



Università di Salerno

Dipartimento di Chimica e Biologia "A. Zambelli"

XXXII Ciclo di Dottorato in Chimica

Tesi di Dottorato in:

Chiral Bioactive Cyclopeptides: Concepts and Purposes

Tutors:

Prof. F. De Riccardis

Prof. A. Casapullo

(DIFARMA, Università di Salerno)

Dr. L. Arista

(Ridgeline Therapeutics, Basilea, Svizzera)

Coordinatore:

Prof. R. Zanasi

Studente di Dottorato:

Assunta D'Amato

Matr. 8800100029

Anno accademico: 2018/2019

Abstract

I peptidi sono una fonte inesauribile di ispirazione per la *medicinal chemistry*, in quanto queste biomacromolecole regolano molteplici attività biologiche, agendo da ormoni, neurotrasmettitori, molecole segnale, e così via. Inoltre, esse mostrano un'elevatissima affinità verso *targets* terapeutici e ridotti effetti collaterali. Tuttavia, i peptidi presentano alcune limitazioni, come l'instabilità metabolica *in vivo* e la scarsa biodisponibilità.¹ Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche possono essere migliorate con la sostituzione all'atomo di azoto ammidico (generalmente, alchilazione)² e/o introducendo uno *scaffold* macrociclico,³ in questo modo, si assicura la resistenza alle *endo*-peptidasi, nonché si incrementa la permeabilità cellulare, grazie alla maggiore lipofilità. Tra i peptidomimetici, i peptoidi emergono come composti in grado di superare la maggior parte delle limitazioni sintetiche dei peptidi menzionate, mantenendone l'enorme potenzialità terapeutica e farmaceutica. Gli α -peptoidi,⁴ oligomeri di *N*-alchil glicine, vengono sintetizzati in maniera semplice ed efficace *via* fase solida, generalmente applicando un protocollo "sub-monomerico".⁵ La ciclizzazione dei suddetti oligomeri, descritta per la prima volta da Kirshenbaum,⁶ ed ampiamente applicata dal nostro gruppo di ricerca,⁷ conduce a composti macrociclici con proprietà ancor più interessanti, come ad esempio la presenza di strutture secondarie stabili in soluzione. Considerato l'enorme potenziale dei peptoidi ciclici, l'oggetto principale di questo progetto di ricerca è stato la sintesi di congeneri di derivati naturali ciclici presentanti uno *scaffold* peptoidico ciclico. Anzitutto, abbiamo investigato la capacità di una serie di cicloesa- e cicloottapeptoidi di mimare le attività citotossiche ed antelmintiche di una serie di ciclodepsipeptidi naturali. Inoltre, la rigidità strutturale dei nostri macrocicli ci ha suggerito un'indagine estesa sul controllo conformazionale in soluzione. Con l'obiettivo di sintetizzare in maniera stereoselettiva un singolo enantiomero conformazionale, abbiamo concepito un approccio di trasferimento di chiralità da centrale a conformazionale (con l'introduzione di uno o più centri stereogenici apposti sul *backbone* dell'anello o sulla/e catena/e laterale/i). Infine, il potenziale dei ciclopeptoidi come template topologico è stato esplorato utilizzando l'architettura ciclotrimera, funzionalizzata con porzioni periferiche biologicamente interessanti. Abbiamo preparato una serie di siderofori presentanti porzioni catecolo, ottenendo interessanti risultati in termini di selettività verso il ferro (III), nonché due serie di composti funzionalizzati con unità poliaromatiche, potenzialmente in grado di agire come agenti citotossici verso le linee cellulari di cancro umano. Infine, abbiamo sfruttato la ben nota capacità dei complessi di ciclopeptoidi di metalli alcalini di fungere da catalizzatori, studiando la polimerizzazione per apertura ad anello dei lattidi, che conduce ai polilattidi, una classe emergente di polimeri biodegradabili.

¹ a) Di L., *AAPS J.* **2015**, *17*, 1, 134-143; b) Erak M., Bellmann-Sickert K., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A. G., *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2759-2765.

² Biron E., Chatterjee J., Ovadia O., Langenegger D., Brueggen J., Hoyer D., Schmid H. A., Jelinek R., Gilon C., Hoffmann A., Kessler H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2595-2599.

³ a) Walport L. J., Obexer R., Suga H., *Curr. Opin. Biotech.* **2017**, *48*, 242-250; b) Bock J. E., Gavenonis J., Kritzer J. A., *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 488-499.

⁴ Simon R. J., 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., Tans R., Frankel A. D., Santi D. V., Cohen F. E., Bartlett P. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 9367-9371.

⁵ a) Zuckermann R. N., Kerr J. M., Kent S. B. H., Moos W. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646-10647; b) Culf A. S., Ouellette R. J., *Molecules* **2010**, *15*, 5282-5335.

⁶ Shin S. B. Y., Yoo B., Todaro L. J., Kirshenbaum K., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3218-3225.

⁷ a) Maulucci N., Izzo I., Bifulco G., Aliberti A., De Cola C., Comegna D., Gaeta C., Napolitano A., Pizza C., Tedesco C., Flot C. De Riccardis F., *Chem. Commun.* **2008**, 3927-3929; b) De Cola C., Licon S., Comegna D., Cafaro E., Bifulco G., Izzo I., Tecilla P., De Riccardis F., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2851-2854; c) Comegna D., Benincasa M., Gennaro R., Izzo I., De Riccardis F., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2010-2018; d) De Cola C., Fiorillo G., Meli A., Aime S., Gianolio E., Izzo I., De Riccardis F., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 424-431; e) Lepage M. L., Schneider J. P., Bodlener A., Meli A., De Riccardis F., Schmitt M., Tarnus C., Nguyen-Huynh N.-T., Francois Y.-N., Leize-Wagner E., Birck C., Cousido-Siah A., Podjarny A., Izzo I., Compain P., *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5151-5155.