

Laureando: Cerretelli Gherardo

gherardo25@gmail.com

Titolo: Sintesi della 7-idrossilentiginosina funzionalizzata con un versatile linker ammino-isocianato per la coniugazione con sonde molecolari

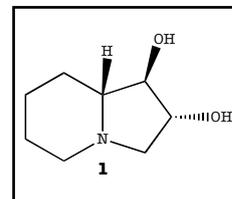
Relatore: Cordero Franca Maria

franca.cordero@unifi.it

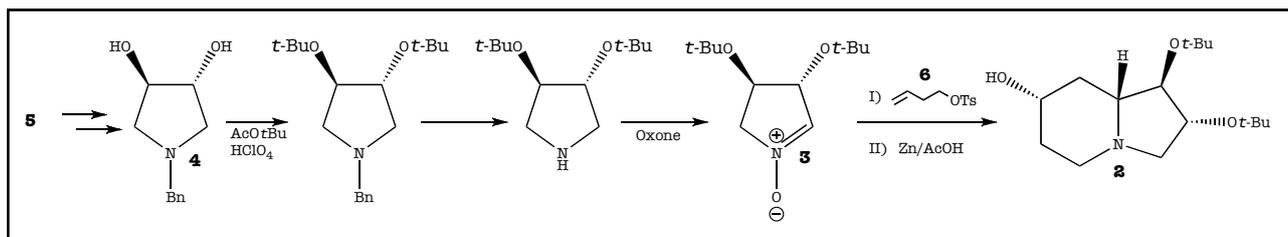
Correlatore: Brandi Alberto

alberto.brandi@unifi.it

Studi recenti hanno mostrato come la (-)-lentiginosina (**1**), alcaloide indolizidinico enantiomero sintetico della (+)-lentiginosina, abbia una promettente attività proapoptotica verso varie linee cellulari tumorali associata ad una bassa citotossicità. Da ciò deriva l'interesse mostrato tanto dalla ricerca biologica quanto da quella chimica verso la derivatizzazione di tale molecola. In



questo lavoro di tesi è stata ottimizzata la sintesi di derivati della (-)-lentiginosina (**1**) al fine di disporre di una gamma di molecole marcate per la ricerca medico-biologica che siano analoghe per attività alla lentiginosina non sostituita. Ci siamo interessati alla sintesi del derivato della (-)-(7*S*)-7-OH-lentiginosina **2** basata sulla cicloadizione 1,3-dipolare (1,3-DC) del nitrone **3** enantiopuro: in particolare la pirrolidina-*N*-benzilata **4**, derivata dall'acido *D*-tartarico (**5**), è stata protetta con il gruppo *t*-Bu, debenzilata e in seguito ossidata a **3** utilizzando Oxone[®]. Si è quindi proceduto alla 1,3-DC tra il nitrone **3** e il 3-butenil tosilato **6** e al successivo trattamento con Zn attivato e AcOH per ottenere **2** che presenta la configurazione assoluta degli stereocentri C-1, C-2



C-8a come **1**. Lo step successivo è stato la funzionalizzazione con un linker costituito da una catena di dieci atomi di carbonio legato al gruppo alcolico in posizione 7 attraverso un legame di tipo carbammico. Il linker scelto garantisce la stabilità in ambiente biologico e presenta una funzione amminica atta a dare reazione di coupling. Il prodotto **7** è quindi un versatile intermedio per la sintesi di coniugati della (-)-lentiginosina con sonde molecolari. In questo lavoro di tesi si è scelto di funzionalizzare **7** con la biotina, un marker indiretto per test biologici. I risultati di questa ricerca potranno fornire una solida base per studi struttura/attività e per chiarire il meccanismo d'azione a livello recettoriale di **1** e dei suoi derivati.

