



# 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 DERIVATI AZOTATI DI BIFENILI DI ORIGINE NATURALE DA UTILIZZARE COME LEGANTI PER SITI NICOTINICI

Stefania Piras,<sup>a,b</sup> Ugo Azzena,<sup>b</sup> Clara Finà,<sup>a</sup> Giovanna Delogu<sup>a</sup>

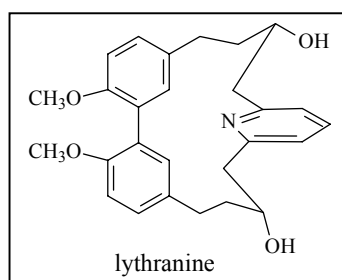
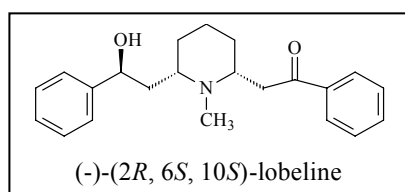
<sup>a</sup>CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Trav. La Crucca 3, 07040 Sassari

<sup>b</sup>Facoltà di Farmacia, Università di Sassari, via Muroni 23, 07100 Sassari

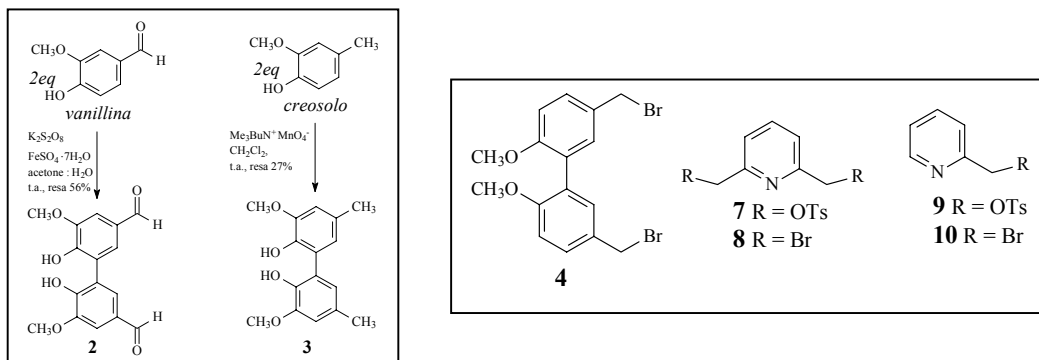
I recettori nicotinici sono canali ionici attivati da un legante e costituiscono le molecole chiave che mediano la trasmissione tra un neurone e l'altro attraverso l'acetilcolina. Essi sono coinvolti nella malattia dell'Alzheimer, pertanto, al fine di contrastare gli effetti della patologia, si somministrano al malato farmaci che aumentano la produzione di acetilcolina, sostanza che, a sua volta, potenzia i recettori nicotinici. Si pensa, inoltre, che questi recettori possano arrestare la morte cellulare, favorendo quindi non solo un recupero funzionale, ma anche un rallentamento della malattia.

Una parte della nostra ricerca propone la rivisitazione di strutture di leganti già note per questa patologia, soprattutto di origine naturale, con l'inserimento di unità atropisomeriche di tipo bifenilico nella molecola al fine di migliorare i requisiti sterici, elettronici, capacità ossidanti e biocompatibilità richiesti dal legante. La struttura bifenilica è una struttura ampiamente utilizzata nella preparazione di nuovi farmaci sia per la presenza dell'aromaticità che facilita le interazioni idrofobiche e le interazioni polari anche di tipo cationico ma anche per la versatilità della struttura bifenilica nelle interazioni di legame con le proteine.

La *lobeline* è un alcaloide presente nella *Lobelia inflata* ed è un sostituto del tabacco. E' stato dimostrato che la *lobeline* stimola il recettore nicotinico in maniera simile alla nicotina (affinità per  $\alpha 4\beta 2$  e  $\alpha 7$  nAChR), anche se con effetto più blando. La *lythranine*, un altro alcaloide estratto da piante appartenenti alla famiglia delle *Lythraceae*, ha una struttura bifenilica e possiede un anello piridinico, unità presente in molti leganti di sintesi per siti nicotinici.



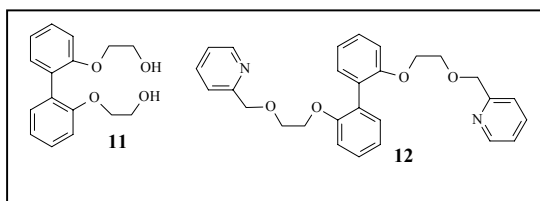
I bifenili idrossilati di partenza utilizzati per la preparazione dei leganti nicotinici sono stati il bifenolo **1**, il deidroacetovanillone **2** ed il deidrodicrosolo **3**. Mentre il bifenolo è un prodotto commerciale, i bifenili **2** e **3** sono stati ottenuti mediante *coupling* dei rispettivi monomeri, rispettivamente la vanillina ed il creosolo.



Al fine di preparare equivalenti sintetici della *lythranine*, il bifenolo **1**, dopo protezione degli ossidril, è stato funzionalizzato alle posizioni 5,5' mediante reazione di bromometilazione in presenza di HBr al 30% e [BTEA·Br<sub>3</sub>] in AcOH per fornire il bifenile **4**.

L'anello piridinico, a partire rispettivamente dalla 2,6-dicarbosi piridina **5** e dalla 2-piridina metanolo **6**, è stato derivatizzato opportunamente in funzione del tipo di legante che si desiderava preparare.

Una variante sintetica alle strutture della *lobeline* e della *lythranine* è stata la sintesi del bifenile **12** che ha interessato la preparazione del bifenolo podante **11** e successiva reazione di sostituzione nucleofila con **9** o **10** per fornire il bifenile **12**.



Tutti i bifenili preparati conservano la flessibilità conformazionale tale da non evidenziare stabilità configurazionale a temperatura ambiente, ma, sul principio dell'induzione della chiralità assiale di bifenili conformazionalmente flessibili mediante interazioni steriche ed elettroniche, i bifenili potranno essere riconosciuti in una forma enantiomerica dal sito recettore.

**Bibliografia:** Felpin, F-X.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10127-10153.