

ABSTRACT

Lo scopo del presente progetto di dottorato è stato quello di sviluppare nuove strategie sintetiche per la preparazione enantioselettiva di metaboliti naturali.

In particolare la mia attenzione è stata incentrata sul preparazione di metaboliti naturali ed analoghi strutturali che presentano come caratteristica la funzione dialdeidica α , β -insatura inglobata in uno scheletro policiclico al fine di comprendere meglio la relazione struttura attività come agonisti dei recettori TRP.

La recente scoperta del nuovo termorecettore TRPA1 e considerato che questi metaboliti naturali mostrano un ampio spettro di attività biologiche, come ad esempio l'attività antiproliferativa e citotossica, ha aumentato sempre più il nostro interesse verso questa classe di composti.

Lo scopo è quello di analizzare come le diverse caratteristiche strutturali, quali l'introduzione di gruppi polari in scheletri policiclici e la dimensioni molecolari possano influire sull'attività biologica dei composti preparati, sia come agonisti dei recettori TRP e come composti ad attività antiproliferativa.

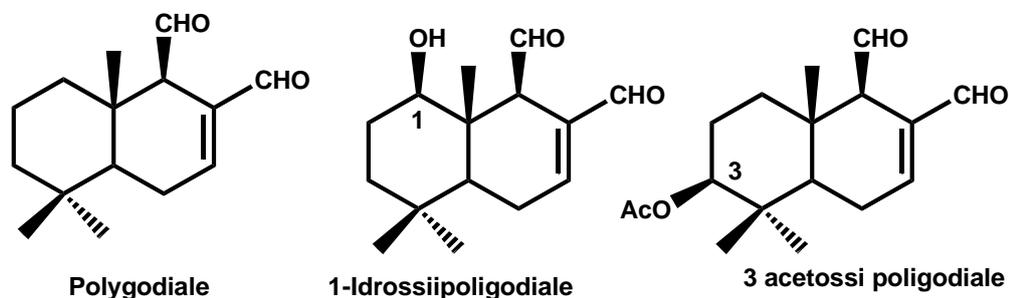
Il primo capitolo di questo lavoro è un'introduzione a molecole di natura terpenoidica; viene descritta una vasta gamma di dialdeidi naturali classificata in composti drimanici, isocopalici e scalaranici in base alla grandezza dello scheletro policiclico.

Inoltre viene descritta la struttura del recettore TRP con una breve storia di questi canali ionici, partendo dal primo recettore clonato, il TRPV di tipo 1 vanilloide.

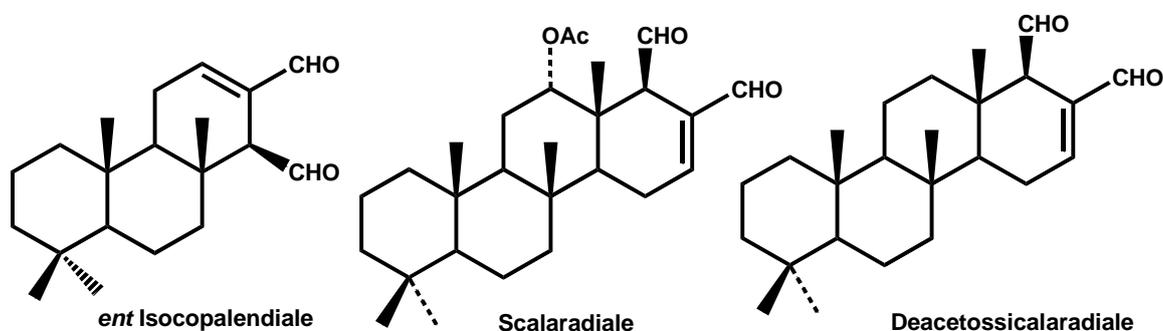
Nel capitolo 2 viene descritta la sintesi totale di derivati del poligodiale, funzionalizzati sia al C-1 che al C-3

I derivati drimanici del poligodiale funzionalizzati al C-1 sono stati preparati con un approccio sintetico che prevede come reazione chiave una Diels Alder diastereoselettiva;

diversamente, i derivati drimanici del poligodiale funzionalizzati al C-3 sono stati preparati con un approccio che prevede come reazione chiave l'utilizzo di reazioni radicaliche catalizzata da complessi titanocenici.



Nel terzo capitolo è descritto un approccio alle sintesi enantioselettiva di dialdeidi insature sia terpenoidiche che sesiterpenoidiche, analoghi strutturali di metaboliti naturali come l'ent-isocopalendiale, lo scalaradiale e il deacetossiscalaradiale,.



Il quarto capitolo è dedicato alla discussione di alcuni saggi di bioattività. I saggi recettoriali sono stati effettuati in collaborazione con Dott Luciano De Petrocellis e Dott. Vincenzo Di Marzo dell' Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR (Pozzuoli, Na). I saggi antiproliferativi sono stati effettuati in collaborazione con la Prof.ssa Giuseppina Autore e il Dott. Giuseppe Bianco, del Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Salerno.

Durante i miei studi di dottorato ho condotto sei mesi di ricerca presso l'Università di York, lavorando nel gruppo del professor Richard Taylor Research.

Durante questi mesi la mia ricerca si è focalizzata sullo sviluppo di una nuova metodologia nella sintesi di α -alchilidenici- γ -butirrolattoni.

Nel capitolo cinque è descritta un'ampia gamma di α γ -alchilidenici butirrolattoni. naturali e le vie sintetiche rilevanti per preparare queste molecole.

Nel capitolo sei è descritta una nuova metodologia nella sintesi di α -alchilidene γ butirrolattoni che prevede l'utilizzo di complessi del Rh (II) .