

Tesi di dottorato: “**Sintesi, struttura e proprietà di ciclopeptidi e ciclopeptoidi**”

Brunello Nardone

Dipartimento di Chimica e Biologia, Università degli Studi di Salerno, Via Ponte Don Melillo 1,
Fisciano (SA)
bnardone@unisa.it

Scopo del progetto di dottorato è stata la sintesi di ciclopeptidi e ciclopeptoidi per investigare le loro proprietà strutturali e catalitiche.

In particolare, sono stati condotti degli studi sull'organizzazione strutturale in soluzione e allo stato solido dei ciclopeptoidi. In tale contesto è stata indagata l'influenza della prolina, un amminoacido con ruolo chiave nella stabilizzazione di specifiche strutture secondarie di peptidi e proteine,¹ e di una prolina mimetica sulla struttura cristallina e l'equilibrio conformazionale di alcuni ciclopeptoidi. In tale contesto, sono stati sintetizzati e caratterizzati via diffrazione a raggi X su cristallo singolo un ciclopeptide *N*-metossietilico contenente prolina e un analogo ciclopeptide privo dei residui prolinici (**1-3**, figura 1). Inoltre, è stata compiuta la sintesi di un ciclopeptide dotato di residui pseudo-prolinici (**4**, figura 1).

Sempre nell'ambito degli aspetti strutturali, sono stati sintetizzati due ciclopeptoidi isomerici anfifilici (**5** and **6**, figura 1) per valutare l'effetto dell'anfifilicità sugli aspetti strutturali. Gli studi strutturali citati sono illustrati nei capitoli 2,3.

Inoltre, considerando la ben nota affinità dei ciclopeptoidi nei confronti dei metalli alcalini,² sono stati condotti degli studi sul loro impiego nella catalisi a trasferimento di fase, scegliendo una semplice reazione S_N2 a trasferimento di fase. Il ciclopeptide contenente la catena laterale di [2(2-metossietossi)etil]ammina si è rivelato essere il più attivo (**7**, figura 2). Sulla scia dei buoni risultati ottenuti nel primo studio catalitico, sono stati sintetizzati una serie di ciclopeptoidi prolinati per testarli nella catalisi asimmetrica a trasferimento di fase, e si è ottenuto un eccesso enantiomerico interessante con il ciclo prolinato **8** (figura 2).

Gli studi catalitici menzionati sono trattati nel capitolo 4.

Infine, nel capitolo 5 è riportata una nuova strategia sintetica per la sintesi del ciclode kalata B1 (**9**, figura 4), basata sull'approccio Fmoc/*t*-Bu su fase solida e sull'utilizzo di un innovativo linker .

¹ M. Mutter, G. G. Tuchscherer, C. Miller, K. H. Altmann, R. I. Carey, D. F. Wyss, A. M. Labhardt, J. E. Rivier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1463-1470.

² N. Maulucci, I. Izzo, G. Bifulco, A. Aliberti, C. De Cola, D. Comegna, C. Gaeta, A. Napolitano, C. Pizza, C. Tedesco, D. Flot, F. De Riccardis *Chem. Commun.*, **2008**, 3927-3929; C. De Cola, S. Licen, D. Comegna, E. Cafaro, G. Bifulco, I. Izzo, P. Tecilla, F. De Riccardis *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 2851-2854.

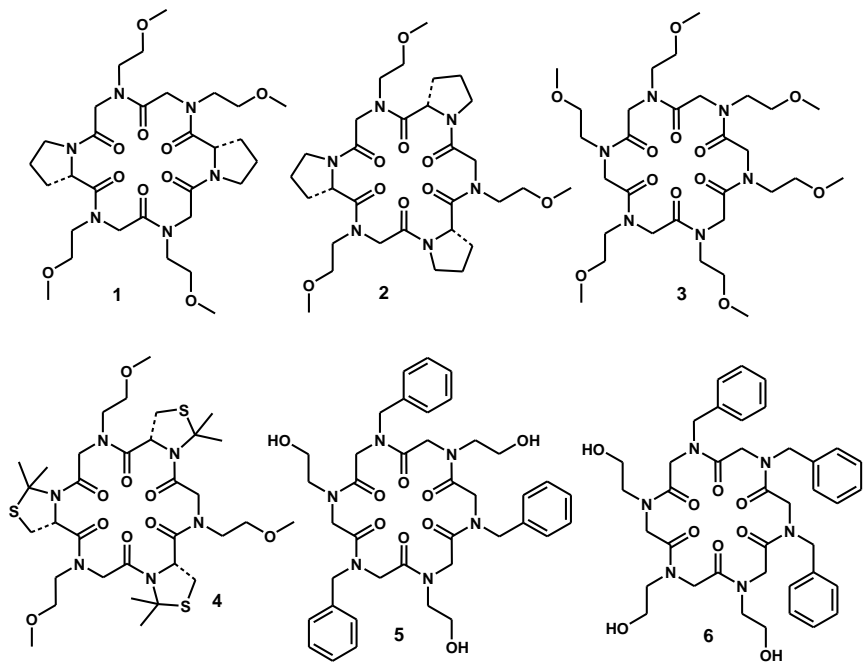


Figura 1: Ciclopeptidi sintetizzati per studi strutturali.

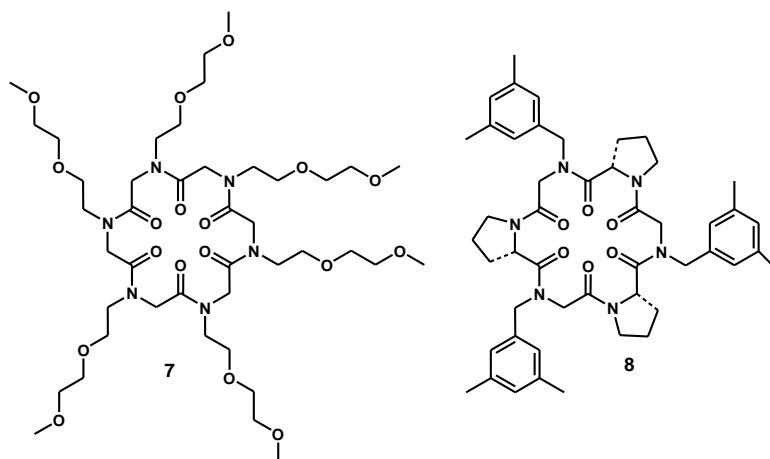


Figura 2: Ciclopeptidi maggiormente attivi come catalizzatori a trasferimento di fase.

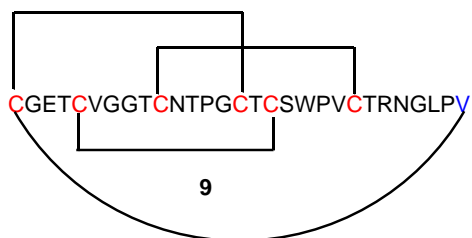


Figura 3: Ciclotide kalata B1.