

Abstract

I peptoidi (polimeri di glicine *N*-sostituite) costituiscono un'affascinante classe di oligoammidi biomimetici, simili ai peptidi, ma dotate di caratteristiche strutturali e biologiche distinte. I peptoidi ciclici, macrocicli derivati dalla ciclizzazione di peptoidi lineari, rappresentano scaffold interessanti per diverse applicazioni. Sono stabili e facilmente accessibili attraverso il cosiddetto approccio submonomerico su fase solida e successiva ciclizzazione in soluzione in condizioni di alta diluizione.¹ Negli ultimi anni, i peptoidi ciclici sono stati studiati come scaffold versatili per svolgere numerose funzioni. In particolare, gli oligomeri macrociclici di glicine *N*-sostituite hanno mostrato un potenziale significativo nella catalisi,² come agenti bioattivi,³ nella scienza dei materiali⁴ e come precursori di peraza-macrocicli.⁵ Inoltre, la versatilità del metodo della loro preparazione consente un'ampia flessibilità strutturale e l'introduzione agevole di diversi spaziatori aromatici nel backbone oligoamidico dei peptoidi, generando la preziosa classe dei peptoidi "estesi",^{6,7} con eccellenti proprietà conformazionali^{8,9} e capacità chelanti.¹⁰

Questa tesi di dottorato è focalizzata sullo sviluppo di nuovi macrocicli a sequenza definita basati sullo scaffold peptoidico. Il capitolo 2 riguarda la sintesi e la caratterizzazione di nuovi peraza-macrocicli e dei loro complessi sodici. La preparazione di tali ligandi macrociclici è stata realizzata mediante riduzione delle ammidi del backbone dei corrispondenti peptoidi ciclici. Il capitolo 3 è dedicato al tentativo di sintesi di tiopeptoidi ciclici (che possiedono legami C=O sostituiti da legami C=S). Sono state descritte: la sintesi di due precursori del legame tioamidico nei peptoidi e le prove di tioacilazione su resina. Il capitolo 4 può essere considerato come un'interfaccia tra la versatilità della chimica di cicloaddizione azide-alchino catalizzata da rame(I) e la sintesi di peptoidi. In primo luogo, è stata studiata la preparazione e la caratterizzazione di una nuova classe di ciclopeptoidi estesi contenenti residui triazolici. Il prossimo studio è dedicato invece all'espansione del concetto di riduzione del backbone amidico verso nuovi macrocicli oligoamidici (compresi i derivati chirali), che ha portato ad una nuova classe di macrocicli dotati di capacità di complessazione. Infine, è stata descritta la preparazione di nuovi peptoidi macrociclici polari tramite coniugazione CuAAC-mediata tra piattaforme ciclopeptoidiche propargil-funzionalizzate e azidi opportunamente progettate.

¹ De Riccardis, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2981–2994.

² Schettini, R.; De Riccardis, F.; Della Sala, G.; Izzo, I. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2494–2505

³ Huang, M. L.; Shin, S. B. Y.; Benson, M. A.; Torres, V. J.; Kirshenbaum, K. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 114–122.

⁴ Meli, A.; Macedi, E.; De Riccardis, F.; Smith, V. J.; Barbour, L. J.; Izzo, I.; Tedesco, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4679–4682.

⁵ Schettini, R.; D'Amato, A.; Pierri, G.; Tedesco, C.; Della Sala, G.; Motta, O.; Izzo, I.; De Riccardis, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7365–7369.

⁶ Combs, D. J.; Lokey, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2679–2682

⁷ Hjelmggaard, T.; Roy, O.; Nauton, L.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Didierjean, C.; Taillefumier, C.; Faure, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3564–3567.

⁸ Hjelmggaard, T.; Nauton, L.; De Riccardis, F.; Jouffret, L.; Faure, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 268–271.

⁹ Hayakawa, M.; Ohsawa, A.; Takeda, K.; Torii, R.; Kitamura, Y.; Katagiri, H.; Ikeda, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8505–8512.

¹⁰ Meli, A.; Gambaro, S.; Costabile, C.; Talotta, C.; Della Sala, G.; Tecilla, P.; Milano, D.; Tosolini, M.; Izzo, I.; De Riccardis, F. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9055–9062.