

COMPOSTI ORGANICI BIOATTIVI

docente: prof. Silvia Marchesan

tel.: 040 5583923, e-mail: smarchesan@units.it

4CFU, Secondo semestre , corso rivolto a studenti del 3°anno
del corso di Laurea Triennale in Chimica

Fra i tanti diversi campi di studio della sintesi organica, la sintesi di molecole biologicamente attive rappresenta un argomento vastissimo e sicuramente fra i più affascinanti per le applicazioni sintetiche e farmacologiche che ne conseguono. I fenomeni di resistenza batterica così come la comparsa di nuovi virus e nuove malattie richiedono uno sforzo continuo da parte dei ricercatori nella **progettazione e nella sintesi di nuovi farmaci.**

Fin dall'antichità, da fonti naturali, per estrazione da piante o animali, sono stati isolati innumerevoli composti ad attività farmacologica. La **scarsità delle risorse naturali** o la necessità di aumentare l'attività dei composti isolati attraverso **modifiche strutturali**, ha presto portato alla necessità di riprodurre la sintesi in laboratorio, o mimando la biosintesi naturale o anche variando completamente l'approccio sintetico.





Obiettivo:

Acquisire conoscenza di reazioni fondamentali della chimica organica,
(per es.: reazioni pericicliche)

reazioni stereoselettive, (idrogenazioni, epossidazione, diidrossilazione ed amminoidrossilazione) ampiamente utilizzate per la sintesi di composti organici bioattivi.

Acquisire alcuni concetti di base quali ad esempio "atom economy" e "click chemistry" per sviluppare processi di sintesi efficienti e di interesse industriale.

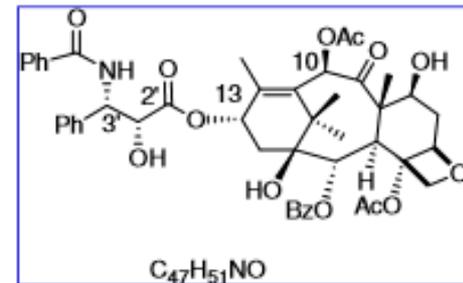
Materiale fornito: files pdf dei vari argomenti trattati e alcune reviews e lavori di letteratura

Prova di esame: breve elaborato su un composto biologicamente attivo
con discussione orale

Corsi collegati: Introduzione alla spettroscopia organica, Stereochimica organica, Modellistica organica, Introduzione alla sintesi organica, Chimica farmaceutica, Biochimica/Chimica biologica.

■ Alcuni esempi di composti biologicamente attivi che saranno trattati durante il corso

Taxolo, importante farmaco anti-cancro isolato in piccolissime quantità dalla specie protetta *Taxus brevifolia* ed ora ottenibile per semisintesi a partire dalla Baccatina III.



COMPOSTI ORGANICI BIOATTIVI

- composti che interagiscono con il sistema biologico
- molte sostanze organiche presenti in natura hanno questa caratteristica

Drug discovery

- isolamento da prodotti naturali
- studi di archeologia
- A volte scoperti per caso (“serendipitous discovery”) sono utili per capire come le patologie possono essere controllate a livello molecolare, e anche per scoprire quindi target molecolari
- come farmaci, ma anche composti che interagiscono con recettori dell’olfatto o del gusto presenti negli alimenti

Modifica e ricerca di metodi di sintesi di laboratorio

- total synthesis
- Semisynthesis

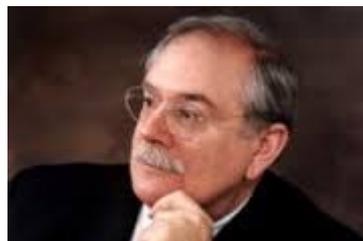
- Target-Oriented Synthesis (sintesi totale e semisintesi)
- Combinatorial Chemistry (*combichem*) – tipico della chimica medicinale
- Diversity-Oriented Synthesis

TOTAL SYNTHESIS

Sintesi chimica completa di una molecola complessa, spesso un prodotto naturale, a partire da precursori commerciali semplici.



