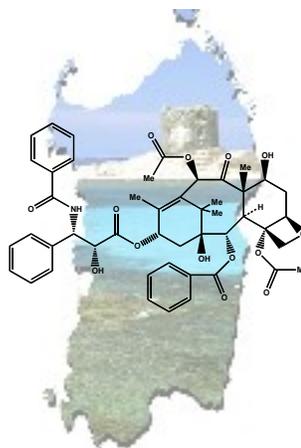




SardiniaChem2008

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA
ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

30 Maggio 2008, Aula Magna della Facoltà di Scienze – Sassari



Comitato Scientifico:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*; Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

Comitato Organizzatore:

Andrea Porcheddu, *Univ. Sassari*; Roberto Dallochio, *CNR Sassari*;
Stefania De Montis *Univ. Cagliari*

Sponsor

hanno contribuito alla realizzazione del convegno:

[UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica](#); [UNIVERSITA' di Sassari-Facoltà di Scienze MFN](#); [CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Sassari](#); [UNIVERSITA' di Cagliari](#);
[SAPIO s.r.l.](#); [SIGMA-ALDRICH s.r.l.](#); [CARLO ERBA Reagenti](#);
[MEDINLAB s.r.l.](#); [VWR International s.r.l.](#)

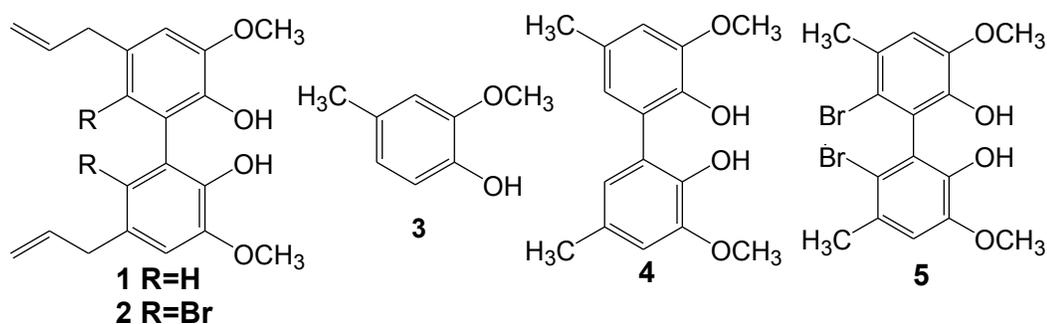
BIFENILI IDROSSILATI DI ORIGINE NATURALE COME LEGANTI PER RECETTORI DI TIPO GABAA.

[Maria Paola Mascia^a](#), [Carla Cossu^b](#), [Maria Luisa Serra^b](#), [Giovanni Biggio^{a, b}](#),
[Davide Fabbri^c](#), [Maria Antonietta Dettori^c](#) e [Giovanna Delogu^c](#)

^aIstituto di Neuroscienze del CNR, ^bDipartimento di Biologia Sperimentale, Sezione di Neuroscienze,
Universita' di Cagliari, Cittadella Universitaria, 09042 Monserrato

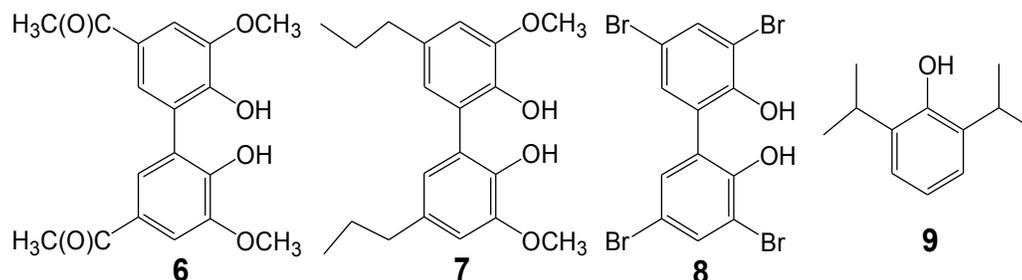
^cIstituto di Chimica Biomolecolare del CNR Traversa La Crucca 3, 07040 Sassari.

