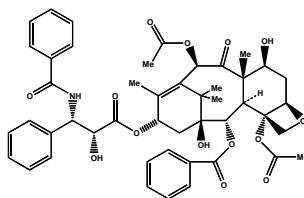


# SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA  
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



## COMITATO ORGANIZZATORE:

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

## HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

*UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica  
Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES,  
ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche;  
DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.*

## *Elenco degli autori*

	<i>Comunicazioni Orali</i>	<i>Comunicazioni Posters</i>
<b>A</b>		
Alberico Elisabetta	O 15	
Alleca Sergio		P 5
Angelici Nicola		P 36
Angotzi Gianfranco		P 23
Arras Giovanni		P 34
Arras Roberta		P 12
Asproni Battistina		P 32
Atzeri Angela		P 6
Aurilia V. P.		P 37
Auzzas Luciana	O 10	
Azara Emanuela		P 34, P 35
Azzena Ugo	O 3	
<b>B</b>		
Bacchi Alessia	O 2	
Bagley Mark C.	PL2	
Ballero Mauro	O 7	
Bella Marcello		P 36
Bernard Angela	O 1	P 1, P 24
Bianco Armandodoriano	O 7	
Biggio G.		P 32
Boatto Gianpiero		P 2
Bullitta Simonetta		P37
Burreddu Paola	O 10	
Busonera Bernardetta		P 28
Buttu Luisa		P 31
<b>C</b>		
Cabiddu Maria G.	O 8	P 27
Cabiddu Salvatore	O 8	P 27
Cadoni Enzo	O 8	P 27
Calogero Giuseppe		P 36
Campesi Ilaria		P 23
Cao Simona		P 3
Carta Antonio		P 4, P 18, P 19
Carta Fabrizio	O 2	P 21, P 22
Carta Giulia		P 29, P 30
Carta Mariolino	O 11	
Casu Fabio		P 23
Casula Sara		P 4
Cerboneschi Anna		P 24
Cerioni Giovanni		P 26
Cerri Riccardo		P 32
Chan Carney	O 2	
Chelucci Giorgio	O 12	P 38
Chessa Mario		P 3, P 14, P 17
Chessa Matilde	O 5	
Cignarella Giorgio	O 12	
Cocco Maria Teresa		P 13, P 16
Congiu Cenzo		P 13, P 16

Corona Giulia		P 6
Corona Paola		P 5
Cossu Massimo		P 12
Cossu Sergio	O 13	
Costi Maria Paola		P 5, P18
Crnjar Roberto		P 24
Culeddu Nicola		
	O 5	
<b>D</b>		
Dalocchio Roberto	O 2	P 15, P 21
De Luca Lidia		P 7
De Montis Stefania	O 8	P 27
De Riu N.		P 11
Dedola S.		P 9
Deiana Monica		P 6
Delogu Giovanna	O 4	P 8, P 30, P 35, P 36
Derudas Massimiliano	O 2	P 21
Dessi Alessandro	O 2	P 21, P 15
Dessi M. Assunta		P 6
Dettori Giovanna	O 3	
Dettori Maria Antonietta	O 4	P 8
Di Marco Gaetano		P 36
<b>F</b>		
Fabbri Davide	O 4	P 8, P 30
Fais M.		P 10
Fattuoni Claudia	O 8	P 27
Fenude Emma		P9, P 10, P11
Ferrara L. P.		P 37
Ferrari Stefania		P 5, P 18
Finà Clara	O 4	
Fiori Stefano		P 23
Fnaeian Marsarot		P 19
Foddai Marzia		P 34, P 35
Foti Mario	O 9	
Frongia Angelo	O 1	P 1, P 24
<b>G</b>		
Giacomelli Giampaolo	O 11	P 7
Gladiali Serafino	O 15	
Gomez-Paloma Luigi	O 14	
<b>I</b>		
Incani Alessandra		P 6
<b>J</b>		
Juliano Claudia		P 12
<b>L</b>		
Ligos S. P.		P 37
Lilliu Valentina		P 13
Liscia Anna		P 24
Loriga Giovanni	O 12	
Loriga Mario		P 5, P 18, P 19, P 28
Lubinu Maria Caterina	O 3	

## M

Maglione G. P.		P 37
Manconi Paola		P 21
Marchetti Mauro	O 13, O 14,	P 33
Mariani Alberto		P 23
Masala Carla		P 24
Masala Valentina		P 2
Mascia M. P.		P 32
Mastinu Maria Giuseppa		P 4
Medici Valentina		P 14
Melis Stefana	O 8	P 27
Migliore Marco Davide		P 4
Moniello G.		P 11
Mura Alessio		P 15
Mureddu Marta		P 28
Murineddu Gabriele	O 12	
Muroni Daniele	O 6	
Muroni M.		P 9, P 10

## N

Neamati Nouri	O 2	P 21, P 22
Nieddu Ilenia	O 15	
Nieddu Maria		P 2

## O

Ollivier Jean		P 8
Onnis Valentina		P 13, P 16
Orecchioni Maria		P 15, P 22
Orrù Gianmauro		P 25, P 38

## P

Paganelli Stefano		P 33
Paglietti Giuseppe		P 4, P 5, P 15, P 18, P 19, P 22, P 28
Palomba Michele	O 2	P 21, P 23
Pani Valeria		P 2
Pau Amedeo		P 32
Peana Alessandra		P 29, P 30, P 31
Pedoni Benedetta		P 17
Peluso Paola	O 13	
Petretto Salvatore		P 20
Piccioni Francesco	O 7	
Piluzza Giovanna		P 37
Pinna Gerard A	O 12	P 38
Pinna Luigi	O 10	
Pinna M. Vittoria		P 20
Pintore Giorgio		P 3, P 14 P 17
Pippia Proto		P 31
Piras Pierpaolo	O 1	P 1, P 24
Piras Sandra		P 18, P 19
Pisano Luisa	O 3	
Pisu Rosa		P 12
Piu Luisella		P 12
Porcheddu Andrea	O 11	
Pusino Alba		P 20

## R

Ragab Omar	O 2	
Ramunno Alessia	O 7	
Rassu Gloria	O 10	
Rodriguez Manuela	O 14	
Roggio Anna Maria	O 10	P 9, P 11
Rosa Antonella		P 6
Ruiu Stefania	O 12	

## S

Saba Antonio	O 6	
Salaris Margherita	O 11	
Salaun Jacques		P 8
Sanchez Tino		P 21
Sanna E.		P 32
Sanna Giuseppina		P 28
Sanna Vanna		P 15
Sannia Luciano	O 2	P 15, P 21, P 22, P 23
Scaramella Stefania		P 3
Scolastico Carlo	PL1	
Secci Francesco	O 1	P 1, P 24
Secci Roberto		P 35
Sechi Barbara		P 33
Sechi Grazia		P 3, P 14
Sechi Mario	O 2	P 15, P 21, P 22, P 23
Sei Shizuko	O 2	
Serafini Mauro	O 7	
Serrilli Anna Maria	O 7	
Shoemaker Robert	O 2	
Sircana Gabriella		P 29, P 30
Solari Paolo		P 24
Sollai Giorgia		P 24
Spanu Pietro		P 25
Stringi L. P.		P 37

## T

Taddei Maurizio		P 37
Taras Rossana Maria	O 14	
Tava A. P.		P 37
Tedesco D.	O 15	

## U

Uccheddu Gianluca		P 26
Ulgheri Fausta		P 25
Usai Marianna		P 34, P 35
Usai Michele	O 8	P 27

## V

Vitale Gabriella		P 28
------------------	--	------

## Z

Zambrano Vincenzo	O 10	
Zintu Maria Pina		P 17

## **PROGRAMMA**

9:00           **REGISTRAZIONE**

9:30           **APERTURA DEI LAVORI**

*CHAIRMAN* : Mauro Marchetti

9:45            *Carlo Scolastico*  
‘Sintesi di peptidomimetici e loro utilizzo nella preparazione di leganti per le integrine’

10:35          *Angela M. Bernard, Angelo Frongia, Pier P. Piras, Francesco Secci*  
‘Nuove acquisizioni sulla reattività di derivati ciclopropanici contenenti funzioni solforate’

10:50          *Mario Sechi, Massimiliano Derudas, Roberto Dallochio, Alessandro Dessì, Alessia Bacchi, Luciano Sanna, Fabrizio Carta, Michele Palomba, Omar Ragab, Carney Chan, Robert Shoemaker, Shizuko Sei e Nouri Neamati*  
‘Studi su indoli  $\beta$ -dichetoacidi come inibitori dell’HIV-1 integrasi. Progettazione, sintesi, studi SAR, cristallografia e docking’

11:05          **COFFEE BREAK**

*CHAIRMAN* : Giuseppe Paglietti

11:30          *Ugo Azzena, Giovanna Dettori, Maria Caterina Lubinu, Luisa Pisano*  
‘Nuove prospettive nella sintesi degli acidi peptido nucleici’

11:45          *Davide Fabbri, Maria Antonietta Dettori, Clara Finà, Giovanna Delogu*  
‘Bifenili idrossilati di origine naturale: building block per la preparazione di molecole di interesse biologico’

12:00          *Matilde Chessa, Nicola Culeddu*  
‘Studio NMR di molecole biologicamente attive nell’olio di oliva’

12:15          *Antonio Saba , Daniele Muronì*  
‘Sintesi di alcaloidi chirali tramite processi a cascata’

12:30 *Anna Maria Serrilli, Mauro Ballero, Armandodoriano Bianco, Francesco Piccioni, Alessia Ramunno, Mauro Serafini*  
'Analisi fitochimica di piante endemiche sarde'

12:45 **PRANZO**

14:15 **SESSIONE POSTERS**

*CHAIRMAN* : Maurizio Taddei

15:00 *Mark C. Bagley*  
'Current achievements in the synthesis of thiopeptide antibiotics'

15:50 *Maria G. Cabiddu, Salvatore Cabiddu, Enzo Cadoni, Stefania De Montis, Claudia Fattuoni, Stefana Melis, Michele Usai*  
'Reazione dell'anione del benzotiofene 1,1-diossido con aldeidi aromatiche'

16:05 *Mario Foti*  
'Proprieta' antiossidanti dei fenoli'

16:20 *Luciana Auzzas, Paola Burreddu, Vincenzo Zambrano, Anna Maria Roggio, Luigi Pinna, Gloria Rassu*  
'Sintesi totale di amminoacidi a base ciclitolica: un approccio orientato alla diversita'

16:35 *Mariolino Carta, Giampaolo Giacomelli, Andrea Porcheddu, Margherita Salaris*  
'Sintesi di PNA: una strategia semplice ed efficiente'

16:45 **COFFEE BREAK**

*CHAIRMAN* : Giovanni Cerioni

17:00 *Giovanni Loriga, Stefania Ruiu, Gabriele Murineddu, Giorgio Chelucci, Giorgio Cignarella, Gerard A. Pinna*  
'I 3,6-diazabicyclo[3.1.1]eptani: una nuova serie di potenti agonisti per i recettori  $\mu$  degli oppioidi'

17:15 *Sergio Cossu, Mauro Marchetti, Paola Peluso*  
'Alcheni policiclici a ponte fenilsolfonilsostituiti: versatili intermedi nella sintesi di molecole biologicamente attive'

17:30 *Luigi Gomez-Paloma, Mauro Marchetti, Manuela Rodriguez, Maurizio Taddei*  
'Apicidine, nuovi peptidi ciclici inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC). Sintesi dei residui derivati dall'acido 2-amino 8-oxodecanoico (AODA)'

17:45 *Rossana Taras, Elisabetta Alberico, Ilenia Nieddu, Serafino Gladiali*  
'Applicazioni della fenilbinaftofosfepina nella catalisi asimmetrica'

18:00 **CHIUSURA DEI LAVORI**

# **CONFERENZE PLENARIE**



## SINTESI DI PEPTIDOMIMETICI E LORO UTILIZZO NELLA PREPARAZIONE DI LEGANTI PER LE INTEGRINE

Carlo Scolastico

Dipartimento di Chimica Organica e Industriale dell'Università degli Studi di Milano.

Centro Interdisciplinare di Studi biomolecolari e applicazioni Industriali di Milano.

Sono stati studiati e sintetizzati una serie di amminoacidi 5,5-, 6,5- e 7,5- fusi a struttura 1-aza-2-oxobicyclo[X,3,0]alcanica che possono essere considerati mimetici a ridotta libertà conformazionale di dipeptidi contenenti Prolina. Tali sistemi biciclici variano per la dimensione dell'anello lattamico e la configurazione degli altri centri stereogenici presenti.

Indagini computazionali e spettroscopiche hanno rivelato che gli scaffold biciclici sono in grado di riprodurre motivi reverse-turn implicati come siti di riconoscimento molecolare in molte interazioni biologiche, con un'abilità dipendente dalla dimensione dell'anello lattamico e dalla stereochimica.

Abbiamo sintetizzato una piccola libreria di analoghi di pentapeptidi ciclici che incorporano lattami biciclici 6,5- e 7,5-fusi stereoisomerici oltre alla sequenza RGD. La sequenza RGD nelle proteine della matrice extracellulare viene riconosciuta da recettori integrinici  $\alpha v \beta 3$  e  $\alpha IIb \beta 3$  e da una decina di sottotipi recettoriali. Tale riconoscimento sembra derivare da una combinazione di variabilità conformazionale del frammento RGD e di contributi delle sequenze prossime al dominio RGD.

Alcuni membri della libreria di pseudopeptidi ciclici contenenti unità azabicycloalcaniche sono risultati leganti specifici ad alta affinità per le integrine  $\alpha v \beta 3$  e  $\alpha v \beta 5$  e sono attualmente in studio come farmaci antiangiogenici.

La struttura cristallografica recentemente pubblicata del segmento extracellulare dell'integrina  $\alpha v \beta 3$  in complesso con il ciclopeptide di Kessler c(RGDf-NMe-V) ha chiarito che le interazioni principali implicate nel sito di binding sono essenzialmente di natura elettrostatica e coinvolgono le catene laterali dei residui Asp e Arg del ligando e regioni cariche della proteina.

Abbiamo recentemente sintetizzato amminoacidi a struttura azabicycloalcanica funzionalizzati con sostituenti lipofili e idrofili con l'intento di migliorare l'affinità del ligando al recettore grazie all'interazione con siti addizionali della macromolecola biologica.

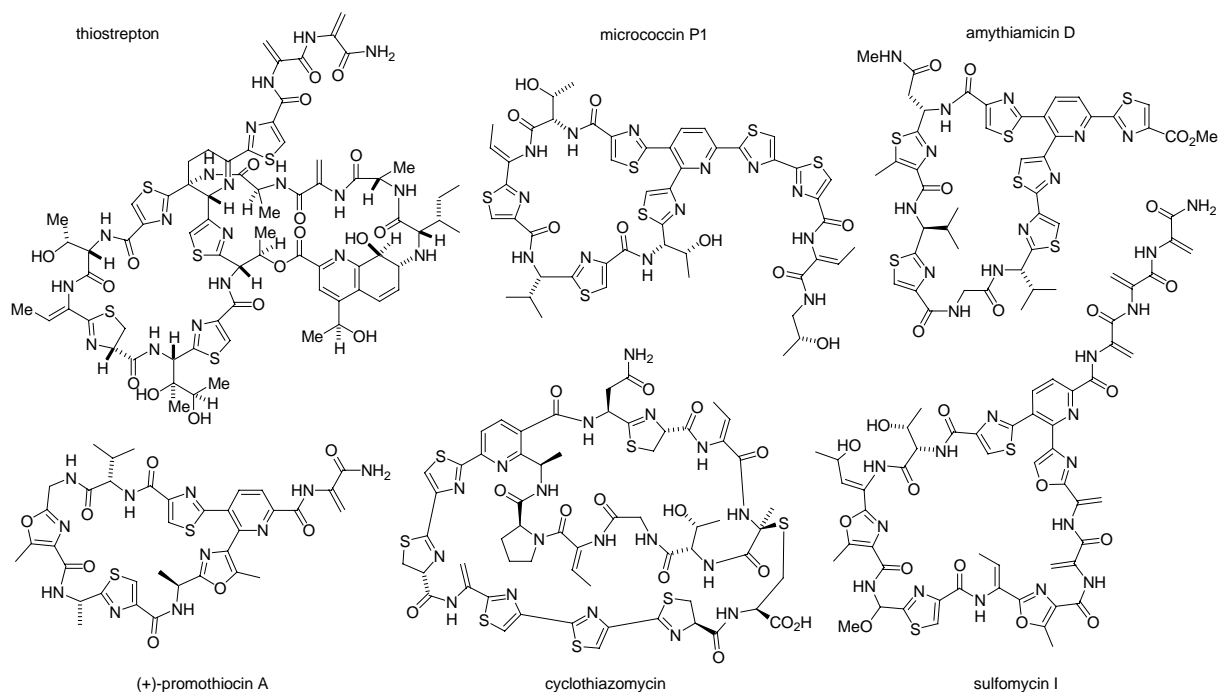
Saranno illustrate le sintesi di questi nuovi scaffolds come pure il loro impiego nella sintesi di pentapeptidi contenenti la sequenza RGD descrivendone la attività biologica e le potenziali applicazioni nei settori terapeutico e diagnostico.

## CURRENT ACHIEVEMENTS IN THE SYNTHESIS OF THIOPEPTIDE ANTIBIOTICS

Mark C. Bagley

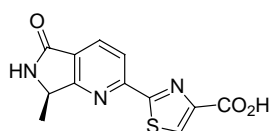
*School of Chemistry, Cardiff University, PO Box 912, Cardiff, CF10 3TB, UK.*

The thiopeptide antibiotics are a large class of over 70 sulphur-containing highly modified cyclic peptides related to thiostrepton with a diverse range of biological properties, as ribosomal inhibitors, complex forming agents with Ef-Tu and regulators of gene expression, and unusual structural features including a central heterocyclic motif and polypeptide macrocyclic backbone.



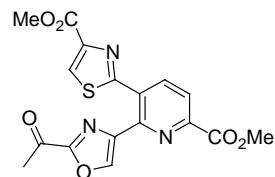
We now report on a number of recent findings on the regiospecific and, where appropriate, highly stereoselective synthesis of some of the key heterocyclic components of the thiopeptide antibiotics using tandem<sup>1</sup> heteroannulation reactions,<sup>2</sup> microwave chemistry<sup>3</sup> and multiple-component condensation processes,<sup>4</sup> en-route to the amythiamicin,<sup>5</sup> sulfomycin and cyclothiazomycin thiopeptide families, exemplified by the chemical synthesis of thiopeptide heterocyclic domains<sup>6</sup> and their hydrolysates including dimethyl sulfomycinamate<sup>7</sup> and the cyclothiazomycin lactam.

23% overall yield  
5 steps, 94% ee



cyclothiazomycin hydrolysate

Selected  
Domain  
Syntheses



dimethyl sulfomycinamate

8% overall yield  
13 steps

This methodology has been applied in the total synthesis of these natural products and in order to verify the stereochemistry and structure of micrococcin P<sub>1</sub> and P<sub>2</sub> and thus address a 50 year old structural mystery, still unsolved, concerning the identity of these biologically active metabolites.

### References:

- (1) Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Sabo, H. M.; Taylor, P. H.; Xiong, X. *Synlett* **2003**, 1443
- (2) Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A.; Xiong, X. *Synlett* **2004**, 811.
- (3) Bagley, M. C.; Lunn, R.; Xiong, X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8331.
- (4) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1682
- (5) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Jenkins, R. L.; Bower, J. *Chem. Commun.* **2004**, 102.
- (6) Bagley, M. C.; Brace, C.; Dale, J. W.; Ohnesorge, M.; Phillips, N. G.; Xiong, X.; Bower, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1663.
- (7) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Xiong, X.; Bower, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4421.

# **COMUNICAZIONI ORALI**

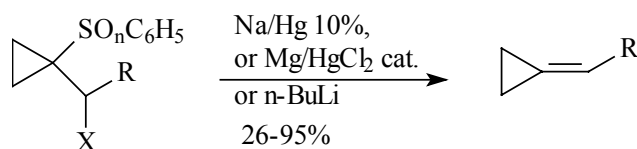
## NUOVE ACQUISIZIONI SULLA REATTIVITÀ DI DERIVATI CICLOPROPANICI CONTENENTI FUNZIONI SOLFORATE

Angela M. Bernard, Angelo Frongia, Pier P. Piras, Francesco Secci

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Cagliari  
Cittadella Universitaria di Monserrato, S.S. 554, Bivio per Sestu,  
09042 Monserrato (Cagliari)

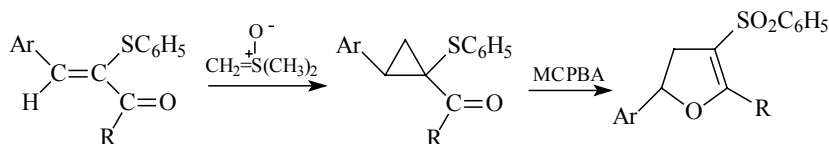
[ambenar@unica.it](mailto:ambenar@unica.it)

I ciclopropani contenenti funzionalità solforate sono importanti intermedi in sintesi organica, specialmente per ciò che riguarda la preparazione di ciclobutanoni e di derivati ciclopentanici. In continuazione del nostro impegno nel campo della chimica dei ciclopropani,<sup>1</sup> riportiamo in questa comunicazione alcuni recenti dati che ampliano lo spettro di possibilità sintetiche di questi composti per la sintesi di derivati ciclopropilidenici (Schema 1) e per la preparazione di derivati eterociclici. (Schema 2 e 3).

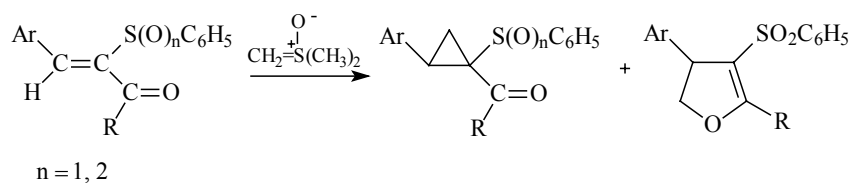


X = AcO-, Bz-, Cl-, Ts-  
n = 1, 2

**Schema 1**



**Schema 2**



**Schema 3**

*Bibliografia*

Bernard A. M., Cadoni E., Frongia A., Piras P.P., Secci F. *Org. Lett.* **2002**, 2565. Bernard A. M., Frongia A., Piras P. P., *Synth. Commun.* **2003**, 33, 801. Bernard A. M., Frongia A., Secci F., Piras P. P., *Organic Letters* **2003**, 2923. Bernard A.M., Frongia A., Secci F., Delogu G., Ollivier J., Piras P. P., Salaün J. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9433. Bernard A.M., Floris C., Frongia A., Piras P. P., Secci F. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 44. Bernard A.M., Frongia A., Piras P. P., Secci F. *Synlett* **2004**, accepted.

**STUDI SU INDOLI  $\beta$ -DICHETOACIDI COME INIBITORI  
DELL'HIV-1 INTEGRASI.**

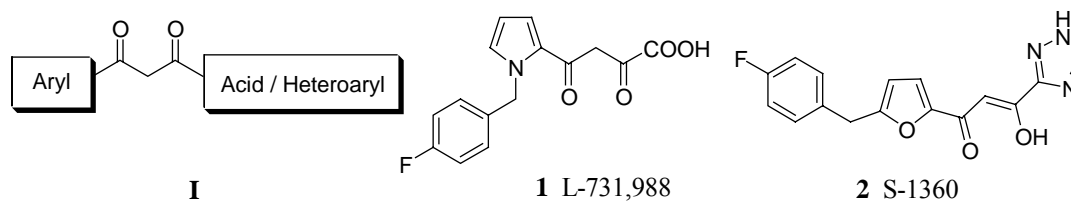
**PROGETTAZIONE, SINTESI, STUDI SAR, CRISTALLOGRAFIA E DOCKING**

<sup>a</sup>Mario Sechi, <sup>a</sup>Massimiliano Derudas, <sup>b</sup>Roberto Dallochio, <sup>b</sup>Alessandro Dessì, <sup>c</sup>Alessia Bacchi, <sup>a</sup>Luciano Sanna, <sup>a</sup>Fabrizio Carta, <sup>a</sup>Michele Palomba, <sup>f</sup>Omar Ragab, <sup>f</sup>Carney Chan, <sup>d</sup>Robert Shoemaker, <sup>e</sup>Shizuko Sei e <sup>f</sup>Nouri Neamati

<sup>a</sup>Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroli 23/A, 07100 Sassari, <sup>b</sup>CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, Trav. La Crucca 3, reg. Baldinca, 07040 Li Punti, <sup>c</sup>Dipartimento di Chimica Generale ed Inorganica, Chimica Analitica, Chimica Fisica, Università di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma e <sup>d</sup>Laboratory of Antiviral Drug Mechanisms, SAIC-Frederick, <sup>e</sup>Screening Technologies Branch, DTP, DCTD, National Cancer Institute at Frederick, Frederick, MD 21702, <sup>f</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, School of Pharmacy, 1985 Zonal Avenue, PSC 304, Los Angeles, CA 90089, USA

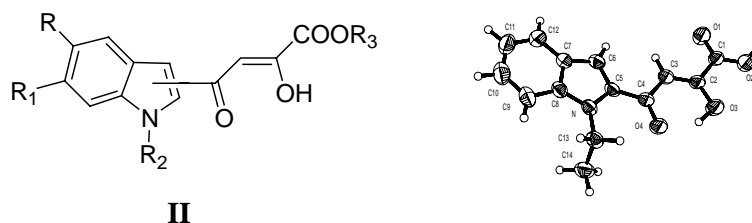
Nonostante la prevenzione ed i notevoli progressi nella terapia antiretrovirale, la ricerca di nuovi agenti anti-AIDS ed una maggiore attenzione volta al miglioramento delle condizioni socio-sanitarie dei paesi in via di sviluppo costituiscono gli obiettivi che ci si prefigge di raggiungere nel prossimo futuro.<sup>1</sup> I protocolli terapeutici per il trattamento delle infezioni da HIV sono principalmente basati sull'utilizzo combinato degli inibitori della trascrittasi inversa (RT) e della proteasi (PR) e, recentemente, anche della fusione cellulare. Sebbene tali trattamenti assicurino un buon controllo della cronicizzazione della malattia ed una riduzione del numero dei decessi, l'insorgenza di ceppi virali resistenti ai farmaci, la mancata soppressione della carica virale e la tossicità dovuta alla quantità di farmaci assunti, evidenzia la necessità di disporre di farmaci sempre più efficaci e di molecole che siano in grado di colpire nuovi *targets*.<sup>2,3</sup> In questo contesto l'enzima HIV-1 IN rappresenta un ideale bersaglio terapeutico in quanto è essenziale per la replicazione virale e non è espresso dalla cellula umana.<sup>4</sup> Infatti, l'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula ospite costituisce una tappa fondamentale del ciclo vitale del virus. Questo processo è catalizzato dall' IN attraverso due differenti stadi catalitici: il 3'-processing e lo strand transfer. Di recente, una categoria di composti recanti uno spezzone  $\beta$ -dichetoacido (**I**) è stata indipendentemente individuata da ricercatori della Shionogi e della Merck come una nuova classe di inibitori selettivi dell'HIV-1 IN ad attività antivirale.<sup>5,6,7</sup> Come esempio, il composto L-731,988 (**1**) ha costituito un importante *lead compound* ed il composto S-1360 (**2**) si trova attualmente in fase clinica di sperimentazione.





Al fine di acquisire delle coerenti relazioni struttura-attività su indoli sostituiti recanti il farmacoforo β-dichetoacido (e relativi esteri) sono stati sintetizzati i derivati di formula generale **II**. Tutti i composti testati inibivano l'HIV-1 IN a concentrazioni nel basso range micromolare risultando selettivi verso lo strand transfer, ed alcuni di questi hanno mostrato attività antivirale in *cell-based assays*.

Tramite tecniche di NMR e cristallografia a raggi X è stata dimostrata la forma cheto-enolica nella posizione 2-3 della porzione β-dichetonica.



Utilizzando questa struttura come *lead* per studi computazionali, è stata osservata un'interazione caratteristica e ricorrente tra lo spezzone farmacoforico dei composti modello con importanti amminoacidi del sito attivo dell'enzima.

In questo lavoro è stato confermato che il farmacoforo β-dichetoacido è importante per la selettività verso lo strand transfer ma che questa non è sufficiente per l'attività antivirale. È stato inoltre dimostrato che la porzione aromatica gioca un ruolo di particolare importanza nell'attività inibitoria.

Sebbene i β-dichetoacidi rappresentino una nuova classe di composti e siano considerati importanti substrati nel *drug design*, è importante considerare che le proprietà chimico-fisiche di ciascun composto possono potenzialmente dare un maggior contributo all'attività antivirale *in vivo*.

#### Bibliografia

- 1) Richman, D. D. HIV chemotherapy. *Nature* **2001**, *410*, 995-1001.
- 2) De Clercq, E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Biochim Biophys Acta* **2002**, *1587*, 258.
- 3) De Clercq, E. Strategies in the design of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov* **2002**, *1*, 13-25.
- 4) Neamati, N. Structure-based HIV-1 integrase inhibitor design: a future perspective. *Expert Opin Invest Drugs* **2001**, *10*, 281-296.
- 5) Neamati, N. Patented small molecule inhibitors of HIV-1 integrase: a ten-year saga. *Expert Opin Ther Pat* **2002**, *12*, 709-724.
- 6) Dayam, R.; Neamati, N. Small-Molecule HIV-1 Integrase Inhibitors: the 2001-2002 Update. *Curr Pharm Des* **2003**, *9*, 1789-1802.
- 7) Pais, G. C. G.; Burke, T. R. Novel aryl diketo-containing inhibitors of HIV-1 integrase. *Drugs Future* **2002**, *27*, 1101-1111.

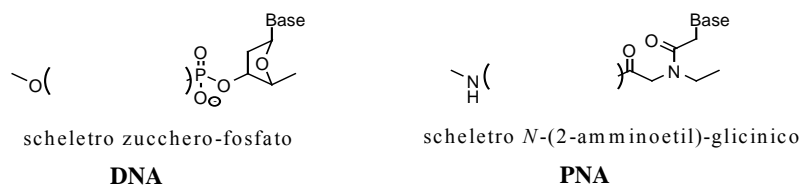
## NUOVE PROSPETTIVE NELLA SINTESI DEGLI ACIDI PEPTIDO NUCLEICI

Ugo Azzena, Giovanna Dettori, Maria Caterina Lubinu, Luisa Pisano

*Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica, Via Vienna 2, 07100-Sassari*

*[gdettori@uniss.it](mailto:gdettori@uniss.it)*

Gli acidi peptido nucleici, comunemente chiamati PNA (*Peptide Nucleic Acids*), sono mimetici del DNA, in cui la sequenza delle nucleobasi (le stesse del DNA), è inserita in uno scheletro poliammidico achirale (**Schema 1**).<sup>1</sup> La sostituzione delle unità fosfato-deossiribosio, presenti nel DNA, con unità ripetute della *N*-(2-amminoetil)glicina, in cui le nucleobasi sono legate allo scheletro attraverso un linker metilencarbonilico, permette di ottenere un mimetico del DNA dotato di rimarcabili proprietà.

