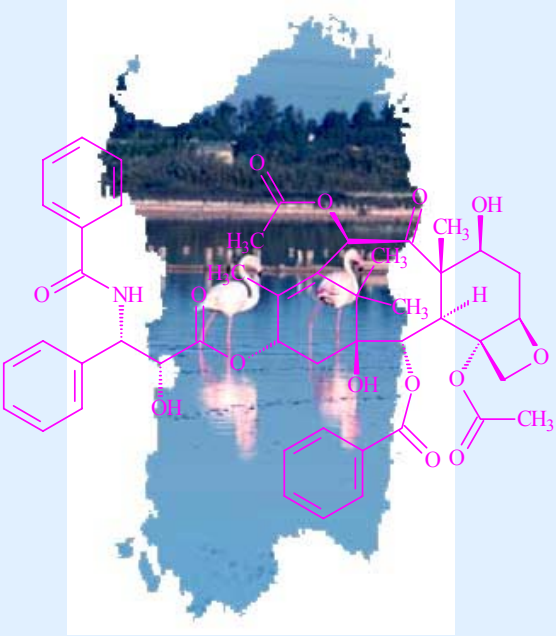
SardiniaChem 2006

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

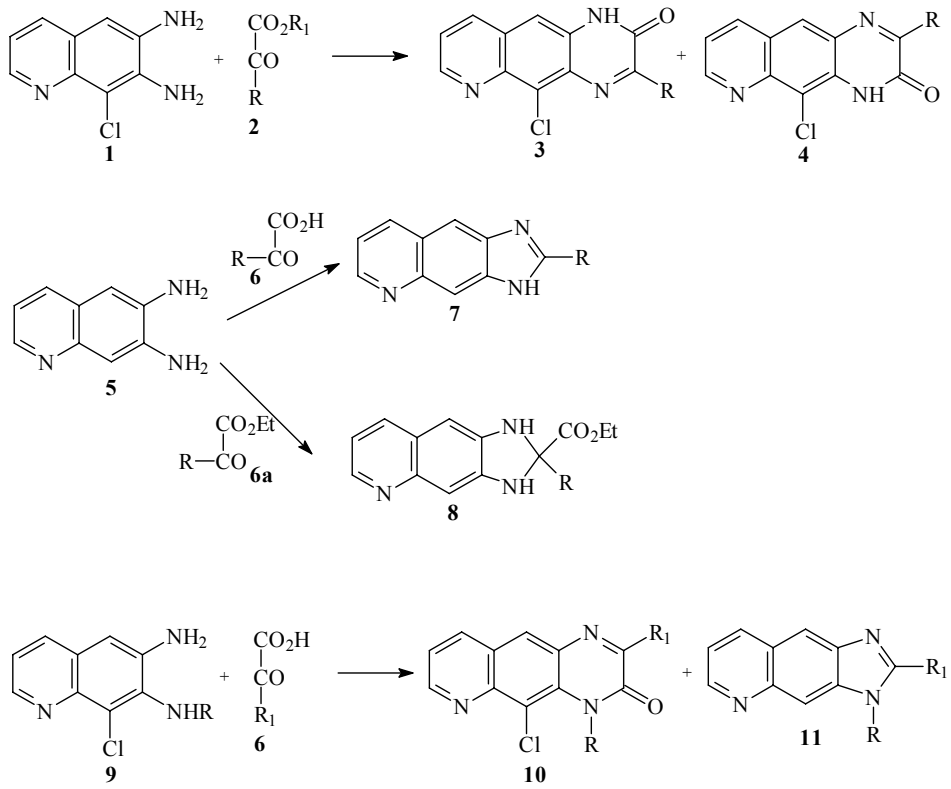
HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

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

CONDENSAZIONE DI DIAMMINOCHINOLINE CON α-CHETOACIDI E α-CHETOESTERI. UN'INSOLITA REAZIONE DI CHIUSURA AD ANELLO IMIDAZOLICO ED IMIDAZOLINICO

M. Loriga, A. Carta, M.L. Cau e G. Paglietti
Dipartimento Farmaco-Chimico-Tossicologico, Università degli Studi di Sassari, Via Muroni 23/a, 07100 Sassari, Italia

