

Università degli Studi di Salerno

Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Dottorato di Ricerca in Chimica

VIII Ciclo Nuova Serie (2006-2009)

Dipartimento di Chimica

Design e sintesi di analoghi delle azumammidi, potenti inibitori degli enzimi HDACs

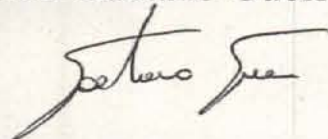
Dott. Emiddio Cafaro

Tutor:

Prof. Francesco De Riccardis

Coordinatore:

Prof. Gaetano Guerra



Abstract:

Le azumammidi (fig.1) sono cinque ciclopeptidi di origine marina, isolate nel 2003 da Fusetani *et al* dalla spugna *Mycale izuensis* e brevettate dalla Yamanouchi Pharmaceutical¹.

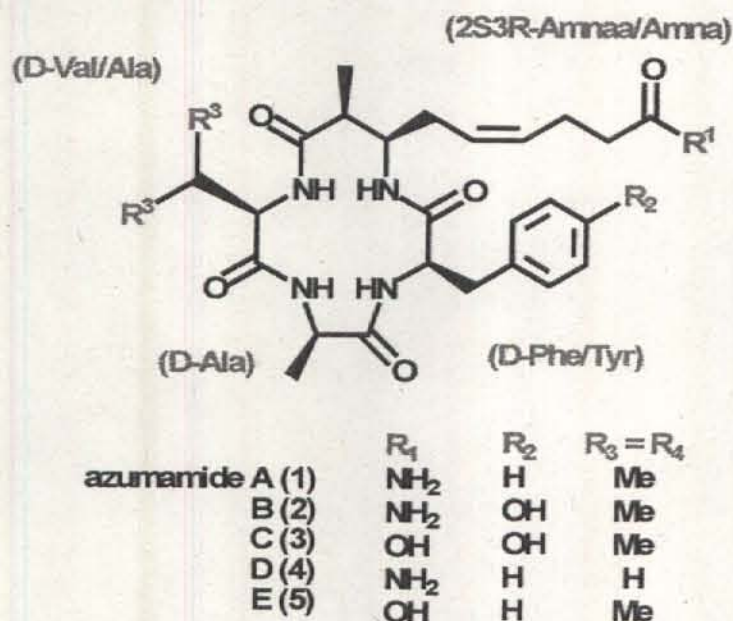


Figura 1-Azumammidi

L'interesse destato da questi metaboliti secondari è da attribuire alla loro attività biologica di inibitori degli enzimi HDACs (istone deacetilasi), attività che conferirebbe loro un importante potere farmacologico per il trattamento dei disturbi connessi al mal funzionamento di tali enzimi, compresi alcuni tipi di cancro.

¹N° di brevetto JP2003238588 Inventori: Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Nakao, Y.; Yoshida, S.; Nagai, K.; Shinto, N.; Terada, H.; depositato da Yamanouchi Pharmaceutical

Le azumammidi A ed E sono già state ottenute sinteticamente², ma le strategie elaborate sono risultate lunghe e laboriose e hanno fornito rese piuttosto basse (3-8%).

Obiettivi di questa tesi di dottorato sono stati l'elaborazione e la sintesi di analoghi delle azumammidi che ne conservino l'attività, ma che siano più facilmente accessibili dal punto di vista sintetico.

In particolare, nella prima parte di questo lavoro, sono state sintetizzate due varianti stereochimiche della naturale (+)-azumammide E:

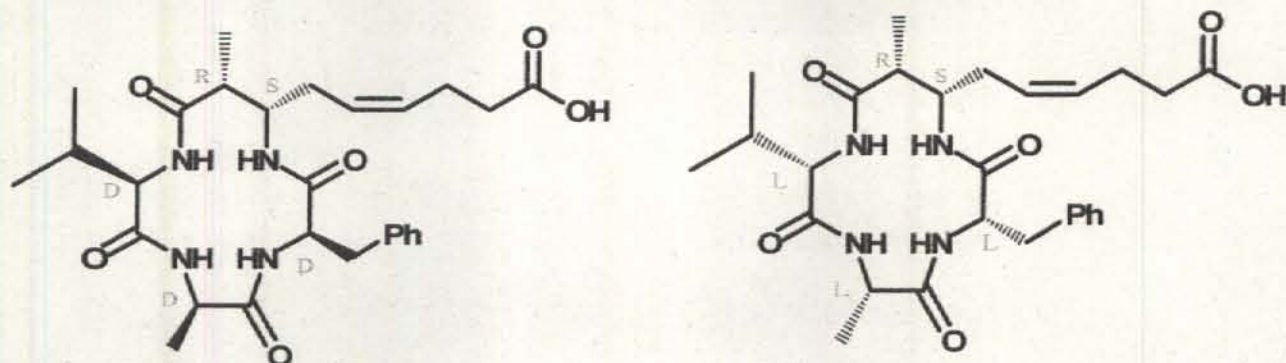


Figura 2-Stereoisomeri sintetici della (+)-azumammide E.