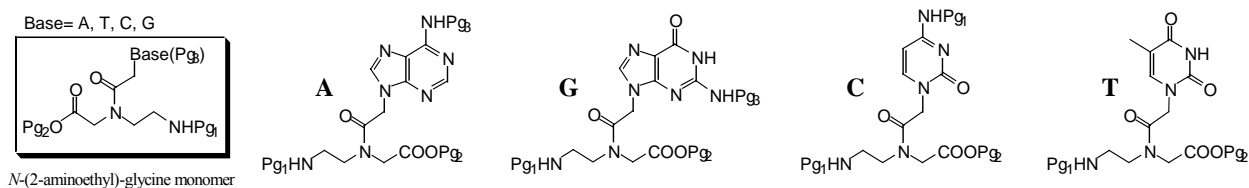


**Schema 1**

I PNA riconoscono in maniera specifica filamenti complementari di DNA e RNA formando composti dotati di elevata stabilità termica (duplex e triplex), sono chimicamente stabili e sono resistenti alla degradazione enzimatica. Vengono ampiamente utilizzati come agenti antisense ed antigene, per la modulazione di una specifica sequenza nell'espressione del gene, come sonde in grado di identificare particolari porzioni del DNA, o nel processo PCR (*Polymerase Chain Reaction*), per determinare la mutazione, anche di una singola base, in un gene; fungono inoltre da "stampo" per la sintesi di DNA da parte della DNA polimerasi e di alcune trascrittasi inverse.

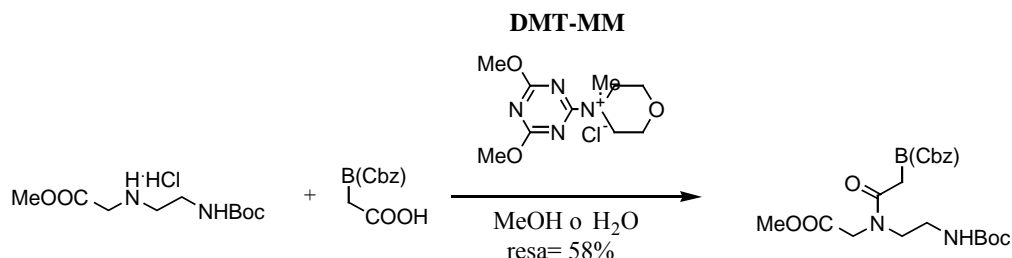
Data la notevole importanza dei PNA, il nostro gruppo di ricerca ha studiato la messa a punto di un processo di sintesi dei singoli monomeri PNA, efficiente e riproducibile, privo, per quanto possibile, di purificazioni cromatografiche degli intermedi, che consenta di ottenere i monomeri su larga scala.

Si è inoltre cercato di ottenere monomeri in cui fosse rispettata l'ortogonalità tra i vari gruppi protettori ( $\text{Pg}_1$ ,  $\text{Pg}_2$ ,  $\text{Pg}_3$ ) dello scheletro e delle nucleobasi (**Schema 2**). È stato eseguito, in particolare, uno studio sistematico dei gruppi protettori per le basi, ortogonali a quelli dello scheletro, di facile rimozione e che garantissero una migliore solubilità delle basi nell'ambiente di reazione, uno dei più importanti ostacoli nella sintesi dei monomeri.<sup>2,3</sup>



**Scheme 2**

I derivati *N*-acetilcarbossilici delle nucleobasi sono stati condensati con lo scheletro amminoetilglicinico protetto, facendo ricorso a reazioni di coupling mediate dalla DMTMM (**Scheme 3**). L'impiego di questo reattivo in tutte le reazioni di coupling da noi condotte, costituisce una delle originalità di questo lavoro.



**Scheme 3**

Abbiamo inoltre cominciato uno studio relativo alla possibilità di ottimizzare le rese e ridurre i tempi di reazione delle reazioni di protezione delle funzionalità amminiche delle nucleobasi, operando in condizioni di irraggiamento con microonde. Le caratteristiche del nostro metodo includono: ridotti tempi di reazione, alte rese, blande condizioni di reazione, semplice procedura sperimentale.

Attualmente stiamo conducendo uno studio relativo alla possibilità di ottimizzare anche gli altri passaggi di sintesi (alchilazione e coupling), sempre mediante irraggiamento con microonde.

1. Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Science* **1991**, *254*, 1497.
2. Thomson S. A.; Josey J. A.; Cadilla R; Gaul M. D.; Hassman C. F.; Luzzio M. J.; Pipe A. J.; Reed K. L.; Ricca D. J.; Wiethe R. W.; Noble S. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6179-6194.
3. Dueholm K. L.; Egholm M.; Behrens C.; Christensen L.; Hansen H. F.; Vulpius T.; Petersen K.H.; Berg R. H.; Nielsen P. E.; Buchardt O. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5767-5773.

## BIFENILI IDROSSILATI DI ORIGINE NATURALE: BUILDING BLOCK PER LA PREPARAZIONE DI MOLECOLE DI INTERESSE BIOLOGICO

Davide Fabbri, Maria Antonietta Dettori, Clara Finà, Giovanna Delogu

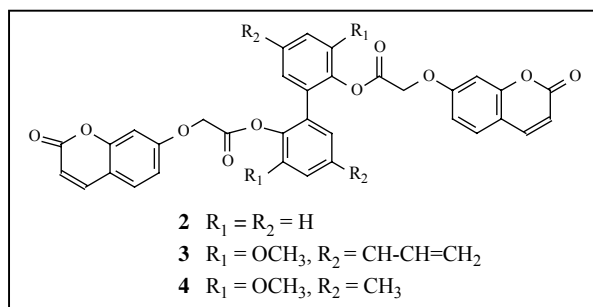
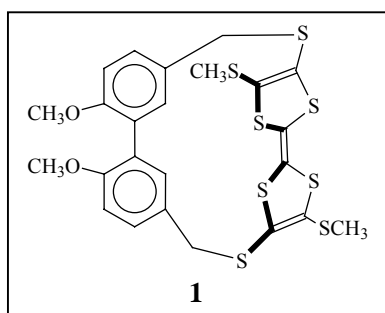
Istituto CNR di Chimica Biomolecolare, sez. Sassari – traversa La Crucca, 3 – 07040 Sassari

*giovanna.delogu@icb.cnr.it*

Una delle ragioni del crescente interesse nei confronti dei bifenili idrossilati di origine naturale sono le importanti proprietà farmacologiche e biologiche manifestate da questi composti, in genere strutturalmente semplici.<sup>1</sup> Le possibili variazioni geometriche determinate da trasformazioni chimiche della struttura bifenilica, rendono questa molecola un versatile prodotto di partenza per la preparazione di molecole bioattive.

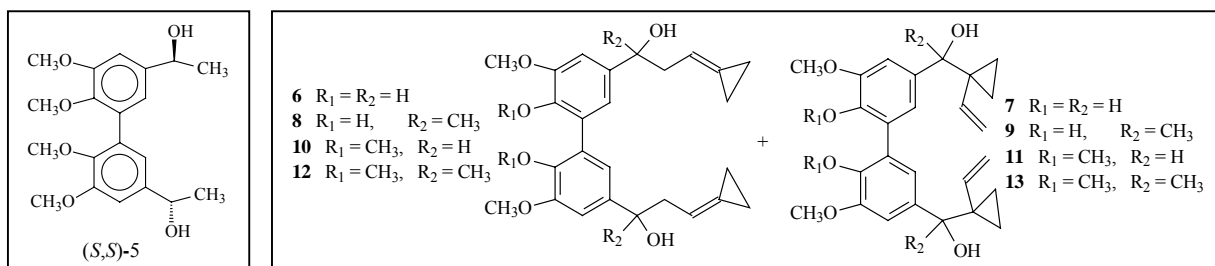
Nel corso degli anni, l'unità di ricerca ha sviluppato procedure di sintesi e di risoluzione semplici e poco costose per la preparazione di bifenili idrossilati chirali non racemi e bifenili idrossilati conformazionalmente flessibili opportunamente funzionalizzati per una loro applicazione in campo biologico e farmacologico. Principalmente, sono state adottate due strategie sintetiche. Una strategia sintetica ha interessato la reazione di coupling delle due unità aromatiche, spesso di origine naturale (es. vanillina, acetovanillone, eugenolo, carvacolo, creosolo) in presenza di blandi e poco costosi ossidanti. L'altra strategia sintetica ha utilizzato un bifenile a basso costo, p.es. 2,2'-diidrossibifenile o altri bifenoli commerciali che, dopo funzionalizzazione regioselettiva è stato trasformato nel derivato bifenilico di interesse biologico.

Seguendo queste due strategie, sono stati preparati, in collaborazione con gruppi di ricerca esperti nel settore dei materiali e dei biomateriali, bifenili idrossilati funzionalizzati con unità elettroattive reversibili e unità fotoreversibili. La progettazione ha interessato approcci sintetici che hanno permesso la diretta introduzione delle unità al fine di esaltare le proprietà elettro/ottico reversibili in funzione dei cambi conformazionali del bifenile.



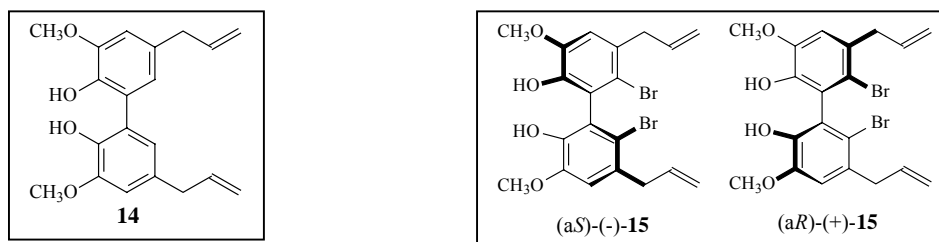
In collaborazione con due gruppi di ricerca del CNR,<sup>2</sup> è stato sintetizzato e caratterizzato strutturalmente il (*S, S*)-*O, O'*-dimetil-deidrodiapocinol **5**, composto modello

della lignina e finora studiato solo nella forma racema. Il (S, S)-deidrodiapocinol **5** è stato ottenuto in forma enantiopura mediante reazione di riduzione stereoselettiva del corrispondente dichetone in presenza di (*R*)-oxaazaborolidina e borano. L'analisi cristallografica del derivato diastereopuro del deidrodiapocinol ha confermato il noto corso stereochimico della reazione di riduzione con CBS e fornito utili informazioni sulla struttura.



L'unità bifenil-ciclopropano è presente in molecole che agiscono come inibitori della fosforodiesterasi, come fungicidi, come nuovi recettori antagonisti molecolari. 1-1-Etenilciclopropil sulfonati subiscono, in presenza di Pd(0) e dietilzinco,  $\gamma$  e  $\alpha$ -sostituzione da parte di gruppi carbonilici presenti in bifenili di origine naturale. La reazione ha fornito 5,5'-di-(3-ciclopropilidene-1-idrossipropil)bifenili (**6**, **8**, **10**, **12**) e 5,5'-di[1-(1-etenilciclopropil)-1-idrossimetil]bifenili (**7**, **9**, **11**, **13**) in differenti rapporti. La regioselettività dell'attacco  $\alpha$  e  $\gamma$  è influenzata da fattori sterici ed elettronici.<sup>3</sup>

Recentemente, è stato sintetizzato in forma enantiopura il derivato bifenile bromurato **15**, analogo, conformazionalmente stabile, del bifenile naturale deidrodieugenolo **14**. Il derivato (*aR*)-**15**, (*aS*)-**15**, **15**, il deidrodieugenolo **14** e l'eugenolo sono stati sottoposti a test farmacologico in vivo per testare la risposta da edema indotto da somministrazione di carragenina nei topi.<sup>4</sup>



La maggior parte dei bifenili idrossilati preparati sono sottoposti a test anti-HIV1 e a test contro l'epatite C da parte del gruppo del prof. La Colla.

- Whiting, D. A. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 583.
- Delogu, G.; Dettori, M. A.; Patti, A.; Pedotti, S.; Forni, A.; Casalone, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2467.
- Dettori, M. A.; Ollivier, J.; Piras, P.; Fabbri, D.; Delogu, G., Salaun, J. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *submitted*.
- Peana, A.; Chessa, G.; Delogu, G.; Fabbri, D. *Current Topics in Phytochemistry* (Research Trends), **2004**, *in stampa*.

## STUDIO NMR DI MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE NELL'OLIO DI OLIVA

Matilde Chessa<sup>a</sup>, Nicola Culeddu<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Porto Conte Ricerche, Loc. Tramariglio sp.55 Alghero-Capocaccia*

<sup>b</sup>*CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, Trav. La Crucca 3,  
reg. Baldinca, 07040 Sassari*

Le qualità sensoriali e nutrizionali dell'olio di oliva extra- vergine possono essere correlate alla presenza di componenti naturali minoritari (volatili e non volatili ) che hanno origine dalle drupe e sono presenti negli oli vergini di oliva dopo l'estrazione meccanica . Aldeidi, steroli, alcoli, fenoli , terpeni costituiscono la frazione non saponificabile dell'olio di oliva che pur essendo una parte molto piccola è di alto valore biologico e sono ormai ampiamente riconosciuti gli effetti benefici su molte funzioni del corpo umano. Ad esempio i tocoferoli e i polifenoli che per la loro natura antiossidante determinano in maniera decisiva la stabilità dell'olio,ossia la sua conservazione e la sua resistenza ai fenomeni degenerativi, agiscono anche sul nostro organismo opponendosi all'ossidazione responsabile dei processi di invecchiamento di tutti i tessuti. Il crescente interesse a livello chimico e biochimico verso i composti biofenolici minori polari degli oli di oliva ci ha indotto alla applicazione di moderne tecniche NMR come la DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy )(1).L'utilizzo di specifiche sequenze NMR con gradienti consente di determinare il coefficiente di diffusione delle molecole in soluzione. Recentemente queste sequenze sono state applicate allo scopo di separare le componenti di miscele che si differenziano per la diversa velocità di diffusione. Questo permette di studiare miscele di polifenoli estratte da oli extra vergini provenienti da cultivar sarde al fine di caratterizzarne il contenuto fenolico. Inoltre l'applicazione di tecniche statistiche multivariate(2) eseguite sui segnali di uno spettro NMR riguardo alle intensità delle componenti minori dell'olio di oliva permette l'aggregazione gerarchica e l'individuazione delle varietà (cultivar) ed è strettamente legata all'origine geografica.

1)C.S.Johson Jr. Diffusion ordered nuclear magnetic resonance spectroscopy: Principles and Applications *Progr. NMR Spectrosc.* **1999**, 34, 203-256.

2)R. Sacchi, M. Patumi, G. Fontanazza, P. Barone, P.Fiordiponti, L.Mannina, E.Rossi, A.L.Segre,A high field H NMR study of the minor component in virgin olive oils. *JAOCS*, **1996**, 73,747-758.

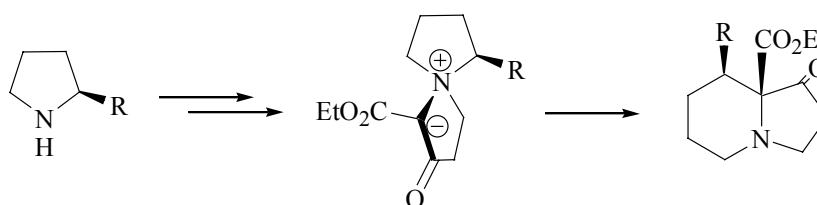
## SINTESI DI ALCALOIDI CHIRALI TRAMITE PROCESSI A CASCATA

Antonio Saba <sup>a</sup>, Daniele Muroni <sup>b</sup>

Dipartimento di Chimica, Facoltà di Scienze. Via Vienna 2, I-07100 Sassari

e-mail: a) saba@ssmain.uniss.it; b) dmuroni@uniss.it

Nell'ambito del programma di ricerca relativo alla sintesi asimmetrica effettuata per attivazione C-H intramolecolare "via" metallocarbenoidi ottenuti da diazocarbonili, sono stati preparati indolizidinoni enantiomericamente puri, analoghi non naturali della (+)-swansonina.



A tal fine è stato da noi recentemente utilizzato un protocollo basato sulla sequenza tandem: *metallo-carbenoide /ilide d'ammonio spirociclica/shift[1,2] di Stevens con ampliamento d'anello*. Questo processo a cascata è quanto di più conciso: esso consiste esclusivamente nella reazione di decomposizione catalitica di derivati diazocarbonilici enantiopuri, calibrati per l'anellazione intramolecolare prefissata. Il fatto più rilevante, sotto il profilo della sintesi asimmetrica, è che, nonostante lo stadio iniziale del suddetto processo a cascata sia di tipo carbenoidico, si è ottenuto un altissimo o totale trasferimento di chiralità.<sup>1</sup> Nella presente comunicazione questa metodica è stata adottata per l'ottenimento del sistema [6,5]-biciclico alcaloidico di composti analoghi non naturali della (+)-swansonina, uno dei più efficaci inibitori degli enzimi glicosidasici, ma i cui alti costi di produzione ne hanno sinora impedito i "clinical trials" sia come anticancro che come immunoregolatore.<sup>2</sup> Sono stati così ottenuti gli indolizidinoni dello schema con alta enantioselettività (95-100%) e rese convenienti. Sono stati utilizzati catalizzatori a base di di Rh(II) e Cu(II). I diazocomposti di partenza sono stati sintetizzati dal "pool" chirale (L-prolina) con percorsi di reazione immuni da racemizzazione. La decomposizione in condizioni più blande ha condotto all'isolamento, con ottime rese, delle ilidi d'ammonio [5,5]-spirocicliche intermedie diastereo- ed enantiomericamente pure. Esse,

per breve riscaldamento in assenza di catalizzatori, hanno fornito quantitativamente i rispettivi alcaloidi come singoli enantiomeri e diastereoisomeri. Da rilevare che l'isolamento delle suddette ilidi ha consentito di dimostrare inequivocabilmente la stereochimica del complessivo processo a cascata, caratterizzato da un completo trasferimento di chiralità al nuovo stereocentro quaternario formatosi.

### *Bibliografia*

1. A. Saba, "Stereospecific [1,2]-rearrangement of a spirocyclic ammonium ylide with ring expansion sequence" *Tetrahedron Letters* **44**, 2895 (2003).
2. Motohiro, H.; Kunio, N.; Hiroshi, T.; Junji, H.; Masanobu K.; Hatsuo, A.; Hiroshi, I. Patent EP 104826; *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 28283x. White, S. L.; Schweitzer, K.; Humpries, M. J.; Olden, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 150, 615. Yagita, M.; Saksela, E. *Scand. J. Immunol.* **1990**, 31,275. Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, 38, 936. Stegelmeier, B. L.; Snider, P.; W.; James, L.; F.; Panter, K. E.; Molyneux, R. J.; Gardner, D. R.; Ralphs, M. H.; Pfister, J. A. *Toxic Plants Other Nat. Toxicants* 1998, 285. Dennis, J. W.; Shah, R. N.; Ziser, L. Patent WO 9,846,602; *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 306525j.



## ANALISI FITOCHIMICA DI PIANTE ENDEMICHE SARDE

Anna Maria Serrilli<sup>a</sup>, Mauro Ballero<sup>c</sup>, Armandodoriano Bianco<sup>a</sup>, Francesco Piccioni<sup>a</sup>, Alessia Ramunno<sup>a</sup>, Mauro Serafini<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dipartimento di Chimica. <sup>b</sup> Dipartimento di Biologia Vegetale Università di Roma "La Sapienza",

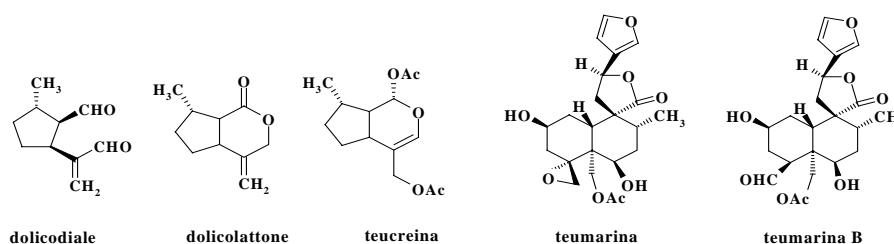
Piazzale A. Moro, 5. 00185. Roma.

<sup>c</sup> Dipartimento di Scienze Botaniche, Università di Cagliari

In questi ultimi anni il nostro gruppo ha intrapreso un programma di ricerca dedicato all'analisi fitochimica degli endemismi vegetali presenti in Sardegna. In questo lavoro vengono presentate gli ultimi risultati ottenuti su diverse specie endemiche, presenti in particolari aree di quest'isola.

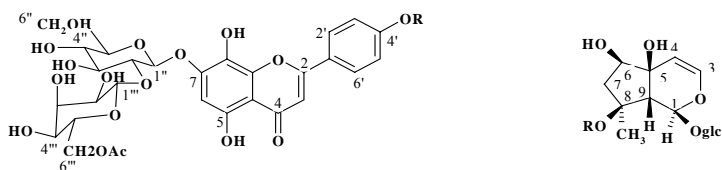
I procedimenti sperimentali utilizzati sono stati adattati a ciascuna specie analizzata. Generalmente effettuiamo un'estrazione totale con etanolo delle piante. A questa fase segue un trattamento per l'eliminazione della clorofilla e della frazione meno polare, che ci permette di separare anche la frazione più polare costituita dai glicosidi. Varie analisi cromatografiche su carta e su strato sottile ci permettono di individuare la presenza di composti appartenenti a determinate famiglie di sostanze naturali. Sulla base di questi risultati si effettuano procedure cromatografiche ad hoc, utilizzando generalmente il carbone e il gel di silice. I composti puri così ottenuti vengono poi identificati e caratterizzati mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare del protone e del carbonio.

Dal *Teucrium marum* L., raccolto nel Maggio 2002 sul Supramonte di Oliena (Nuoro), precisamente nella 'valle di Lanaittu', sono stati isolati tre iridoidi non glucosidici, **dolicodiale dolicolattone teuceina**<sup>1</sup>, già descritti in letteratura come componenti dell'olio essenziale del *T. marum*, e due diterpeni a scheletro clerodanico. Uno di essi è risultato essere la **teumarina**<sup>2</sup> l'altro un neoclerodano mai isolato finora che noi abbiamo denominato **teumarina B**<sup>3</sup>.



Nella *Stachys corsica* Pers., raccolta nel Maggio 2003 sul 'Monte Novo San Giovanni', nella zona di Orgosolo (Nuoro), abbiamo isolato due iridoidi glucosidici, **harpagide** e **acetilarpagide**, e due flavonoidi glicosidici, **isoscutellareina 7-O-(6'''-O-acetil)-β-D-allopiranosil(1'''→2'')**-β-D-glucopiranoside e **isoscutellareina 4'-metil etere 7-O-(6'''-O-acetil)-β-D-allopiranosil(1'''→2'')**-β-D-glucopiranoside. Da indagini effettuate in

letteratura questi composti risultavano essere stati isolati in altre specie appartenenti al genere *Stachys*<sup>4,5</sup> ma non in questa specie in particolare<sup>6</sup>.



R=OH, Isoscutellarein  
 7-O-(6''-O-acetil)- $\beta$ -D-allopiranosil(1''2'')- $\beta$ -D-glucopiranoside.  
 R=OCH<sub>3</sub>, Isoscutellarein  
 4'-metiletere-7-O-(6''-O-acetil)- $\beta$ -D-allopiranosil(1''2'')- $\beta$ -D-glucopiranoside.

R=H, harpagide.  
 R=Ac, acetylharpagide

La *Scrophularia trifoliata* L. da noi studiata è stata raccolta sul 'Monte Novo San Giovanni' sempre nel Maggio 2003 e dalle indagini da noi effettuate sono risultati essere presenti due iridoidi glicosidici, il **catalpolo**<sup>7</sup> e l'**aucubina**<sup>8</sup> già isolati nel genere *Scrophularia*, ma non in questa specie endemica<sup>9</sup>.

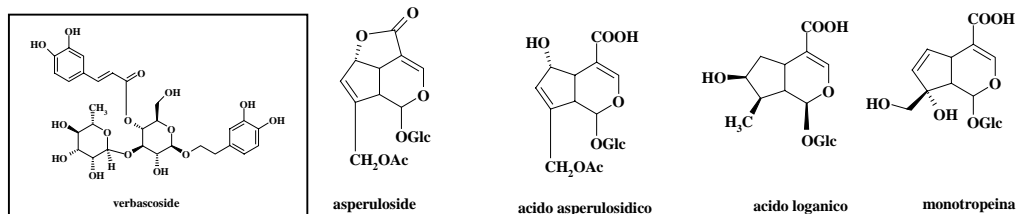


catalpolo

aucubina

Lo studio sul *Verbascum conocarpum* Moris, raccolto nello stesso luogo e nello stesso periodo delle piante precedenti, ci ha portato ad individuare la presenza in questa specie di **aucubina** e di un glucoside fenilpropanoide, il **verbascoside**<sup>10</sup>. Questa specie in particolare non era stata finora mai analizzata.<sup>7</sup>

Nel *Galium corsicum* Sprengel, raccolto sempre nel Maggio 2003 sul 'Monte Novo San Giovanni', abbiamo riscontrato la presenza di **asperuloside**, **acido asperulosidico**, **acido loganico** e **monotropeina**<sup>11</sup>. Composti già noti ma mai riscontrati in questa specie.



verbascoside

asperuloside

acido asperulosidico

acido loganico

monotropeina

**Ringraziamenti.** Questo lavoro è finanziato dal MIUR e dal CNR.

#### Bibliografia

1. O. Servettaz, L. Bini Maleci, A. Pinetti, *Plant Systematics and Evolution*, **1992**, 179, 129. 2. Savona, F. Piozzi, O. Servettaz, F. Fernandez-Gadea, B. Rodriguez, *Phytochemistry*, **1984**, 23 (3), 611. 3. Bianco A., Ramunno A., Serrilli A.M., Lo Castro M., Ballero M., *Natural Products Research*, **2003**, in stampa. 4. Lenherr, A., Mabry, T.J., **1987**, *Phytochemistry*, 26, 1185. 5. Muñoz, O., Peña, R.C., Montenegro, G., **2001**, *Z. Naturforsch.*, 56c, 902. 6. Serrilli, A.M., Ramunno, A., Ballero, M., Serafini, M., Piccioni, F., *Natural Products Researc*, **2004**, in stampa. 7. El-Naggar I.J., Beal J.L., **1980**, *J. Nat. Prod.*, 43, 649. 8. Boros C.A., Stermitz F.R., **1990** *J.Nat. Prod.*, 53, 1055. 9. Ramunno, A., Serrilli, A.M., Ballero, M., Serafini, M., Piccioni, F., *Natural Products Researc*, **2004**, in stampa. 10. Scarpati M.L., Delle Monache F., **1963** *Annali di Chimica*, 53, 356. 11. Bianco, A., Guiso, M., Iavarone, C., Passacantilli, P., Trogolo, C., **1978**, *Gazzetta Chimica Italiana*, 108, 13.

**REAZIONE DELL'ANIONE DEL BENZOTIOFENE  
1,1-DIOSSIDO CON ALDEIDI AROMATICHE**

Maria G. Cabiddu, Salvatore Cabiddu, Enzo Cadoni, Stefania De Montis,

Claudia Fattuoni, Stefana Melis, Michele Usai

Dipartimento di Scienze Chimiche

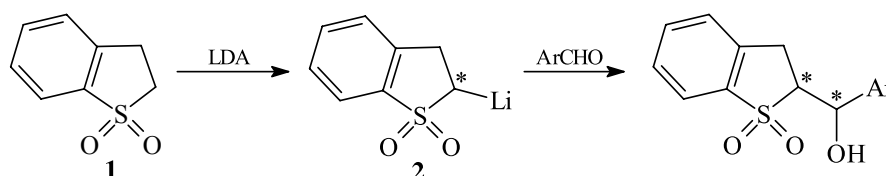
Cittadella Universitaria di Monserrato, S.S. 554, Bivio per Sestu

I-09042 Monserrato (Cagliari)

Il sistema benzotiofenico è presente in molte molecole aventi attività biologica (pesticidi, antibiotici, analgesici ecc.). In questa comunicazione vengono riportati i risultati preliminari sulla funzionalizzazione dell'anello tiofenico per reazione del suo anione con aldeidi aromatiche.

In lavori precedenti,<sup>1,2</sup> era stato visto che l'1,3-benzossatiolo-3-ossido poteva essere facilmente funzionalizzato attraverso reazioni promosse da metalli e si era visto che, contrariamente a quanto riportato in letteratura per i solfossidi a catena aperta (dove la stereochimica era governata dall'intermedio ciclico costituito da un ponte litio-ossigeno) in questo caso il prodotto principale della reazione derivava da un attacco diretto dell'atomo di carbonio carbonilico con il carbanione. Ricollegandoci a questi studi, nel corso di questo lavoro abbiamo avviato un'indagine sull'analogo ciclo pentaatomico non ossigenato iniziando dal derivato solfonico per poi passare al corrispondente solfossido.

La reazione del benzotiofene-1,1-diossido (**1**) con litiodiisopropilammide (LDA) in THF fornisce un carbanione (**2**) che è stato fatto reagire con benzaldeide e con aldeidi aromatiche 4-sostituite nonché con aldeidi eterocicliche. I risultati hanno mostrato che si formano degli alcoli diastereoisomeri, che nel caso della benzaldeide e della 2-furaldeide sono, rispettivamente, nel rapporto di 3:1 e di 6:1. Questo rapporto è minore con le altre aldeidi.



Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-tienil, 2-furil

Si ringrazia il Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Roma per i finanziamenti relativi al Progetto Nazionale "Stereoselezione in Sintesi Organica. Metodologie e Applicazioni", e al FIRB sulla "Progettazione, Preparazione e Valutazione Biologica e Farmacologica di Nuove Molecole Organiche Quali Potenziali Farmaci Innovativi").

-----

1. Cabiddu, S.; Cadoni, E.; Melis, S.; Gelli, G.; Cabiddu, M.G.; Fattuoni, C.; De Montis, S.; Ianelli, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10365-10375.
2. Cabiddu, S.; Cadoni, E.; Ianni, A.; Gelli, G.; Melis, S.; Bernard, A.M.; Cabiddu, M.G.; De Montis, S.; Fattuoni, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3393-3401.

