

SSD CHIM08

CFU 10

Anno di corso (I, II, III) V

Semestre (I, II e LMcu) II

Insegnamenti propedeutici previsti: Chimica Organica I/II; Chimica Analitica e Analisi dei Medicinali I; Analisi dei Farmaci II

RISULTATI DI APPRENDIMENTO ATTESI

Obiettivo dell'insegnamento e' quello di introdurre lo Studente alle strategie estrattive e sintetiche che possono essere impiegate nella ricerca di nuove molecole farmacologicamente attive, a struttura peptidica, peptidomimetica ed eterociclica. Ampio spazio sarà dato alla descrizione delle strategie impiegate per l'ottenimento di molecole peptidiche e peptidomimetiche, come esempio di *building blocks* polifunzionali, che necessitano di gruppi protettivi allo scopo di indirizzare la regioselettività della reazione. Saranno, inoltre, illustrati i principi e le applicazioni delle microonde e della sintesi combinatoria, ampiamente utilizzate anche a livello industriale nella ricerca di nuovi farmaci. Una parte del percorso formativo sarà anche rivolto alla descrizione dei principi della *Green Chemistry* e di metodiche di sintesi e di estrazione che presentino un minore impatto ambientale.

Al termine del percorso formativo lo Studente dovrà:

- conoscere gli approcci più moderni impiegati per l'estrazione e la sintesi di molecole di interesse farmaceutico; ▪ conoscere gli aspetti teorici e pratici associati all'elaborazione di una procedura sintetica; ▪ essere in grado di elaborare una strategia sintetica di un peptidomimetico.

Conoscenza e capacità di comprensione

Il percorso formativo intende fornire allo Studente gli strumenti metodologici teorici di base necessari allo sviluppo di una procedura sintetica a partire da molecole polifunzionali. Lo Studente deve dimostrare la conoscenza delle moderne metodiche estrattive e sintetiche applicate nell'ambito della scoperta di nuove molecole farmacologicamente attive.

Conoscenza e capacità di comprensione applicate

Lo Studente deve essere in grado di progettare una procedura sintetica, individuandone le criticità e proponendo metodiche di risoluzione alle problematiche ad essa associate. Le esercitazioni annesse al Corso consentono di applicare praticamente una parte dei concetti acquisiti.

Eventuali ulteriori risultati di apprendimento attesi, relativamente a:

- **Autonomia di giudizio:** Lo Studente del Corso di Laboratorio di Preparazione Estrattiva e Sintetica dei Farmaci avrà acquisito la capacità di valutare in maniera autonoma la procedura sintetica più adatta alla preparazione di una molecola peptidica o peptidomimetica. Avrà acquisito le conoscenze necessarie all'elaborazione di uno schema sintetico a partire dalla ricerca bibliografica, per arrivare alla scelta dell'apparecchiatura e della metodica di monitoraggio più adatte alla reazione da condurre.
- **Abilità comunicative:** Lo Studente, grazie allo svolgimento delle esercitazioni pratiche annesse al Corso, sarà in grado di redigere una relazione relativa alle procedure sintetiche svolte. Attraverso l'utilizzo di una terminologia appropriata, utile per una comunicazione corretta e rigorosa in ambito scientifico, lo Studente sarà in grado di svolgere un elaborato in cui saranno trattati parte degli argomenti svolti durante il Corso.
- **Capacità di apprendimento:** Alla fine del percorso formativo lo Studente sarà in grado di aggiornare le proprie conoscenze scientifiche attraverso l'autonoma consultazione di banche dati, testi ed articoli scientifici. Il Corso fornirà, inoltre, indicazioni in merito alla necessità di un costante aggiornamento delle proprie conoscenze nello specifico settore di interesse, attraverso la partecipazione a seminari, conferenze, nonché corsi di formazione post-laurea (es. master e scuole di specializzazione).

PROGRAMMA

- **Progettazione di una metodica sintetica (1CFU).** Mezzi e sviluppo della ricerca bibliografica: banche dati.
- **Istruzioni generali per il lavoro in laboratorio (1CFU).** La sicurezza nei laboratori di Chimica Organica. Apparecchiature e procedimenti di reazione. Sistemi con giunti intercambiabili di vetro smerigliato di uso generale in chimica organica preparativa. Raffreddamento delle miscele di reazione. Riscaldamento delle miscele di reazione. Apparecchiature per speciali tecniche di reazione (idrogenazione catalitica, reazioni sotto pressione, reazioni in atmosfera inerte).
- **Tecniche di isolamento e purificazione (1CFU).** Filtrazione, Ricristallizzazione, Sublimazione, Liofilizzazione, Estrazione con solventi, Essiccazione di liquidi e di soluzioni di composti organici in solventi organici, Distillazione, Cromatografia. Determinazione delle costanti fisiche.
- **Applicazione delle microonde nella sintesi di composti biologicamente attivi (1CFU).** Caratteristiche e proprietà fisiche delle microonde. Apparecchiature per il riscaldamento a microonde. Applicazione alla sintesi di peptidomimetici e derivati eterociclici. Reazioni di catalisi in trasferimento di fase.

