

LEZIONE 1 LPESF (3-3-2021)

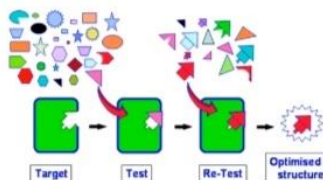


LABORATORIO DI PREPARAZIONE ESTRATTIVA E SINTETICA DEI FARMACI

Corso di Laurea in CTF
a.a. 2020-2021

OBIETTIVI del CORSO

- Proporre allo studente, sulla base di conoscenze basilari di Chimica Organica e Inorganica, lo studio e le applicazioni delle varie tecniche di sintesi organica (**sintesi in soluzione, sintesi in fase solida, Chimica Combinatoria e sintesi mediante applicazione di Microonde e Ultrasuoni**), di separazione, purificazione e caratterizzazione di composti di tipo peptidico ed eterociclico ad interesse farmaceutico.
- Le lezioni sono integrate da esercitazioni a posto singolo.



Innanzitutto parliamo di quali sono gli obiettivi di questo corso. Noi andremo sostanzialmente a mettere in pratica quelle che sono le conoscenze che voi avete acquisito in altri corsi che avete svolto durante il vostro percorso di studi, che si basano fondamentalmente sulla chimica organica, quindi applicazione pratica della chimica organica alla sintesi di molecole di varia natura, attraverso poi l'applicazione di varie metodiche sintetiche, che sono: la sintesi in soluzione, la sintesi in fase solida, andremo ad analizzare

metodiche come la chimica combinatoriale, le tecniche di chimica combinatoriale e poi la sintesi mediante l'applicazione di microonde. Quest'anno ho intenzione di fare un'oretta di lezione sull'utilizzo degli ultrasuoni, che si baserà sulla sonochimica che è un'altra possibilità di applicazione di una fonte energetica alternativa utilizzata per la conduzione di reazioni chimiche. Le procedure sintetiche una volta applicate prevedono la necessità di andare ad isolare il prodotto di reazione e quindi andremo a prendere in considerazione anche quelle che sono le varie procedure che possono essere utilizzate in quello che si chiama workup di reazione, cioè nella fase successiva alla sintesi e quindi quali sono le procedure di separazione, di purificazione e anche di caratterizzazione che possono essere utilizzate per sostanze di natura peptidica, peptidomimetica o eterociclica. Le esercitazioni sono integrate da esercitazioni a posto singolo, questo lo vedremo se ci sarà la possibilità di farlo.

STRUMENTI DIDATTICI

- Computer, video proiezioni delle lezioni
- Le lezioni sono tenute mediante l'ausilio di video proiettore e il materiale didattico sarà reperibile on-line sul sito www.docenti.unina.it e presso la Biblioteca di Facoltà.

Libri di testo consigliati

- V. Rogers, B. S. Furniss, A. J. Hannaford: **Vogel Chimica Organica Pratica**, CEA, 1988
- V. Santagada e G. Caliendo: **Peptidi e Peptidomimetici**, Piccin, 2003
- V. Santagada, G. Caliendo, E. Perissutti: **Le microonde nella sintesi organica**, Piccin, 2008
- *Aggiornamenti ricavati dalla letteratura scientifica recente.*

Commissione d'esame:

- Prof. ssa Beatrice Severino
- Prof. Vincenzo Santagada
- Prof. Ferdinando Fiorino
- Prof. Francesco Frecentese
- Dott.ssa Angela Corvino
- Dott.ssa Antonia Scognamiglio

dalla letteratura scientifica recente, perché come vi dicevo il nostro corso non è un corso statico, fermo nel tempo ma è un corso che si evolve nel corso degli anni e di conseguenza viene aggiornato attraverso la consultazione della letteratura scientifica recente.



Per quanto riguarda gli strumenti didattici, ovviamente avrete a disposizione il materiale didattico che proietto durante la lezione. Abbiamo una serie di libri di testo che sono consigliati, alcuni dei quali sono stati utilizzati ampiamente per la preparazione di queste lezioni, come il libro del prof. Santagada, che riguarda la sintesi di peptidi e peptidomimetici e all'applicazione delle microonde alla sintesi organica. Importanti sono gli aggiornamenti ricavati

