



UNIVERSITÀ DI PISA

CHIMICA E BIOATTIVITA' DELLE SOSTANZE ORGANICHE NATURALI

VALERIA DI BUSSOLO

Anno accademico	2022/23
CdS	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
Codice	341CC
CFU	6

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
CHIMICA E BIOATTIVITA' DELLE SOSTANZE ORGANICHE NATURALI	CHIM/06	LEZIONI	420	VALERIA DI BUSSOLO

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Lo studente che terminerà con successo il corso sarà in grado di dimostrare una solida conoscenza delle principali caratteristiche delle vie metaboliche discusse durante il corso, con particolare attenzione agli aspetti chimici e biosintetici. Inoltre, lo studente acquisirà conoscenze specifiche delle principali classi di composti naturali e loro analoghi, biologicamente attivi, e di interesse medicinale.

Modalità di verifica delle conoscenze

Durante l'esame orale lo studente deve essere in grado di dimostrare, in modo appropriato e puntuale, le conoscenze acquisite sulla base del materiale fornito e spiegato in aula.

Metodo:

- Esame finale orale

Capacità

Al termine della parte di corso relativa alle sostanze organiche naturali, lo studente saprà individuare il tipo di trasformazione chimica coinvolta nella biosintesi di alcune classi di prodotti naturali, anche sulla base delle caratteristiche strutturali dei prodotti stessi.

Modalità di verifica delle capacità

Le capacità acquisite verranno verificate durante lo svolgimento dell'esame.

Comportamenti

Lo studente potrà acquisire la sensibilità a comprendere come la chimica organica fornisca un' importante e pratica chiave di lettura per lo studio della formazione dei principi attivi naturali.

Modalità di verifica dei comportamenti

I comportamenti acquisiti verranno verificati durante la prova d'esame.

Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Propedeuticità consigliate: Chimica Organica I e II.

Indicazioni metodologiche

Il corso si svolge mediante lezioni teoriche frontali con proiezione di slides e spiegazioni alla lavagna relative ai principali argomenti discussi.

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Metaboliti primari e metaboliti secondari: differenze e connessioni. Le zone grigie di intersezione.

I building blocks dei metaboliti secondari.

La Via biosintetica dell' acetato e degli acidi grassi. Trigliceridi e fosfolipidi. Acidi grassi insaturi e loro biosintesi. Biosintesi degli acidi polinsaturi



UNIVERSITÀ DI PISA

in piante e funghi. Biosintesi degli acidi polinsaturi nei mammiferi. Fonti di ? 3 e ? 6. Acidi grassi acetilenici.

Acidi grassi poliaccetilenici e acidi grassi meno comuni quali esempi di metaboliti secondari. Biosintesi della Lipstatina e analoghi della Lipstatina.

Acidi grassi ossidrilati ed epossidati. Acidi grassi ramificati.

Metabolismo degli acidi grassi. Formazione di idroperossidi e dimerizzazione del radicale perossido. Ossidazione di trigliceridi contenenti acido linoleico. Scavenger radicalici. La via ottadecanoide: perossidazione con lipossigenasi di acidi grassi, sostanze di difesa e composti odorosi delle piante.

La via eicosanoide: la cascata dell'acido arachidonico. Funzioni mediate da eicosanoidi. Quadro generale della cascata dell'acido arachidonico. Prostaglandine PGE1, PGE2, PGE3. Biosintesi e bioattività delle prostaglandine. Prostaglandine in terapia. La Prostaciclina PGI2: attività e instabilità. Analoghi. Effetti fisiologici degli eicosanoidi.

Trombossani. Leucotrieni. Lipoossigenasi e loro metaboliti. FANS (o NSAIDs). Anti COX2.

Formazione delle catene polichetometileniche. Caratteristiche delle catene polichetometileniche. Ciclizzazioni della catena lineare tetrachetidica. Ciclizzazione dei tetrachetidi a Floracetofenone, Acido Orsellinico, Acido 6-metilsalicilico. Coupling Ossidativo dei Fenoli e Perossidasi. Coupling ossidativo in vitro con Ferricianuro di potassio Rottura Ossidativa : Biosintesi dell'acido penicillico. Rottura Ossidativa : Biosintesi della Patulina. Pentachetidi: ciclizzazione a isocumarine. Pentachetidi: ciclizzazione a citrina.

Eptachetidi: biosintesi della Griseofulvina. Ottachetidi: ciclizzazione a Endocrocina. 8 Starter diversi dall' acetato: cinnamoyl-CoA: Resveratrolo e Naringenina. Starter diversi dall' acetato: hexanoyl-CoA: i cannabinoidi. Starter diversi dall' acetato : hexanoyl-CoA: le aflatossine. Aflatossine B1, M1, B2, G1, G2. Tossicità delle aflatossine.