## PROPRIETA' ANTIOSSIDANTI DEI FENOLI

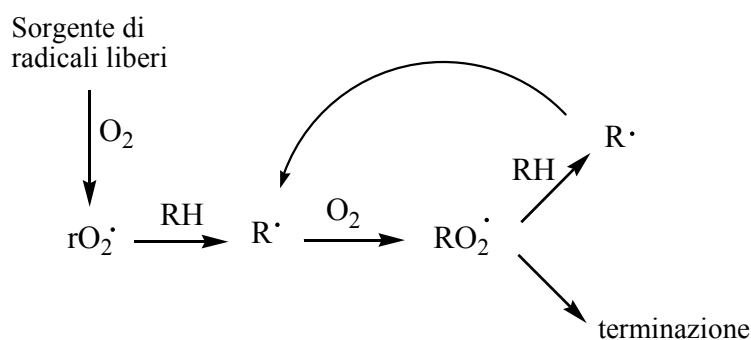
Mario Foti

Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR Sez. di Catania (Valverde),

Via del Santuario 110,

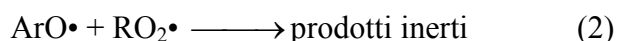
95028 Valverde (CT)

I composti organici sono soggetti ad autossidazione (perossidazione) a causa del contatto con l'ossigeno molecolare.<sup>1</sup> La reazione procede in molti casi attraverso un meccanismo radicalico a catena che per gli idrocarburi (RH) è noto in dettaglio e può essere rappresentato come segue:<sup>1</sup>



Questo processo è molto importante ad esempio nei fenomeni degradativi spontanei degli inquinanti rilasciati nell'ambiente. Può risultare tuttavia molto dannoso quando coinvolge le macromolecole dei sistemi biologici (DNA, proteine, lipidi) perché le conseguenti alterazioni strutturali causano "invecchiamento" e varie patologie. Le reazioni di autossidazione sono inoltre responsabili del degrado organolettico e nutrizionale dei cibi conservati.

La ricerca ha individuato molte sostanze capaci di rallentare questi processi di ossidazione (antiossidanti), e certamente i fenoli (ArOH) sono tra i composti più usati e attivi. Il loro meccanismo di azione è riconducibile (in molti casi) ad uno schema cinetico molto semplice:<sup>1</sup>



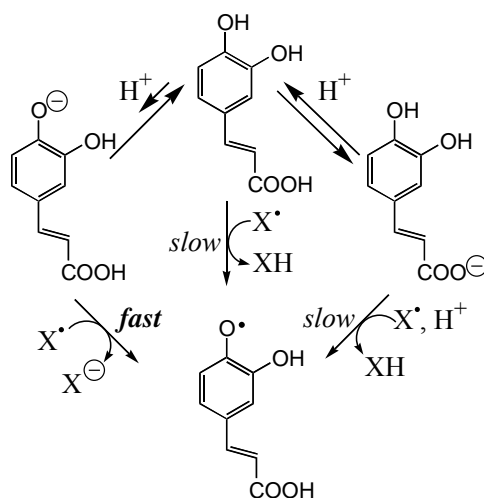
L'efficienza dell'antiossidante è quantificata dalla costante di velocità  $k_1$  e, in condizioni di flusso costante ( $R_i$ ) di radicali iniziatori  $rO_2\cdot$ , l'inibizione permane per un tempo pari a  $2R_i^{-1}[ArOH]_0$ .

Lo studio degli antiossidanti richiede dunque la determinazione delle proprietà cinetiche della reazione 1. E' pratica comune "dedurre" le proprietà antiossidanti dei fenoli attraverso l'uso del radicale stabile DPPH•,



ammettendo implicitamente che  $k_1 \propto k_3$ . Questa pratica è priva di consistenza scientifica in quanto il meccanismo di reazione dei fenoli con il DPPH•, specialmente nei solventi protici, è molto diverso da quello con ROO•. Ad esempio, l'acido sinapico risulta in metanolo e etanolo un ottimo "quencher" di DPPH•,  $k_3 \sim 2 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , ma la sua attività antiossidante è molto modesta.<sup>2</sup>

I solventi hanno un effetto marcato sulle reazioni 1 – 4.<sup>2</sup> Si osserva generalmente che aumentando la polarità le costanti di velocità delle reazioni 1 e 3 diminuiscono.<sup>2</sup> I solventi protici (metanolo e etanolo) invece aumentano la velocità della reazione 3 poiché favoriscono la dissociazione del fenolo e la reazione con il DPPH• avviene in seguito a trasferimento elettronico.<sup>2</sup> L'acido sinapico e il caffeico reagiscono con il DPPH• attraverso questo meccanismo (vedi figura) mentre reagiscono attraverso trasferimento di un atomo di H con i radicali ROO•.<sup>2</sup>



<sup>1</sup> M. Foti *Res. Adv. In Agric. Food Chem.* **2002**, 3, 61 – 79.

<sup>1</sup> M. Foti; C. Daquino; C. Geraci *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2309 – 2314.

## SINTESI TOTALE DI AMMINOACIDI A BASE CICLITOLICA: UN APPROCCIO ORIENTATO ALLA DIVERSITA'

*Luciana Auzzas, Paola Burreddu, Vincenzo Zambrano, Anna Maria Roggio, Luigi Pinna,*

*Gloria Rassu*

*Istituto di Chimica Biomolecolare del CNR – Sezione di Sassari –*

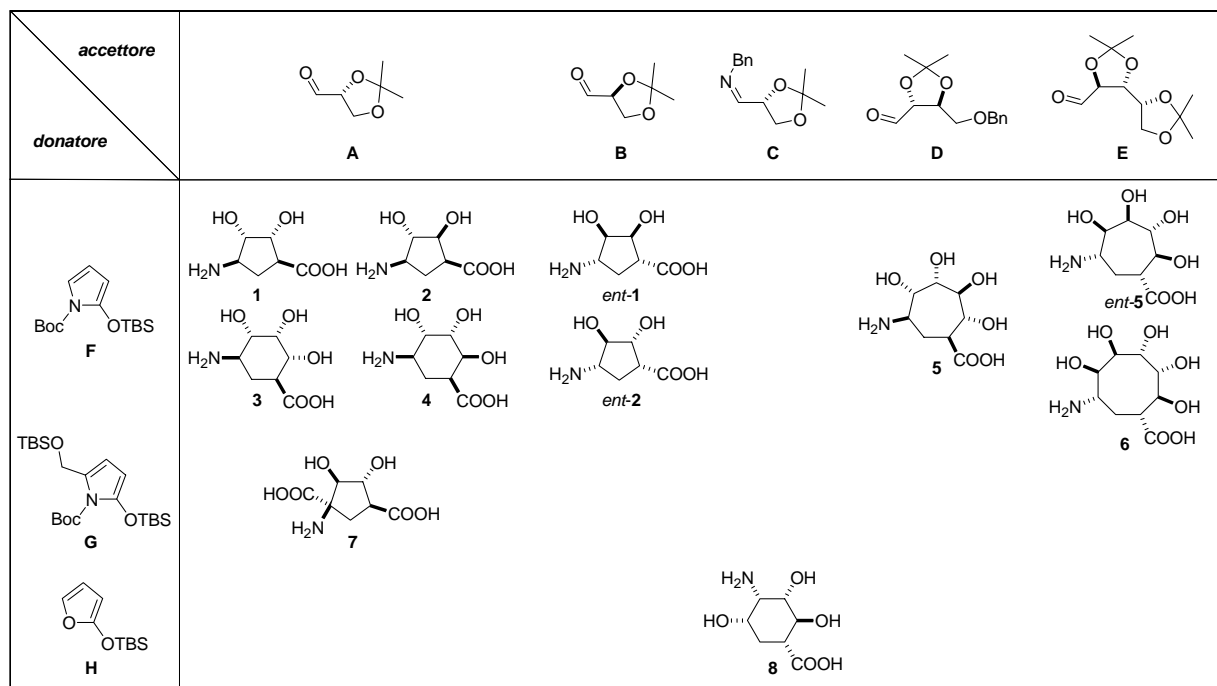
*Traversa La Crucca, 3 – Regione Balduca – Li Punti; I-07040, Sassari.*

*Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica,*

*Via Vienna, 2 – I-07040 Sassari.*

Amminoacidi carbociclici con funzionalità multiple installate sulle varie posizioni anulari, come le strutture polioliche **1-8** di questo studio, rappresentano un insieme molecolare omogeneo e, allo stesso tempo, variato, in cui ciascuna entità può essere vista sotto diverse angolazioni.<sup>1</sup>

Quasi tutte le strutture sono riconducibili a sistemi GABA-simili a ridotta flessibilità conformazionale, ma alcune tipologie possono essere riguardate come dipeptidi diidrossietilenici irrigiditi (e.g. **1**, **2**, **7**, *ent-1*, *ent-2*), oppure come isosteri idrossietilene dipeptidici (e.g. **8**), oppure ancora come surrogati rigidi dell'acido L-glutammico (e.g. **7**).



**Figura.** Le varie combinazioni tra accettori **A-E** e donatori **F-H** generano la diversità nei costrutti amminoacidici **1-8**.

Questi costrutti funzionali possono trovare utilità in quanto tali, ma, soprattutto, come motivi induttori di strutture secondarie per diversi peptidi o peptidomimetici, potendosi, queste piattaforme, sostituire a determinati spezzoni di peptidi nativi, oppure intercalare in o affiancare a sequenze peptidiche di riconosciuta valenza biologica.<sup>2</sup>

Nella nostra strategia generale per costruire i sistemi amminoacidici selezionati, dienossisilani eterociclici a base pirrolica o furanica del tipo **F-H** sono stati applicati come sintoni nucleofili universali a quattro atomi di carbonio, omologabili con accettori aldeidici o imminici ossidrilati ed enantiomericamente puri **A-E**. Dalle varie combinazioni tra precursori nucleofili ed accettori elettrofili si generano i costrutti amminoacidici **1-8** diversificati per forma, chiralità e sostituzione, evidenziati in Figura.

Le sequenze sintetiche sono adattabili in ragione del target di scelta, pur mantenendo, l'intero piano, una alta uniformità sintetica e metodologica. Manovre chiave sono, per tutti i costrutti, reazioni aldoliche o di Mannich viniliche, associate a cicloaldolizzazioni e/o ciclolattamizzazioni.

Per alcune tipologie strutturali, la percorribilità e la riproducibilità delle sequenze sintetiche sono state certificate con un rigoroso lavoro di re-sintesi e scalaggio.

### Riferimenti Bibliografici:

1. (a) Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *Variable Strategy toward Carbasugars and Relatives. 4. Viable Access to (4a-Carbapentofuranosyl)amines, (5a-Carbahexopyranosyl)amines, and Amino Acids Thereof*. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5338-5342. (b) Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Gaetani, E.; Curti, C.; Casiraghi, G. *Variable Strategy towards Carbasugars and Relatives. 5. Focus on Preparation of Chiral Nonracemic Medium-Sized Carbocycles*. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5881-5885. (c) Battistini, L.; Curti, C.; Zanardi, F.; Rasso, G.; Auzzas, L.; Casiraghi, G. *Enantioselective Total Synthesis of (1R,3S,4R,5R)-1-Amino-4,5-dihydroxy-cyclopentan-1,3-dicarboxylic Acid. A Full-Aldol Access to Carbaketose Derivatives*. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2611-2613. (d) Rasso, G.; Auzzas, L.; Zambrano, V.; Burreddu, P.; Pinna, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Variable Strategy toward Carbasugars and Relatives. 6. Diastereoselective Synthesis of 2-Deoxy-2-amino-5a-carba-β-L-mannopyranuronic Acid and 2-Deoxy-2-amino-5a-carba-β-L-mannopyranose*. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2611-2613.

2. a) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W.D. *Design and Synthesis of Conformationally Constrained Amino Acids as Versatile Scaffolds and Peptide Mimetics*. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12789-12854. b) Gruner, S.A.W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Carbohydrate-Based Mimetics in Drug Design: Sugar Amino Acids and Carbohydrate Scaffolds*. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491-514.



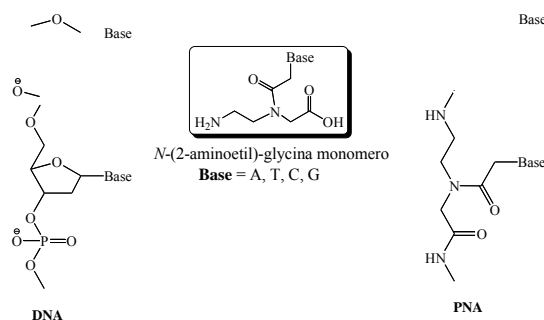
## SINTESI DI PNA: UNA STRATEGIA SEMPLICE ED EFFICIENTE

Mariolino Carta, Giampaolo Giacomelli, Andrea Porcheddu, Margherita Salaris

*Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica, via Vienna 2, 07100 Sassari*

*anpo@uniss.it*

I PNA (Peptide Nucleic Acids) sono molecole analoghe del DNA in cui uno scheletro di tipo peptidico sostituisce i blocchi zucchero-fosfato. L'unità ripetitiva è costituita da 2-amminoetilglicina, le basi eterocicliche sono legate mediante un gruppo metilencarbonilico all'azoto della glicina, fornendo un composto achirale e privo di carica, a differenza del DNA (**Schema 1**).<sup>1</sup>

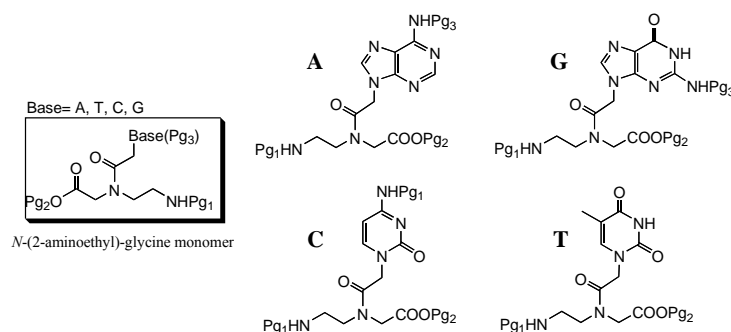


**Schema 1**

Queste differenze strutturali influenzano le proprietà degli oligomeri in questione. I PNA, chimicamente stabili e resistenti alla degradazione enzimatica, riconoscono in maniera specifica filamenti complementari di DNA e RNA formando composti di elevata stabilità termica.<sup>2</sup> Pertanto i PNA risultano utili dal punto di vista biologico per l'inibizione della traslazione, come agenti antisense ed antigene, per le interazioni con ribonucleoproteine e come inibitori di enzimi quali la telomerasi. Per utilizzare i PNA in applicazioni *in vivo*, si rende necessario sviluppare una strategia di sintesi in grado di prepararli facilmente ed in quantità sufficiente per un uso clinico.

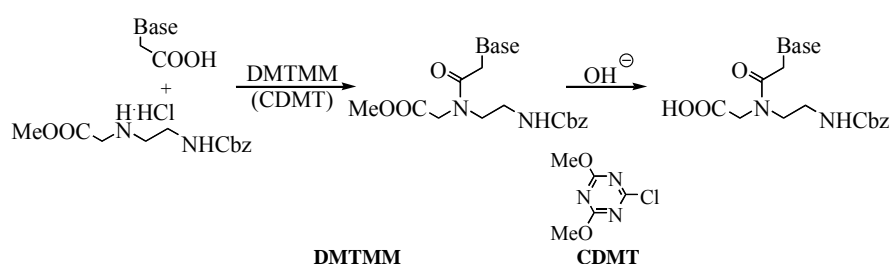
Nell'ambito del nostro gruppo di ricerca è stato sviluppato un processo di sintesi dei singoli monomeri PNA, utilizzando metodologie efficienti e riproducibili, che non comportano purificazioni cromatografiche degli intermedi e che permettono di ottenere i monomeri su larga scala. Si è cercato di ottenere monomeri in cui fosse rispettata l'ortogonalità tra i vari gruppi protettori ( $\text{Pg}_1$ ,  $\text{Pg}_2$ ,  $\text{Pg}_3$ ) sia dello scheletro che delle nucleobasi (**Schema 2**). E' stato eseguito, in particolare, uno studio sistematico dei gruppi

protettori per le basi, di facile rimozione e che permettessero una migliore solubilità delle basi nell'ambiente di reazione, uno dei principali ostacoli nella sintesi dei monomeri. La soluzione trovata ha consentito di condurre tutte le reazioni in THF anziché nei classici solventi, piridina e DMF, più difficili da manipolare.



### Scheme 2

Nella sintesi dello scheletro amminoetilglicinicico Cbz-protetto è stata posta particolare cura nell'ottimizzazione dei singoli passaggi, allo scopo di poter eseguire l'intera sequenza senza ricorrere a purificazioni cromatografiche degli intermedi. E' stato quindi possibile preparare con buone rese complessive gli *N*-acetilderivati della timina, citosina, adenina e guanina, che sono stati sottoposti a reazioni di coupling con lo scheletro amminoetilglicinicico. Come reattivi di coupling sono stati utilizzati sia il sale di *N*-metilmorfolinio della dimetossiclorotriazina (DMTMM) che la stessa dimetossiclorotriazina (CDMT) (**Scheme 3**), che si sono rivelati particolarmente adatti per le reazioni qui proposte.



### Scheme 3.

Attualmente è in fase di studio la sintesi di PNA-Chimere, in cui lo scheletro amminoetilglicinicico sia sostituito da un anello piperazinico recante un gruppo carbossilico in posizione 2.

1. Nielsen, P. E. Egholm, M "Peptides Nucleic Acids: Protocols and Applications" **1999**, Horizon Scientific Press. 2. Nielsen, P. E; Egholm, M; Berg, RH; Buchardt, O. "Sequence-Selective Recognition of DNA by Strand Displacement with a Thymine-Substituted Polyamide" *Science* **1991**; 254; 1497-1500.

## I 3,6-DIAZABICICLO[3.1.1]EPTANI: UNA NUOVA SERIE DI POTENTI AGONISTI PER I RECETTORI $\mu$ DEGLI OPPIOIDI

Giovanni Loriga,<sup>a</sup> Stefania Ruiu,<sup>b</sup> Gabriele Murineddu,<sup>a</sup>  
Giorgio Chelucci,<sup>c</sup> Giorgio Cignarella,<sup>d</sup> Gerard A. Pinna<sup>a</sup>

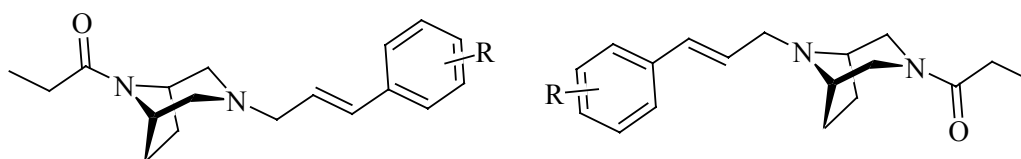
<sup>a</sup> Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, via F. Muroli 23/A, 07100 Sassari, Italy;

<sup>b</sup> Neuroscienze S.c.a.r.l., Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna, POLARIS, Loc. Piscinamanna, 09010 Pula, Cagliari, Italy;

<sup>c</sup> Dipartimento di Chimica, Università di Sassari via Vienna 2, 07100 Sassari, Italy;

<sup>d</sup> Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università di Milano, viale Abruzzi 42, 20131 Milano, Italy.

Le classiche terapie per il trattamento del dolore consistono soprattutto nell'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e di oppiacei.<sup>1</sup> Entrambe le famiglie mostrano seri effetti collaterali quali l'irritazione gastrica e la tossicità renale, nel caso dei FANS, o la depressione respiratoria, la tolleranza e la dipendenza, nel caso degli oppioidi. La scoperta dei composti isomeri 3-cinnamil-8-propionil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]ottano (**I**) e 8-cinnamil-3-propionil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]ottano (**II**) quali potenti analgesici ed agonisti dei recettori  $\mu$  degli oppioidi, ha portato alla sintesi di un ampio ventaglio di loro derivati,<sup>2</sup> con l'obiettivo di ottenere un potenziale potente analgesico dotato di ridotta tossicità. Recentemente, sono stati descritti analoghi con modificazioni a livello del diazabicycloalcano e del pendaglio arilpropenilico.<sup>3</sup>

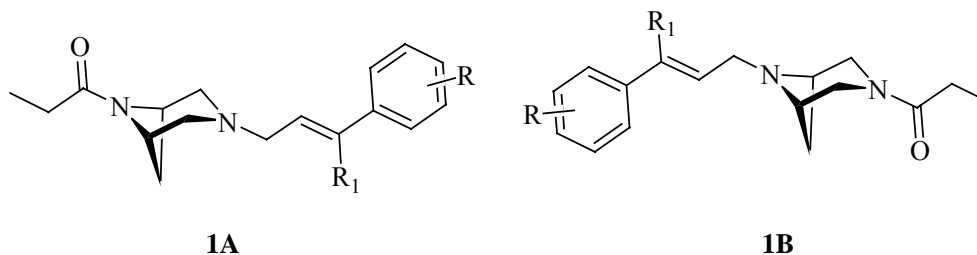


**I**, R = H, ED<sub>50</sub> (i.p.) = 0.4 mg/Kg  
LD<sub>50</sub> (i.p.) = 73 mg/Kg

**II**, R = H, ED<sub>50</sub> (i.p.) = 1.0 mg/Kg  
LD<sub>50</sub> (i.p.) = 100 mg/Kg

In questa comunicazione presentiamo la sintesi di una nuova serie di diazabicycloalcani,<sup>4</sup> i 3,6-diazabicyclo[3.1.1]eptani **1A** e **1B** (tabella) ed i preliminari dati biologici dei composti sintetizzati.

## tabella



1A, 1B	a	b	c	d	e	f	g	h	i
<b>R</b>	H	<i>o</i> -Cl	<i>m</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	H	<i>p</i> -Cl	<i>m,p</i> -diCl	H
<b>R<sub>1</sub></b>	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## Bibliografia

- Wilson and Gisvold's in *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11<sup>th</sup> Ed, J. H. Block, J.M. Beale Jr. Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2004**, pp 731-766.
- a) G. Cignarella, E. Ocelli, E. Testa, *Bicyclic Homologues of Piperazine. VII. Synthesis and Analgesic Activity of 3-arylalkenyl-8-propionyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanes*, *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 356-331.  
b) P. Fadda, D. Barlocco, S. Tronci, G. Cignarella, *Antinociceptive action of DBO 11 in mice: two 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives with selective  $\mu$  opioid receptor affinity*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 596-602.
- a) G. A. Pinna, G. Cignarella, G. Loriga, G. Murineddu, J. M. Mussinu, S. Ruiu, P. Fadda, W. Fratta, *N-3(9)-arylpropenyl-N-9(3)-propionyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonanes as  $\mu$  opioid Receptor Agonist. Effect on  $\mu$  Affinity of Arylalkenyl Chain Modification*, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1929-1937.  
b) G. A. Pinna, G. Cignarella, S. Ruiu, G. Loriga, G. Murineddu, S. Villa, G. E. Grella, G. Cossu, W. Fratta, *Synthesis of Novel Diazatricyclodecanes (DTDs). Effects of Structural Variation at the C3' Allyl End and the Phenyl Ring of the Cinnamyl Chain on  $\mu$ -Receptor Affinity and Opioid Antinociception*, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4015-4026.
- G. A. Pinna, G. Loriga, G. Cignarella, *Derivati del 3,6-diazabicyclo[3.1.1]eptano ad attività analgesica*. Brevetto n. MI2003A000954, **2003**, 13 Maggio.

**ALCHENI POLICICLICI A PONTE FENILSOLFONILSOSTITUITI: VERSATILI  
INTERMEDI NELLA SINTESI DI MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE**

Sergio Cossu,\* Mauro Marchetti,<sup>§</sup> Paola Peluso<sup>§</sup>

\* Dipartimento di Chimica, Università Ca' Foscari di Venezia,

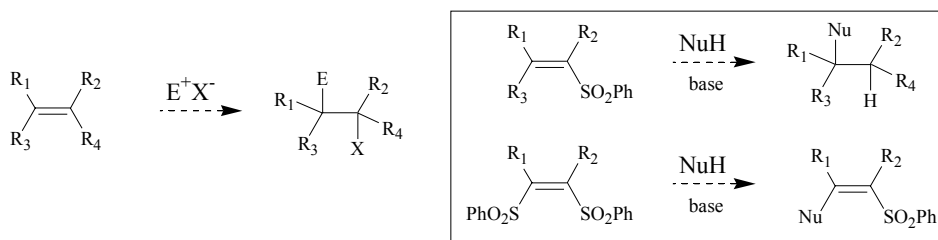
Dorsoduro, 2137 - 30123 Venezia

<sup>§</sup> Istituto di Chimica Biomolecolare ICB CNR - sezione di Sassari,

Traversa La Crucca, 3 - 07040 Li Punti - Sassari

e-mail: *p.peluso@icb.cnr.it*

La funzionalità arilsolfonilica  $\text{ArSO}_2^-$  rappresenta un elemento strutturale in grado di esibire un efficiente controllo sterico-elettronico su di una sequenza sintetica, al termine della quale essa può, eventualmente, essere rimossa. Sebbene questa strategia possa apparire non produttiva in un'ottica di *atom economy*, tuttavia, in molti casi, l'impiego di solfoni è determinante a garantire l'esito di sequenze sintetiche complesse.<sup>1</sup> In particolare la funzionalizzazione solfonilica di legami alchenilici consente di invertire le caratteristiche elettroniche dell'insaturazione che, normalmente elettronica e accettrice di elettrofilo EX, viene predisposta, in seguito all'introduzione di una funzionalità elettronattrattrice come  $\text{PhSO}_2^-$ , ad una reattività di tipo nucleofilo.<sup>2</sup>



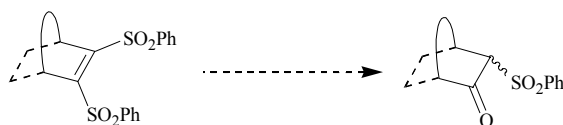
Nel campo della sintesi totale di molecole biologicamente attive, risultano di interesse, da un punto di vista sintetico-stereochimico, molecole policicliche a struttura pontata che, negli ultimi anni, sono state largamente studiate, sia come principi attivi che come intermedi sintetici.<sup>3</sup> La ricerca di base si è quindi orientata verso lo studio della reattività di tali substrati e dei meccanismi che la regolano. In questi ambiti, il nostro interesse si rivolge verso lo studio della reattività di alcheni policiclici a ponte fenilsolfonilsostituiti. E' stato osservato che partendo da alcheni policiclici bis(fenilsolfonil)sostituiti è possibile accedere a chetosolfoni e

<sup>1</sup> Torres, E.; Chen, Y.; Kim, I. C.; Fuchs, P. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3124.

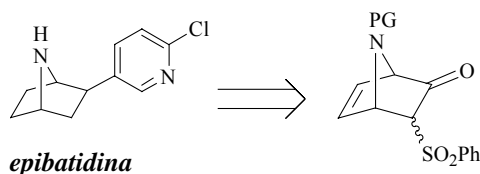
<sup>2</sup> a) Cossu, S.; De Lucchi, O.; Fabris, F.; Ballini, R.; Bosica, G. *Synthesis* **1996**, *12*, 1481; b) Enders, D.; Müller, S. F.; Raabe, G.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 879.

<sup>3</sup> a) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1; b) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 884.

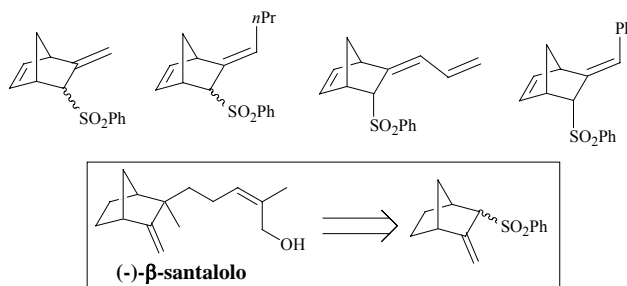
chetoni policiclici,<sup>4</sup> anche otticamente attivi, di interesse in quanto ulteriormente trasformabili, attraverso reazioni di lattonizzazione, metatesi o ossidazione, in intermedi sintetici ossigenati di tipo ciclopentanico.



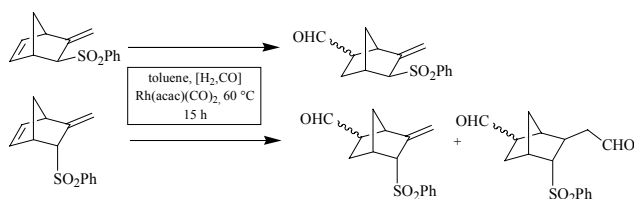
Dal punto di vista applicativo la metodologia ha permesso di studiare una sintesi formale dell'*epibatidina*, molecola con peculiari proprietà antinociceptive e di potenziale interesse nella cura di patologie neurodegenerative come i morbi di Alzheimer e Parkinson.



Su derivati alchenilici bis(fenilsolfonil)sostituiti sono stati altresì introdotti nucleofili al carbonio (RLi, RMgX) e, attraverso una sequenza sintetica di alchilazione-deprotonazione selettiva  $\gamma$ -solfonilica, è stato realizzato un processo olefinazione esociclica. La metodologia permette di accedere ad un intermedio sintetico del *santalolo*, principio attivo costituente dell'olio di sandalo.



Recentemente è stato avviato uno studio sulla fattibilità di reazioni di idroformilazione realizzate in presenza di catalizzatori di Rh non modificati, a partire da alcuni polieni policiclici fenilsolfonil sostituiti preparati come sopra descritto. I risultati preliminari ottenuti hanno indicato che il gruppo fenilsolfonilico può esercitare un forte controllo sulla selettività del processo, in quanto in grado, in funzione delle peculiari caratteristiche steriche, di inibire la reattività della funzionalità alchenilica che occupa la medesima regione di spazio, esercitando un effetto protettivo a distanza.



<sup>4</sup> Cossu, S.; Peluso, P. *J. Org. Chem.* **2004**, inviato per la pubblicazione.