Progettazione di una metodica sintetica

- *Mezzi e sviluppo della ricerca bibliografica: banche dati*

Istruzioni generali per il lavoro in laboratorio

- *La sicurezza nei laboratori di Chimica Organica*

Apparecchiature e procedimenti di reazione

- *Giunti intercambiabili di vetro smerigliato*
- *Sistemi con giunti intercambiabili di vetro smerigliato di uso generale in chimica organica preparativa*
- *Raffreddamento delle miscele di reazione*
- *Riscaldamento delle miscele di reazione*
- *Agitazione meccanica*
- *Apparecchiature per speciali tecniche di reazione (idrogenazione catalitica, reazioni sotto pressione, reazioni in atmosfera inerte)*

necessità di andare a consultare la letteratura scientifica. Prima di mettere in pratica qualsiasi procedura sintetica, dobbiamo andare a verificare in letteratura che cosa è stato già fatto in quel contesto. Prima di andare avanti con il nostro programma faremo appunto una lezione che riguarda la consultazione delle banche dati che abbiamo a disposizione per poter ottenere tutta una serie di riferimenti bibliografici che ci aiutano, ci supportano nella nostra attività di ricerca.

Poi istruzioni generali per il lavoro in laboratorio, siccome già avete svolto altri laboratori pratici, siccome siete al quinto anno, per i quali siete stati edotti su quelle che sono le norme generali di sicurezza nei laboratori di chimica organica. Se avremo la possibilità di svolgere le esercitazioni pratiche, nell'ambito appunto delle esercitazioni pratiche, le singole problematiche associate alle

Vediamo appunto il programma. La prima cosa è la progettazione di una metodica sintetica, quindi cosa facciamo? Andiamo a mettere in pratica ciò che abbiamo studiato da un punto di vista teorico, le basi di chimica organica 1 e 2 sono assolutamente fondamentali per questo esame. Per poter approssimare una procedura sintetica innanzitutto abbiamo la

varie sostanze che volta per volta andremo ad utilizzare saranno descritte e rappresentate al momento della necessità.

Apparecchiature e procedimenti di reazione, quindi andremo a vedere tutta una serie di apparecchiature, di accessori, pezzi di vetreria che vengono utilizzati per condurre particolari tipi di reazioni, reazioni per esempio che prevedono l'aggiunta di un solvente, reazioni che devono essere svolte in atmosfera inerte, reazioni che devono essere condotte sotto pressione ecc. Andremo a vedere tutta una serie di apparecchiature e accessori che vengono utilizzati per i vari tipi di applicazioni.

Tecniche di isolamento e purificazione

• *Filtrazione*

• *Ricristallizzazione*

P • *Sublimazione*

R • *Liofilizzazione*

O • *Estrazione con solventi*

G • *Essiccazione di liquidi e di soluzioni di composti organici in solventi organici*

R • *Distillazione*

A • *Cromatografia*

M • *Conservazione dei campioni*

Determinazione delle costanti fisiche

M *Punto di fusione, punto di ebollizione, determinazione del peso molecolare, determinazione del potere ottico rotatorio, determinazione della densità e dell'indice di rifrazione, metodi spettroscopici.*

Tecniche di isolamento e purificazione, non andremo a ripetere nuovamente i principi della cristallizzazione o la sublimazione ecc. Noi andremo ad analizzare una serie di esempi di reazioni e quali sono le metodiche, il tipo di workup che viene attuato per quel determinato tipo di reazione. Quali sono appunto le procedure utilizzate una volta che la reazione è andata a completezza, per consentire l'isolamento e la successiva

purificazione del prodotto desiderato. Come pure la determinazione delle costanti fisiche, non andremo a ripetere come si effettua il punto di fusione, ma quando ci troveremo nel laboratorio pratico possiamo appunto procedere alla determinazione delle costanti fisiche.

Sintesi peptidica

Caratteristiche generali degli amminoacidi e dei peptidi

- Amminoacidi
- Purificazione ed isolamento degli amminoacidi

Gruppi protettori nella sintesi peptidica

- Protezione minima e/o globale
- Scelta dei gruppi protettori
- Protezione dei gruppi: amminico, ammidico, idrazidico, guanidinico, imidazolico, indolico, carbossilico, ossidrilico, tiolico.

Metodi di attivazione e accoppiamento

- Sintesi peptidica in soluzione: scelta dei gruppi protettori in α e in catena laterale.
- Resine scavenger e reagenti supportati
- Metodi di accoppiamento: via carbodimmidi, via anidridi miste, via esteri attivi, via azide, via alogenuri acilici, anidridi di Leuchs, reagenti di accoppiamento e additivi ausiliari.

vengono utilizzati per favorire la reazione fondamentale nell'ambito della sintesi peptidica, cioè la formazione del legame peptidico.

