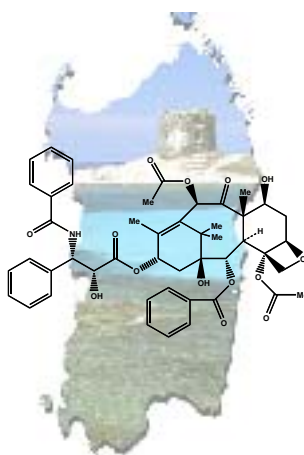




# SardiniaChem2004

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.*

## BIFENILI IDROSSILATI DI ORIGINE NATURALE: BUILDING BLOCK PER LA PREPARAZIONE DI MOLECOLE DI INTERESSE BIOLOGICO

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

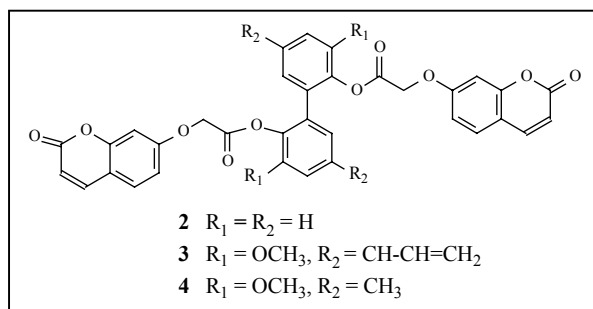
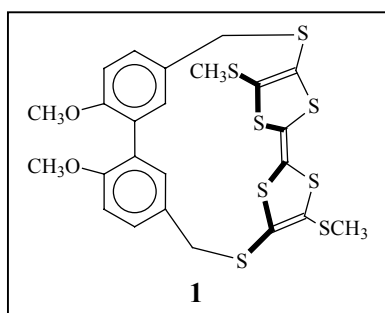
Istituto CNR di Chimica Biomolecolare, sez. Sassari – traversa La Crucca, 3 – 07040 Sassari

*giovanna.delogu@icb.cnr.it*

Una delle ragioni del crescente interesse nei confronti dei bifenili idrossilati di origine naturale sono le importanti proprietà farmacologiche e biologiche manifestate da questi composti, in genere strutturalmente semplici.<sup>1</sup> Le possibili variazioni geometriche determinate da trasformazioni chimiche della struttura bifenilica, rendono questa molecola un versatile prodotto di partenza per la preparazione di molecole bioattive.

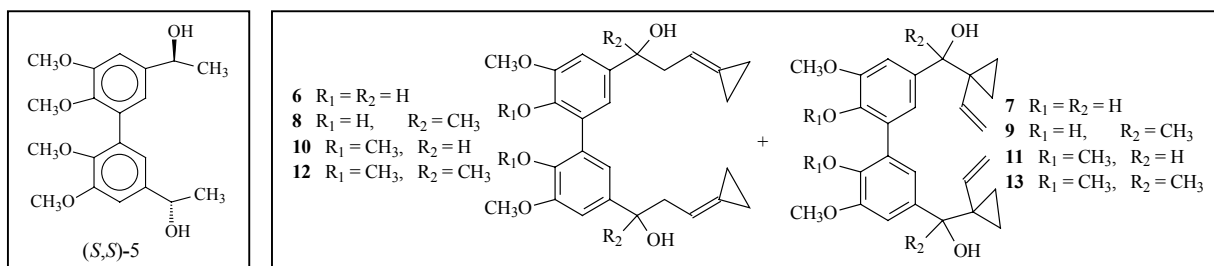
Nel corso degli anni, l'unità di ricerca ha sviluppato procedure di sintesi e di risoluzione semplici e poco costose per la preparazione di bifenili idrossilati chirali non racemi e bifenili idrossilati conformazionalmente flessibili opportunamente funzionalizzati per una loro applicazione in campo biologico e farmacologico. Principalmente, sono state adottate due strategie sintetiche. Una strategia sintetica ha interessato la reazione di coupling delle due unità aromatiche, spesso di origine naturale (es. vanillina, acetovanillone, eugenolo, carvacrolo, creosolo) in presenza di blandi e poco costosi ossidanti. L'altra strategia sintetica ha utilizzato un bifenile a basso costo, p.es. 2,2'-diidrossibifenile o altri bifenoli commerciali che, dopo funzionalizzazione regioselettiva è stato trasformato nel derivato bifenilico di interesse biologico.