Tetracicline: antibiotici nonachetidici. Biosintesi della 7-clorotetracicline. Antracicline: antibiotici glicosidici decachetidici. Biosintesi dell' e-rhodomicone: l' aglicone di molte antracicline. Glicosilazione dell' e-rhodomicone. Macrolidi: biosintesi dell' eritromicina A . Instabilità dell'eritromicina in ambiente acido. Antibiotici Polieterei: Monensina A: ciclizzazione concertata.

Principi di sintesi totale. L'approccio retrosintetico e la sintesi totale dell'Eritronolide B Il metodo della doppia attivazione di Corey-Nicolaou.

La retrosintesi della Monensina A. La sintesi totale della Monensina A.

La Via del Mevalonato e del Metileritritolfosfato, classificazione dei Terpeni. Le reali unità isoprene attive. IPP e DMAPP. Biosintesi dell'acido mevalonico. Acido R-mevalonico precursore di IPP e DMAPP. Isomerizzazione stereospecifica IPP/DMAPP. Formazione del 2-metil eritritol 4-fosfato (MEP) precursore di IPP e DMAPP: Via del MEP. Emiterpeni. Monoterpeni: sintesi di GPP, NPP e LPP. Monoterpeni Lineari Derivati Da GPP, NPP, LPP. Sistemi Ciclici Monoterpenici.

Poliisoprenoidi.

Reattività dei sistemi allilici con nucleofili: SN2 e SN2'. Formazione dell'alfa terpinil catione. Elaborazione dell'alfa terpinil catione. Formazione degli enantiomeri del Limonene. Famiglia dei mentoli e studi conformazionali. Riarrangiamenti carbocationici. Formazione dei Pineni.

Formazione dei derivati del Bornano. Formazione dei derivati del Canfano. Formazione del Fencano e dell'Isobornano. Elaborazione del Terpinen-4-yl Catione. Formazione dei Fellanfreni. Monoterpeni con scheletro irregolare: le piretrine. Gli iridoidi. Genziopicroside e Valtrato.

Biosintesi della Canfora. Sintesi della Canfora via Canfene. Sintesi della Canfora mediante Diels-Alder. Biosintesi del trans Farnesil Pirofosfato.

Biosintesi del cis Farnesil Pirofosfato. Biosintesi del Neridil Pirofosfato. Formazione dello Ione Ciclodecadiene Intermedio. Formazione del Partenolide e sua attività. Ciclizzazioni del Catione Germacrole. Ciclizzazioni dell'E,E-FPP. Ciclizzazioni dell'E,Z-FPP. Formazione del Gossipolo dal catione Cadinile.

Precursori dei Diterpeni. Diterpeni aciclici. Ciclizzazione del GGPP a Taxadiene. Taxolo.

Taxolo per semisintesi. Ciclizzazioni Stereospecifiche del GGPP. Sintesi dell' ent-Kaurene dal Copalil PP. Biosintesi delle Gibberelline.

Biosintesi dello Stevioside. Biosintesi dell' Acido Abietico. Accoppiamento coda-coda di GGPP. Formazione dello Z-Fitene. Formazione del Licopene. Formazione degli Iononi. Alfa e Beta Carotenoidi. Metaboliti dei carotenoidi in piante e batteri. Metaboliti dei carotenoidi negli animali.

La Rodopsina. Isomeria cis/trans del Retinale. Sesterpeni. Squalene e Triterpeni lineari. Squalene ossido. Ciclizzazione dello Squalene a

Lanosterolo. Trasformazione da Lanosterolo a Colesterolo. Colesterolo :precursore degli ormoni steroidei nell'uomo. Dal Lanosterolo al Cicloartenolo. Ciclizzazione dello Squalene a Eufolo. Ciclizzazione dello Squalene a Dammarendioli.

La via biosintetica dello Shikimate. Precursori e analisi della via biosintetica. Formazione degli acidi cinnamici. Metaboliti contenenti Acidi Cinnamici. Fenilpropanoidi (Ar-C3). Isomerizzazione allile-propenile. Biosintesi delle cumarine. Esempi di cumarine naturali. Furanocumarine derivate dallo psoralene. Biosintesi del dicumarolo.

Prodotti di dimerizzazione e polimerizzazione degli acidi cinnamici. Lignani e Neolignani. Biosintesi della Podofillotossina. Lignine. Flavonoidi.

Biosintesi del flavone Apigenina. Biosintesi dell' isoflavonoide Genisteina. Isoflavonoidi. Metaboliti ArC0, ArC1e ArC2.

Carboidrati e glicocongiugati. Processo di riconoscimento cellulare.



Bibliografia e materiale didattico

- Paul M. Dewick: *Chimica, Biosintesi e Bioattività delle Sostanze Naturali*- Edizione italiana a cura del Prof. E. Fattorusso, Piccin, 2001-ISBN 88-299-1554-8.
- Materiale didattico a disposizione: Articoli scientifici della letteratura recente e materiale power-point sugli argomenti trattati saranno forniti durante lo svolgimento delle lezioni.

Modalità d'esame

Colloquio orale.

Ultimo aggiornamento 20/08/2022 16:41