Sintesi peptidica in fase solida

- Approccio di Merrifield, approccio di Sheppard
- Resine batch per la sintesi via Fmoc-
- Resine batch per la sintesi via Boc
- Resine a flusso continuo
- Resine per la sintesi di peptidi ciclici
- Resine per la sintesi di frammenti peptidici protetti

Ottimizzazione delle procedure nella SPPS

Sequenze difficili

Sintesi in fase solida convergente

Peptidomimetici

- Mappa di Ramachandran, Restrizioni conformazionali
- Strategie per lo sviluppo di peptidomimetici: restrizioni locali e globali di conformazione, impiego di residui vincolati, sostituzione del legame peptidico con isosteri del legame ammidico.

ammide, peptidi modificati sul terminale carbossilico e così via. Alcuni aspetti legati alla sintesi peptidica, soprattutto in fase solida, cioè la procedura di ottimizzazione, il problema associato alla presenza di sequenze che risultano particolarmente difficili da sintetizzare, la sintesi in fase solida convergente e una parte molto importante che riguarda appunto lo sviluppo dei peptidomimetici, perché appunto la possibilità di trasformare un peptide in un peptidomimetico è stata sfruttata

Noi andremo a prendere in considerazione una serie di aspetti che riguardano la sintesi peptidica, la scelta dei gruppi protettori a seconda del tipo di procedura sintetica che si è scelto di utilizzare, a seconda del tipo di amminoacido che dobbiamo proteggere. Poi prenderemo in considerazione i metodi di attivazione e accoppiamento, quindi quali sono i reagenti che

La sintesi peptidica in fase solida, prenderemo in considerazione i due approcci fondamentali: quello di Merrifield e quello di Sheppard, che andremo ad analizzare l'evoluzione dei vari tipi di resine che sono stati sviluppati nel corso degli anni, per ottenere la sintesi di peptidi di varia natura, peptidi acidi, peptidi

moltissimo in ambito chimico farmaceutico per l'ottenimento di molecole che sono entrate poi in terapia.

Metodologie sintetiche avanzate

Green Chemistry

- P** • *Principi della green chemistry*
R • *Impiego di solventi alternativi: liquidi ionici, fluidi supercritici, solventi fluorurati.*

O Click chemistry

- G** • *Click reactions*
R • *Click chemistry in acqua*
A • *Applicazioni*

Reazioni Domino e Reazioni multicomponente (MCR)

Flow Chemistry

A

Metodologie sintetiche avanzate, innanzitutto facciamo una panoramica sulla Green Chemistry, quali sono i principi su cui si basa la Green Chemistry, quali sono i parametri quantitativi che vengono utilizzati per determinare quantitativamente l'impatto ambientale di una

procedura sintetica. Alcune strategie che sono state utilizzate come approccio green, per esempio l'impiego di solventi alternativi. L'impiego di metodiche sintetiche avanzate, come per esempio la click chemistry e la flow chemistry.

Chimica combinatoria

- P** • *Sintesi peptidica multipla: metodo tea-bag, metodo multipin, tecnica mimotopica, sintesi spazialmente indirizzabile.*
R • *Metodi di identificazione di composti attivi: analisi diretta, metodo deconvolutivo, tagging.*
O • *Sintesi mediante supporti solidi macroscopici*

Applicazione delle microonde nella sintesi di composti biologicamente attivi

- G** • *Caratteristiche e proprietà fisiche delle microonde*
R • *Apparecchiature per il riscaldamento a microonde*
A • *Applicazione alla sintesi di peptidomimetici e derivati eterociclici*
M • *Reazioni di catalisi in trasferimento di fase*

Applicazione degli ultrasuoni alla sintesi organica (Sonochimica)

Poi abbiamo la chimica combinatoriale come supporto fondamentale della ricerca in ambito farmaceutico, per l'individuazione di lead nell'ambito di librerie di composti, in molti casi anche enormi, cioè parliamo di decine di migliaia di composti che

vengono appunto sintetizzati attraverso le metodiche della chimica combinatoriale e che vengono screenate attraverso dei metodi di analisi che rientrano nella categoria degli hit screening, ora esistono anche gli ultra hit screening che ci consentono di andare ad identificare nell'ambito di librerie che possono essere anche di decine di migliaia di composti, pochi lead compound che poi vanno incontro diciamo ad un processo di ottimizzazione.