- **Sintesi peptidica (3CFU).** Gruppi protettori nella sintesi peptidica. Protezione minima e/o globale. Protezione dei gruppi: amminico, ammidico, idrazidico, guanidinico, imidazolico, indolico, carbossilico, ossidrilico, tiolico. Sintesi peptidica in soluzione. Metodi di accoppiamento. Sintesi peptidica in fase solida (SPPS). Approccio di Merrifield, approccio di Sheppard. Resine via Fmoc e via Boc. Resine per la sintesi di peptidi ciclici. Resine per la sintesi di frammenti peptidici protetti. Ottimizzazione delle procedure nella SPPS. Sequenze difficili. Resine scavenger e reagenti supportati.
- **Peptidomimetici (1CFU).** 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.
- **Metodologie sintetiche avanzate (2CFU).** Green Chemistry. Impiego di solventi alternativi: liquidi ionici, fluidi supercritici, solventi fluorurati. Click chemistry. Reazioni Domino e Reazioni multicomponente (MCR). Flow Chemistry. Chimica combinatoria. Sintesi peptidica multipla: metodo tea-bag, metodo multipin, tecnica mimotopica, sintesi spazialmente indirizzabile. Metodi di identificazione di composti attivi.

CONTENTS

- **Design of a synthetic strategy (1CFU).** Bibliographic research: databases.
- **General Laboratory Instructions (1CFU).** Safety in Organic Chemistry laboratories. Equipment and reaction processes. General-purpose systems with interchangeable frosted glass joints in organic synthesis. Cooling reaction mixtures. Heating of reaction mixtures. Equipment for special reaction techniques (catalytic hydrogenation, pressured reactions, inert atmosphere reactions).
- **Isolation and Purification Techniques (1CFU).** Filtration, Recrystallization, Sublimation, Freeze-drying, Solvent Extraction, Liquid and Organic solution Drying, Distillation, Chromatography. Determination of physical constants.
- **Microwave application in the synthesis of biologically active compounds (1CFU).** Microwave physical properties. Microwave heating equipment. Application to the synthesis of peptidomimetics and heterocyclic derivatives. Phase transfer catalysis reactions.
- **Peptide Synthesis (3CFU).** Protective Groups in Peptide Synthesis. Minimum and / or global protection. Group Protection: Amine, Amide, Hydrazide, Guanidine, Imidazole, Indole, Carboxylic, Oxydryl, Thiol. Activation and coupling methods. Solution Peptide Synthesis. Coupling Methods. Solid Phase Peptide Synthesis (SPPS). Merrifield's Approach, Sheppard's Approach. Resins for Fmoc and Boc synthesis. Resins for cyclic peptides. Resins for protected peptide fragments. Optimizing procedures in SPPS. Difficult sequences. Scavenger Resins and Supported Reagents.
- **Peptidomimetics (1CFU).** Ramachandran plot. Conformation Restrictions. Strategies for the development of peptidomimetics: local and global conformation constraints, sterically hindered unnatural aminoacids, peptide bond isosteres.
- **Advanced synthetic methods (2CFU).** Green Chemistry. Use of alternative solvents: ionic fluids, supercritical fluids, fluorinated solvents. Click chemistry. Domino Reactions and Multi-Component Reactions (MCR). Flow Chemistry. Combinatorial chemistry. Multiple peptide synthesis: tea-bag method, multipin method, mimotopic technique, spatially addressed synthesis. Methods for identifying active compounds. Synthesis by macroscopic solid supports.

MATERIALE DIDATTICO (max 4 righe, Arial 9)

- 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.
- Qualsiasi altro testo conforme al programma
- Appunti delle lezioni.

MODALITA' DI ESAME

L'esame si articola in prova	Scritta e orale	X	Solo scritta		Solo orale	
Altro, specificare						
In caso di prova scritta i quesiti sono (*)	A risposta multipla		A risposta libera	X	Esercizi numerici	

(*) E' possibile rispondere a più opzioni