Seguendo queste due strategie, sono stati preparati, in collaborazione con gruppi di ricerca esperti nel settore dei materiali e dei biomateriali, bifenili idrossilati funzionalizzati con unità elettroattive reversibili e unità fotoreversibili. La progettazione ha interessato approcci sintetici che hanno permesso la diretta introduzione delle unità al fine di esaltare le proprietà elettro/ottico reversibili in funzione dei cambi conformazionali del bifenile.



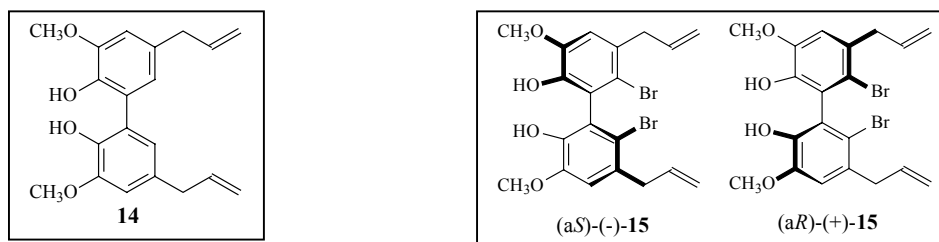
In collaborazione con due gruppi di ricerca del CNR,<sup>2</sup> è stato sintetizzato e caratterizzato strutturalmente il (*S, S*)-*O, O'*-dimetil-deidrodiapocinol **5**, composto modello

della lignina e finora studiato solo nella forma racema. Il (S, S)-deidrodiapocinol **5** è stato ottenuto in forma enantiopura mediante reazione di riduzione stereoselettiva del corrispondente dichetone in presenza di (*R*)-oxaazaborolidina e borano. L'analisi cristallografica del derivato diastereopuro del deidrodiapocinol ha confermato il noto corso stereochimico della reazione di riduzione con CBS e fornito utili informazioni sulla struttura.



L'unità bifenil-ciclopropano è presente in molecole che agiscono come inibitori della fosforodiesterasi, come fungicidi, come nuovi recettori antagonisti molecolari. 1-1-Etenilciclopropil sulfonati subiscono, in presenza di Pd(0) e dietilzinco,  $\gamma$  e  $\alpha$ -sostituzione da parte di gruppi carbonilici presenti in bifenili di origine naturale. La reazione ha fornito 5,5'-di-(3-ciclopropilidene-1-idrossipropil)bifenili (**6**, **8**, **10**, **12**) e 5,5'-di[1-(1-etenilciclopropil)-1-idrossimetil]bifenili (**7**, **9**, **11**, **13**) in differenti rapporti. La regioselettività dell'attacco  $\alpha$  e  $\gamma$  è influenzata da fattori sterici ed elettronici.<sup>3</sup>

Recentemente, è stato sintetizzato in forma enantiopura il derivato bifenile bromurato **15**, analogo, conformazionalmente stabile, del bifenile naturale deidrodieugenolo **14**. Il derivato (*aR*)-**15**, (*aS*)-**15**, **15**, il deidrodieugenolo **14** e l'eugenolo sono stati sottoposti a test farmacologico in vivo per testare la risposta da edema indotto da somministrazione di carragenina nei topi.<sup>4</sup>



La maggior parte dei bifenili idrossilati preparati sono sottoposti a test anti-HIV1 e a test contro l'epatite C da parte del gruppo del prof. La Colla.

- Whiting, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 583.
- Delogu, G.; Dettori, M. A.; Patti, A.; Pedotti, S.; Forni, A.; Casalone, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2467.
- Dettori, M. A.; Ollivier, J.; Piras, P.; Fabbri, D.; Delogu, G., Salaun, J. *Lett. Org. Chem.* **2004**, submitted.
- Peana, A.; Chessa, G.; Delogu, G.; Fabbri, D. *Current Topics in Phytochemistry* (Research Trends), **2004**, in stampa.