**APICIDINE, NUOVI PEPTIDI CICLICI INIBITORI DELL' ISTONE DEACETILASI (HDAC). SINTESI DEI RESIDUI DERIVATI DALL' ACIDO 2-AMINO 8-OXODECANOICO (AODA)**

Luigi Gomez-Paloma,<sup>1</sup> Mauro Marchetti,<sup>2</sup> Manuela Rodriquez<sup>3</sup> e Maurizio Taddei<sup>3</sup>

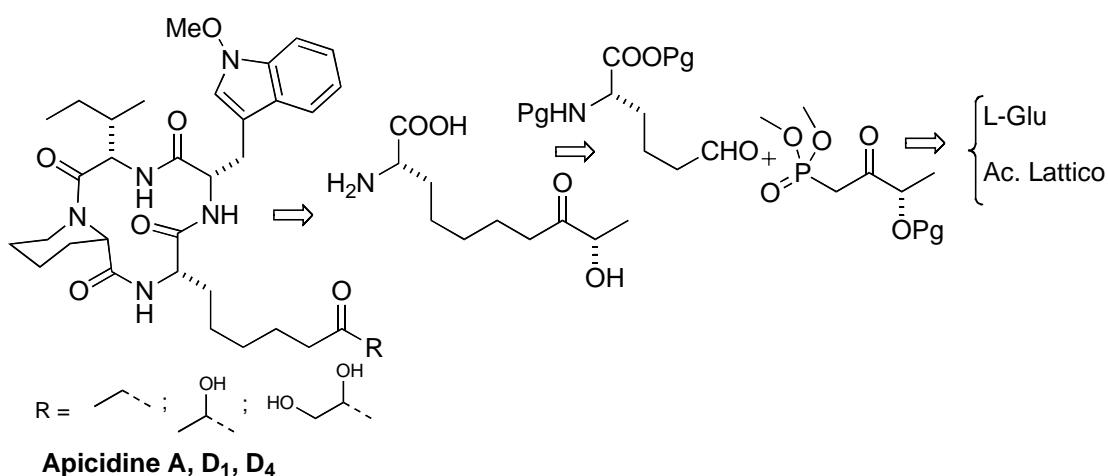
<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Salerno,  
Via Ponte don Melillo, 84084 Fisciano (Salerno).

<sup>2</sup>CNR, Istituto di Chimica Biomolecolare, Sez. di Sassari,  
trav. La Crucca, 3, reg. Baldinca, 07040 Li Punti, Sassari.

<sup>3</sup>Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena,  
Via A. Moro, 53100 Siena.

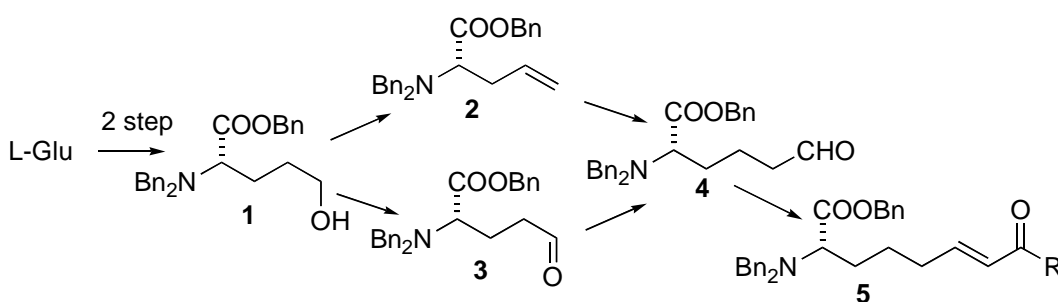
L'acetilazione reversibile degli istoni svolge un ruolo fondamentale nei processi regolatori delle cellule eucariote ed in molti altri tipi di processi cellulari. Questo fenomeno è controllato da due famiglie di enzimi noti come istone acetiltransferasi (HAT) e istone deacetilasi (HDAC).<sup>1</sup> La disponibilità di nuove molecole in grado di interagire con HDAC permette di ottenere una più profonda conoscenza dei meccanismi di regolazione molecolare della trascrizione e può aprire la strada alla scoperta di molecole con meccanismi di azione innovativi. Tra questi, degno di nota è l'uso di inibitori di HDAC per la riattivazione del DNA fetale. Tali agenti potrebbero essere usati per il trattamento di malattie genetiche causate da mutazioni dei geni normalmente espressi durante lo stadio di sviluppo dell'adulto come, ad esempio, la  $\beta$ -talassemia.<sup>2</sup>

Le Apicidine, una famiglia di tetrapeptidi ciclici di origine fungina, hanno mostrato una elevatissima attività come inibitori reversibili di HDAC.<sup>3</sup> La loro struttura è caratterizzata da 3 amminoacidi relativamente comuni (Pip, Ile e MeO-Trp) mentre la diversità molecolare è dovuta ad una serie di acidi 2-ammino-8-oxodecanoici.



Con l'obiettivo di sintetizzare le Apicidine e preparare analoghi semplificati che mantengano l'attività di inibitori di HDAC, abbiamo progettato una sintesi generale e multivariabile di derivati dell'acido 2-ammino-8-oxodecanoico.

Partendo dall'acido glutammico è stata effettuata una benzilazione di tutti i gruppi funzionali. Sfruttando poi la diversa reattività degli esteri carbossilici è stata condotta una riduzione selettiva del carbossile in  $\gamma$  per dare l'omoserina protetta (**1**). Da questa si può ottenere per eliminazione l'allilglicina (**2**) che viene idroformilata in maniera regioselettiva per dare l'aldeide **4**. Alternativamente l'alcol **1** può essere ossidato ad aldeide (**3**) che per omologazione con l'ilide del cloruro di metossimetilfosfonio porta sempre all'aldeide **4**.



La reazione di Horner-Emmons condotta su questa aldeide con un metilfosfonato derivato da un estere di un acido carbossilico a 3 atomi di carbonio (come ad esempio l'acido lattico adeguatamente protetto) porta al chetone insaturo **5**. La riorganizzazione dei gruppi protettori al termine del processo permette di preparare una famiglia di Aoda variamente funzionalizzati e pronti per essere inseriti in un sistema oligopeptidico per la preparazione dei prodotti desiderati.

1. Grozingen, C.M.; Schreiber, S.L. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 3.
2. Swank, R.A.; Stamatoyannopoulos, *Curr. Op. Genetics and Dev.* **1998**, *8*, 366.
3. Singh, S.B. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 815.



**APPLICAZIONI DELLA FENILBINAFTOFOSFEPINA NELLA CATALISI  
ASIMMETRICA**

Rossana Taras<sup>a</sup>, Elisabetta Alberico<sup>b</sup>, Ilenia Nieddu<sup>a</sup>, Serafino Gladiali<sup>a\*</sup>

a) *Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Sassari,*

*Via Vienna 2, 07100 Sassari, Fax: (+)-39-079-229559; e-mail: [gladiali@uniss.it](mailto:gladiali@uniss.it).*

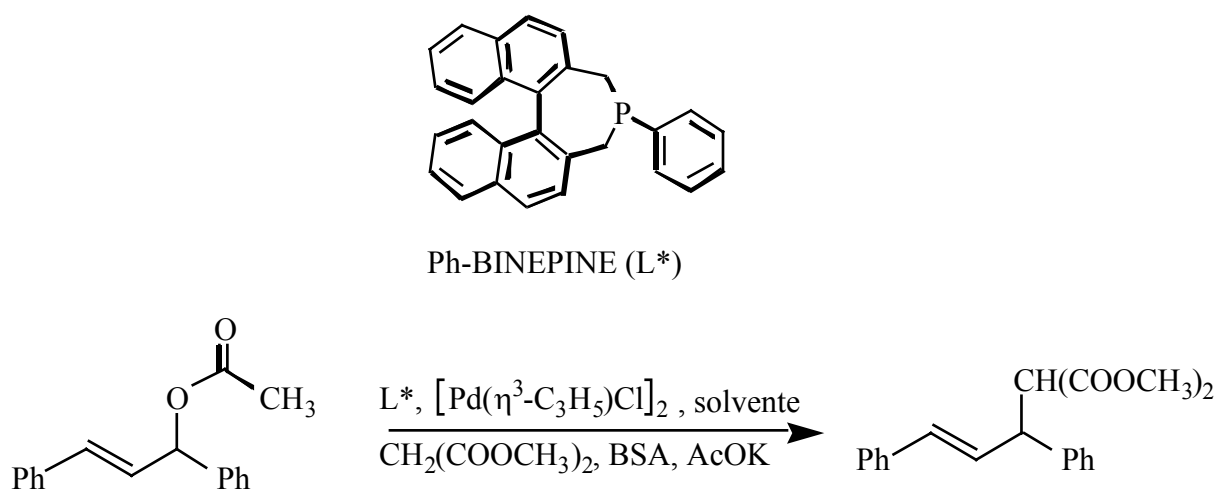
b) *CNR - Istituto di Chimica Biomolecolare, sezione di Sassari, Regione Balдина,*

*Trav. La Crucca 3, 07040 Sassari.*

Nel corso di recenti studi si è dimostrato che la fenilbinaftofosfepina (Ph-BINEPINE; Schema 1), un legante monodentato a chiralità assiale, è l'induttore chirale di gran lunga migliore in un gruppo di due-tre dozzine di altri leganti chirali fosforati mono- e bidentati in alcune reazioni enantioselettive catalizzate da complessi di Pd(II),<sup>1</sup> Pt(II)<sup>2</sup> e Rh(I).<sup>1</sup> Queste reazioni comprendono l'allilazione a inversione di polarità della benzaldeide catalizzata da Pd(II),<sup>3</sup> l'idrogenazione asimmetrica di derivati di acidi  $\alpha,\beta$ -insaturi catalizzata da Rh(I)<sup>1</sup> e l'alcossicicclizzazione degli enini catalizzata da Pt(II).<sup>2</sup>

Abbiamo ora esteso il campo di applicazione di questo legante all'alchilazione allilica del 1,3-difenil allil acetato catalizzata da Pd(II) (Schema 1).

Schema 1



I risultati ottenuti in questa reazione indicano che la velocità e l'enantioselettività di questa reazione sono enormemente influenzate dal solvente, mentre l'effetto della temperatura è meno determinante. In funzione del solvente, il tempo necessario per ottenere una

conversione completa può variare da 5 minuti a parecchie ore. I solventi ossigenati sono risultati i più appropriati per ottenere alte stereoselettività e tra questi il diossano si è dimostrato il migliore. Inoltre ad un abbassamento della temperatura corrisponde un innalzamento dell'e.e. che però è modesto. Combinando questi effetti, quando la reazione viene condotta in diossano a 0°C si raggiunge un e.e. dell'86%. Che per il momento è il valore più elevato in questa reazione.

La reazione della (S)- fenilbinaftofosfepina con  $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{THF})_2]^+\text{BF}_4^-$  ha fornito il corrispondente complesso  $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{BINEPINE})_2]^+\text{BF}_4^-$  che ha mostrato un'alta attività catalitica nell'idrogenazione del dimetilitaconato condotta a temperatura ambiente con un rapporto substrato/catalizzatore 1000:1 usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  come solvente con una moderata sovrappressione di idrogeno (circa 2 atm).<sup>4</sup> In queste condizioni sono stati registrati una conversione e un e.e. superiore al 99% nel caso dell'estere dimetilico dell'acido itaconico. I risultati ottenuti in questa reazione ci hanno portato ad approfondire il comportamento di questo legante nella riduzione per trasferimento di idrogeno che stiamo attualmente indagando.

## Referenze

- (1) R. Taras, Tesi di Dottorato in Chimica, Università degli Studi di Sassari, 2003
- (2) L. Charrault, V. Michelet, R. Taras, S. Gladiali, J.-P. Jenet, *Chem. Commun.*, **2004**, 850
- (3) G. Zanoni, S. Gladiali, A. Marchetti, P. Piccinini, I. Tredici, G. Vidari, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 846.
- (4) S. Gladiali, R. Taras, *in corso di stesura*.

# **COMUNICAZIONI POSTER**

**CICLOBUTANONI COME PRECURSORI DI NUOVI CROMENI E  
CICLOPENTANONI  $\alpha,\alpha$ -DISOSTITUITI:  
SINTESI DI  $\alpha$ -CUPARENONE ED ERBERTENE**

Angela M. Bernard, Angelo Frongia, Pier P. Piras, Francesco Secci

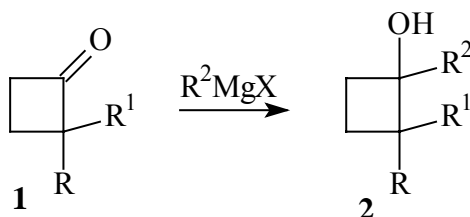
Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Cagliari

Cittadella Universitaria di Monserrato, S.S. 554,

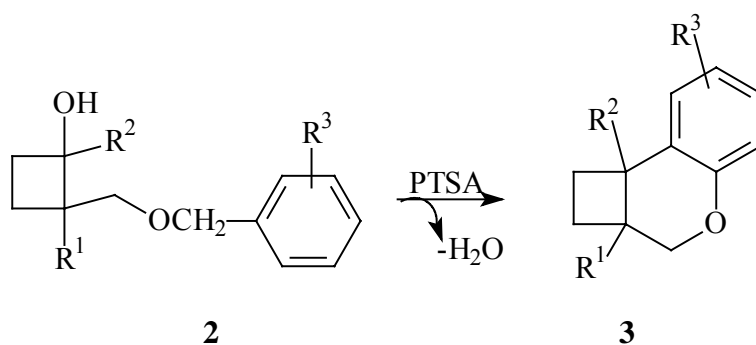
Bivio per Sestu, I-09042 Monserrato (Cagliari) Italy

*ambenar@unica.it*

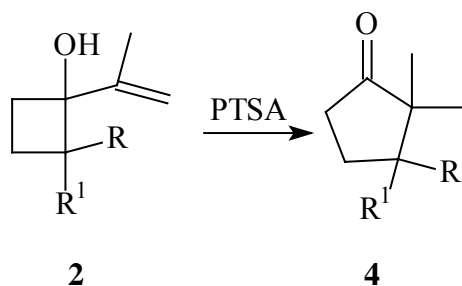
I ciclobutanoni sono la struttura base di molte sostanze naturali ma sono anche importanti intermedi nella sintesi di prodotti naturali e di altre complesse molecole organiche<sup>1,2</sup>. Noi, qui riportiamo la sintesi di miscele E/Z di ciclobutanoli terziari ottenuti per reazione di ciclobutanoni con una serie di reagenti di Grignard.



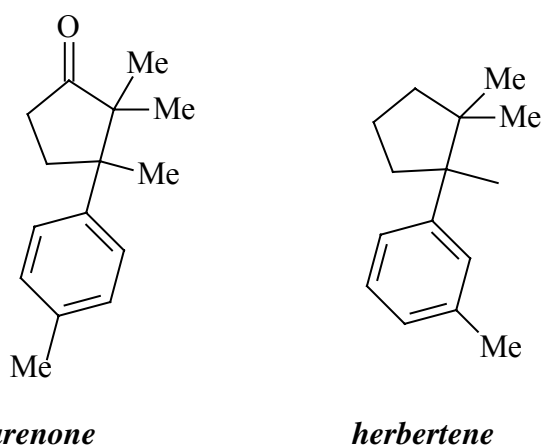
Tali derivati (quando  $R = \text{CH}_2\text{OAr}$ ) per trattamento con quantità catalitiche di PTSA, a riflusso del benzene, subiscono facilmente ciclizzazione portando alla formazione dei corrispondenti cromeni **3**, diastereoisomericamente puri, a stereochimica *cis*.<sup>3</sup>



Invece l'espansione catalizzata da PTSA degli 1-isopropenil-ciclobutanoli **2** porta sempre ai ciclopentanoni  $\alpha,\alpha$ -disostituiti **4**.



E' stato quindi facilmente possibile sintetizzare due sesquiterpeni, isolati da piante del genere *Herbertus*, che hanno mostrato avere interessanti proprietà biologiche: l'  $\alpha$ -cuparenone<sup>2a</sup> e l'*herbertene*.<sup>4</sup>



### Bibliografia

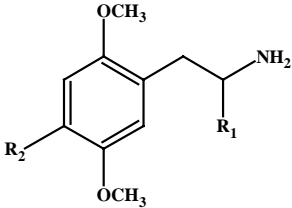
- 1) Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988** 27, 797.
- 2) a) Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1992** 57, 1707. b) Nemoto, H.; Miyata, J.; Yoshida, M.; Raku, N.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997** 62, 7850. c) Bernard A. M; Frongia A.; Secci F.; Delogu G.; Ollivier J.; Piras P.P.; Salaun J. *Tetrahedron* **2003** 59, 9433.
- 3) Bernard A. M; Floris C.; Frongia A.; Secci F.; Piras P.P. *Tetrahedron* **2004** 60, 449.
- 4) Leriverend M.L.; Vazeux M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982** 866.

## DETERMINAZIONE NELLE URINE DI DERIVATI AMFETAMINICI MEDIANTE ESTRAZIONE IN FASE SOLIDA ED ELETTROFORESI CAPILLARE

M. Nieddu, V. Masala, V. Pani , G. Boatto

Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico,  
Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Sassari

Col termine di derivati amfetaminici sono indicati un folto gruppo di prodotti sintetici, chimicamente simili, capaci di stimolare il SNC. Negli ultimi anni sono stati immessi sul mercato clandestino nuovi prodotti con effetti amfetamino-simili, per la cui determinazione mancano a tutt'oggi delle metodologie analitiche specifiche. I composti analizzati in questo lavoro appartengono alla classe delle 2,5-dimetossiamfetamine e 2,5-dimetossi fenilettilamine; trattandosi di prodotti non commerciali, si è reso necessario sintetizzarli in laboratorio come standard di grado analitico.

	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>
2,5-dimethoxy-amphetamine HCl	CH <sub>3</sub>	H
2,5-dimethoxy-4-methyl-phenethylamine HCl	H	CH <sub>3</sub>
2,5-dimethoxy-4-methyl-amphetamine HCl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2,5-dimethoxy-4-chloro-phenethylamine HCl	H	Cl
2,5-dimethoxy-4-chloro-amphetamine HCl	CH <sub>3</sub>	Cl
2,5-dimethoxy-4-nitro-phenethylamine HCl	H	NO <sub>2</sub>
2,5-dimethoxy-4-nitro-amphetamine HCl	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
2,5-dimethoxy-4-bromo-phenethylamine HCl	H	Br
2,5-dimethoxy-4-bromo-amphetamine HCl	CH <sub>3</sub>	Br
2,5-dimethoxy-4-iodo-phenethylamine HCl	H	I
2,5-dimethoxy-4-iodo-amphetamine HCl	CH <sub>3</sub>	I

L'estrazione selettiva delle Amfetamine dalle urine è stata ottenuta attraverso la tecnica SPE con l'ausilio di colonnine C18 (1mg/1 ml). Gli estratti purificati vengono quindi analizzati in elettroforesi capillare utilizzando come eluente tampone fosfato pH 2.5.

Il grado di validazione ottenuto consente di prevedere l'utilizzo di questo protocollo operativo, semplice e veloce, per il controllo di routine di soggetti sospettati dell'uso di queste sostanze.

I buoni risultati ottenuti in questa ricerca, per le undici amfetamine considerate, aprono la strada verso un ulteriore traguardo che potrebbe essere quello di estendere il protocollo all'utilizzo dell'Elettroforesi Capillare interfacciata con lo Spettrometro di Massa.

**CARATTERIZZAZIONE DELL'OLIO ESSENZIALE DI SPECIE DEL GENERE  
*HYPERICUM* VEGETANTI IN SARDEGNA**

Simona Cao, Stefania Scaramella, Grazia Sechi, Giorgio Pintore, Mario Chessa  
Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Facoltà di Farmacia, Università di Sassari,  
via Muroni 23/a – 07100- Sassari  
e-mail: [pintore@uniss.it](mailto:pintore@uniss.it)

Le *Guttiferae* sono una famiglia a distribuzione prevalentemente tropicale, costituita da circa 43 generi comprendenti oltre 700 specie<sup>1</sup> di piante arboree, arbustive o erbacee, generalmente ricche di canali resiniferi e ghiandole oleifere. La famiglia è rappresentata in Europa dal genere *Hypericum*, di cui numerose specie ,21, sono frequentemente diffuse anche in Italia e ben 10 sono presenti in Sardegna e alcune di queste sono endemiche. Il genere *Hypericum*, in particolare l'*H. perforatum*, è stato particolarmente studiato per quel che riguarda la componente naftodiantronica<sup>2</sup>, mentre lo studio della componente essenziera risulta molto meno investigata soprattutto per quanto riguarda le specie meno diffuse. E' obiettivo del nostro gruppo di ricerca la caratterizzazione dell'olio essenziale di *Hypericum* vegetanti in Sardegna, allo scopo di evidenziarne eventuali differenze dovute all'insularità. In questa sede vengono presentati i dati relativi alla caratterizzazione dell'olio essenziale di *H. perforatum* (stazione Monte Spada), *H. calycinum* (stazione Badde Salighes) e *H. hircinum* (stazioni Monte Spada e Ulassai). L'estrazione dell'olio essenziale è stata eseguita in corrente di vapore seguendo le metodiche riportate nella F.U. L'olio essenziale totale è stato frazionato mediante cromatografia nelle sue componenti principali: la frazione idrocarburica e la frazione ossigenata. I componenti dell'olio sono stati identificati mediante calcolo dell'Indice di Ritenzione<sup>3</sup> in gas-cromatografia e studio delle frammentazioni di massa<sup>4</sup>.

### ***Bibliografia***

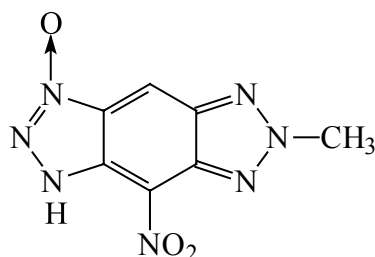
- 1) Pignatti S. in "Flora d'Italia ", 1982, vol.1, pag. 343
- 2) I. A. Southwell and M. H. Campell, *Phytochemistry*, 30, 475-478 (1991)
- 3) N. W. Davies, *Cromatogr.*, 503, 1-24 (1990).
- 4) R. P. Adams, Allured Publishing Corporation: Carol Stream, IL, USA; pp (2001).

**SINTESI DI BENZO[1,2-*d*:3,4-*d'*]BISTRIAZOLO 1-OSSIDI E  
5,5'-(*E*)-DIAZENE-1,2-DIILBIS(2-METIL-2*H*-BENZOTRIAZOLO)**

A. Carta, M.G. Mastinu, S. Casula, M.D. Migliore and G. Paglietti

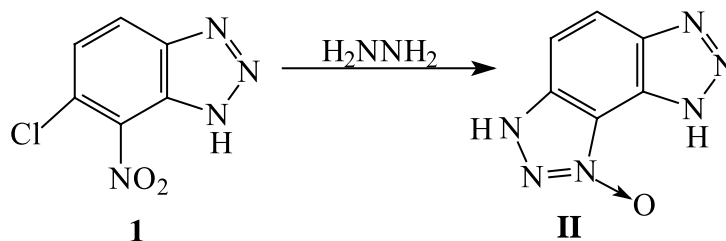
*Dipartimento Farmaco-Chimico-Tossicologico, Università degli Studi di Sassari,  
Via Muroni 23/a, 07100 Sassari*

In prosecuzione delle nostre ricerche sui derivati benzotriazolici recanti nelle posizioni 1 e 2 dell'anello 2-arilacrilonitrili, propen-2-ammidi o acidi propenoici variamente sostituiti ad attività antivirale, antimicrobica e antiproliferativa [1-4], è stata presa in considerazione la sintesi di composti a struttura lineare bistriazolica di tipo **I** per studiarne, dopo funzionalizzazione, le correlazioni struttura attività.



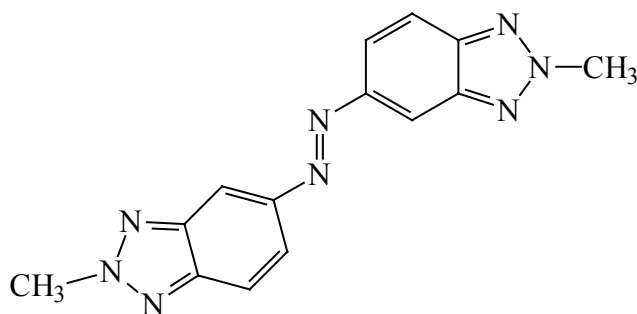
**I**

In questa fase preliminare della ricerca è stata studiata una strategia sintetica per arrivare ai composti **I** che prevede la reazione del 5-cloro-2-metil-4,6-dinitrobenzotriazolo con idrazina, in analogia con quanto invece osservato nella sintesi del composto angolare **II** a partire dal 5-cloro-4-nitrobenzotriazolo e idrazina.



Tuttavia, contrariamente alle aspettative questa reazione ha portato all'isolamento del 5,5'-(*E*)-diazene-1,2-diilbis(2-metil-2*H*-benzotriazolo) (**III**) invece del composto **I**.





### III

Questo tipo di reazione è insolita ed è caratterizzata da uno spiazzamento dei nitrogruppi. Viene proposto il meccanismo di formazione del composto **III** che rappresenta una classe di Azoderivati suscitate di indagine come coloranti.

#### Bibliografia

- [1] P. Sanna, A. Carta, M.E. Rahbar Nikookar, Synthesis and antitubercular activity of 3-aryl substituted-2-(1*H*(2*H*)-benzotriazol-1(2)-yl)acrylonitriles, Eur. J. Med. Chem. 35 (2000) 535-543.
- [2] P. Sanna, A. Carta, L. Gherardini, M.E. Rahbar Nikookar, Synthesis and antimycobacterial activity of 3-aryl- 3-cyclohexyl- and 3-heteroaryl- substituted-2-(1*H*(2*H*)-benzotriazol-1(2)-yl)prop-2-enenitriles, prop-2-enamides and propenoic acids, II Farmaco 57 (2002) 79-87.
- [3] A. Carta, P. Sanna, M. Palomba, L. Vargiu, M. La Colla, R. Loddo, Synthesis and antiproliferative activity of 3-aryl-2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)acrylonitriles. Part III, Eur. J. Med. Chem. 37 (2002) 891-900.
- [4] A. Carta, M. Palomba, G. Boatto, B. Busonera, M. Murreddu, R. Loddo, Synthesis and antiproliferative activity of 3-aryl-2-(1*H*(2*H*)-benzotriazol-1(2)-yl)acrylonitriles variously substituted. Part 4, II Farmaco, in press.

**5,7-DINITRO E 5,7-DIAMMINO CHINOSSALINE ANALOGHE  
DELL'ANTIFOLICO CLASSICO METOTRESSATO E NON CLASSICO  
TRIMETREXATO. SINTESI E VALUTAZIONE DELL'ATTIVITA' ANTIFOLICA E  
ANTITUMORALE IN VITRO**

\*Paola Corona, \*Sergio Alleca, \*Mario Loriga, , \*Giuseppe Paglietti,  
§Maria Paola Costi, §Stefania Ferrari

\*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico Università di Sassari,  
Via Muroli 23/a, 07100 Sassari, Italia

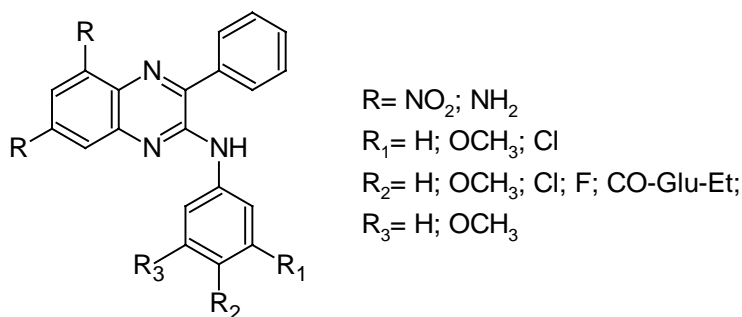
§Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena e Reggio Emilia,  
Via Campi 183, 41100 Modena, Italia

L'acido folico è un componente essenziale per la crescita e la proliferazione cellulare sia nei microrganismi (batteri e protozoi) che nelle cellule dei mammiferi. Gli enzimi folato dipendenti partecipano alla sintesi *de novo* dei nucleotidi purinici e degli amminoacidi. Per questo motivo la via *metabolica dei folati* è divenuta un target fondamentale per la progettazione di agenti chemioterapici antibatterici, antiprotozoari e antitumorali.

La maggior parte degli agenti chemioterapici antifolici è stata progettata allo scopo di inibire l'enzima diidrotolatoriduttasi (DHFR), sia nei microrganismi che nelle cellule cancerogene. Gli antifolici, trimetoprim e piritrexim, sono attivi nei batteri e protozoi mentre, il metotressato ed il tomudex, sono oggi i composti più utilizzati come antifolici antitumorali. Sfortunatamente nei trattamenti terapeutici con gli antifolici si instaura una chemioresistenza<sup>1</sup>, come con gli antibiotici, di conseguenza l'antifolico perde di efficacia. Di qui la necessità di disporre di nuovi antifolici meno tossici e più selettivi. Pertanto nell'ambito di un esteso progetto di ricerca sulle potenzialità farmacobiologiche dei derivati chinossalinici come analoghi degli antifolici classici, metotressato, e non classici, trimetressato, sono state sintetizzate numerose molecole<sup>1-7</sup> che hanno mostrato di possedere *in vitro* attività antitumorale ed antifolica. Questi risultati sono stati acquisiti presso il National Cancer Institute di Bethesda e direttamente da noi mediante saggi enzimatici *in vitro* sulla famiglia degli enzimi folato.

In questo contesto sono state progettate e sintetizzate una nuova serie di chinossaline di formula generale **I** recanti nelle posizioni 5 e 7 dell'anello chinossalinico due gruppi nitro e/o

due gruppi amminici come nel trimetrexato e come linker un gruppo NH che collega l'anello chinossalinico con il fenile sostituito e/o con lo spezzone glutammico.



