



# 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.

## 2,2'-DIIDROSSI-3,3'-DIMETOSSI-5,5'-DIMETIL-6,6'-DIBROMO-1,1'-BIFENILE: PREPARAZIONE, RISOLUZIONE, STRUTTURA E ATTIVITA' BIOLOGICA

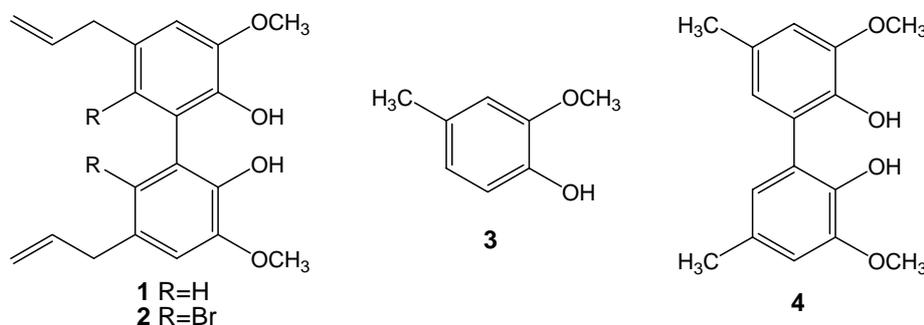
Davide Fabbri<sup>a</sup>, Maria Antonietta Dettori<sup>a</sup>, Clara Finà<sup>a</sup>, Giovanna Delogu<sup>a</sup>,  
Alessandra Forni<sup>b</sup>, Gianluigi Casalone<sup>b</sup>, Marina Pisano<sup>a</sup> e Carla Rozzo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR Traversa La Crucca 3, 07040 Sassari

<sup>b</sup>Istituto di Scienze e Tecnologie Molecolari del CNR

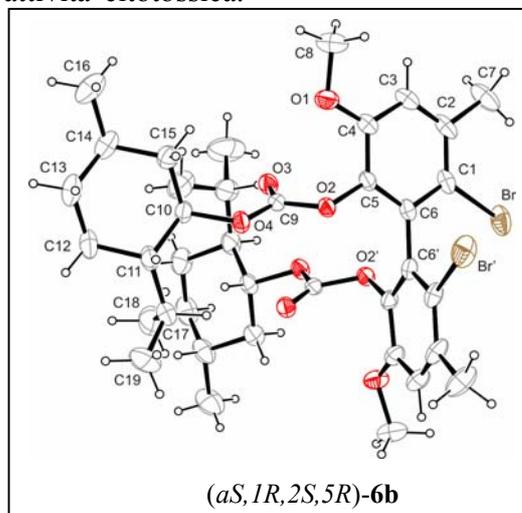
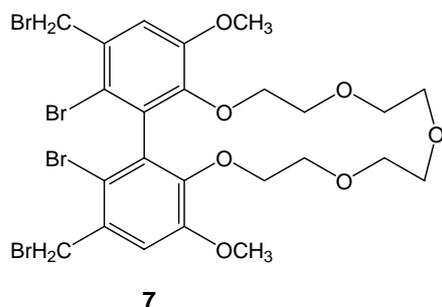
Via Golgi 19, I-20133 Milano

La diversita' strutturale e la complessita' dei prodotti naturali attrae ampio interesse fra i chimici sintetici per le loro interessanti caratteristiche stereochimiche e le svariate attivita' biologiche. La configurazione assoluta di molti prodotti naturali e' spesso associata alla loro attivita' biologica, questo aspetto ha indotto un grande sforzo sintetico volto alla preparazione di analoghi enantiopuri di composti naturali. L'unita' bifenilica idrossilata e' presente in un gran numero di composti naturali quali la vancomicina, la bifenomicina e la classe della ellagitannine che conta in Natura piu' di 500 derivati.<sup>1</sup> Il nostro gruppo di ricerca ha pubblicato recentemente la sintesi e la risoluzione del 6,6'-dibromo-deidrodieugenolo **2** a partire dal composto naturale deidrodieugenolo **1** studiando, inoltre, la sua attivita' analgesica (sia nella forma racema che enantiomericamente pura) mediante test condotti *in vivo*.<sup>2</sup>

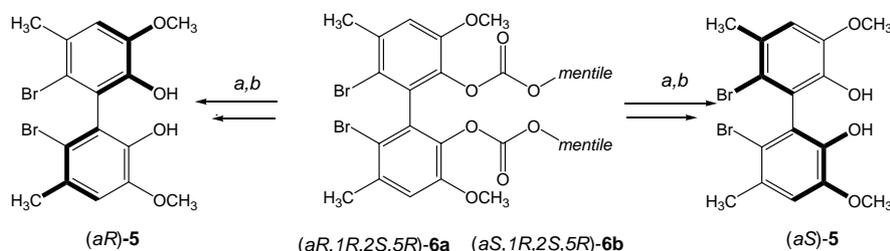


Nell'ambito dei nostri studi riguardanti la sintesi di nuovi sistemi idrossilati bifenilici come *building blocks* per la preparazione sia di potenziali agenti farmaceutici che di nuovi leganti, abbiamo individuato nel 2,2'-diidrossi-3,3'-dimetossi-5,5'-dimetil-1,1'-bifenile (deidrocresolo) **4** un possibile precursore di derivati 6,6'-dibromo disostituiti conformazionalmente stabili. E' stata osservata una elevata attivita' antitumorale in bifenili naturali contenenti atomi di bromo. Il bifenile naturale **4** e' conformazionalmente flessibile ed e' il dimero del cresolo **3**, ambedue i composti sono stati ampiamente studiati come composti modello della degradazione della lignina. Il deidrocresolo **4** manifesta elevata attivita' antiossidante e selettiva attivita' citotossica contro il carcinoma submandibolare

umano. La presenza di due gruppi metilici nelle posizioni 5,5' e quattro gruppi ossigenati sembra essere un requisito essenziale per l'attività citotossica.



Il nostro punto di partenza è stato l'introduzione di due atomi di bromo nelle posizioni 6,6' del deidrodicrosolo **4**. La strategia sintetica adottata ci ha permesso di ottenere sia il derivato **5** che il derivato **7**, quest'ultimo utilizzato come legante *redox* reversibile (switch).<sup>3</sup> I due enantiomeri (*aR*)-**5** e (*aS*)-**5** sono stati ottenuti mediante separazione e successiva idrolisi dei diastereomeri **6**. La determinazione della configurazione assoluta è stata effettuata tramite raggi X del derivato (*aS,1R,2S,5R*)-**6b**.



Reagenti and condizioni: (a) flash chromatography (etere di petrolio: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 10:7); (b) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 90%

Sono state infine condotte prove preliminari dell'attività citotossica su 3 linee tumorali di melanoma maligno umano (LCM, CR e CN) impiegando il bifenile bromurato **5** sia in forma racema che nelle due forme enantiomericamente pure. In particolare l'enantiomero (*aS*)-**5** ha evidenziato una IC<sub>50</sub> più bassa rispetto sia alla miscela racema che all'enantiomero (*aR*)-**5**.

### Bibliografia

1. Bringman, G.; Mortimer, A.; Keller, P.; Gresser, M.; Garner, J. and Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
2. Peana, A.; Chessa, G.; Carta, G.; Delogu, G. and Fabbri, D. *Curr. Top. in Phytochem.* **2004**, *6*, 137.
3. Delogu, G.; Fabbri, D.; Dettori, M. A.; Salle, M.; Le Derf, F.; Blesa, M-J. and Allain, M. *J. Org. Chem.* **2006** (submitted).