



SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,
Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

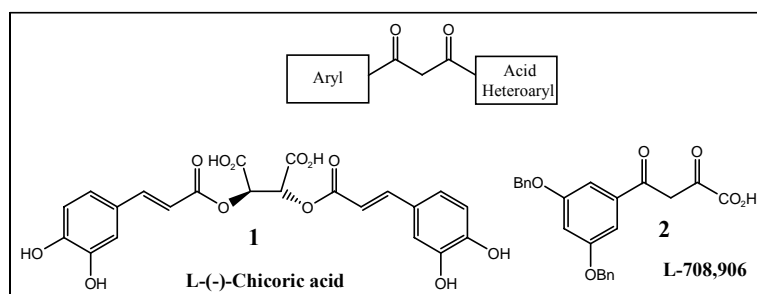
UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di
Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTTECH Sardegna S.r.l.,
CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

SINTESI E CARATTERIZZAZIONE DI DERIVATI BIFENILICI DI ORIGINE NATURALE COME POTENZIALI INIBITORI DI HIV-1 *INTEGRASE*

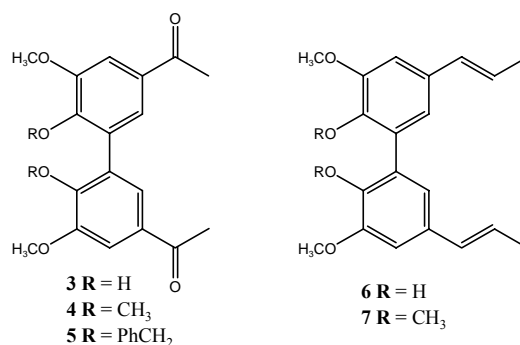
Dettori Maria Antonietta; Fabbri Davide; Finà Clara; Delogu Giovanna

CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Trav. La Crucca 3, 07040 Sassari

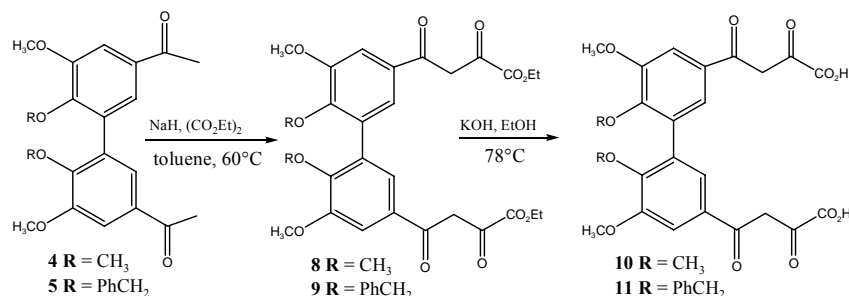
I derivati arilici ossidrilati e spesso i corrispondenti dimeri sono una classe di composti con un'ampia gamma di attività biologiche. In figura è riportata la struttura generale che riassume le caratteristiche comuni a molti inibitori dell' HIV-1 *Integrase* e i composti **1-2** che rappresentano un inibitore di origine naturale e l'equivalente sintetico di elevata efficacia¹.