I

Di questi composti verranno descritti la sintesi ed i risultati biologici relativi alla loro attività antitumorale e a quella antifollica

---

### Bibliografia

1. Schweitzer, B.I.; Dicker, A.P. and Bertino, J.R. *FASEB J.* **1990**, 4, 2441-2452
2. Loriga, M.; Fiore, M.; Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **1996**, 51, 559-568
3. Loriga, M.; Piras, S.; Paglietti G. *Il Farmaco* **1997**, 52(3), 157-166
4. Loriga, M.; Moro, P., Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **1997**, 52 (8-9), 531-537
5. Vitale, G.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco*, **1998**, 53, 150-159
6. Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Costi, M.P. *Il Farmaco* **1998**, 53, 480-493
7. Vitale, G.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco*, **1998**, 53, 594-601
8. Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco*, **2000**, 55, 77-86
9. Alleca, S.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Loddo, R.; Mascia, V.; Busonera, B.; La Colla, P. *Il Farmaco* **2003**, 58, 639-650

## STUDIO COMPARATIVO DELL'ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE DI MOLECOLE DI ORIGINE NATURALE

Antonella Rosa, Monica Deiana, Giulia Corona, Angela Atzeri, Alessandra Incani e  
M. Assunta Dessì

Dipartimento di Biologia Sperimentale, Sezione di Patologia Sperimentale,  
Università degli Studi di Cagliari. E-mail: anrosa@unica.it

La scoperta di nuovi antiossidanti di origine naturale ha una notevole rilevanza farmaceutica e nutrizionale. L'attuale tendenza è quella di sostituire gli antiossidanti di sintesi per la stabilizzazione di prodotti alimentari, cosmetici e farmaceutici con composti di origine naturale. In questo lavoro è stata effettuata una comparazione dell'attività di protezione nei confronti della perossidazione lipidica di una serie di molecole fenoliche di origine naturale. E' stata valutata l'attività antiossidante di due capsinoidi naturali, il capsiato e il diidrocapsiato, presenti nei frutti di una cultivar non piccante di *Capsicum annuum* L. (CH-19 Sweet), e di due acilfloroglucinoli oligomerici, il semimirtocummulone ed il mirtocummulone A, presenti nelle foglie del mirto (*Myrtus communis*), piante molto utilizzate nella dieta mediterranea. L'abilità dei vari composti fenolici di inibire la perossidazione lipidica è stata studiata *in vitro* durante l'autossidazione e l'ossidazione mediata dal ferro e dall'EDTA dell'acido linoleico a 37°C in assenza di solvente. L'andamento del processo ossidativo è stato seguito monitorando il consumo dell'acido grasso e la formazione dei suoi principali prodotti di ossidazione, gli idroperossidi isomeri "cis,trans" e "trans,trans". L'attività di queste molecole è stata comparata a quella di composti naturali come l' $\alpha$ -tocoferolo, i flavonoidi apigenina e luteolina e i composti cumarinici dafnetina e dafnoretina, precedentemente testati negli stessi sistemi sperimentali. L'attività delle molecole naturali è stata inoltre confrontata con quella dell'antiossidante sintetico BHT, e per i capsati con l'analogo sintetico vanillil nonanoato e i suoi dimeri.

Durante l'autossidazione dell'acido linoleico il capsiato ha esercitato un'ottima attività antiossidante, comparabile a quella della luteolina, dei dimeri del vanillil nonanoato e dell' $\alpha$ -tocoferolo, seguito dal semimirtocummulone e dal diidrocapsiato, con attività paragonabile alla dafnetina, ed infine dal mirtocummulone A. Durante l'ossidazione catalizzata dal ferro, i composti naturali hanno protetto l'acido linoleico dall'attacco dei radicali liberi secondo la sequenza: capsiato e dafnetina > diidrocapsiato > luteolina > semimirtocummulone >  $\alpha$ -

tocoferolo > mirtocummulone A. La misura dello spostamento della produzione degli idroperossidi verso gli isomeri cis-trans, ha permesso di evidenziare l'attività di donazione di atomi di idrogeno dal gruppo fenolico. Il capsato e il diidrocapsato hanno mostrato una notevole efficacia come antiossidanti *chain-breaking* nell'attività di *scavenger* dei radicali LOO•, agendo come donatori di atomi di idrogeno, e di protezione dal danno ossidativo mediato dal ferro. Il semimirtocummulone ha esercitato una significativa ed elevata attività antiossidante durante l'autossidazione dell'acido linoleico, dove anche il mirtocummulone A ha mostrato un'azione significativa, e l'ossidazione mediata dal ferro. Anche questi composti si sono mostrati attivi come antiossidanti *chain-breaking*, agendo come *scavenger* dei radicali LOO•, mediante donazione di atomi di idrogeno dai tre gruppi -OH dell'anello aromatico.

Ricerca svolta con fondi Pic-Interreg III

## CLORURAZIONE DI AMMINE ED AMMIDI:

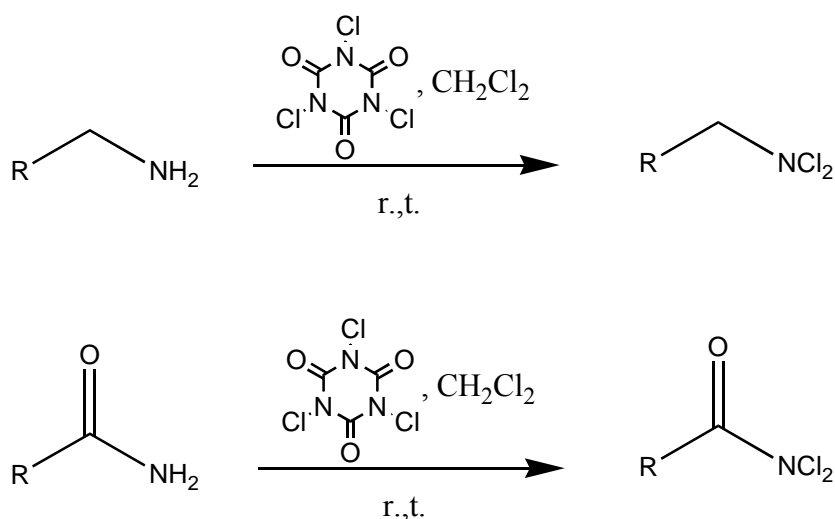
### L'ACIDO TRICLOROISOCIANURICO, UN REATTIVO BLANDO MA EFFICACE

Lidia De Luca, Giampaolo Giacomelli

*Università degli Studi di Sassari, Dipartimento di Chimica, Via Vienna 2, 07100-Sassari*

Le *N*-cloroammidi, in particolare la *N*-clorosuccinimide, sono comunemente usate in chimica organica come reattivi cloruranti ed ossidanti. Tuttavia tali composti sono termicamente instabili e possono esplodere ad elevate temperature. L'acido tricloroisocianurico, invece, mostra una più elevata stabilità termica, una maggiore solubilità nei più comuni solventi organici, una minore tossicità, e una migliore convenienza economica in relazione alla quantità di cloro attivo.<sup>5</sup>

Durante le nostre ricerche sull'utilizzo dei derivati della [1, 3, 5] triazina,<sup>6</sup> abbiamo studiato la possibilità di usare l'acido tricloroisocianurico nella clorurazione di ammine ed ammidi al posto della *N*-clorosuccinimide:



Modulando le condizioni di reazione è stato possibile mettere a punto anche una procedura one-pot per la sintesi di nitrili da ammine primarie e *N*-cloroimmine da ammine secondarie. Sulla base dei risultati illustrati abbiamo rilevato la possibilità di preparare nitrili da  $\alpha$ -amminoacidi mediante ossidazione decarbossilativa. La reazione avviene inoltre in maniera stereospecifica.

<sup>5</sup> a) Ziegler, K.; Spath, A.; Schaaf, E.; Schumann, W.; Winkelmann, E. *Anal. Chem.* **1942**, 551, 80. b) Tilstam, U.; Weinmann, H. *Organic Process Research & Developments* **2002**, 6, 384.

<sup>6</sup> De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6272 e locali citazioni.

**ALLILAZIONE, MEDIATA DA DIETILZINCO, DI BIFENILI DI ORIGINE  
NATURALE MEDIANTE COMPLESSI Pd-ETENILCICLOPROPANI**

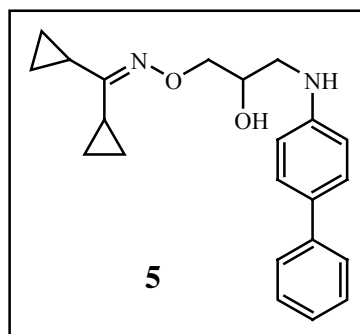
Dettoni, Maria Antonietta<sup>a</sup>; Ollivier, Jean<sup>b</sup>; Fabbri, Davide<sup>a</sup>;

Delogu, Giovanna<sup>a</sup> and Salaün, Jacques<sup>b</sup>

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

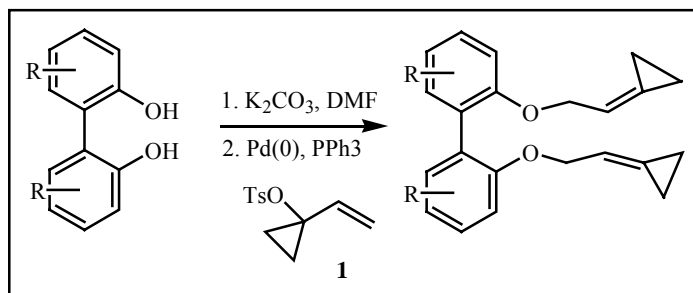
<sup>b</sup>Laboratoire des Carbocycles, UMR 8615, Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux,  
Bât. 420, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay, France.

I composti bifenilici che presentano nella propria struttura piccoli carbocicli (es. ciclopropani, ciclobutani e ciclopentani) esplicano importanti attività biologiche. Grazie alle interessanti proprietà farmaceutiche ed agrochimiche dell'unità ciclopropanica e alle sue potenzialità come *building blocks* lo scheletro bifenil-ciclopropanico rappresenta un'interessante unità sintetica. Sebbene la letteratura riporti numerosi analoghi sintetici dell'unità bifenil-ciclopropanica utilizzati nella preparazione di inibitori della fosforodiesterasi (PDE-IV) e di agenti fungicidi, pur tuttavia, la più importante applicazione di tale struttura interessa la sintesi di nuovi recettori antagonisti molecolari (composto **5**)<sup>1</sup>.

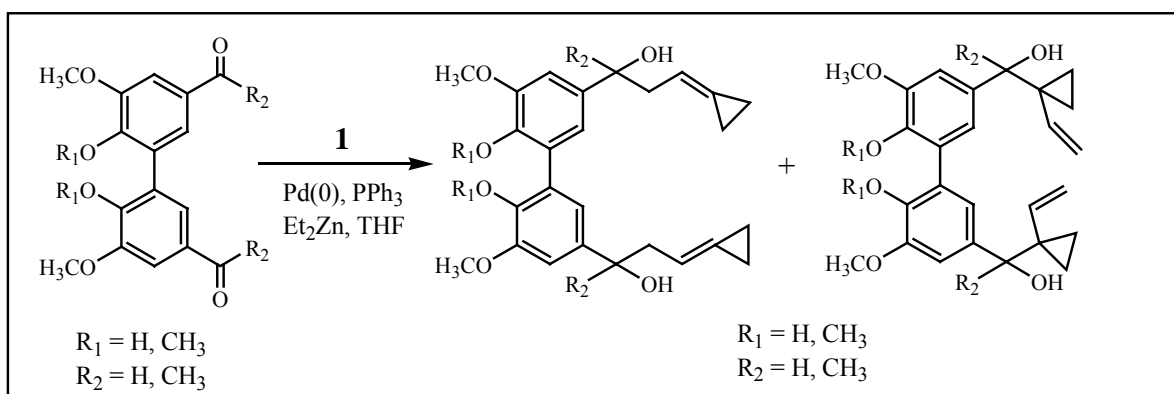


Recentemente ci siamo occupati, in collaborazione con il gruppo di ricerca francese, dell'allilazione Pd(0) catalizzata, di 2,2'-diidrossibifenili mediante etenilciclopropil solfonati (es. **1**) che permette la preparazione di 2,2'-bis(ciclopropilideneetossi)bifenili in buone rese (Schema 1)<sup>2</sup>.

Schema 1



In questo contesto, al fine di sintetizzare una nuova classe di bifenili a simmetria  $C_2$  legati ad opportune unità ciclopropaniche, sono stati preparati i derivati sostituiti alle posizioni 5,5' sia con il 3-ciclopropilidenepropan-1-olo e sia con il (1-etenilciclopropil)carbinolo. La reazione di sostituzione elettrofila  $\gamma$  e  $\alpha$ , ad opera di carbonili di bifenili naturali derivati dalla vanillina e dall'acetovanillone, sull' 1-etenilciclopropil solfonato in presenza di Palladio(0) e dietilzinc,<sup>3</sup> ha fornito i regioisomeri 5,5'-di(3-ciclopropilidene-1-idrossipropil)bifenile e 5,5'-di[1-(1-etenilciclopropil)-1-idrossi metil]bifenile (Schema 2)<sup>4</sup>.



Schema 2

Ricerca svolta nell'ambito dell'accordo bilaterale CNR-CNRS 2000-2003.

### Bibliografia

1. a) Wright, S.W.; Harris, R.R.; Kerr, J.S.; Green, A.M.; Pinto, D.J.; Bruin, E.M.; Collins, R.J.; Dorow, R.L.; Montagna, L.R.; Sherk, S.R.; Covington, M.B.; Nurnberg, S.A.; Welch, P.K.; Nelson, M.J.; Magolda, R.L.; *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4061-4068; b) Koppe, T.; Mederski, W.K.R.; Osswald, M.; Schwarz, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 377-380.
2. Delogu, G.; Salaün, J.; de Candia, C.; Fabbri, D.; Piras, P.; Ollivier, J. *Synthesis* 2002, 2271.
3. Ollivier, J.; Girard, N.; Salaün, J. *Synlett* 1999, 1539.
4. Dettori, M.A.; Ollivier, J.; Piras, P.P.; Fabbri, D.; Delogu, G.; Salaün, J. *Let. Org. Chem.*, 2004, submitted.



**PEPTIDI BIOATTIVI DERIVANTI DA CASEINE E PROTEINE DEL SIERO:  
SINTESI E STUDIO NMR**

E. Fenude<sup>1</sup>, S. Dedola<sup>2</sup>, Roggio A. M.<sup>1</sup>, M. Muroi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR Sezione di Sassari

Trav. La Crucca 3, Reg. Balduca 07040 Li Punti Sassari

Tel. +39 079 3961033 Fax +39 079 3961036 [E.Fenude@icb.cnr.it](mailto:E.Fenude@icb.cnr.it)

<sup>2</sup> Dipartimento di Chimica Università di Sassari, via Vienna 2 07100 Sassari

Le proteine del latte bovino (caseine e proteine del siero) sono, per la loro composizione, una sorgente completa di amminoacidi essenziali. La scoperta che da queste proteine derivano sequenze peptidiche biologicamente attive (che verranno chiamate peptidi bioattivi) dopo proteolisi enzimatica in vivo ha introdotto nuovi criteri per definire il valore nutrizionale delle proteine del latte. Di particolare interesse nella scienza alimentare e della nutrizione sono i peptidi bioattivi che sono celati in uno stato inattivo nella sequenza di amminoacidi delle maggiori proteine del latte. Questi peptidi regolatori possono agire come potenziali modulatori fisiologici del metabolismo durante la digestione intestinale del cibo.

A differenza dei peptidi bioattivi endogeni alcuni peptidi derivanti dal latte rivelano proprietà multifunzionali, come a dire che una specifica sequenza peptidica esercita due o più differenti attività biologiche. Per esempio, alcune regioni della struttura primaria della caseina contengono sequenze peptidiche sovrapposte che esercitano differenti effetti biologici. Queste regioni sono considerate “zone strategiche” e sono parzialmente protette dalla scissione proteolitica. Solo piccole quantità di peptidi funzionali vengono rilasciate dopo la scissione delle proteine, ma i dati disponibili indicano che tali piccole quantità sono sufficienti a produrre effetti fisiologici benefici.

I peptidi oppioidi (legandi dei recettori oppioidi con attività agonistica) originanti da differenti proteine del latte esercitano attività oppioide naloxone-inibente negli studi di affinità con il recettore. Due diversi tipi di agonisti dei recettori oppioidi si differenziano per la loro struttura chimica: alcaloidi e peptidi. I principali peptidi oppioidi esogeni, le  $\beta$ -casomorfine, derivano dalla sequenza 60-70 della  $\beta$ -caseina e sono stati caratterizzati come leganti del tipo  $\mu$ . I peptidi Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile e Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly sono stati descritti come i primi peptidi derivanti da alimenti; alcune esorfine derivanti dalla  $\alpha$ -caseina bovina sono state trovate avere una specifica affinità per i recettori  $\delta$ .

In questa comunicazione verranno riportate le proprietà chimiche e strutturali dei seguenti peptidi bioattivi:

Tyr-Leu-Leu-Phe	$\beta$ LA	Tyr-Leu-Leu-Phe-NH <sub>2</sub>	$\beta$ LA ammide
Tyr-Gly-Leu-Phe	$\alpha$ LA	Tyr-Gly-Leu-Phe-NH <sub>2</sub>	$\alpha$ LA ammide
Tyr-Pro-Phe-Pro	$\beta$ CM4	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH <sub>2</sub>	$\beta$ CM4 ammide
Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly	$\beta$ CM5		
Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile	$\beta$ CM7		
Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro	$\beta$ CM8		
Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu	$\beta$ CM11		

Le caratteristiche strutturali dei composti sintetizzati vengono ricavate dallo studio NMR mono- e bi-dimensionale.

### **Bibliografia**

1. H. Teschemacher, G. Koch, V. Brantl, Biopolymers (sect. Peptide science) (1997); 43, 99-117.
2. H. Meisel, Biopolymers (sec. Peptide Science) (1997); 43, 119-128.N.
3. Yamamoto, Biopolymers (sec. Peptide Science) (1997); 43, 129-134.
4. Loukas S, Varoucha D, Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA, Biochemistry 1983; 22 (19):4567-73.
5. Fukudome S, Yoshikawa M., FEBS Letters 1993; 316 (1):17-9.

**DINAMICA MOLECOLARE ED NMR IN SOLUZIONE.  
STUDIO DELL'EQUILIBRIO DI ISOMERIZZAZIONE *CIS-TRANS* DEL LEGAME  
AMMIDICO TYR-PRO IN PEPTIDI A CATENA CORTA**

E. Fenude<sup>1</sup>, M. Fais<sup>2</sup>, M. Muroi<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR Sezione di Sassari

Trav. La Crucca 3, Reg. Balduca 07040 Li Punti Sassari

Tel. +39 079 3961033 Fax +39 079 3961036 [E.Fenude@icb.cnr.it](mailto:E.Fenude@icb.cnr.it)

<sup>2</sup> Dipartimento di Chimica Università di Sassari, via Vienna 2 07100 Sassari

Data la loro flessibilità le catene peptidiche possono esistere in numerose conformazioni a bassa energia, per cui l'identificazione della conformazione bioattiva diventa difficile. L'attività biologica dei peptidi è conseguenza dell'esistenza di un unico conformero, che si lega al recettore intracellulare.

La relazione struttura-attività dei peptidi lineari in soluzione è dominata dagli effetti conformazionali a causa della grande flessibilità della catena peptidica. Studi strutturali allo stato solido sono di utilità limitata poiché la conformazione è fortemente influenzata dalle forze di reticolo. Lo studio in soluzione è da preferire poiché permette di confrontare informazioni ottenute da esperimenti di spettroscopia NMR e calcoli teorici (dinamica e simulazione molecolare e calcoli di energia). Lo studio conformazionale di queste molecole comporta due problemi fondamentali:

- in soluzione, una molecola flessibile non assume una conformazione con energia minima ma è caratterizzata da una miscela complessa di conformazioni quasi isoenergetiche nella scala dei tempi NMR.
- l'intorno in cui avvengono le interazioni biologiche influenza gli equilibri conformazionali e le sue caratteristiche sono estremamente difficili da riprodurre negli studi in soluzione.

In letteratura sono riportati alcuni esempi come la morficcina (H-Tyr-Pro-Phe-Pro-NH<sub>2</sub>) e le endomorfine (endomorfina 1 (H-Tyr-Pro-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>) e endomorfina 2 (H-Tyr-Pro-Phe-NH<sub>2</sub>)] che sono peptidi oppioidi agonisti con alta selettività per il recettore  $\mu$ .

Questi peptidi, analogamente alle esorfine derivanti da proteine alimentari, contengono un residuo di prolina in posizione 2 della sequenza peptidica da cui deriva la possibilità di isomerizzazione *cis-trans* al legame peptidico Tyr<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup>. Dall'analisi strutturale dei peptidi

riportati come esempio si evince che l'equilibrio degli isomeri *cis-trans* del legame Tyr<sup>1</sup>-Pro<sup>2</sup> è determinante sia per l'attività biologica sia per la selettività per il tipo di recettore.

Svariate esorfine isolate dalle proteine del latte e dei suoi derivati possiedono la caratteristica di avere, intercalato ai diversi amminoacidi un residuo di prolina che è determinante per mantenere l'orientazione dei due amminoacidi aromatici e impone quindi dei vincoli alla libertà conformazionale della catena peptidica principale che possono essere sfruttati per l'analisi conformazionale in soluzione.

Nella presente comunicazione verranno illustrati i risultati ottenuti dall'analisi conformazionale di peptidi bioattivi del tipo:

Tyr-Pro

Tyr-Pro-Phe

Tyr-Pro-Phe-Pro      βCM4      Tyr-Pro-Phe-Pro-NH<sub>2</sub>      βCM4 ammide

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly      βCM5

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile      βCM7

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro      βCM8

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile-Pro-Asn-Ser-Leu      βCM11

Lo studio conformazionale di questi composti viene eseguito mediante studi di Dinamica Stocastica utilizzando come restrizioni conformazionali, dove è possibile, misure ottenute dalla spettroscopia NMR in soluzione.

### **Bibliografia**

1. M.Keller, C. Boissard, L.Patiny, Nga N.Chung, C.Lemieux, M. Mutter and P.H. Schiller, *J.Med.Chem.*, **2001**, *44*, 3896-3903.
2. Y. In, K. Minora, H. Ohishi, H. Minakata, M. Kamigauchi, M. Sugiura, T.Ishida, J. Peptidi Res. **2001**, *58*, 399-412
3. B. Leitgeb, F. Otvos, G.Toth, *Biopolymers* **2003**, *68*, 497-511

**EFFETTI NUTRACEUTICI DI PEPTIDI BIOATTIVI SULL'ALIMENTAZIONE DI  
CONIGLI IN ACCRESCIMENTO**

E. Fenude<sup>1</sup>, N. De Riu<sup>2</sup>, Roggio A. M.<sup>1</sup> e G. Moniello<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR Sezione di Sassari

Trav. La Crucca 3, Regione Balduca 07040 Li Punti Sassari

Tel. +39 079 3961033 Fax +39 079 3961036 [E.Fenude@icb.cnr.it](mailto:E.Fenude@icb.cnr.it)

<sup>2</sup> Dipartimento Biologia Animale, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università di Sassari,  
via Vienna 2 07100 Sassari

Di particolare interesse nella nutrizione sono i peptidi biologicamente attivi celati in uno stato inattivo nella sequenza delle proteine alimentari. Le proteine del latte sono attualmente la principale sorgente di peptidi biologicamente attivi, sebbene altre proteine sia animali che vegetali contengono sequenze bioattive. Tali peptidi sono inattivi quando fanno ancora parte della sequenza della proteina precursore, ma diventano attivi quando vengono rilasciati dopo l'azione delle proteolisi enzimatiche, per esempio con la digestione gastrointestinale o nel corso della maturazione dei prodotti stagionati. Una volta liberati nell'organismo i peptidi bioattivi possono agire come regolatori con attività biologiche varie. Questi peptidi rappresentano quindi potenziali nutraceutici per applicazioni alimentari e farmaceutiche. Nutraceutico è definito un composto, che è un alimento o parte di un alimento e fornisce benefici all'organismo e può essere talora utilizzato per la prevenzione e il trattamento di patologie. Diverse strategie sono state sfruttate per identificare sequenze bioattive (in particolare dalla caseina bovina) e peptidi bioattivi sono stati ottenuti da digestione enzimatica in vitro, digestione gastrointestinale in vivo del precursore proteico o per sintesi chimica del corrispondente peptide.

Il punto critico delle ricerche sui peptidi bioattivi è legato al fatto che solo alcuni di essi mantengono la loro attività biologica, quando somministrati per via orale o intragastrica. In termini di evidenze sperimentali molti studi sono ancora necessari per provare l'effetto e i benefici dei peptidi bioattivi derivanti da proteine alimentari nell'organismo umano. Tra le sequenze individuate nelle proteine alimentari sono stati isolati ed identificati alcuni peptidi chiamati esorfine sia a causa della loro origine esogena (che li distingue dai peptidi oppioidi endogeni come le encefaline) che per l'attività simile alla morfina.

Mentre termini come 'peptidi bioattivi' o 'peptidi alimentari' si riferiscono all'effetto di peptidi sull'organismo del consumatore i termini 'alimenti funzionali' o nutraceutici',

conciati recentemente, indicano il notevole interesse (di ricerca ed industrie alimentari) verso l'eventuale azione terapeutica o preventiva delle sequenze derivanti dal latte e dai suoi derivati. Le proteine del latte bovino (caseine e proteine del siero) sono, per la loro composizione, una sorgente completa di amminoacidi essenziali. La scoperta che da queste proteine derivano sequenze peptidiche biologicamente attive dopo proteolisi enzimatica *in vivo* ha introdotto nuovi criteri per definire il valore nutrizionale delle proteine del latte. Alcune delle sequenze studiate sono peptidi oppioidi, cioè legandi di recettori oppioidi con attività agonistica (casomorfine) o antagonistica (casoxine). Queste molecole sono di basso peso molecolare, composte da cinque a undici residui amminoacidici, (sebbene qualche volta siano state identificate sequenze più lunghe). Tra i peptidi biologicamente attivi derivanti dal latte la sequenza 60-70 della  $\beta$ -caseina (sia ovina che bovina), chiamata  $\beta$ -casomorfina contiene alcuni peptidi con attività oppioidi. In questa classe di peptidi la sequenza Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile, chiamata  $\beta$ -casomorfina7 ( $\beta$ -CM7) ha attività oppioide maggiore.

Nella presente comunicazione vengono riportati i risultati di uno studio, condotto su conigli da 35 a 90 giorni di età. Gli animali sono stati divisi in 3 gruppi, di cui uno usato come controllo e gli altri due hanno ricevuto due differenti livelli di  $\beta$ -casomorfina preparata per via sintetica ed utilizzata come additivo alimentare. Su ciascun animale sono stati controllati l'ingestione di alimento, l'accrescimento e l'indice di conversione alimentare da 35 a 70 giorni e da 71 a 90 e nell'intero periodo di accrescimento (da 35 a 90 giorni).

### **Bibliografia**

1. Teshmacher H, Koch G, Brantl V, *Biopolymer* (sec. Peptide science) **1997**, 43: 99-117
2. H. Teschemacher, *Biopolimer* **2003**, 9,16, 1331-1344
3. Schlimme E.; Meisel H., *Die Nahrung* **1995**, 39: 1-20.
4. T. Ivanov V.; A. Karelin A.; Philippova M.M.; Nazimov, Z. Pletnev V., *Biopolymer* **1997**, 43:171-188
5. J. Randall Slemmon, T.Wengenack M., Flood D.G., *Biopolymer* **1997**, 43:157-170

**AZIONE DI ESTRATTI POLIFENOLICI NATURALI SUL CEPPRO PROBIOTICO  
*LACTOBACILLUS CASEI* ATCC 12116**

Claudia Juliano, Massimo Cossu, Roberta Arras, Rosa Pisu, Luisella Piu  
Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Sassari

I cosiddetti “alimenti funzionali” (“functional foods”) sono prodotti alimentari che possiedono, oltre alle normali qualità nutrizionali, effetti positivi su una o più funzioni specifiche dell’organismo, migliorando lo stato di salute e/o contribuendo alla prevenzione di determinate patologie. Benché in ambito comunitario non esista ancora una regolamentazione specifica relativa a questi prodotti, il loro mercato è in continua espansione, grazie alla crescente attenzione che i consumatori prestano al rapporto tra alimentazione e benessere.

Gli alimenti funzionali, che possono essere tanto naturali quanto industriali, possono essere addizionati con vari tipi di ingredienti o supplementi specifici, come ad esempio vitamine, minerali, acidi grassi della serie  $\omega$ -3, antiossidanti, estratti vegetali, ecc.; quelli più studiati, e della cui efficacia esistono già solide evidenze scientifiche, sono sicuramente i derivati del latte contenenti microrganismi probiotici vivi (appartenenti soprattutto ai generi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ed *Enterococcus*). Spesso i probiotici sono abbinati a particolari substrati fermentabili di tipo oligosaccaridico capaci di favorire la loro crescita, detti “prebiotici”, ottenendo una combinazione particolarmente benefica nota come “simbiotico”. E’ ipotizzabile che si possano ottenere nuovi alimenti funzionali combinando i probiotici con altre sostanze, come ad esempio i polifenoli, vasta classe di composti naturali caratterizzati da interessanti proprietà antiossidanti. La contemporanea presenza di polifenoli e fermenti lattici nello stesso alimento funzionale potrebbe essere giustificata sia dai benefici effetti che ciascuno di questi due elementi è in grado di produrre sulla salute del consumatore, sia da una eventuale modulazione che i polifenoli potrebbero esercitare sulla crescita dei microrganismi. In questa ottica, la presente indagine ha lo scopo di studiare il comportamento del ceppo probiotico *Lactobacillus casei* ATCC 12116 in presenza di estratti naturali ricchi di polifenoli. Gli estratti sono stati preparati a partire sia da mieli sardi di diversa origine botanica che da droghe essiccate reperite attraverso i canali commerciali, e in essi sono stati determinati i polifenoli presenti. Attualmente, utilizzando tecniche microbiologiche standard, si stanno valutando la vitalità e la crescita del microrganismo in presenza di varie concentrazioni di questi estratti e in varie condizioni sperimentali. Sul poster saranno discussi in dettaglio i risultati ottenuti.

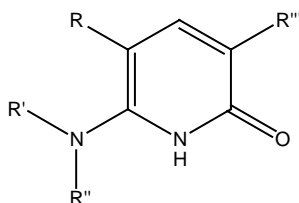
## SINTESI E FUNZIONALIZZAZIONE DI 2-(1H)PIRIDONI QUALI INTERMEDI SINTETICI DI MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

Maria Teresa Cocco, Cenzo Congiu, Valentina Lilliu, Valentina Onnis

Dipartimento di Tossicologia – Università degli Studi di Cagliari

Via Ospedale 72 – 09124 Cagliari

Il nucleo 2-piridonico si ritrova in molti composti naturali dotati di attività biologica come le camptotechine, la notapotidina e la mappicina. La camptotechina è un alcaloide della *Camptotheca acuminata* dotato di attività inibitoria sulla topoisomerasi I. La camptotechina data la sua inadeguata solubilità in acqua e l'alta tossicità non è utilizzabile come farmaco [1, 2]. Sono stati perciò preparati i suoi derivati semisintetici irinotecan e topotecan i quali possiedono caratteristiche farmacocinetiche migliori e che sono usati per il trattamento di diversi tipi di tumori [3]. La notapotidina B è un alcaloide della *Nothapodytes foetida* avente struttura correlabile alla camptotechina. Notapotidina B e mappicina presentano attività antivirale con particolare selettività nei confronti degli Herpes virus HSV-1 e HSV-2, ceppi resistenti all'aciclovir inclusi, e nei confronti del Cytomegalovirus (HCMV) [4-6]. Per la sintesi di derivati sintetici e semisintetici di questi alcaloidi è auspicabile partire da piridoni opportunamente funzionalizzati in modo da consentire la formazione di molecole policicliche condensate. Abbiamo perciò sintetizzato una serie di 6-dialchilamino-1,2-diidro-2-oxopiridine e studiato le reazioni di ulteriore funzionalizzazione di questi.



