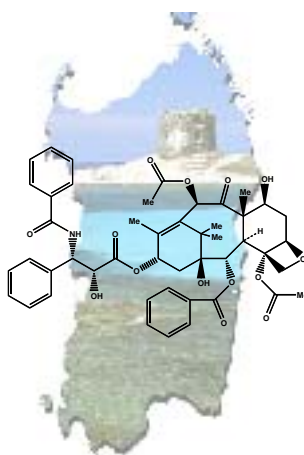




SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*;
Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

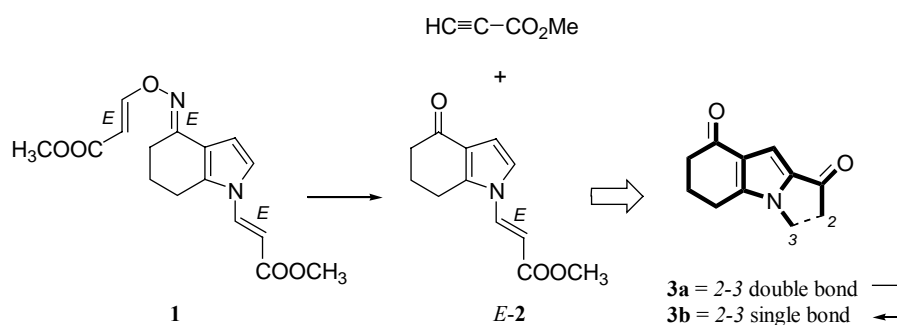
UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES, ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche; DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.

**PROGETTAZIONE, SINTESI E VALUTAZIONE PRELIMINARE
DALL'ATTIVITA' INTERCALANTE DI NUOVI DERIVATI "TWO ARMED"
DEL 2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H-PIRROLO[1,2-*a*]INDOLO-1,8(5*H*)-DIONE**

^aAlessio Mura, ^aMaria Orecchioni, ^bVanna Sanna, ^cRoberto Dallochio, ^cAlessandro Dessì,
^aLuciano Sannia, ^aMario Sechi, e ^aGiuseppe Paglietti

^aUniversità di Sassari, Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Via Muroni 23/A
07100 Sassari, e ^bUniversità di Sassari, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Via Muroni
23/A 07100 Sassari, e ^cCNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, Trav. La
Crucca 3, reg. Balinca, 07040 Li Punti-Sassari

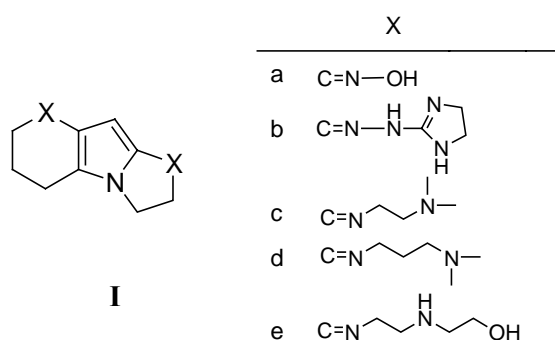
L'ottenimento di composti eterociclici costituisce un importante aspetto della chimica organica e farmaceutica in quanto la maggior parte dei principi attivi sono costituiti da nuclei eteroaromatici. In questo contesto l'individuazione di nuovi sistemi eterociclici rappresenta uno dei temi di ricerca intrapresi dal nostro gruppo di ricerca. Nell'ambito di uno studio finalizzato alla preparazione di pirrolo[g]indoli, l'osservazione che il bis-addotto della 4,5,6,7-tetraidroindolo-4-chetossima **1** con metil propiolato (MP) forniva una retro-Michael termica del MP per dare *E*-**2** con una resa del 22%¹ ha spinto ad individuare una nuova strategia sintetica per la preparazione del composto **2**.



Questo intermedio è stato considerato un sintone chiave per la sua possibile conversione nel pirrolo[1,2-*a*]indolo-1,8(5*H*)-dione **3a** il quale, per riduzione del legame 2,3, poteva facilmente condurre a **3b**. La particolare geometria di questo spezzone tricyclico così come la sua potenziale modificazione strutturale sono stati considerati importanti requisiti che lo

hanno candidato come un versatile substrato nel *drug design*. Infatti una successiva funzionalizzazione dei due gruppi chetonici di questi sistemi trianelari poteva generare potenziali agenti intercalanti.²

Parallelamente a questo studio chimico e con l'obiettivo di ottenere una *library* di derivati mono- e di-sostituiti del composto **3b**, sono stati preparati i derivati di formula generale **I**, che sono stati sottoposti a valutazione biologica dell'attività anticancro. Nel corso della preparazione di **3b** è stata anche osservata un'inusuale addizione in α al MP da parte del 1,5,6,7-tetraidro-4*H*-indol-4-one.³



Inoltre, al fine di supportare il presupposto razionale farmaceutico, sono stati eseguiti studi preliminari per la valutazione del potenziale binding con il DNA di un composto modello mediante esperimenti di UV-vis e viscosimetria e studi computazionali di modellistica molecolare.

Bibliografia

- 1) Pinna, G.A.; Sechi, M.; Paglietti, P.; Pirisi, M.A. Addition reactions of acetylenic esters to 6,7-dihydrobenzo[b]furan-4(5H)-one, 6,7-dihydroindol-4(5H)-one, 5,6-dihydrobenzo[b]furan-7(6H)-one and 5,6-dihydroindol-7(6H)-one, one ketoximes. Formation of reduced furo[g]- and pyrrolo[g]-indoles. *Journal of Chemical Research*, **2003**, (S) 117-120, (M) 362-380.
- 2) Demeunynck, M.; Bailly, C.; Wilson, W. D. *DNA and RNA Binders. From Small Molecules to Drugs*, Vol. 1 and 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- 3) Sechi, M.; Mura, A.; Sanna, L.; Orecchioni, M.; Paglietti, G. Synthesis of pyrrolo[1,2-a]indole-1,8(5H)-diones as new synthons for developing novel tricyclic compounds of pharmaceutical interest. *ARKIVOK* **2004** (v), 97-106.