

## STRATEGIE DI SINTESI PER LA PREPARAZIONE DI BIFENILI OSSIDRILATI CHIRALI NON RACEMI DI INTERESSE AGROBIOLOGICO

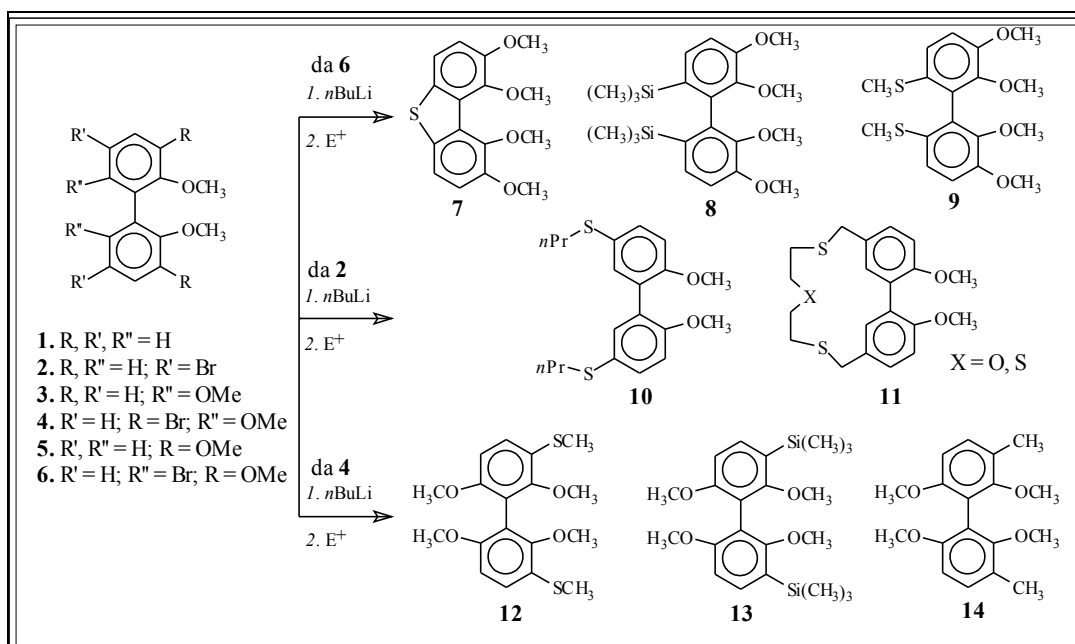
Giovanna Delogu\*, Davide Fabbri, Maria Antonietta Dettori, Roberto Dallocchio  
Istituto CNR per l'Applicazione delle Tecniche Chimiche Avanzate ai Problemi Agrobiologici,  
Via Vienna 2, 07100 Sassari [G.Delogu@iatcapa.ss.cnr.it](mailto:G.Delogu@iatcapa.ss.cnr.it)

Bifenili di origine naturale e di sintesi rivestono importanza sia nella chimica delle sostanze biologicamente attive<sup>1</sup> che in sintesi asimmetrica e catalisi<sup>2</sup>. Una delle ragioni di questo crescente interesse è l'elevato numero di strutture bifeniliche isolate da estratti naturali che manifestano importanti proprietà farmacologiche e agrochimiche<sup>3</sup>. Questo ha incrementato l'impiego della struttura bifenilica come *buiding block* nella sintesi di molecole con geometrie analoghe che attualmente trovano applicazione soprattutto nel campo degli antibiotici, del riconoscimento molecolare di disaccaridi, di inibitori di virus HIV, di leganti per il controllo dell'affinità di legame di cationi in sistemi biologici. La presenza di funzioni ossidrilate (p.es. MeO, OH) impartisce biocompatibilità alla molecola.

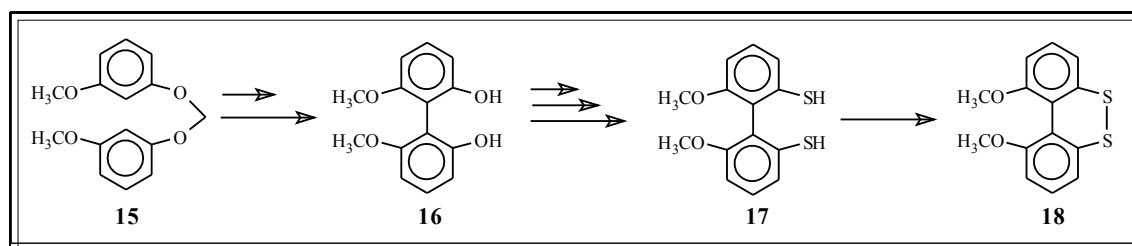
Le caratteristiche stereochimiche dei bifenili, possono essere estrapolate in termini biologici con immediati vantaggi. L'asse stereogenico, presente nel bifenile, evidenzia una rigidità conformazionale che trova riscontro sia in una efficace trasmissione di chiralità verso un centro prochirale sia nella trasmissione dell'informazione biologica. Malgrado l'importanza della struttura bifenilica, le strategie di sintesi per la preparazione di bifenili chirali non racemi non sono così numerose come quelle sviluppate per la sintesi di molecole con centri stereogenici.