L'ottenimento di queste strutture ha permesso di svolgere, degli studi di interazione del complesso inibitore-HDAC ed ha messo in luce degli interessanti aspetti strutturali degli inibitori ciclotetrapeptidici: l'attività di queste molecole è correlata non alla configurazione assoluta dei propri centri stereogenici, ma, piuttosto, alla topologia delle catene laterali dei singoli amminoacidi³.

² a) I. Izzo, N. Maulucci, G. Bifulco, F. De Riccardis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7557-7560

b) S. Wen, K.L. Carey, Y. Nakao, N. Fusetani, G. Packman, A. Ganesan *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1105-1108

³ Maulucci N.; Chini M.G.; Di Micco S.; Izzo I.; Cafaro E.; Russo A.; Gallinari P.; Paolini C.; Nardi M.C.; Casapullo A.; Riccio R.; Bifulco G.; De Riccardis F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3007-3012

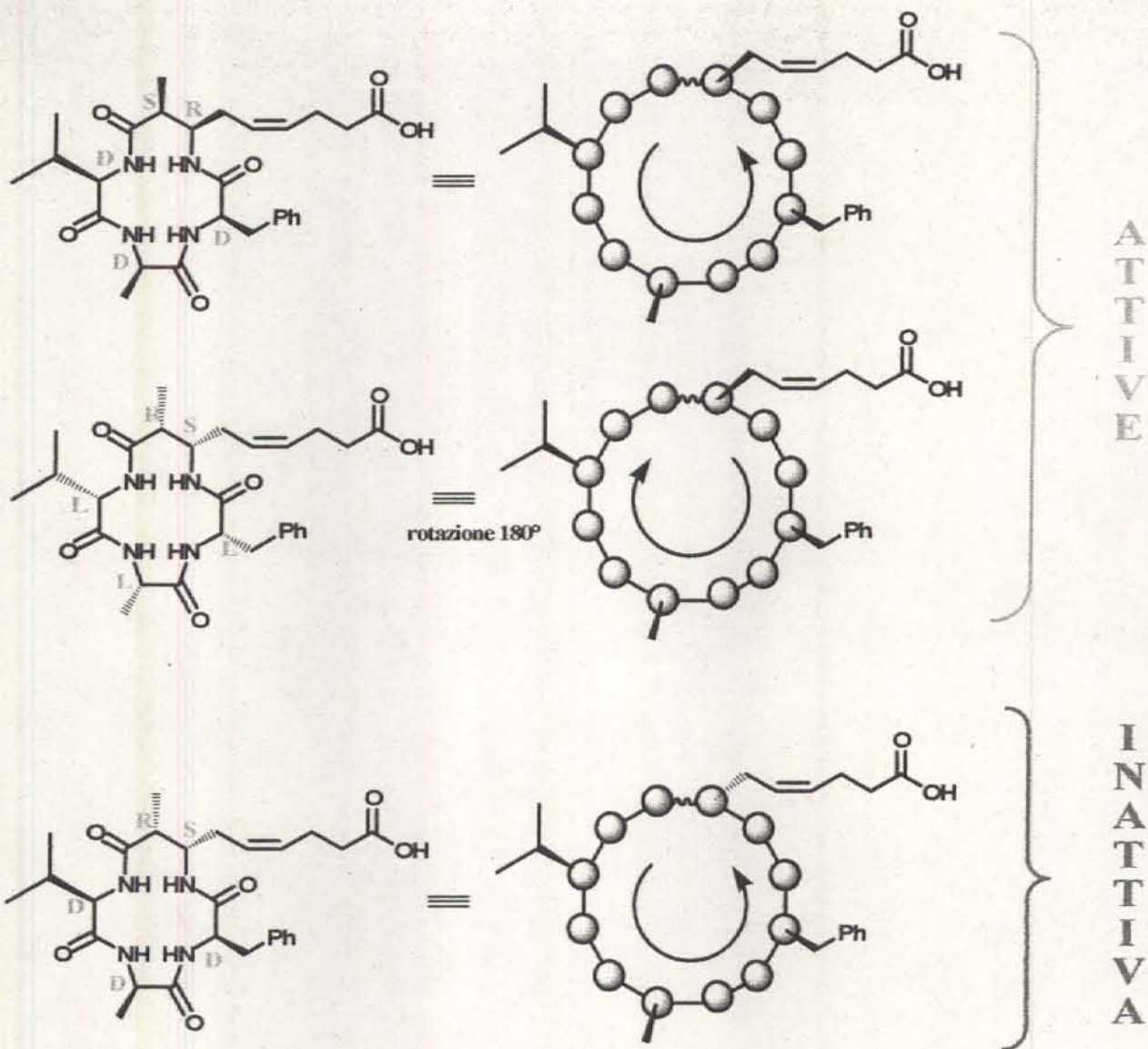


Figura 3-Relazione tra le caratteristiche topologiche delle catene laterali e attività biologica delle molecole.

