



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.

**PREPARAZIONE DI NUOVE CICLOBUTA[b]PIRIDINE.
APPROCCI ALLA SINTESI DI PIRIDOCICLOBUTAPIRIDAZINE**

A. Nuvole, G. Paglietti:

Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari.

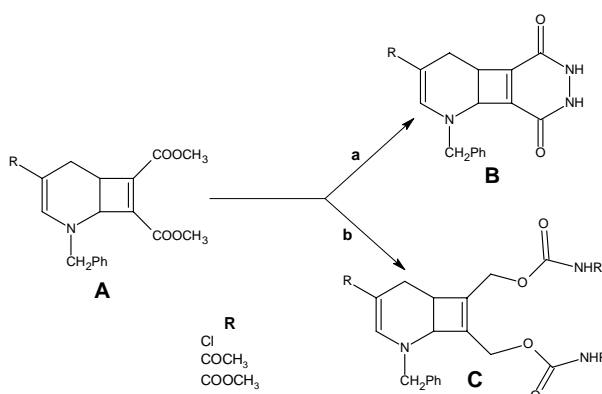
Le ciclobuta[b]piridine, analoghe a quelle descritte da Acheson e Paglietti¹, sono composti solidi cristallini molto stabili e vengono preparate per addizione del DMAD (dimetilacetilendicarbossilato) sulle 1-alcil- o 1-aril-1,4-diidropiridine opportunamente sostituite in 3 con gruppi elettron-attrattori.

In questa comunicazione si riferisce sulla preparazione di una serie di nuove ciclobuta[b]piridine di formula **A** e dei tentativi di ottenere le piridociclobutapiridazine, un nuovo eterociclo, di formula **B**.

Le necessarie 1,4-diidropiridine di partenza sono state ottenute con rese superiori all'80 % per riduzione selettiva dei rispettivi sali di 1-benzil-piridinio utilizzando come agente riducente la 1-benzil-1,2-diidroisonicotinammide, studiata da Paglietti e coll.²

Si è pensato quindi di utilizzare le ciclobuta[b]piridine come prodotti di partenza:

- a) per sintetizzare i derivati **B** da funzionalizzare in seguito in maniera opportuna con l'intento di ottenere dei derivati da valutare come antitumorali
- b) per trasformare i gruppi esterei in carbammati (formula **C**) che possono agire "in vivo" come elettrofili alchilanti antitumorali, ma anche con altre attività quali antibatterica ed antivirale³.

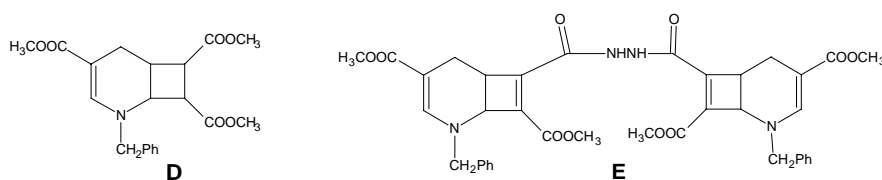


Al fine di ottenere i desiderati derivati **B** si è valutata la possibilità di sfruttare la presenza dei due gruppi esterei adiacenti. Infatti, analogamente a quanto ampiamente riportato in

letteratura, appariva logico aspettarsi che i due gruppi esterei adiacenti presenti sull'anello ciclobutenico potessero formare con l'idrato di idrazina le corrispondenti idrazidi cicliche **B** che pertanto rappresenterebbero i primi esempi di questa nuova classe di eterocicli suscettibili di ulteriori sviluppi sia dal punto di vista chimico che farmacologico.

Purtroppo tutti i tentativi finora effettuati con idrazina in varie condizioni sono risultati infruttuosi ed hanno portato al recupero del solo prodotto di partenza. Ad analogo risultato si è inoltre pervenuti utilizzando il derivato ciclobuta[b]piridinico **D**, ottenuto per riduzione catalitica, il quale presenta una struttura meno rigida.

Il tentativo di ciclizzazione in tubo chiuso ha invece portato alla formazione dell'idrazide simmetrica **E**.



Alla luce di questi risultati sembrerebbe che la mancata formazione di **B** possa imputarsi alla disposizione spaziale dei due gruppi esterei che, secondo i modelli di minimizzazione molecolare, si trovano in trans non consentendo pertanto una ciclizzazione intramolecolare (Fig.1).

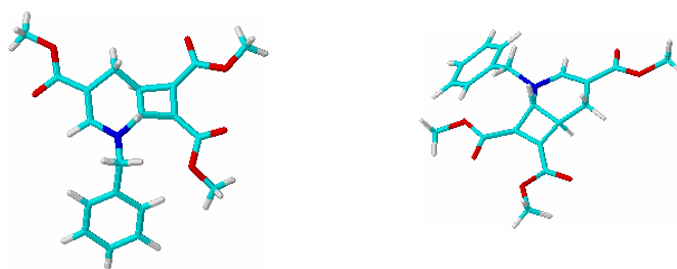


Fig. 1

BIBLIOGRAFIA

- 1) R.M. Acheson, G. Paglietti: *J.Chem.Soc.*, 591-4, (1979)
- 2) G. Paglietti, P. Sanna, A. Nuvole, F. Soccolini, R.M. Acheson: *J. Chem. Res.* **1983**, (S) 245, (M) 2326
- 3) R. Suprabhat, C. Devdutt: *Drug of the Future*: **29**, 343-357, (2004) part I; **30**, 161-180, (2005) part II