### *Bibliografia*

1. Moertel, C. G.; Schutt, A. J.; Reitemeier, R. J.; Hahn, R. G. *Cancer Chemother. Rpt.* 1972, 56, 95.
2. Gottlieb, J. A.; Luce, J. K. *Cancer Chemother. Rpt.* 1972, 56, 103.
3. Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Cheung N.K., *Clin. Cancer Res.* 2004, 84-87.
4. Tian-Shung W, Yu-Yi C, Yann-lii L, Ching-Yuh C, Chien-Fu C, *Phytochemistry*, 42, 907, 1996.
5. Pendrak I, Barney S, Wittrock R, Lambert DM, Kingsbury WD, *J. Org. Chem.*, 59, 2623, 1994.
6. Pendrak I, Wittrock R, Kingsbury WD, *J. Org. Chem.*, 60, 2912, 1995.



**TORDYLIUM APULUM L.: CARATTERIZZAZIONE DELL'OLIO ESSENZIALE E  
VALUTAZIONE DELL'ATTIVITA' ANTIMICROBICA ED ANTIOSSIDANTE**

Valentina Medici, Grazia Sechi, Giorgio Pintore, Mario Chessa

Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Facoltà di Farmacia, Università di Sassari, via  
Muroni 23/a – 07100- Sassari

e-mail: [pintore@uniss.it](mailto:pintore@uniss.it)

Gli oli essenziali sono miscele complesse di sostanze organiche di origine vegetale spesso molto differenti tra loro ma accomunabili per alcune caratteristiche chimico-fisiche, organolettiche e biosintetiche comuni.

Essi vengono comunemente impiegati in profumeria e in cosmesi, ma anche in campo alimentare come aromatizzanti e conservanti. Inoltre possiedono proprietà antimicrobiche, antifungine ed antiossidanti, e sono spesso utilizzati in campo farmaceutico.

Il nostro gruppo già da alcuni anni si occupa della caratterizzazione di oli essenziali estratti da piante comunemente definite essenziere quali timo, rosmarino e mirto<sup>1</sup>. Recentemente l'interesse è stato rivolto anche allo studio e alla caratterizzazione di oli essenziali estratti da piante non immediatamente classificabili come essenziere quali, ad esempio, alcune specie di iperico.

In questo sede vengono presentati i risultati della caratterizzazione dell'olio essenziale di *Tordylium apulum L.*, una ombrellifera diffusa in tutto il bacino del Mediterraneo, in Europa continentale e in Asia Minore. I componenti dell'olio sono stati identificati mediante calcolo dell'Indice di Ritenzione in gas-cromatografia e studio delle frammentazioni di massa; i dati si sono inoltre comparati con quelli presenti in letteratura e relativi ad un analogo studio condotto sul *Tordylium apulum L.* vegetante in Grecia<sup>3</sup>. E' infatti noto come la composizione di un olio essenziale di una stessa specie possa variare anche notevolmente in funzione della zona di crescita<sup>4</sup>.

Sull'olio essenziale da noi estratto sono stati inoltre effettuati test preliminari per la valutazione dell'attività antimicrobica, antifungina ed antiossidante i cui risultati sono anch'essi presentati in questo lavoro.

*Bibliografia:*

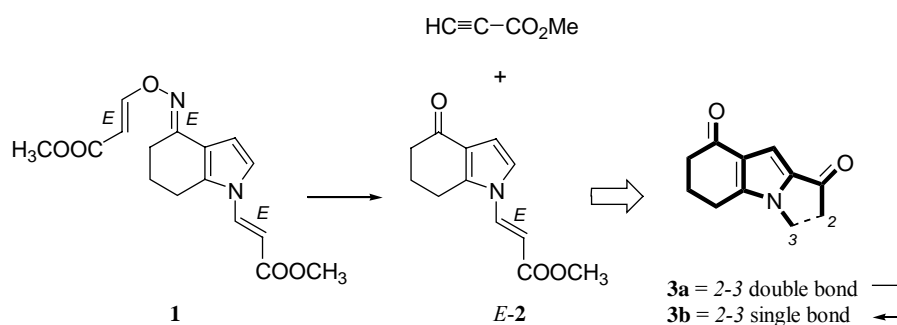
- 1)G. Pintore, M. Usai, P. Bradesi, C. Juliano, G. Boatto, F. Tomi, M. Chessa, R. Cerri and J. Casanova, *Flavour and Fragrance Journal*, 15-19, Volume 17, Issue 1, 2002.
- 2)C. Kofinas, J. Chinou and C. Harvala. *J. Essent. Oil Res.*, 5, 33-36 (1993).
- 3)G. Ashgari, G. Houshfar, Z. Mahmoudi. *Iranian J. Pharm. Res.* 1, 61-63 (2002).

**PROGETTAZIONE, SINTESI E VALUTAZIONE PRELIMINARE  
DALL'ATTIVITA' INTERCALANTE DI NUOVI DERIVATI "TWO ARMED"  
DEL 2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H-PIRROLO[1,2-*a*]INDOLO-1,8(5*H*)-DIONE**

<sup>a</sup>Alessio Mura, <sup>a</sup>Maria Orecchioni, <sup>b</sup>Vanna Sanna, <sup>c</sup>Roberto Dallochio, <sup>c</sup>Alessandro Dessì,  
<sup>a</sup>Luciano Sannia, <sup>a</sup>Mario Sechi, e <sup>a</sup>Giuseppe Paglietti

<sup>a</sup>Università di Sassari, Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Via Muroni 23/A  
07100 Sassari, e <sup>b</sup>Università di Sassari, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Via Muroni  
23/A 07100 Sassari, e <sup>c</sup>CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, Trav. La  
Crucca 3, reg. Balinca, 07040 Li Punti-Sassari

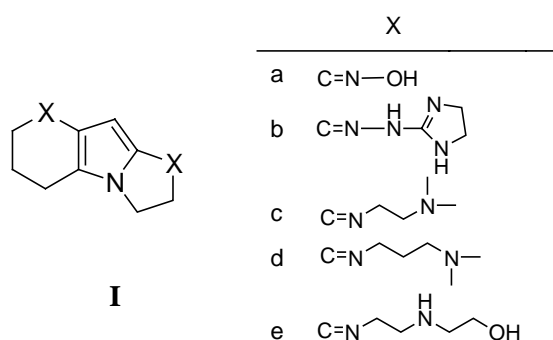
L'ottenimento di composti eterociclici costituisce un importante aspetto della chimica organica e farmaceutica in quanto la maggior parte dei principi attivi sono costituiti da nuclei eteroaromatici. In questo contesto l'individuazione di nuovi sistemi eterociclici rappresenta uno dei temi di ricerca intrapresi dal nostro gruppo di ricerca. Nell'ambito di uno studio finalizzato alla preparazione di pirrolo[g]indoli, l'osservazione che il bis-addotto della 4,5,6,7-tetraidroindolo-4-chetossima **1** con metil propiolato (MP) forniva una retro-Michael termica del MP per dare *E*-**2** con una resa del 22%<sup>1</sup> ha spinto ad individuare una nuova strategia sintetica per la preparazione del composto **2**.



Questo intermedio è stato considerato un sintone chiave per la sua possibile conversione nel pirrolo[1,2-*a*]indolo-1,8(5*H*)-dione **3a** il quale, per riduzione del legame 2,3, poteva facilmente condurre a **3b**. La particolare geometria di questo spezzone tricyclico così come la sua potenziale modificazione strutturale sono stati considerati importanti requisiti che lo

hanno candidato come un versatile substrato nel *drug design*. Infatti una successiva funzionalizzazione dei due gruppi chetonici di questi sistemi trianelari poteva generare potenziali agenti intercalanti.<sup>2</sup>

Parallelamente a questo studio chimico e con l'obiettivo di ottenere una *library* di derivati mono- e di-sostituiti del composto **3b**, sono stati preparati i derivati di formula generale **I**, che sono stati sottoposti a valutazione biologica dell'attività anticancro. Nel corso della preparazione di **3b** è stata anche osservata un'inusuale addizione in  $\alpha$  al MP da parte del 1,5,6,7-tetraidro-4*H*-indol-4-one.<sup>3</sup>



Inoltre, al fine di supportare il presupposto razionale farmaceutico, sono stati eseguiti studi preliminari per la valutazione del potenziale binding con il DNA di un composto modello mediante esperimenti di UV-vis e viscosimetria e studi computazionali di modellistica molecolare.

### Bibliografia

- 1) Pinna, G.A.; Sechi, M.; Paglietti, P.; Pirisi, M.A. Addition reactions of acetylenic esters to 6,7-dihydrobenzo[b]furan-4(5H)-one, 6,7-dihydroindol-4(5H)-one, 5,6-dihydrobenzo[b]furan-7(6H)-one and 5,6-dihydroindol-7(6H)-one, one ketoximes. Formation of reduced furo[g]- and pyrrolo[g]-indoles. *Journal of Chemical Research*, **2003**, (S) 117-120, (M) 362-380.
- 2) Demeunynck, M.; Bailly, C.; Wilson, W. D. *DNA and RNA Binders. From Small Molecules to Drugs*, Vol. 1 and 2, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- 3) Sechi, M.; Mura, A.; Sannia, L.; Orecchioni, M.; Paglietti, G. Synthesis of pyrrolo[1,2-a]indole-1,8(5H)-diones as new synthons for developing novel tricyclic compounds of pharmaceutical interest. *ARKIVOK* **2004** (v), 97-106.

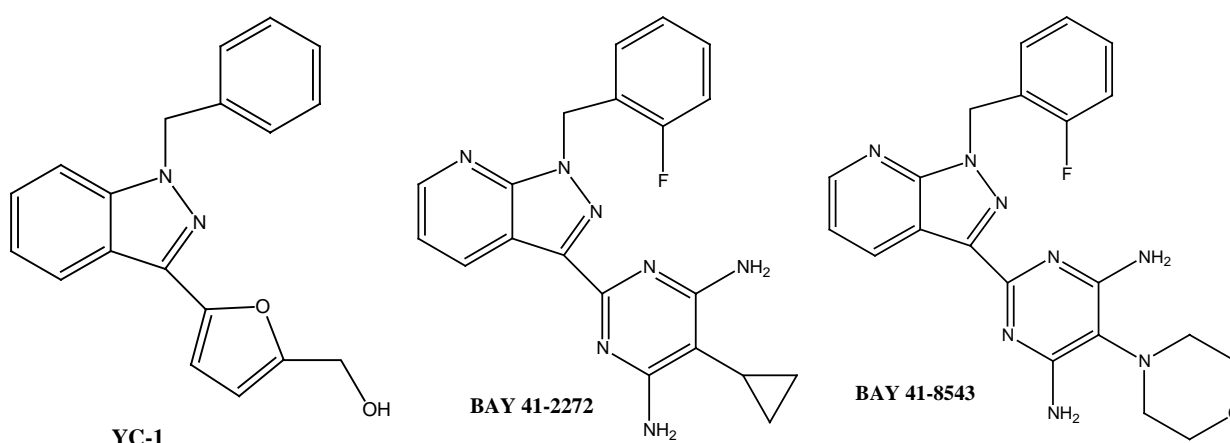
## DERIVATI IMIDAZOLICI E TIAZOLICI QUALI ATTIVATORI DELLA GUANILATO CICLASI SOLUBILE

Maria Teresa Cocco, Cenzo Congiu, Valentina Onnis

Dipartimento di Tossicologia – Università degli Studi di Cagliari

Via Ospedale 72 – 09124 Cagliari

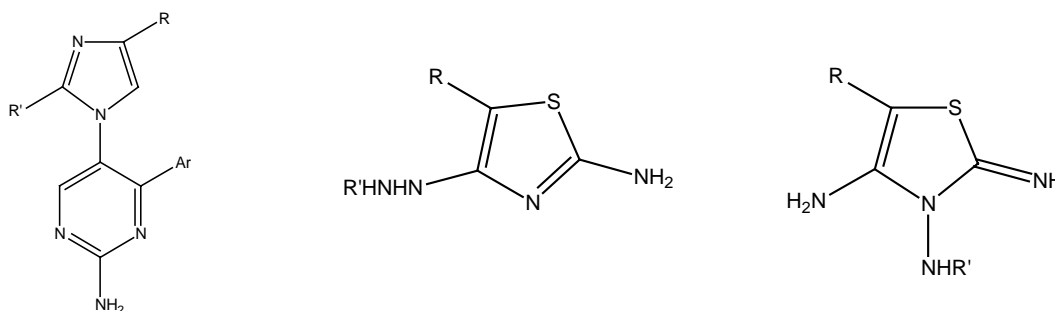
La guanilato ciclasasi solubile (sGC) è una eme-proteina che converte la guanosina trifosfato (GTP) nel secondo messaggero guanosina-3',5'-monofosfato ciclico (cGMP), il quale regola diversi aspetti delle funzioni cellulari attraverso l'interazione con chinasi specifiche, canali ionici e fosfodiesterasi [1,2]. Lo stimolatore naturale della sGC è l'ossido nitrico (NO) che agisce coordinandosi al gruppo eme. I nitrati organici come la trinitroglicerina e l'isosorbide dinitrato sono usati da lungo tempo nel trattamento dell'angina pectoris. Questi farmaci in vivo generano NO e quindi mimano l'azione del mediatore endogeno. Lo svantaggio maggiore di questa terapia è l'instaurarsi di tolleranza dopo somministrazioni ripetute, ma si hanno anche problemi legati all'alta reattività di questa molecola quali la nitratura dei residui tirosinici. Per questi motivi la ricerca si è indirizzata verso la scoperta di attivatori della guanilato ciclasasi solubile che non agiscano come donatori di NO [3, 4]. Sono state recentemente scoperte molecole quali l'YC-1, il BAY41-2272 ed il BAY 41-8543 che sono in grado sia di stimolare direttamente la guanilato ciclasasi solubile sia di sensibilizzare l'enzima verso l'NO.



Ulteriori pubblicazioni hanno dimostrato che i composti attivatori della guanilato ciclasasi solubile devono possedere almeno un atomo di azoto in grado di accettare un legame idrogeno

nel complesso attivatore-enzima ed in linea più generale debbano contenere due anelli aromatici od eteroaromatici ed essere in grado di complessare metalli.

Basandoci su queste considerazioni abbiamo progettato delle serie di derivati aminotiazolici, idrazinotiazolici ed imidazolici [5] dotati di caratteristiche strutturali favorevoli per l'interazione con la guanilato ciclastasi.



Alcuni dei composti hanno dimostrato di attivare l'enzima purificato per cui sono attualmente in corso i saggi sulle colture cellulari.

#### Bibliografia

1. A.J. Hobbs, L.J. Ignarro, *Methods Enzymol.*, 269, 134 (1996).
2. A.J. Hobbs, *Trends Pharmacol. Sci.*, 18, 484 (1997).
3. D. L. Selwood, D. G. Brummel, J. Budworth et al, *J. Med. Chem.*, 44, 78 (2001).
4. A. Straub, J. Benet-Buckholz, R. Frode et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 1711 (2002).
5. M.T. Cocco, C. Congiu, V. Onnis, S. Ianelli, *Heterocycles*, 63, 259-270 (2004).

**SINTESI DI NUOVI DERIVATI DELLA  $\beta$ -CICLODESTRINA CARICHI  
NEGATIVAMENTE E LORO APPLICAZIONE QUALI SELETTORI CHIRALI IN  
ELETTROFORESI CAPILLARE**

Maria Pina Zintu, Benedetta Pedoni, Giorgio Pintore, Mario Chessa

Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Facoltà di Farmacia, Università di Sassari, via  
Muroni 23/a – 07100- Sassari

e-mail: [pintore@uniss.it](mailto:pintore@uniss.it)

La risoluzione di miscele racemiche nei rispettivi enantiomeri che le compongono è ancora in molti casi un problema di non facile soluzione specie in campo preparativo. In campo analitico invece si sono fatti grandi progressi sia in HPLC che in Elettroforesi Capillare (CE). In CE la risoluzione di miscele racemiche viene realizzata solubilizzando opportuni selettori chirali nel BGE, che interagendo in modo stereoselettivo con i due diversi enantiomeri modificano in maniera diversa la loro mobilità all'interno del capillare.

Diverse classi di sostanze organiche permettono di realizzare questo tipo di separazioni enantiomeriche in CE ma, allo stato attuale, le ciclodestrine sono sicuramente i selettori chirali più utilizzati.

Le ciclodestrine (CDs) sono degli oligosaccaridi ciclici naturali che si ottengono come prodotto di fermentazione dell'amido e sono formati da sei ( $\alpha$ -CD), sette ( $\beta$ -CD), otto ( $\gamma$ -CD), unità di  $\alpha$ -D-glucosio<sup>1</sup>. La principale caratteristica delle CDs è quella di formare complessi di inclusione con un'ampia varietà di composti organici;

Per quanto anche le miscele di CDs a grado di sostituzione variabile trovino applicazione nell'analisi chirale in CE, i singoli isomeri di ciclodestrine permettono di studiare più a fondo la struttura dei complessi che queste formano e i diversi meccanismi che sono alla base sia del processo di complessazione che del riconoscimento chirale.

In CE le diverse ciclodestrine hanno campi di applicazione differenti a seconda che possano o meno esibire caratteristiche ioniche nel BGE.

Le CD definite neutre, salvo valori estremi di pH del BGE, assumono difficilmente una carica, sia essa positiva o negativa.

Nel caso delle CD neutre la mobilità elettroforetica è affidata unicamente al EOF ovvero all'analisa eventualmente legato alla CD qualora questo possa supportare una carica.

Utilizzando questa classe di ciclodestrine in una analisi chirale, sarà possibile risolvere miscele racemiche di soli composti che a qualche grado esibiscano caratteristiche acide o basiche.

Le CD in grado di caricarsi, positivamente o negativamente, hanno invece una mobilità elettroforetica intrinseca, in larga misura indipendente dal valore di pH del BGE.

Allo stato attuale ne esistono due classi principali: quelle permanentemente cariche (sale di 2-Idrossopropil-trimetil ammonio- $\beta$ -CD<sup>2</sup> con carica positiva e Solfato  $\beta$ -CD con carica negativa) e quelle il cui grado di carica, negativa, è influenzato dal pH del BGE (Carbossimetil  $\beta$ -CD).

Entrambe queste classi di CDs sono risultate estremamente utili non solo nella risoluzione di miscele racemiche neutre, ma anche come carrier nella separazione di miscele di composti neutri non necessariamente chirali.

In questa sede vengono proposti gli schemi seguiti per la sintesi di nuovi singoli isomeri di:  $\beta$ -ciclodestrine perfunzionalizzate nelle posizioni C2 e C3 e con carica negativa nella posizione C6 ,

$\beta$ -ciclodestrine perfunzionalizzate con carica negativa nella posizione C6.

$\beta$ -ciclodestrine monofunzionalizzate con carica negativa nella posizione C2.

Con i tre i singoli isomeri di carbossimetil- $\beta$ -ciclodestrina (CM- $\beta$ -CD) sintetizzati si sono effettuate delle prove preliminari in Elettroforesi Capillare allo scopo di valutarne le loro applicabilità in analisi chirale.

Nell'analisi sono state utilizzate le miscele racemiche commerciali di Bromfeniramina, Dimetindene, Tetraidrozolina, Tetramisolo, Verapamile e Efedrina e una serie di tre racemati di sintesi analoghi della meflochina alla concentrazione di circa 1 mg/ml.

L'importanza di disporre di singoli isomeri di carbossimetil derivati della  $\beta$ -CD risiede nella possibilità di estendere anche a questa classe di CDs tutti quegli studi strutturali e meccanicistici del processo di complessazione analita selettore chirale che già in parte si è cominciato a fare con altre CDs neutre<sup>3</sup>.

### Bibliografia

- 1) Freudenberg K., Meyer-Delius M.; Uber die Schardinger-Dextrine aus Starke, *Chem. Ber.*, (1938); 1596-1600
- 2) Pintore, G.; Chankvetadze, B.; Chessa, M.; Cerri, R.; Blaschke, G. 13<sup>th</sup> Internatiol Symposium on High Performance Capillary Electrophoresis and related Microscale Techniques (HPCE 2000) february 20-24 2000, Saarbrucken, Germany
- 3) B. Chankvetadze, N. Burjanadze, G. Pintore, D. Bergenthal, K. Bergander, C. Mühlenbrock, J. Breitkreuz and G. Blaschke *Journal of Chromatography A*, Volume 875, Issues 1-2, 14 April 2000, 471-484.

**NUOVI DERIVATI CHINOSSALINICI INIBITORI DELLA DIIDROFOLATO  
REDUTTASI (DHFR) E DELLA TIMIDILATO SINTETASI (TS)  
DELLA LEISHMANIA MAJOR: RISULTATI PRELIMINARI**

S.Piras\*, M.Loriga\*, A.Carta\*, G.Paglietti\*, M.P.Costi<sup>§</sup>, S.Ferrari<sup>§</sup>

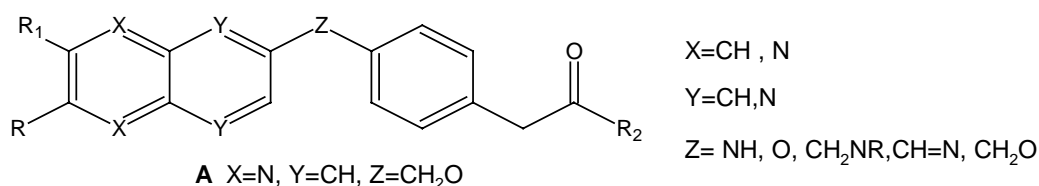
\* *Dipartimento Farmaco-Chimico-Tossicologico, Università degli Studi di Sassari,*

*Via Muroli 23/a, 07100 Sassari.*

<sup>§</sup> *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena e Reggio Emilia, Via Campi  
183, 41100 Modena.*

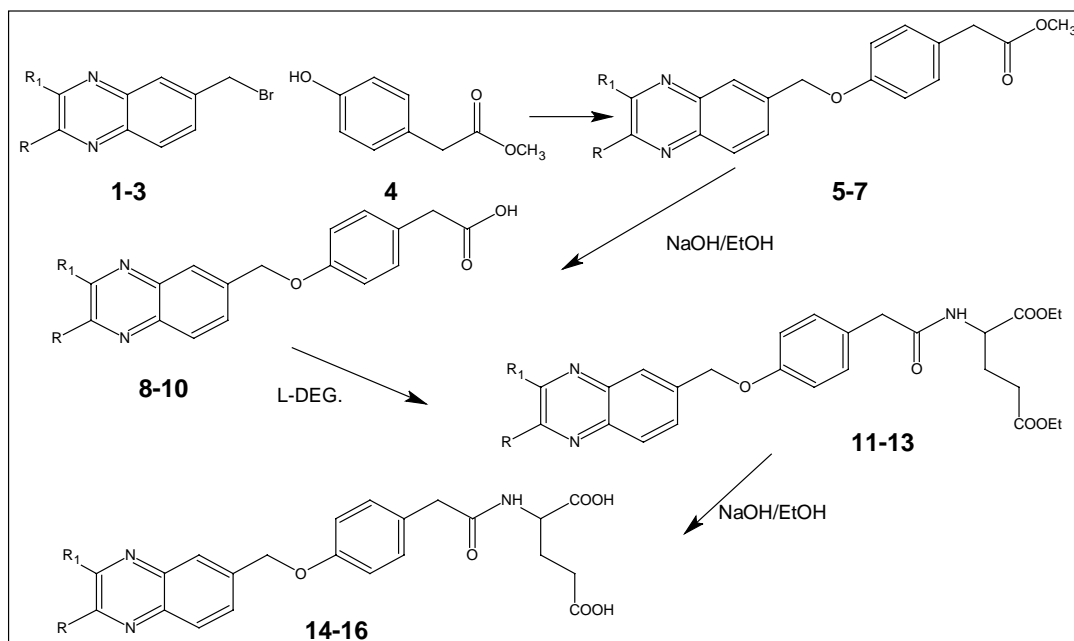
L'incidenza delle malattie protozoarie imputate al genere *Leishmania* è aumentata enormemente con la diffusione dell'AIDS. In particolare la forma viscerale della Leishmaniosi sta emergendo come malattia nuova e sempre più frequente. In Europa l'uso di antimoniali pentavalenti rappresenta l'intervento terapeutico più efficace, con ricaduta nel 52% dei pazienti trattati a distanza da un mese a tre anni. Oltre gli antimoniali altri farmaci importanti sono le pentamidine e l'amfotericina B. Un approccio abbondantemente esplorato in passato è stato lo sviluppo di farmaci antifolici antiprotozoari che bloccano il ciclo dell'acido folico, che, previa attivazione metabolica di enzimi folato dipendenti, attraverso il trasporto di unità carboniose, è responsabile della sintesi de novo degli acidi nucleici e degli amminoacidi. In questo senso sono stati usati il trimetoprim e la pirimetamina che sono attivi contro i plasmodi e i toxoplasmi, ma non contro le *Leishmanie* e i tripanosomi. Questi due protozoi appartenenti alla classe dei Kinetoplastidae sono sensibili agli antifolici antitumorali come il metotrexato (MTX), ma sviluppano immediatamente una chemioresistenza in quanto riattivano l'autoproduzione di acido folico mediante una via di salvataggio che impiega l'enzima Pteridina riduttasi, recentemente scoperto, appunto, nelle *Leishmanie major* e nel tripanosoma *cruzi*. Sulla base di queste premesse ci è sembrato che le nostre molecole a struttura chinossalinica, analoghe al metotrexato, potessero essere impiegate come inibitori enzimatici di questa famiglia di folato.

Pertanto, nell'ambito dei composti di formula generale **A** di acquisita attività antitumorale [1-4]





abbiamo preso in considerazione la sintesi dei composti **5-16** dello schema seguente:



Sulla base delle nostre previsioni tutti i derivati hanno mostrato, nei saggi enzimatici, capacità di inibire la DHFR e la TS sia umana che batterica. Oltre all'alta affinità per gli enzimi è da sottolineare che per alcuni derivati è stata osservata anche una specifica inibizione dei soli enzimi della *Leishmania major*. Queste evidenze sperimentali ci incoraggiano a proseguire le nostre ricerche su questa classe di composti al fine di individuare nuove e più specifiche molecole da impiegare nel trattamento delle Leishmaniosi.

#### Bibliografia:

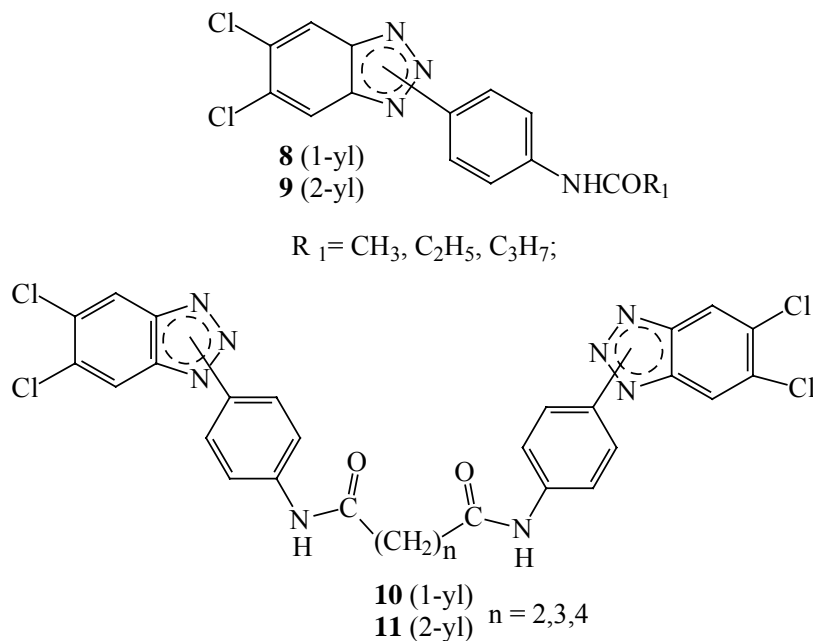
- [1] M.Loriga, S.Piras, P.Sanna and G.Paglietti Quinoxaline chemistry. Part 7. 2-[Aminobenzoates]-and 2-[Aminobenzoylglutamate]-quinoxalines as classical antifolate agents. Synthesis and evaluation of in vitro anticancer, anti-HIV and antifungal activity. *Il Farmaco* 52 (3), 157-166 (1997)
- [2] S.Piras, M.Loriga, G.Paglietti Quinoxaline chemistry. Part 14. 4-(2-quinoxalylamino)-phenylacetates and 4-(2-quinoxalylamino)-phenylacetyl-L-glutamates as analogues-homologues of classical antifolate agents. Synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity. *Il Farmaco* 57 (2002) 1-8
- [3] M.Loriga, S.Piras, G.Paglietti, M.P. Costi, A.Venturelli Quinoxaline chemistry. Part 15 4-(2-quinoxalylmethyleneimino)-benzoylglutamates and -benzoates, 4-[2-quinoxalylmethyl-N-methylamino]benzoylglutamates as analogues of classical antifolate agents. Synthesis, elucidation of structures and in vitro evaluation of antifolate and anticancer activities. *Il Farmaco* 58 (2003) 51-61
- [4] S.Piras, M.Loriga, G.Paglietti Quinoxaline chemistry. Part 17. Methyl[4-(substituted 2-quinoxalinyloxy)phenyl]acetates and ethyl N-{[4-(substituted 2-quinoxalinyloxy)phenyl]acetyl}glutamates analogs of metotrexate: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity. *Il farmaco* 59 (2004) 185-194.