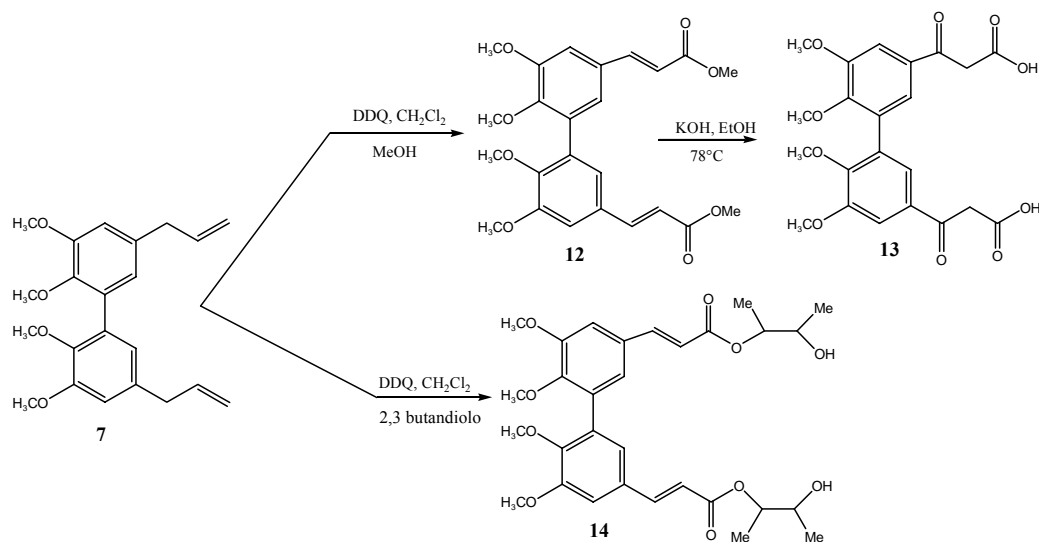
Il crescente numero di bifenili ossidrilati isolati da estratti naturali, che manifestano importanti proprietà farmacologiche e agrochimiche, ha incrementato l'utilizzo della struttura bifenilica come *building block* nella sintesi di molecole biologicamente attive. Nell'ottica di sintetizzare nuovi potenziali inibitori di HIV-1 *Integrase* sono stati preparati derivati bifenilici analoghi alle strutture **1-2**. Sono stati utilizzati come bifenili di partenza il deidrodiacetovanillone **3** e il deidrodieugenolo **6**, due bifenili naturali, preparati a partire dall'acetovanillone e dall'eugenolo, mediante semplice reazione di coupling, in presenza di blandi e poco costosi ossidanti, e successiva protezione degli ossidrilati con K_2CO_3 e CH_3I o $PhCH_2Br$ in acetone per fornire i corrispondenti derivati **4, 5 e 7**. In virtù della presenza di un asse di simmetria C_2 i bifenili presentano doppia funzionalità.



I derivati bifenilici **8**, **9**, **10** e **11** sono stati ottenuti, con rese quantitative, a partire dal deidrodietovanillone *O,O'*-protetto (**4-5**) mediante condensazione di Claisen in presenza di NaH e ossalato di etile e successiva idrolisi alcalina in presenza di KOH in EtOH.



I bifenili **12** e **14** sono stati preparati a partire dal deidrodieugenolo *O,O'*-metilato (**7**) mediante reazione di ossidazione con 2,3 -dicloro-5,6 -dicianobenzochinone (DDQ) in presenza di MeOH e 2,3 butandiolo rispettivamente. Il bifenile β -chetoacido **13** è stato ottenuto per idrolisi alcalina del corrispondente bifenile β -chetoestere **12**.



Tutti i composti sintetizzati sono stabili a rt, facilmente purificabili tramite flash-cromatografia e presentano spettri NMR semplificati in virtù dell'asse di simmetria C_2 . E' in corso la preparazione degli analoghi in forma enantiopura. I bifenili verranno sottoposti a test biologici per testare l'attività *anti-integrase* HIV-1.

Bibliografia

1. a) Z. Lin; N. Neamati; He Zhao; Y. Kiryu; J. A. Turpin; C. Aberham; K. Strebel; K. Kohn; M. Witvrouw; C. Pannecouque; Z. Debyser; E. De Clercq; W. G. Rice; Y. Pommier and T. R. Burke, Jr. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1401-1414; b) G. C. G. Pais; X. Zhang; C. Marchand; N. Neamati; K. Cowansage; E. S. Svarovskaia; V. K. Pathak; Y. Tang, M. Nicklaus; Y. Pommier and T. R. Burke, Jr. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184-3194.