L'attività di ricerca del gruppo è rivolta alla sintesi di bifenili con interessanti caratteristiche stereochimiche, ottenibili mediante metodi semplici e diretti al fine di un loro utilizzo nei sistemi biologici ed in agricoltura<sup>4</sup>. Una strategia sintetica (*Schema 1*) ha coinvolto un bifenile a basso costo (composti **1**, **3**, **5**) che, dopo bromurazione regioselectiva (composti **2**, **4**, **6**) è stato trasformato nel derivato bifenilico di interesse agro-biologico. Un'altra strategia sintetica (*Schema 2*) ha interessato la reazione di *coupling* delle due unità aromatiche legate tra loro da una funzione acetalica (composto **15**), funzionalità che ha permesso di semplificare la procedura di formazione del legame C1-C1'.

*Schema 1*

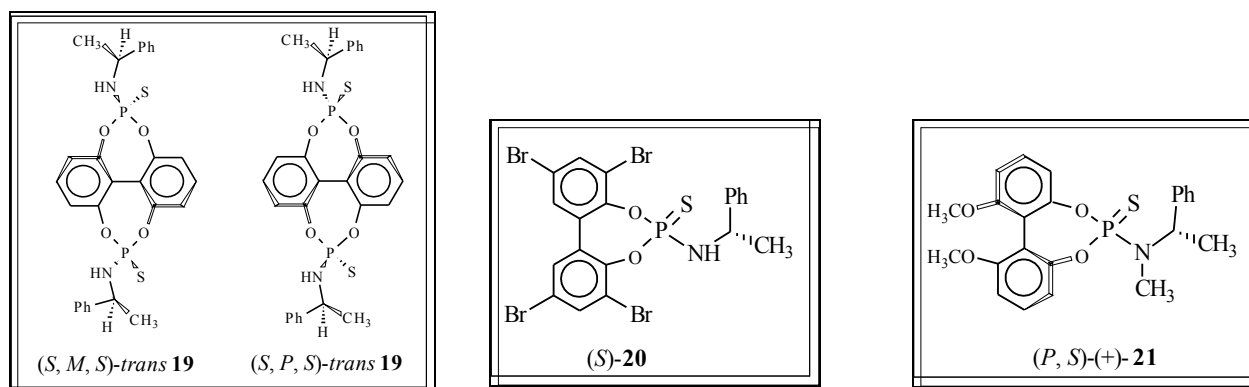


Schema 2



Su entrambe le strategie sono state applicate metodologie sintetiche al fine di preparare i bifenili in forma chirale non racema. I bifenili **6**, **9**, **16**, **17**, **18**, nei quali è presente un asse di simmetria  $C_2$ , sono stati preparati in forma enantiopura. La risoluzione del bifenile è stata condotta via trasformazione del bifenolo nel corrispondente tiofosforoamidato della  $\alpha$ -metilbenzilammina (per i composti **14** e **16**) o mediante formazione del dimetilcarbonato (per i composti **6**, **9** e **17**), separazione dei due diastereomeri e riduzione per dare il corrispondente bifenolo enantiopuro. Studi di meccanica molecolare hanno permesso di prevedere la stabilità configurazionale dei derivati bifenilici.

Le sostituzioni in posizione *orto* al bifenile impartiscono rigidità conformazionale e quindi stabilità configurazionale alla molecola che presenta una chiralità di tipo assiale. Sono state osservate eccellenti proprietà discriminanti nella trasmissione di chiralità dal bifenile al centro prochirale nella reazione di alcolisi basica di bifenili *orto* tetrasostituiti (tiofosforoamidati **19**) e interessanti diastereoselettività in bifenili conformazionalmente flessibili (tiofosforoamidato **20**).



Test agrobiologici hanno evidenziato nei bifenili **6**, **19**, **20** e **21** attività fungicide e insetticide mentre nel bifenile **18** sono state osservate attività antivirali.

## Bibliografia:

1. Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S. *Synthesis* **1999**, 4, 525.
2. Fehz, M. J.; Consiglio, G.; Scalone, M.; Schimd, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5768.
3. Charlton, J. L. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1447.
4. Delogu, G.; Fabbri, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, 7, 413. Delogu, G.; Fabbri, D. Valle, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1997**, 128, 31. Delogu, G.; Fabbri, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, 8, 759. Delogu, G.; Fabbri, D.; Dettori, M.A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 2819. Delogu, G.; Fabbri, D.; Dettori, M.A., Casalone, G.; Forni, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, in stampa.