I derivati 2-chinossalinonici hanno manifestato un ampia varietà di attività biologiche. Tra queste si possono ricordare quella antitumorale e antimicrobica [1-5] e di inibizione di alcuni tipi di pompe di estrusione cellulare (Pgp) implicate nel fenomeno della Multi Drug Resistence (MDR) [6] evidenziate dal nostro gruppo di ricerca. La strategia adottata per la sintesi di questi derivati è stata quella di utilizzare la classica condensazione di una opportuna ortofenilendiammina con gli adatti α–chetoacidi o α–chetoesteri per ottenere l'anello chinossalinonico corrispondente. Pertanto applicando questa reazione alla 8-cloro-6,7-diaminochinolina (**1**) si poterono ottenere, grazie alla ciclizzazione a pirazinone, le corrispondenti pirido[2,3-*g*]chinossaline (**3** e **4**) che hanno dimostrato di possedere le suddette proprietà biologiche [7]. Nel tentativo di approfondire l'analisi SAR è stato eliminato l'atomo di cloro dalla posizione 8 ottenendo così la 6,7-diaminochinolina (**5**) che sottoposta a reazione di condensazione con i diversi derivati α–chetocarbossilici (**6**) ha inaspettatamente ciclizzato ad imidazolo fornendo il corrispondente derivato (**7**). La stessa reazione con gli α–chetoesteri (**6a**) ha fornito le relative imidazoline (**8**). Inoltre quando sull'aminogruppo in C-7 è presente un sostituente alchilico (**9**) si ottiene una miscela di prodotti derivanti dalla formazione dell'anello piridochinossalinone (**10**) e della imidazochinolina dealogenata (**11**).



Dall'insieme dei composti ottenuti risulta evidente che l'andamento della reazione sembra condizionato dalla presenza dell'atomo di cloro in C-8 dell'aminochinolina, mentre la presenza di un sostituente alchilico sull'aminogruppo determina la parziale perdita dello stesso atomo di Cl con conseguente formazione anche del derivato imidazolico in quantità prevalente.

Bibliografia

[1] P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Secchi, Synthesis of substituted 2-ethoxycarbonyl- and 2-carboxyquinoxalin-3-ones for evaluation of antimicrobial and anticancer activity. Il Farmaco, 53 (1998) 455-461.

[2] P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Secchi, Synthesis of 3,6,7-substituted-quinoxalin-2-ones for evaluation of antimicrobial and anticancer activity. Part 2. Il Farmaco, 54 (1999) 161-168.

[3] P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Secchi, Preparation and biological evaluation of 6/7-trifluoromethyl(nitro)-, 6,7-difluoro-3-alkyl(aryl)-substituted-quinoxalin-2-ones. Part 3. Il Farmaco, 54 (1999) 169-177.

[4] A. Carta, P. Sanna, M. Loriga, M.G. Setzu, P. La Colla, R. Loddo, Synthesis and evaluation for biological actvity of 3-alkyl and 3-halogenoalkyl-quinoxalin-2-ones variously substituted. Part 4, Il Farmaco, 57 (2002) 19-25.

[5] A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Secchi, Quinoxalin-2-ones. Part 5. Synthesis and antimicrobial evaluation of 3-alkyl, 3-halomethyl- and 3-carboxyethylquinoxalin-2-ones variously substituted on the benzo-moiety, *Il Farmaco*, 58 (2003) 1251-1255.

[6] A. Carta**,** M. Loriga, S. Piras, G. Paglietti, P. La Colla, B. Busonera, G. Collu, R. Loddo , Synthesis Of Variously Substituted 3-Phenoxymethyl Quinoxalin-2-Ones And Quinoxalines Capable To Potentiate In Vitro The Antiproliferative Activity Of Anticancer Drugs In Multi-Drug Resistant Cell Lines, Med. Chem., 2, (2006) 1-12.

[7] A. Carta, P. Sanna, L. Gherardini, D. Usai, S. Zanetti, Novel functionalized pyrido[2,3-*g*]quinoxalinones as antibacterial, antifungal and anticancer agents, Il Farmaco, 56 (2001) 993-998,.