**SINTESI DI UNA NUOVA SERIE DI N-[4-(1H(2H)-BENZOTRIAZOL-1(2)-IL)FENIL]ALCHILCARBOSSIAMMIDI E N,N'-BIS[4-(1H(2H)-BENZOTRIAZOL-1(2)-IL)FENIL]ALCHILDICARBOSSIAMMIDI A POTENZIALE ATTIVITÀ ANTIVIRALE**

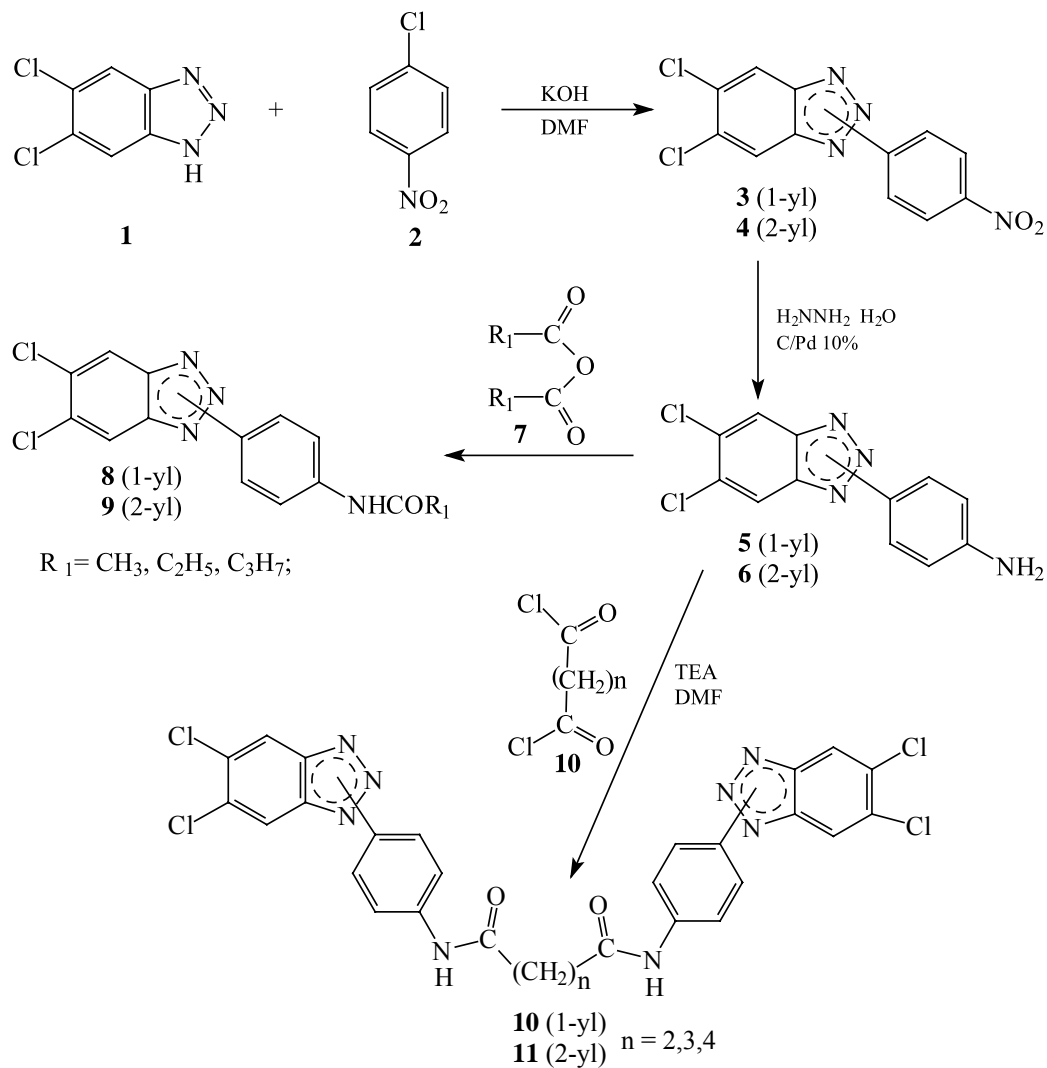
S. Piras, A. Carta, M. Loriga, M. Fnaeian and G. Paglietti

*Dipartimento Farmaco-Chimico-Tossicologico, Università degli Studi di Sassari, Via Muroni 23/a, 07100 Sassari.*

Recentemente abbiamo riportato la sintesi e l'attività antivirale di un'ampia serie di N-[4-(1H(2H)-benzotriazol-1(2)-il)fenil]alchilcarbossiammidi e N,N'-bis[4-(1H(2H)-benzotriazol-1(2)-il)fenil]alchildicarbocossiammidi [1]. La valutazione biologica nei confronti di vari RNA e DNA virus, ha messo in evidenza una generale interessante attività su alcune specie rappresentative dei Picornavirus, quali Polio Sabin 1 e Coxsackie B1. I derivati più attivi hanno mostrato una  $EC_{50} < 10 \mu M$ , associata con una bassa o nulla citotossicità. Come ulteriore sviluppo di questa ricerca è stata ora progettata la nuova serie di derivati benzotriazolici di formula generale **8-11**, recanti in posizione 5 e 6 dell'eterociclo due atomi di cloro al fine di valutare se l'introduzione di atomi ad attrazione elettronica, unitamente al maggior ingombro sterico possano influenzare positivamente l'attività biologica.



Nello Schema seguente sono riassunte le procedure sintetiche adottate per l'ottenimento dei semplici derivati carbocossiammidici e dei loro corrispondenti dimeri dicarbocossiammidici.




---

### Bibliografia

- [1] A. Carta, C. Congiatu, M. Loriga, E. Marongiu, F. Esposito and R. Loddo, Synthesis and biological evaluation of N-[4-(1*H*(2*H*)-benzotriazol-1(2)-yl)fenyl]alkylcarboxamido and N,N'-bis[4-(1*H*(2*H*)-benzotriazol-1(2)-yl)fenyl]alkyldicarboxamido derivatives, Polish-Austrian-German-Hungarian-Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Krakow, Poland, 15-18 October 2003. Atti P133, p182.

**ADSORBIMENTO-DESORBIMENTO DI AZIMSULFURON SU SUOLO**

M. Vittoria Pinna, Salvatore Petretto, Alba Pusino

Dipartimento di Scienze Ambientali Agrarie e Biotecnologie Agro-Alimentari, Università di Sassari, Viale Italia 39, 07100 Sassari

L'Azimsulfuron [AZS, 1-(4,6-dimetossipirimidin-2-il)-3-[1-metil-4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-pirazol-5-il-solfonil]urea, nome depositato Gulliver®] è un erbicida solfonilureico utilizzato in post-emergenza nella coltura del riso. L'AZS agisce inibendo l'attività dell'enzima acetolattato sintasi (ALS) essenziale nella biosintesi degli amminoacidi ramificati (valina, leucina ed isoleucina). Il metabolismo nel suolo ad opera dell'attività microbica e la fotolisi indiretta sono le più importanti vie di degradazione dell'AZS.

L'adsorbimento sulle superfici colloidali del suolo rappresenta un processo chiave nel determinare il trasporto e la distribuzione di un fitofarmaco nell'ambiente. Generalmente, le solfoniluree sono scarsamente adsorbite dai suoli e il loro adsorbimento è correlato negativamente al pH. I più alti livelli di adsorbimento si osservano su suoli con basso pH ed elevato contenuto di sostanza organica e/o argille.

L'AZS è un acido debole,  $pK_a$  3.6, pertanto, è presente principalmente in forma anionica nella maggior parte dei suoli agricoli ed è quindi suscettibile di percolamento. Anche se è estesamente usato nelle pratiche agronomiche, in letteratura sono disponibili poche informazioni riguardo il suo adsorbimento sul suolo sia in campo che in condizioni di laboratorio. D'altro canto la conoscenza di tali parametri è essenziale per poter prevedere la persistenza e la mobilità del fitofarmaco nel suolo.

Pertanto, è stato condotto uno studio sull'adsorbimento e il desorbimento dell'AZS su cinque suoli italiani (Vercelli, Fornace, Chilivani, Bassona e Monghidoro) ben classificati e differenti nelle proprietà chimico-fisiche.

L'adsorbimento dell'AZS sui cinque suoli è ben descritto dall'equazione empirica di Freundlich,  $\log C_s = \log K_{ads} + 1/n_{ads} \log C_e$ , ( $r \geq 0.989$ ). Le costanti di adsorbimento,  $K_{ads}$ , crescono nell'ordine Chilivani < Vercelli < Fornace < Bassona < Monghidoro. La regressione lineare tra le  $K_{ads}$  e le proprietà del suolo fornisce una buona correlazione ( $r = 0.969$ ,  $P \leq 0.05$ ) se la proprietà considerata è il pH del suolo. La correlazione tra le  $K_{ads}$  e il pH è negativa e

indica che l'entità dell'adsorbimento aumenta al diminuire del pH. Regressioni semplici e multiple tra  $K_{ads}$  e altre proprietà del suolo non sono significative. Lo studio dell'adsorbimento dell'erbicida sugli stessi suoli con pH modificato ( $\cong 6$  e  $4$ ) evidenzia che i suoli maggiormente ricchi di argille (per lo più smectiti) e di ossidi di ferro sono più attivi verso l'adsorbimento. La sostanza organica non ha un ruolo determinante per l'adsorbimento dell'AZS almeno a valori di pH superiori al  $pK_a$  dell'erbicida. Tale trend è confermato anche da prove condotte direttamente su acido umico a differenti valori di pH.

Anche il desorbimento è ben descritto dall'equazione di Freundlich. Il confronto tra i rispettivi coefficienti angolari ( $1/n_{ads}$  e  $1/n_{des}$ ) ed i coefficienti di isteresi H ( $1/n_{des} / 1/n_{ads}$ ) suggerisce che suoli essenzialmente sabbiosi e con scarso contenuto di colloidali (Fornace e Vercelli) desorbono prontamente l'AZS. L'adsorbimento sul suolo Monghidoro è isteretico. L'irreversibilità cresce al crescere della concentrazione di erbicida, ciò indica che il desorbimento è favorito solo a bassi livelli di adsorbimento. Tale risultato suggerisce che i siti di legame ad elevata energia sono occupati solo a più elevate concentrazioni di soluto. L'isteresi più elevata è stata osservata per il suolo Bassona i cui coefficienti di isteresi non dipendono dalla quantità iniziale dell'AZS adsorbito. In tal caso, l'erbicida adsorbito potrebbe aver occupato principalmente siti leganti ad elevata energia.

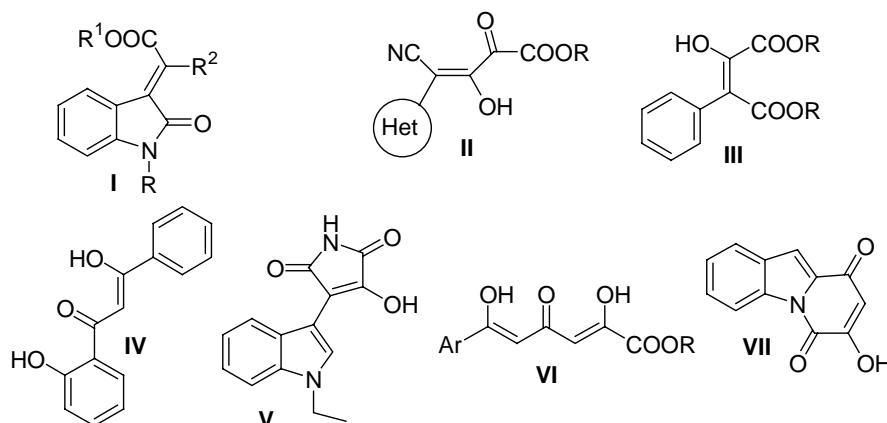
**RICERCA DI NUOVI INIBITORI SELETTIVI DELL'HIV-1 INTEGRASI**

<sup>1</sup>Fabrizio Carta, <sup>1</sup>Luciano Sanna, <sup>1</sup>Massimiliano Derudas, <sup>1</sup>Paola Manconi, <sup>1</sup>Michele Palomba, <sup>1</sup>Mario Sechi, <sup>2</sup>Roberto Dallochio, <sup>2</sup>Alessandro Dessì, <sup>3</sup>Tino Sanchez e <sup>3</sup>Nouri Neamati

<sup>1</sup>Università di Sassari, Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Via Muroni 23/A 07100 Sassari, Italia, e <sup>2</sup>CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. di Sassari, Trav. La Crucca 3, reg. Baldinca, 07040 Li Punti, Italia, e <sup>3</sup>University of Southern California, School of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences, 1985 Zonal Avenue, PSC 304BA, Los Angeles, CA 90089, USA

L'enzima HIV-1 integrasi (HIV-1 IN), responsabile del processo di integrazione del DNA virale all'interno del cromosoma umano, rappresenta un attraente target per lo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento terapeutico dell'AIDS in quanto è essenziale per la replicazione virale e non è stato individuato un equivalente nella cellula umana.<sup>1,2</sup> Notevoli sforzi hanno portato all'individuazione di diverse classi di inibitori dell'IN e due molecole, S-1360 (Shionogi & Co) e L-870,810 (Merck) si trovano attualmente in fase clinica di sperimentazione.<sup>3</sup> In generale la ricerca di inibitori anti-IN ha portato a considerare molecole che mostravano attività inibitoria nei confronti di enzimi analoghi, a correlazioni struttura-attività di composti dotati di conclamata attività inibitoria, all'utilizzo di database per mezzo modelli farmacoforici e high-throughput docking o random screening. In particolare, i database contenenti informazioni sulle strutture tridimensionali hanno permesso l'individuazione di numerosi Lead Compounds.<sup>4</sup>

L'obiettivo di questo lavoro era quello di individuare nuovi potenziali farmacofori attraverso un approccio di *virtual screening* utilizzando il NCI database<sup>5</sup> e seguendo strategie di *structure-based drug design* mediante l'utilizzo della struttura cristallina dell'HIV-1 IN co-cristallizzato con un inibitore. Sono stati così ottenuti ed ottimizzati diversi spezzoni farmacoforici che sono stati incorporati su vari anelli aromatici ed eteroaromatici a costituire le strutture di formula generale **I-VII**.



L'approccio progettuale, la sintesi e la valutazione dell'attività inibitoria nei confronti dell'HIV-1 IN dei composti descritti sarà presentata.

---

#### Bibliografia

- (1) Neamati, N. *Expert Opin. Invest. Drugs*. **2001**, *12*, 281-296.
- (2) Chen, I-J.; Neamati, N.; MacKerell, A.D.Jr. *Current Drug Targets – Infect. Dis.* **2002**, *2*, 217-234.
- (3) Neamati, N. *Expert Opin Ther Pat* **2002**, *12*, 709-724.
- (4) Neamati, N.; Barchi, J.J.Jr. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **2002**, *2*, 211-227.
- (5) Chen, I-J.; Neamati, N.; Nicklaus, M.C.; Orr, A.; Anderson, L.; Barchi, J.J.Jr.; Kelley, J.A.; Pommier, Y.; MacKerell, A.D.Jr. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2385-2398.

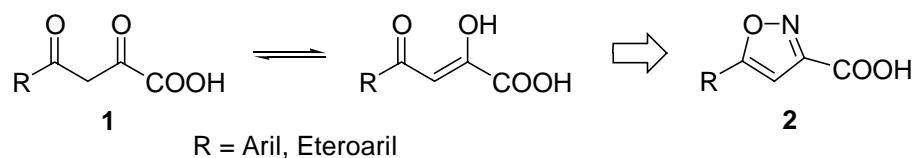
**STUDI STRUTTURISTICI DI ISOSSAZOLI 3,5-DISOSTITUITI MEDIANTE  
SPETTROSCOPIA <sup>1</sup>H-NMR**

<sup>a</sup>Luciano Sannia, <sup>a</sup>Mario Sechi, <sup>a</sup>Maria Orecchioni, <sup>a</sup>Fabrizio Carta,  
<sup>a</sup>Giuseppe Paglietti e <sup>b</sup>Nouri Neamati

<sup>1</sup>Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Via Muroni 23/A, 07100 Sassari, Italia

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, School of Pharmacy, 1985 Zonal Avenue, PSC 304BA, Los Angeles, CA 90089, USA

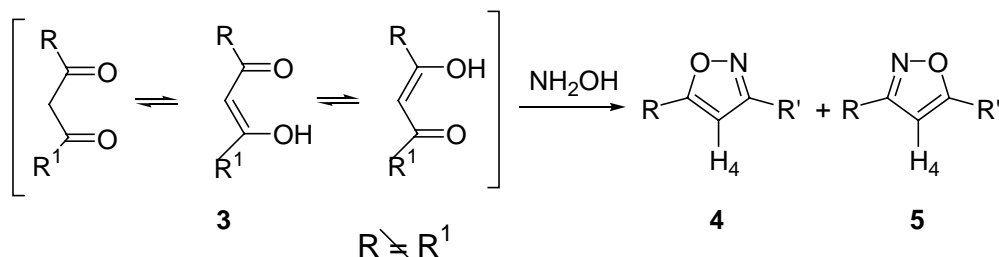
L'enzima HIV-1 integrasi rappresenta un promettente e validato *target* per lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici anti-AIDS.<sup>1,2</sup> Sono state individuate diverse classi di inibitori ed al momento i β-dichetoacidi costituiscono la più importante. Con lo scopo di progettare e sintetizzare nuovi analoghi bioisosterici, il farmacoforo costituito dalla catena β-dichetoacida (**1**) è stato incorporato in un nucleo isossazolico (**2**). Sono stati quindi preparati una serie di acidi aril- ed eteroaril isossazolici ed alcuni di questi hanno mostrato attività inibitoria nei confronti dell'HIV-1 IN purificata in un range di concentrazione dell'ordine micromolare.<sup>3</sup>



Parallelamente a questo progetto è stato ritenuto opportuno estendere lo studio su alcuni aspetti chimici emersi seguendo questo approccio sintetico. In generale la sintesi di isossazoli a partire da β-dichetoni asimmetricamente disostituiti (**3**) ed idrossilammina può *a priori* generare due isomeri (**4** e **5**). Dal punto di vista dell'attribuzione delle strutture la letteratura fornisce dati scarsi e spesso controversi.

In questo contesto è stata esaminata una serie di derivati 3(5)-5(3)-R-fenilisossazoli dove R è costituito da un gruppo elettron-donatore o elettron-attrattore al fine di studiarne la loro influenza sul *chemical shift* del protone H-4 dell'anello isossazolico.





E' stato così individuato un conveniente metodo che consente una rapida analisi strutturale tra due isomeri basata sulla spettroscopia  $^1\text{H-NMR}$  che può risultare utile come “finger print approach” per la discriminazione di serie di derivati analoghi di isomeri isossazolici ottenibili ad esempio per sintesi combinatoria.<sup>4</sup>

---

### Bibliografia

- 1) Pommier, Y.; Marchand, C.; Neamati, N. Retroviral integrase inhibitors year 2000: update and perspectives. *Antiviral Research* **2000**, *47*, 139-148.
- 2) Neamati, N.; Marchand, C.; Pommier, Y. HIV-1 Integrase Inhibitors: Past, Present, and Future. In *Advances in Pharmacology* **2000**, *49*. Academic Press, 147-165.
- 3) Sechi, M.; Sannia, L.; Derudas, M.; Carta, F.; Orecchioni, M.; Dalocchio, R.; Dessi, A.; Sanchez, T.; Neamati, N. Design, synthesis, structural investigation, docking studies and biological activities of substituted-isoxazole carboxylic acids as HIV-1 integrase inhibitors. Joint Meeting on Medicinal Chemistry. Krakow, 15-18 October **2003**. P150 (pag. 184).
- 4) Sechi, M.; Sannia, L.; Orecchioni, M.; Carta, F.; Paglietti, G.; Neamati, N. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 1097-1102.

## POLIMERI IPER-RAMIFICATI A POTENZIALE ATTIVITA' BIOLOGICA

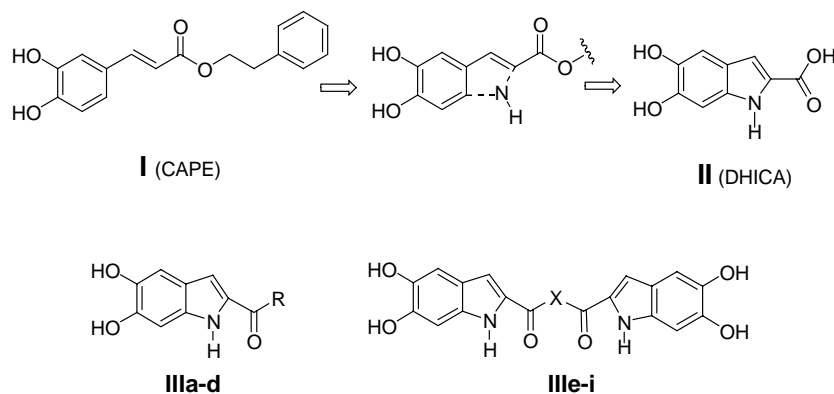
<sup>a</sup>Gianfranco Angotzi, <sup>a</sup>Ilaria Campesi, <sup>a</sup>Fabio Casu, <sup>b</sup>Stefano Fiori, <sup>b</sup>Alberto Mariani,  
<sup>a</sup>Michele Palomba, <sup>a</sup>Luciano Sanna, e <sup>a</sup>Mario Sechi

<sup>a</sup>Università di Sassari, Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Via Muroni 23/A  
07100 Sassari, e <sup>b</sup>Università di Sassari, Dipartimento di Chimica e Unità di Ricerca locale  
INSTM, Via Vienna 2, 07100 Sassari.

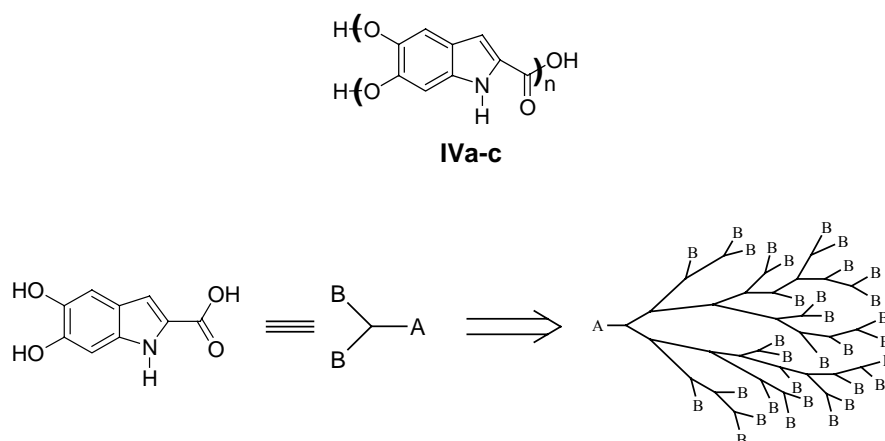
Nell'ultima decade i monomeri AB<sub>2</sub> sono stati ampiamente utilizzati come prodotti di partenza per la sintesi di strutture dendritiche.<sup>1,2</sup> Questa famiglia macromolecolare comprende i dendrimeri e iper-ramificati. Entrambe queste classi possiedono la peculiarità di avere una architettura ad albero nella quale tutti i legami convergono verso un *core* centrale. Diversamente dai dendrimeri, i quali sono ottenuti per crescita sequenziale, i polimeri iper-ramificati vengono preparati attraverso un unico step di reazione. Per quanto riguarda le strutture dendritiche, gli stadi relativi alla preparazione, e le procedure di purificazione e deprotezione sono condotti con l'obiettivo di ottenere macromolecole monodisperse prive di difetti. I polimeri iper-ramificati possiedono invece un certo numero di imperfezioni strutturali che non influenzano però in maniera significativa le loro caratteristiche. In questo contesto, sia il basso costo sia i minori tempi di reazione giustificano il crescente interesse verso lo studio e l'individuazione di nuovi polimeri iper-ramificati.

Nel corso di una ricerca volta all'individuazione di nuovi inibitori dell'HIV-1 integrasi (IN), sono stati sintetizzati e sottoposti a valutazione biologica l'acido 5,6-diidrossiindolo-2-carbossilico (DHICA, **II**), un intermedio nella biosintesi della melanina, ed una serie di suoi derivati (**IIIa-IIIi**).

Questi composti erano stati progettati come analoghi conformazionalmente rigidi della porzione acrilica dell'estere feniletilico dell'acido caffeico (CAPE). E' risultato interessante il fatto che diversi derivati hanno mostrato attività inibitoria nei confronti dell'enzima HIV-1 IN a concentrazioni micromolari.<sup>3</sup> Nel corso della preparazione di **II** mediante una nuova via sintetica, è stato inaspettatamente ottenuto come unico prodotto un derivato macromolecolare.



Al fine di valutare se i derivati macromolecolari di **II** erano dotati di attività biologica nei confronti dell'enzima HIV-1 IN, sono stati preparati sia i derivati iper-ramificati oligomerici (**IVa,b**) sia quelli polimerici (**IVc**). Poiché il monomero **II** recava un gruppo COOH (A) e due gruppi OH (B) potenzialmente reattivi, le forme iper-ramificate potevano essere considerate come prodotti di polimerizzazione di un monomero del tipo AB<sub>2</sub>.



La sintesi e la valutazione biologica preliminare dei derivati **IVa-c** sarà presentata.

### Bibliografia

- 1) Jikei, M.; Kakimoto, M. Hyperbranched Polymers: a promising new class of materials. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 1233-1285.
- 2) Monticelli, O.; Mendichi, R.; Bisbano, S.; Mariani, A.; Russo, S. Synthesis, characterization and properties of hyperbranched aromatic polyamide: poly(ABZAIA). *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 2123-2127
- 3) Sechi, M.; Angotzi, G.; Dalocchio, R.; Dessi, A.; Carta, F.; Sannia, L.; Mariani, A.; Fiori, S.; Sanchez, T.; Movsessian, L.; Plasencia, C.; Neamati, N. Design and synthesis of novel dihydroxyindole-2-carboxylic acids as HIV-1 integrase inhibitors. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. In press.

**ANALOGHI DI SINTESI DEL FEROMONE SESSUALE COME STRUMENTO PER  
IL CONTROLLO DELLA POPOLAZIONE DI *LYMANTRIA DISPAR***

A. Bernard<sup>°°</sup>, A. Cerboneschi<sup>°°°</sup>, R. Crnjar<sup>°</sup>, A. Frongia<sup>°°</sup>, A. Liscia<sup>°</sup>, C. Masala<sup>°</sup>, F. Secci<sup>°°</sup>,  
P. P. Piras<sup>°°</sup>, P. Solari<sup>°</sup>, G. Sollai<sup>°</sup>

<sup>°</sup>*Dipartimento di Biologia Sperimentale, Sezione di Fisiologia Generale, Università di  
Cagliari, Cittadella Universitaria - 09042 Monserrato (CA).*

<sup>°°</sup>*Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Cagliari, Cittadella Universitaria - 09042  
Monserrato (CA).*

<sup>°°°</sup>Stazione Sperimentale del Sughero, Via Limbara 9, 07029 Tempio Pausania (SS).

La strategia riproduttiva delle farfalle notturne è basata sull'utilizzo di un feromone specie-specifico, prodotto dagli esemplari femminili per il richiamo a lunga distanza degli individui maschi conspecifici. In particolare le femmine di *Lymantria dispar*, uno dei più importanti insetti fitofagi defogliatori delle sugherete sarde, elaborano un feromone costituito da un unico componente, chiamato (+)disparlure (2-methyl-7,8-epoxy-octadecane) e lo accumulano nella ghiandola del feromone fino al rilascio. Gli esemplari maschili recepiscono questo potente attraente sessuale tramite l'attivazione dei loro chemocettori antennali e rispondono con un comportamento caratteristico, che comprende un volo a zig zag sopravento, finalizzato all'avvicinamento della femmina per l'accoppiamento.

Recentemente, è stato proposto un meccanismo secondo cui cellule specializzate chiamate enociti, associate a cellule epidermiche addominali, producono un alchene precursore del feromone. Tale molecola verrebbe poi trasportata da una lipoforina fino alla ghiandola, dove verrebbe convertita nella forma attiva finale epossidica attraverso vie biosintetiche ancora non ben conosciute.

Nel presente lavoro abbiamo sintetizzato diversi analoghi del feromone naturale, allo scopo di ottenere molecole con un maggiore potere attrattivo sugli esemplari maschili, o più stabili nel tempo, ossia dotate di tempi di decadimento più lunghi.

Molecole con tali caratteristiche potrebbero infatti essere utilizzate in campo nella lotta al defogliatore, per armare trappole a richiamo sessuale sui maschi e costituire dunque uno strumento semplice ma specifico per monitorare e/o tenere sotto controllo l'espansione della popolazione dell'insetto. Tali dispositivi di cattura avrebbero il vantaggio di essere altamente specifici per *Lymantria dispar* e, in secondo luogo, l'analisi di struttura di queste molecole potrebbe fornire un contributo nella comprensione delle vie metaboliche che portano alla

produzione del feromone negli esemplari femminili.

Gli analoghi, così come alcuni loro precursori ed una serie di molecole affini, sono stati sintetizzati e testati sulle antenne di esemplari maschili per mezzo della tecnica di derivazione ad elettroantennogrammi (EAG) ed un dispositivo per la somministrazione degli stimoli (olfattometro). Tutti i composti sono stati testati in un intervallo di diluizione compreso tra  $10^1$  -  $10^{-3}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puri o addizionati ad una pari concentrazione di (+)disparlure. Le risposte sono state poi comparate con quelle ottenute in seguito alla stimolazione con il feromone puro (controllo).

I nostri risultati mostrano che, tra i diversi composti testati, almeno due evocano un effetto apprezzabile. Infatti, l'analogo 2-decil-1-ossaspiro[2.2]pentano inibisce la risposta dei recettori antennali al (+)disparlure alle due più elevate concentrazioni testate. Tale effetto risulta essere di tipo dose-dipendente.

Per contro, l'analogo 4-(1-ossaspiro[2.2]pent-2-il)butan-1-olo possiede, alla diluizione  $10^{-2}$ , una efficacia stimolante "per se" maggiore rispetto al feromone; inoltre, alla stessa concentrazione la miscela delle due molecole evoca una risposta di tipo additivo.

In conclusione, i nostri dati elettrofisiologici suggeriscono che gli analoghi di sintesi possono competere con il feromone sessuale naturale di *Lymantria dispar*, aumentandone o diminuendone l'efficacia stimolante. Si rendono comunque necessarie delle prove in campo per confermare la reale potenzialità di queste molecole in condizioni naturali.