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.¹ Il nostro gruppo di ricerca ha pubblicato recentemente la sintesi, la risoluzione e l'attivita' biologica di nuove strutture bifeniliche idrossilate naturali-simili. In particolare e' stato preparato il 6,6'-dibromodeidrodieugenolo **2** a partire dal composto naturale deidrodieugenolo **1** studiandone la attivita' analgesica (sia nella forma racema che enantiomericamente pura) mediante test condotti *in vivo*.²



Successivamente e' stato individuato nel 2,2'-diidrossi-3,3'-dimetossi-5,5'-dimetil-1,1'-bifenile (deidrodicrosolo) **4** un precursore di derivati 6,6'-dibromo disostituiti conformazionalmente stabili. Il bifenile **5** e' stato sintetizzato e risolto nei due antipodi ottici (*aR*)-**5** ed (*aS*)-**5**. Studi approfonditi dell'attivita' citotossica su diverse linee tumorali di melanoma maligno umano hanno evidenziato attivita' in **5** sia in forma racema che nelle due forme enantiomericamente pure, con un incremento nella forma (*aS*).³ E' stata riportata in letteratura⁴ l'interazione selettiva di strutture aromatiche idrossilate relazionate al propofol **9** e contenenti alogeni, nei confronti di recettori di tipo GABA_A in vivo. Inoltre e' noto che dimeri di bifenili naturali quali l'honokiol, l'eugenol ed il magnolol mostrano interessanti attivita' farmacologiche talvolta superiori alle rispettive strutture monomeriche. Abbiamo, quindi intrapreso lo studio dell'interazione di alcune delle strutture recentemente sintetizzate dal nostro gruppo come

possibili ligandi nei confronti di recettori GABA_A (acido γ -amminobutirrico). Oltre alle strutture riportate sono stati testati il dimero dell'acetovanillone **6**, l'equivalente idrogenato del deidrodieugenolo **7** e il 3,3',5,5'-tetrabromo bifenolo **8**.



L'attività biologica delle molecole **1**, **2**, **4**, **5**, **6**, **7** e **8** è stata valutata mediante registrazioni elettrofisiologiche effettuate, con la tecnica del voltage clamp con 2 elettrodi, in oociti di *Xenopus laevis* esprimenti recettori ricombinanti di tipo 5HT_{3A}, glicina α_1 o GABA_A costituito dalle subunità $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$. Le molecole **1**, **2**, **4**, **6**, **7** e **8** (1-30 μ M) non hanno modificato la funzione del recettore 5HT_{3A} né la funzione del recettore per la glicina di tipo α_1 nonostante tutte le molecole testate abbiano parzialmente inibito la funzione del recettore 5HT_{3A} a 100 μ M. La molecola **5** (1-100 μ M) ha inibito in misura concentrazione dipendente la funzione del recettore 5HT_{3A} ($IC_{50} \approx 10 \mu$ M), ma non ha modificato la funzione glicinergica. Gli effetti delle molecole **1**, **2**, **4**, **5**, **6**, **7** e **8** sono state quindi testati in recettori GABA_A di tipo $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$. Tutte le molecole testate con l'eccezione della molecola **6** hanno modulato positivamente la funzione GABAergica. Le molecole **1**, **2**, **5** e **7** hanno tuttavia potenziato la funzione del recettore GABA_A a concentrazioni superiori a 3-10 μ M. La molecola **4** si è rivelata la più efficace (massima efficacia + 400 %). La molecola **8**, ($EC_{50} \approx 0.3 \mu$ M), ha mostrato una potenza comparabile a quella della benzodiazepina diazepam. Ulteriori studi biochimici e comportamentali sono previsti al fine di valutare il profilo farmacologico delle molecole più interessanti.

Bibliografia

1. Bringman, G.; Mortimer, A.; Keller, P.; Gresser, M.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
2. Peana, A.; Chessa, G.; Carta, G.; Delogu, G.; Fabbri, D. *Curr. Top. in Phytochem.* **2004**, *6*, 137.
3. Fabbri, D.; Dettori, M. A.; Delogu, G.; Casalone, G.; Forni, A.; Pisano, M. Rozzo, C. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 414.
4. Trapani, G.; Latrofa, A.; Franco, M.; Altomare, C.; Sanna, E.; Usala, M.; Biggio, G.; Liso, G. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1846.