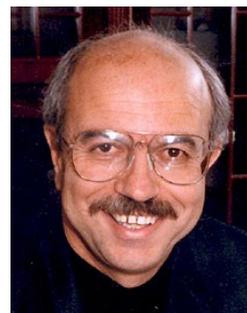
Woodward
Chinina 1944
Stricnina 1954
ecc...



Evans



Barry Trost



Nicolau



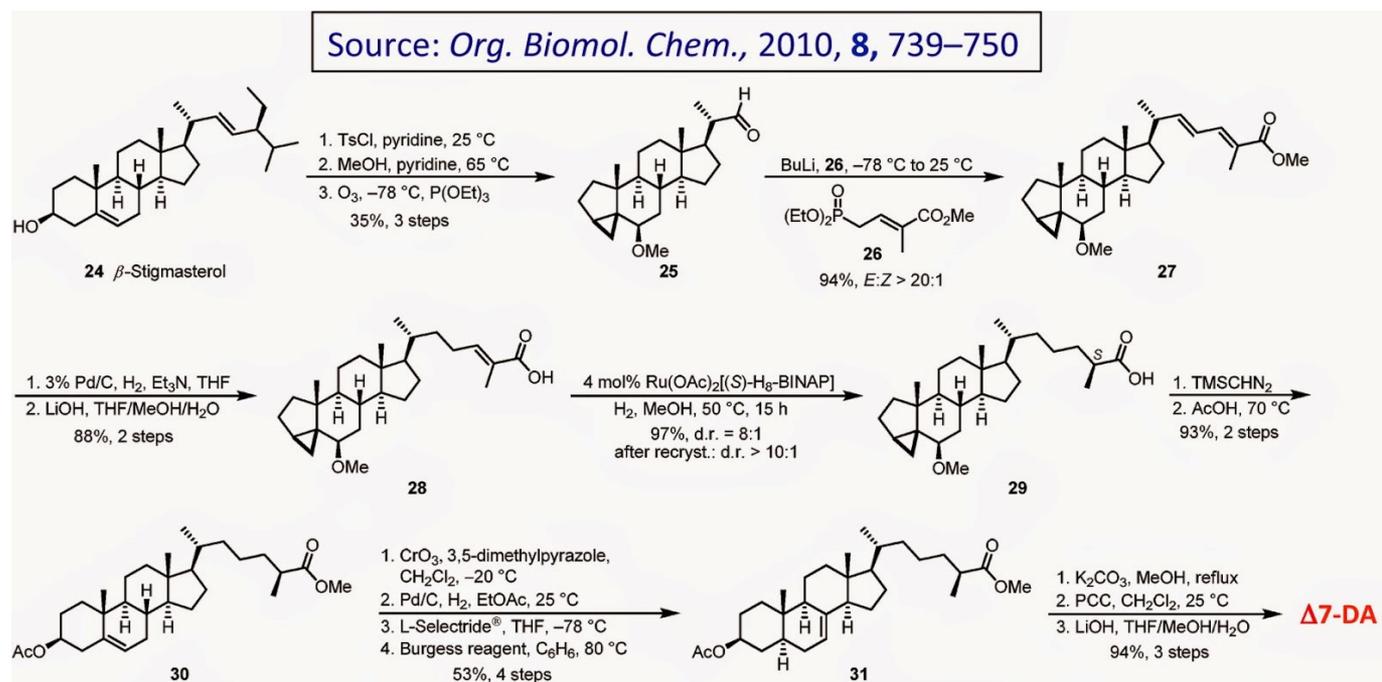
Corey



David MacMillan

SEMISYNTHESIS

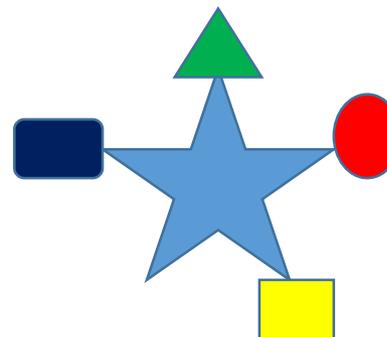
Sintesi chimica di una molecola complessa, spesso un prodotto naturale, a partire da precursori abbastanza complessi di origine naturale. Pertanto la semisintesi in parte sfrutta la biosintesi o sintesi naturale di precursori.



