



1506
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI URBINO
CARLO BO

PROGETTO DI RICERCA

Sintesi chemoselettiva di S-acil e N-acil glutatione con N-acil imidazoli in acqua

La sintesi efficiente e selettiva di nuovi derivati S-acilici e N-acilici del glutatione ha suscitato un crescente interesse per i loro potenziali effetti terapeutiche nel trattamento di Alzheimer, Parkinson, malattie epatiche, malattie virali, cancro, malattie cardiache e diabete. Inoltre, sono agenti promettenti per il ripristino del glutatione, non solo perché sono più stabili nel plasma e penetrano nelle cellule rispetto al glutatione (GSH), ma anche perché vengono facilmente convertiti in GSH (e nel corrispondente acido carbossilico) dalle idrolasi intracellulari. L'acilazione chemoselettiva della parte tiolica altamente reattiva (nucleofila) del residuo di cisteina del GSH è stata ampiamente riportata. Al contrario, i metodi riportati per sintetizzare derivati del glutatione N-acilici rimangono poco sviluppati e richiedono una manipolazione intelligente della chimica dei gruppi protettori, alla luce del criterio convenzionale sulla maggiore reattività dei tioli rispetto alle ammine nelle condizioni di reazione standard. Tuttavia, questi metodi presentano forti limitazioni per le applicazioni su larga scala, in quanto i reagenti sono altamente corrosivi e tossici, sono necessari solventi impattanti per l'ambiente e si incontrano solitamente difficoltà relative alla purificazione del S- e N-acilglutatione finale. Gli N-acilimidazoli rappresentano derivati di acidi carbossilici attivati facilmente accessibili, con vita media relativamente lunga e altamente solubili in acqua (cfr. cloruri acilici, ampiamente utilizzati in studi precedenti) largamente impiegati nell'industria farmaceutica. In questo contesto, abbiamo deciso di studiare gli N-acilimidazoli come agenti acilanti non acidi per la preparazione selettiva di S-acil e N-acil glutatione (compreso di N-butanoil Glutatione (GSH-C4)) in ambiente acquoso. Si desidera esplorare questa metodologia e la sua successiva applicazione ad un'ampia gamma di acilimidazoli, dagli acidi grassi a catena corta (compreso l'acido acetico) agli acidi grassi polinsaturi a catena lunga, agli acidi aromatici e agli acidi contenenti gruppi per la bioconiugazione o la fluorescenza.