A.; Banville, S.; Ng, S.; Wang, L.; Rosenberg, S.; Marlowe, C., K.; Spellmeyer, D., C.; Tan, R.; Frankel, A., D.; Santi, D., V.; Cohen, F., E.; Bartlett, P., A.; Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, 82, 9367- 9371.

<sup>2</sup> De Cola, C., Fiorillo, G., Meli, A., Aime, S., Gianolio, E., Izzo, I., De Riccardis, F., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 424–431

<sup>3</sup> (a) Lepage, M. L., Meli, A., Bodlenner, A., Tarnus, C., De Riccardis, F., Izzo, I., Compain, P., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, 10, 1406-1412; (b) Lepage, M., L.; Schneider, J.; Bodlenner, A.; Meli, A.; De Riccardis, F., Schmitt, M.; Tarnus, C.; Nguyen Huynh, N., Y.; Leize-Wagner, E.; Cousida-Siah, A.; Mitschler, A.; Podjarny, A.; Izzo, I.; Compain, P.; *Chem. Eur. J.*, **2016**, doi:10.1002/chem.201600338

<sup>4</sup> Zuckermann, R., N.; Kerr, J., M.; Kent, S., B., H.; Moos, W., H.; J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 10646- 10647.

<sup>5</sup> Meli, A., Macedi, E., De Riccardis, F., Smith, V. J., Barbour, L. J., Izzo, I. and Tedesco, C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, doi:10.1002/anie.201511053