La seconda parte di questo lavoro è stata, quindi, incentrata sulla progettazione e relativa sintesi di molecole analoghe delle naturali azumammidi, al fine di ottenere nuovi inibitori sintetici degli HDACs.

Sulla base delle informazioni reperibili in letteratura e dei risultati ottenuti in precedenza si è resa possibile l'elaborazione di cinque nuove strutture cicloterapeptidiche e lo sviluppo di veloci vie sintetiche per il loro ottenimento con rese comprese tra il 2% ed il 14%.

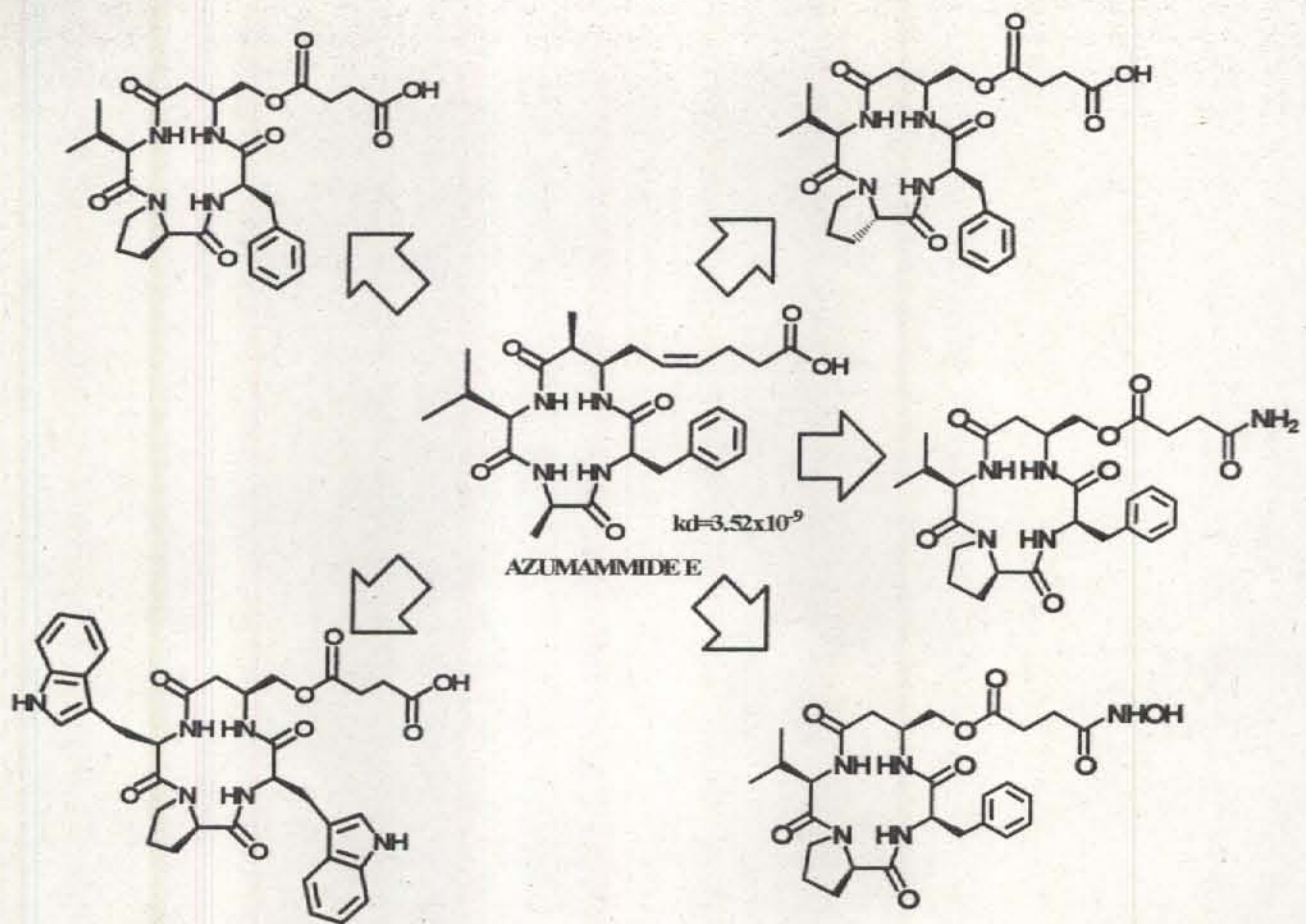


Figura 4-Derivati delle azumammidi sintetizzati.