Scheme 3 Corey's synthesis of (25S)- Δ^7 -dafachronic acid (**19**) starting from β -stigmasterol (**24**) (16 steps, 13% overall yield).²⁵

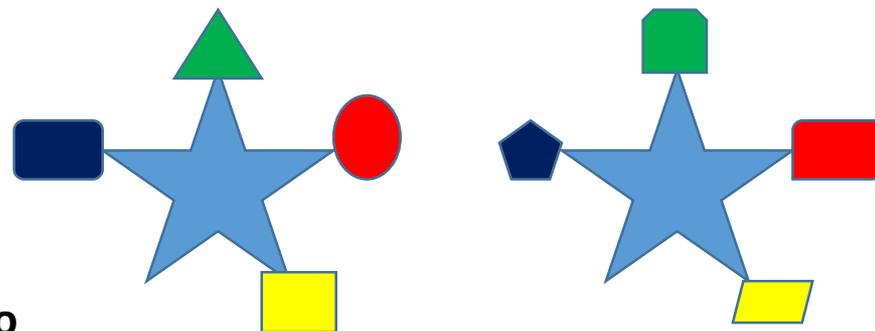
TARGET-ORIENTED SYNTHESIS

- 1 metodologia (ottimizzata per quel target)
- 1 scaffold
- 1 set di sostituenti
- 1 prodotto**



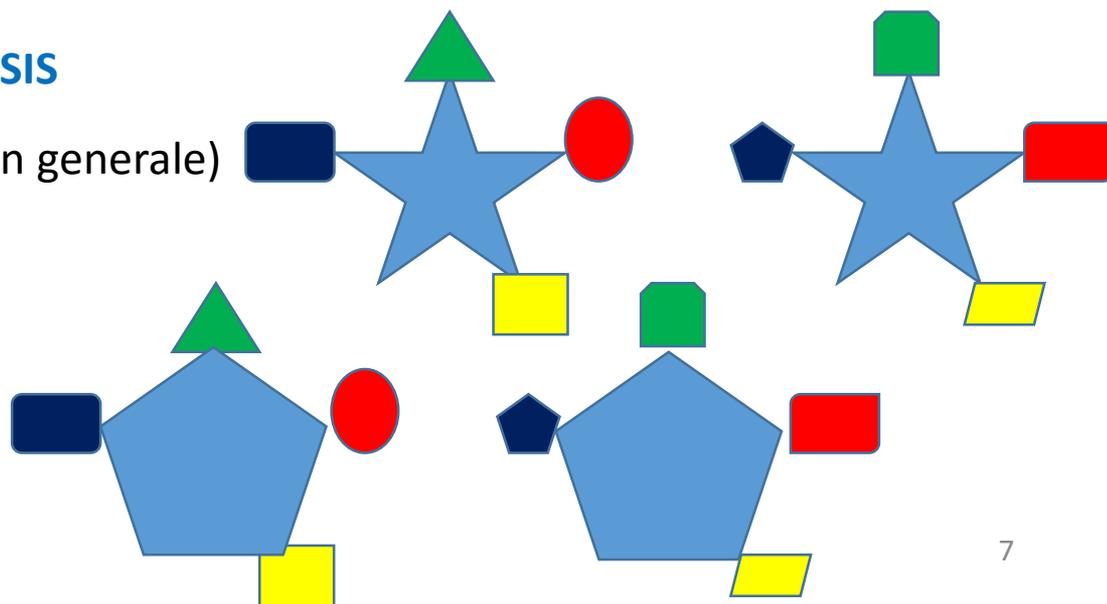
SINTESI COMBINATORIALE (COMBICHEM)

- 1 metodologia (ottimizzata in generale)
- 1 scaffold
- n set di decorazioni o sostituenti
- n prodotti in uno spazio chimico ristretto**



DIVERSITY-ORIENTED SYNTHESIS

- 1 metodologia (ottimizzata in generale)
- m scaffolds
- n set di sostituenti
- m x n prodotti in un ampio spazio chimico**



ASPETTI DA CONSIDERARE NEL PROGETTARE UNA SINTESI

1. controllo della stereochimica del target e della conformazione dei centri stereogenici
2. generalità della sintesi
3. costi e numero di steps sintetici
4. impatto ambientale e rischi per la sicurezza