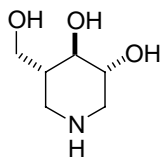
## SINTESI TOTALE DI ANALOGHI DELL'ISOFLAGOMINA

Pietro Spanu,<sup>a\*</sup> Fausta Ulgheri,<sup>a</sup> Gianmauro Orrù<sup>b</sup>

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

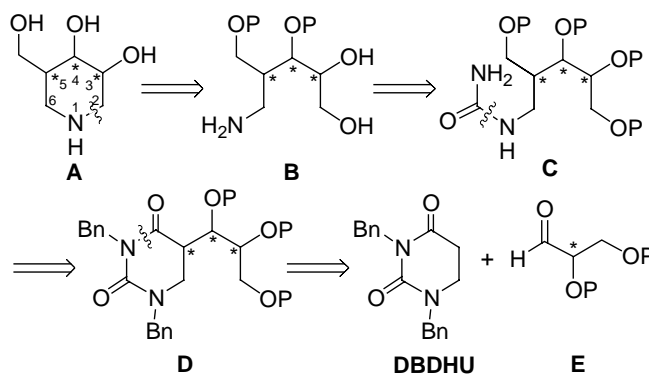
<sup>b</sup>Dipartimento di Chimica dell'Università di Sassari, Via Vienna 2, 07100- Sassari

Gli enzimi che processano oligosaccaridi mediante idrolisi dei legami glicosidici, sono coinvolti in processi essenziali nei normali stadi di crescita, regolazione e sviluppo cellulare.<sup>1</sup> Per questo motivo, molecole in grado di inibire le glicosidasi sono state investigate come potenziali farmaci antivirali, antitumorali, antibatterici, antiiperglicemici e immunostimolatori.<sup>2</sup> Negli ultimi anni mimetici di zuccheri in cui la posizione anomerica è sostituita da un atomo d'azoto, sono emersi come potenti e anomeri selettivi inibitori di  $\beta$ -glicosidasi. Capostipite di questa famiglia è l'Isomagomina **1** (inibitore di  $\beta$ -glucosidasi,  $K_i=0.11 \mu\text{m}$ )



Isomagomine-type Iminosugars

In questo lavoro viene presentata una nuova strategia, stereoselettiva e flessibile per la sintesi di *D-galacto*- e *L-allo*-isomagomina utilizzando come precursori 5-triidrossipropil-diidrouracil derivati ottenuti dalla semplice addizione diastereoselettiva di tipo aldolica di immidi enolati dell'1,3-dibenzildiidrouracile a 2,3-*O*-isopropilidene-*D*-gliceraldeide.<sup>3</sup>



- 1) A.D. Albein, *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497-534. R.A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
- 2) A.B. Hughs; A.J. Rudge *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *35*, 162; R.A. Gruters, J.J. Neefjes; M. Tersmete; R.E.Y de Goede; A. Tulp; H.G. Huisman; F. Miedema; H.L. Ploegh, *Nature*, **1987**, *320*,74-77. K.M. Robinson; M.E. Begovic; B.L. Rhinehart; E.W. Heineke; J.B. Ducep; P.R. Kastner; F.N. Marshall; C. Danzin, *Diabetes*, **1981**, *40*, 825-830.
- 3) Ulgheri, F.; Bacsa, J.; Nassimbeni, L.; Spanu, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 671-675.

**INTERAZIONI FRA IODOBENZENE DIACETATO E ALCOLI. UNO STUDIO  
D.P.F.G.S.E. N.O.E. E DNMR**

Giovanni Cerioni\*, Gianluca Uccheddu

Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico, Via Ospedale, 72 I-09128 Cagliari, Italy.

e-mail: giucche@tin.it

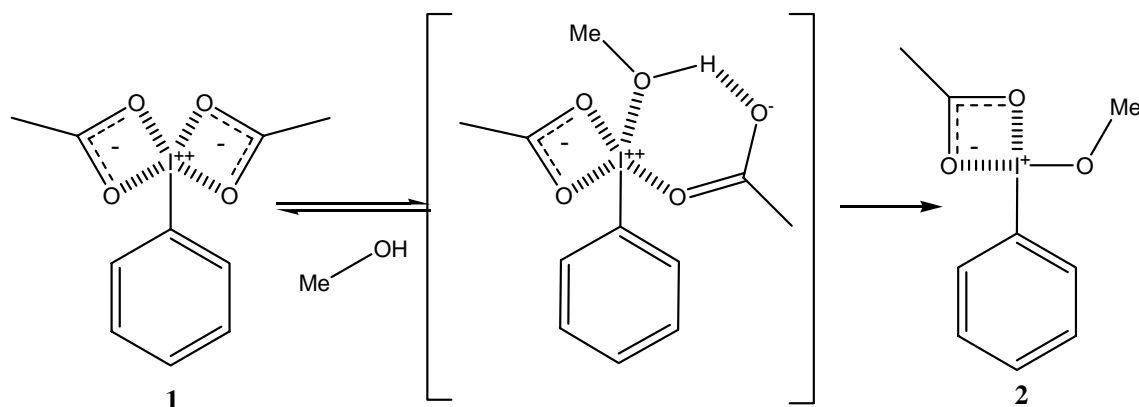
Lo studio dei composti organo iodurati ipervalenti, noti sin dalla fine del 1800,<sup>1</sup> ha sperimentato, negli ultimi anni, uno sviluppo impressionante in conseguenza delle loro importanti applicazioni sia biochimiche,<sup>2</sup> dove giocano un ruolo importantissimo negli studi sul citocromo P450 come agenti donatori di ossigeno, sia nella sintesi organica,<sup>3</sup> come agenti ossidanti.

Nonostante il loro largo impiego, poco è noto sulla struttura in soluzione di detti composti, per la quale viene comunemente assunta la struttura nel cristallo, ottenuta dall'esame dei raggi X, come nel caso del bisacetossi iodobenzene **1**.<sup>4</sup> Allo scopo di caratterizzare il legame iodio ossigeno e la struttura in soluzione di varie classi di composti dello iodio ipervalente, nel nostro gruppo è in corso il loro studio tramite spettroscopia NMR multinucleare.

Vengono qui riportati i risultati inerenti la struttura degli alcossi derivati ottenuti in soluzione per scambio delle funzioni aciliche dello iodobenzene diacetato **1** con vari alcoli.

In tale studio è stato messo in luce, sia mediante <sup>1</sup>H NMR che <sup>13</sup>C NMR, come, nonostante i dati riportati in letteratura<sup>5,6</sup> questi composti siano soggetti allo scambio di una sola funzione acilica, in analogia con quanto accade nel periodinano di Dess-Martin.<sup>7</sup> Gli esperimenti NMR descritti in questo studio sono stati eseguiti sia presso il Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico dell'Università di Cagliari, per quanto concerne gli spettri a temperatura ambiente, che presso il Dipartimento di Chimica Organica A. Mangini della Facoltà di Chimica Industriale dell'Università di Bologna per quel che riguarda gli studi a bassa temperatura ed ad alto campo (600 MHz).





**Fig. 1:** Equilibri del bisacetossi iodobenzene, in soluzione di  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , con metanolo.

Lo studio ha mostrato come il processo di scambio sia indipendente dalla concentrazione sia dell'alcol che del composto **1**. Gli esperimenti DPFGS NOE a temperatura ambiente ci lasciano ipotizzare un allentamento della coppia ionica stretta, da noi attribuita<sup>8</sup> come struttura più probabile di **1** (**fig. 1** a sinistra), con iniziale inserzione dell'alcol, per poi arrivare alla specie **2** (**fig. 1** a destra). Gli esperimenti a bassa temperatura danno ulteriore evidenza che l'interazione di **1** con gli alcoli porti allo scambio di una funzione acilica con una alcossilica, come mostrato in **fig. 1**.

### RIFERIMENTI

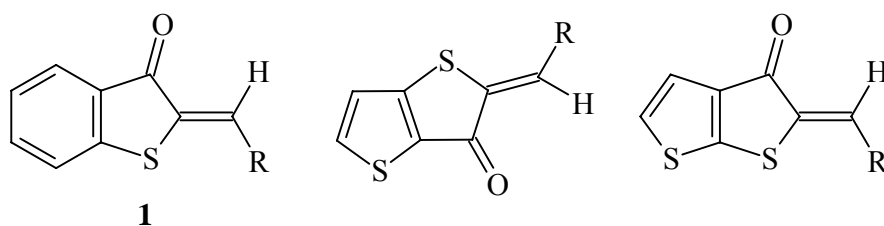
1. Wilgerodt, C. J. *Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154
2. Gustaffson, J. A.; Rondhal, L.; Bergman, J. *Biochemistry* **1979**, 18, 865-870.
3. Zhadankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523-2584.
4. Alcock, N. W.; Countryman, R. M.; Esperas, S.; Sawyer, J. F. *J.Chem. Soc. Dalton Trans.* **1979**, 854-860.
5. Seveno, A., Morel, G., Foucaud, A., Marchand, E. *Tetraedron Lett.* **1977**, 38, 3349-3352.
6. Schardt, B.C., Hill, C. L. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 1563-1565.
7. De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9272-9279.
8. Cerioni, G.; Uccheddu, G. *Tetraedron Lett.* **2004**, 45, 805-807.

## REAZIONI DI METALLAZIONE SU TIOFENI

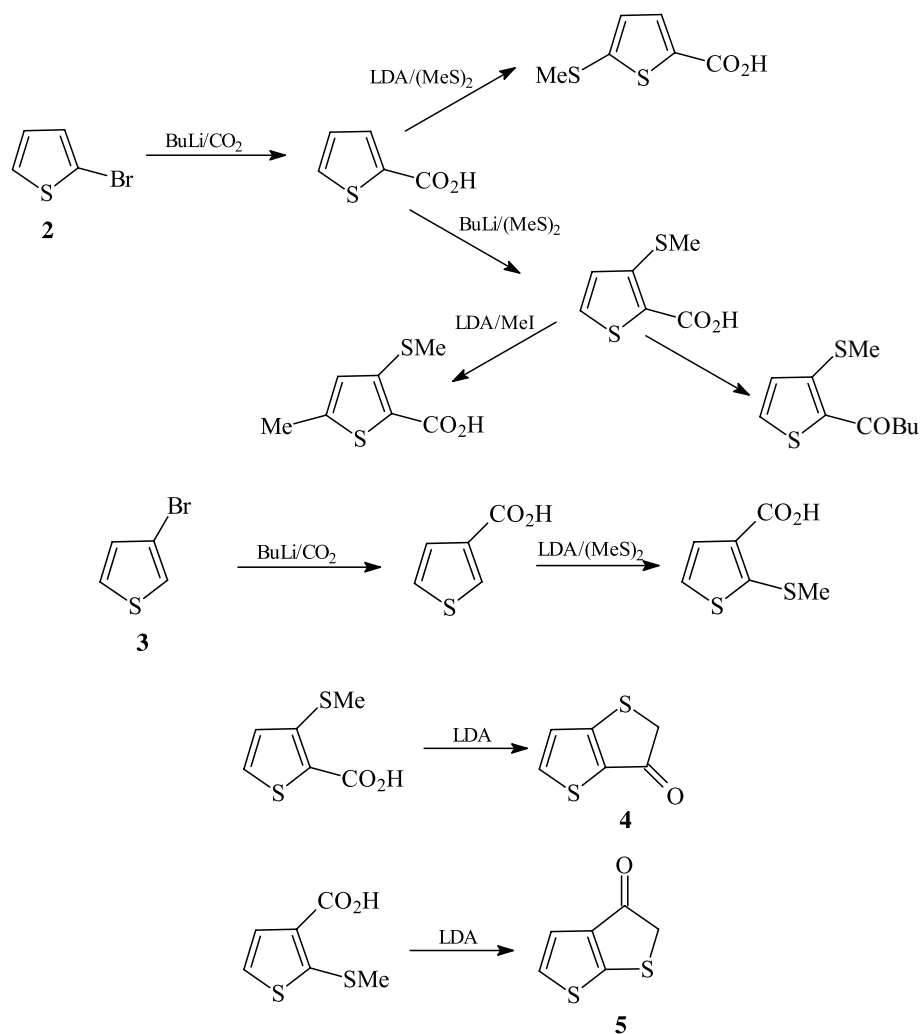
Maria G. Cabiddu, Salvatore Cabiddu, Enzo Cadoni, Stefania De Montis, Claudia Fattuoni,  
Stefana Melis, Michele Usai

Dipartimento di Scienze Chimiche  
Cittadella Universitaria di Monserrato, S.S. 554, Bivio per Sestu  
I-09042 Monserrato (Cagliari)

E' noto che i derivati tiofenici sono utili precursori di molecole biologicamente attive e per tale motivo ci è sembrato interessante approfondirne la reattività nei confronti degli agenti metallanti. La letteratura riporta che il tiofene viene metallato nella poosizione *alfa* con conseguente funzionalizzazione delle posizioni 2 e 6. Allo scopo di ottenere composti analoghi ai tioauroni (**1**),<sup>1</sup> in cui al posto dell'anello benzenico ci sia quello tiofenico, abbiamo ripreso questi studi e nella presente comunicazione ne vengono riportati i risultati preliminari.



Ci siamo focalizzati sulle reazioni di scambio idrogeno-metallo e alogeno-metallo a partire da 2-bromo- (**2**) e 3-bromotiofene (**3**). Come si può osservare dallo schema, l'utilizzo di agenti metallanti diversi permette di funzionalizzare siti diversi dell'anello tiofenico quando si parte dal composto **2**, mentre col composto **3** il sito di metallazione è sempre lo stesso. Reazioni di metallazione successive sui derivati tiofenici aventi i due gruppi funzionali carbossi e metiltio in orto tra di loro forniscono i derivati tienotiofenici **4** e **5**, che verranno utilizzati per preparare gli analoghi dei tioauroni.



Si ringrazia il Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Roma per i finanziamenti relativi al Progetto Nazionale "Stereoselezione in Sintesi Organica. Metodologie e Applicazioni", e al FIRB sulla "Progettazione, Preparazione e Valutazione Biologica e Farmacologica di Nuove Molecole Organiche Quali Potenziali Farmaci Innovativi").

-----

1. Cabiddu, M.G.; Cabiddu, S.; Cadoni, E.; De Montis, S.; Fattuoni, C.; Melis, S.; Usai, M. *Synthesis* **2002**, 875-878.

## 2-ARILBENZIMIDAZOLI COME POTENZIALI AGENTI ANTIVIRALI E ANTITUMORALI

Gabriella Vitale<sup>a</sup>, Mario Loriga<sup>a</sup>, Giuseppina Sanna<sup>b</sup>, Bernardetta Busonera<sup>b</sup>, Marta Mureddu<sup>b</sup>  
Giuseppe Paglietti<sup>a</sup>

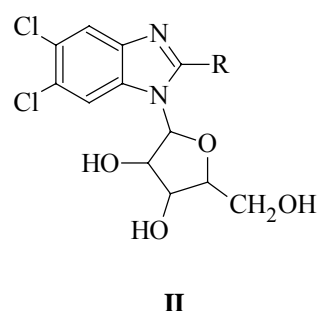
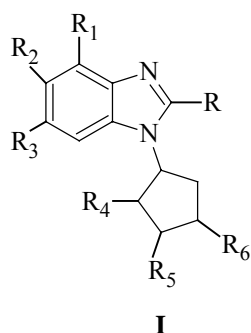
<sup>a</sup> Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università degli Studi di Sassari

<sup>b</sup> Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Cagliari

I derivati benzimidazolici trovano impiego in numerose patologie. Tra gli esempi di più estesa applicazione si ricordano i farmaci antelmintici per il loro meccanismo d'inibizione mitotica.<sup>1</sup>

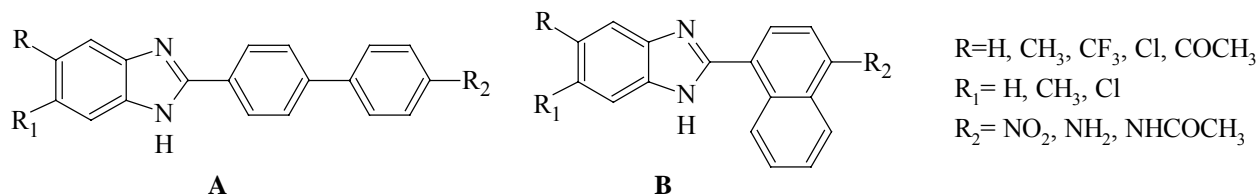
Recentemente sono stati oggetto di valutazione anche come farmaci antivirali.

Gli esempi sottoriportati rappresentano la struttura di composti che mimano i nucleosidi purinici, nei quali la base è stata sostituita con il nucleo benzimidazolico. I composti di formula **I** sono dotati di attività antivirale nei confronti del virus dell'epatite B alla concentrazione di 0.7  $\mu\text{M}$ ,<sup>2</sup> quelli di formula **II** sono classificati come antivirali nei confronti di DNA e RNA virus in vitro.<sup>3,4</sup>



R=H, Cl, Br, SCH<sub>2</sub>Ph

Nell'ambito di un vasto programma di ricerca per l'individuazione dell'attività antivirale e antitumorale riscontrata in altri termini di serie benzimidazoliche,<sup>5</sup> sono stati progettati i composti di formula A e B, in cui si è voluta verificare l'influenza dei sostituenti nelle posizioni 2, 5 e 6 dell'eterociclo.



Vengono descritti i metodi di sintesi, i risultati dello screening per l'attività antivirale e le correlazioni struttura-attività.

#### *Bibliografia*

- <sup>1</sup> Nare B., Liu Z., Prichard R. K., Georges E., *Biochem. Pharmacolgy*, **12**, 2215-2222 (1194)
- <sup>2</sup> S. Daluge, (Burroghs Wellcome Co) US Pat 5,399,580, 21.03.1995 *C.A.* **123** 257270n (1995)
- <sup>3</sup> R. V. Deviar, E. Kawashima, G. R. Revankar, J. M. Breitenbach, E. D. Kreske, J. C. Drach and L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **37**, 2942 (1994)
- <sup>4</sup> L. B. Townsend, R. V. Deviar, S. R. Turk, M. R. Nassiri and J. C. Drach, *J. Med. Chem*, **38**, 4098 (1995)
- <sup>5</sup> Boido V., Mina L., Sparatore F., Paglietti G., Doratiotto S., Setzu M.G., Delpiano D., La Colla P. *XVIth International Symposium on Medicinal Chemistry*, Bologna 18-22 Settembre 2000.

## RUOLO DEL SISTEMA COLINERGICO E DEI CANALI DEL POTASSIO NEL MECCANISMO D'AZIONE DEL (-)-LINALOLO QUALE ANALGESICO

Alessandra T. Peana, Gabriella Sircana, Giulia Carta

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Sassari,

via Muroni 23/a, 07100 Sassari

La somministrazione di (-)-linalolo, l'enantiomero naturale presente in alcuni oli essenziali, induce una significativa riduzione dell'edema da carragenina e dei writhings da acido acetico. L'effetto antinocicettivo del (-)-linalolo è stato completamente antagonizzato dalla somministrazione di atropina, un antagonista non selettivo dei recettori muscarinici. Per caratterizzare ulteriormente il profilo antinocicettivo del (-)-linalolo, abbiamo studiato il suo effetto nell'hot-plate e nel formalin test. Inoltre, per determinare il possibile coinvolgimento del sistema colinergico, abbiamo testato gli effetti dell'atropina e della pirenzepina, un antagonista selettivo dei recettori M1 muscarinici sull'antinocicezione indotta dal (-)-linalolo. Poiché i canali del potassio svolgono un ruolo molto importante nella modulazione del dolore, abbiamo esaminato l'effetto della glibenclamide, un inibitore dei canali del potassio sensibili all'ATP, sull'antinocicezione indotta dal (-)-linalolo. La somministrazione del (-)-linalolo (100 e 150 mg/kg s.c.) ha incrementato i tempi di reazione nell'hot-plate (Fig. 1), ed ha prodotto una significativa riduzione dei comportamenti al dolore durante la fase acuta iniziale del formalin test ma non nella fase tonico tardiva di tale test alle dosi di 50 e 100 mg/kg (Fig. 2 e 3). Invece, il (-)-linalolo alla dose più alta (150 mg/kg) ha causato un significativo effetto antinocicettivo in entrambi le fasi del test. Gli effetti antinocicettivi del (-)-linalolo sono stati antagonizzati dal pre-trattamento con atropina e glibenclamide ma non dalla pirenzepina. Questi risultati sono in accordo con le dimostrate proprietà farmacologiche del (-)-linalolo, soprattutto le sue proprietà colinergiche ed anestetico locali e la sua capacità di bloccare i recettori dell'NMDA. Infine, un ruolo chiave sembra essere svolto dai canali del potassio, la cui apertura potrebbe essere la conseguenza di una stimolazione dei recettori muscarinici M2.

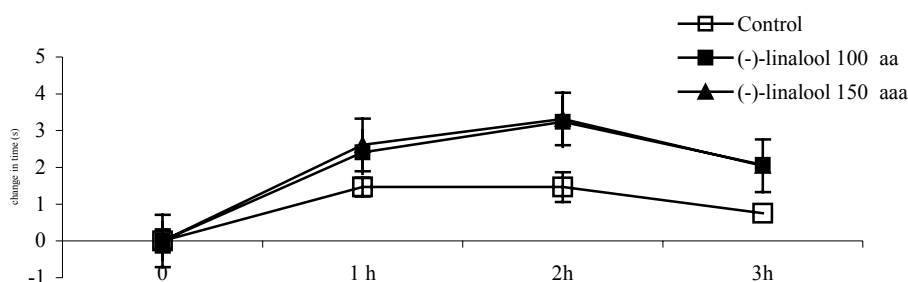


Figura 1

Figura 1. Differenze dei tempi di reazione rispetto al valore basale nell'hot-plate in seguito a trattamento con (-)-linalolo o veicolo (controllo). Le dosi sono espresse in mg/kg. I dati rappresentano le medie ( $\pm$ E.S.). <sup>a</sup>: Differenze rispetto al gruppo di controllo, non curanti del fattore tempo. (<sup>aa</sup>  $P < 0,01$ , <sup>aaa</sup>  $P < 0,005$ , ANOVA seguita dall'LSD test).

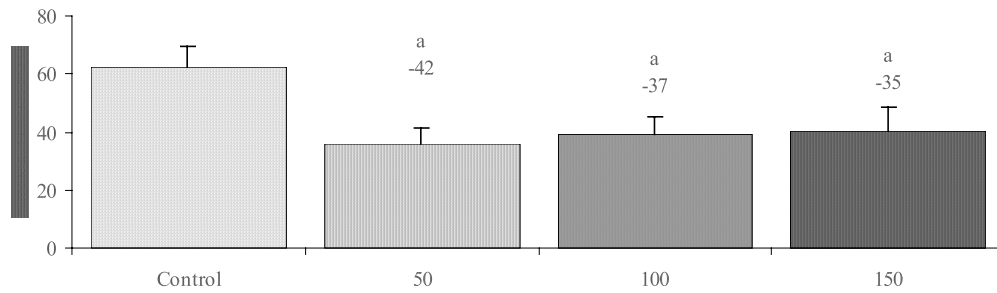


Figura 2. Dose effetto (mg/kg s.c.) del (-)-linalolo nella fase acuta del formalin test. I dati rappresentano le medie ( $\pm$ E.S.) e l'inibizione percentuale rispetto al gruppo di controllo. Le differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo sono indicate con <sup>a</sup>: (<sup>a</sup>  $P < 0,05$ , ANOVA seguita dall'LSD test).

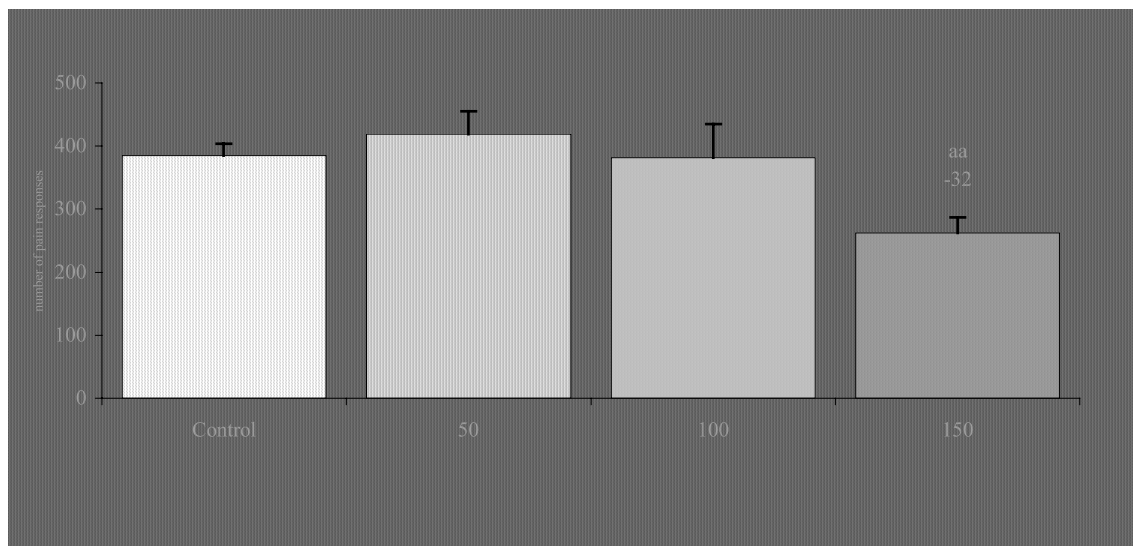


Figura 3. Dose effetto (mg/kg s.c.) del (-)-linalolo nella fase tonica del formalin test. I dati rappresentano le medie ( $\pm$ E.S.) e l'inibizione percentuale rispetto al gruppo di controllo. Le differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo sono indicate con <sup>a</sup>: (<sup>aa</sup>  $P < 0,01$ , ANOVA seguita dall'LSD test).

**ANTINOCICEZIONE DELL'EUGENOLO, BIS-EUGENOLO  
E RELATIVI COMPOSTI DIMERI DI SINTESI NEL WRITHING TEST**

Alessandra T. Peana, Giulia Carta, Gabriella Sircana

*Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Sassari,*

*via Muroni 23/a, 07100 Sassari*

Giovanna Delogu, Davide Fabbri

*Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto Chimica Biomolecolare-Sezione di Sassari,*

*Località Baldinca, trav. La Crucca n.3, 07040 Li Punti Sassari*

L'eugenolo ed il suo dimero simmetrico, bis-eugenolo così come il bromo derivato bis-eugenolo ( $\pm$ )-2,2'-diidrossi-3,3'-dimetossi-5,5'-diallil-6,6'-dibromo-1,1'-bifenile [( $\pm$ )-**1**] ed entrambi i suoi enantiomeri, (aR)-(+)-2,2'-diidrossi-3,3'-dimetossi-5,5'-diallil-6,6'-dibromo-1,1'-bifenile [(aR)-(+)-**1**] e (aS)-(+)-2,2'-diidrossi-3,3'-dimetossi-5,5'-diallil-6,6'-dibromo-1,1'-bifenile [(aR)-(-)-**1**], precedentemente sintetizzati (Fig.1), sono stati testati nei confronti dell'edema indotto dalla carragenina nella zampa del ratto e nel writhing test indotto dalla somministrazione intraperitoneale di acido acetico nel topo. I dati sperimentali indicano che la somministrazione sistemica acuta dei campioni in esame, alla dose di 50 mg/kg, non ha inibito lo sviluppo dell'edema mentre tutti hanno determinato un effetto significativo nei confronti del dolore viscerale come rivelato dalla riduzione del numero delle risposte del writhing. Alle dosi testate, non sono state osservate differenze significative tra la forma racemica ( $\pm$ )-**1** e gli enantiomeri (aR)-(+)-**1** e (aS)-(-)-**1** e tra l'eugenolo e il bis-eugenolo (Fig. 2). Inoltre, l'antinocicezione del racemo e dei rispettivi enantiomeri (aR)-(+)-**1** e (aS)-(-)-**1** non è mediata dalla trasmissione oppioidergica, poiché l'antagonista dei recettori degli oppioidi, il naloxone non ha invertito l'antinocicezione dei derivati del bromo-bis-eugenolo sul dolore viscerale (Fig.3). Inoltre, per meglio definire il profilo antinocicettivo del racemo ( $\pm$ )-**1** e dei suoi enantiomeri, (aR)-(+)-**1** e (aS)-(-)-**1** abbiamo esaminato anche gli effetti sull'iperalgia termica indotta da carragenina nella zampa del ratto. Tutti i derivati del bromo-bis-eugenolo **1** non hanno ridotto la latenza della retrazione su entrambe le zampe, quella trattata con carragenina e la controlaterale. In conclusione l'eugenolo, il bis-eugenolo e i derivati del bromo-bis-eugenolo **1** sono efficaci nel dolore viscerale ma sono privi di un effetto antiinfiammatorio. Queste scoperte offrono delle informazioni che saranno utili per lo studio e lo sviluppo di questi composti per un eventuale uso clinico.

Figura 1.



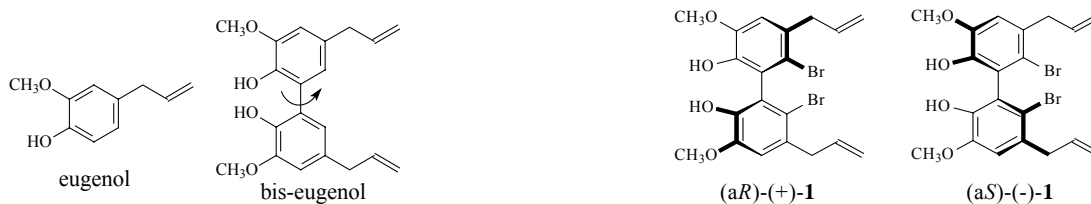


Fig. 2. Effetti dell'eugenolo, bis-eugenolo e bromo derivati del bis-eugenolo nel writhings test da acido acetico nel topo. I dati rappresentano i valori medi ( $\pm$ E.S.). Le differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo sono indicate con <sup>a</sup> (<sup>aaa</sup> $P < 0.005$ , <sup>aaaaa</sup> $P < 0.001$ , ANOVA seguito dal LSD test).

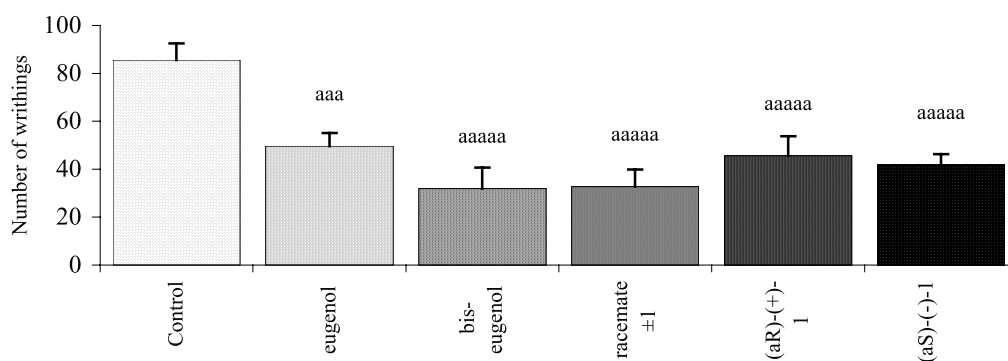
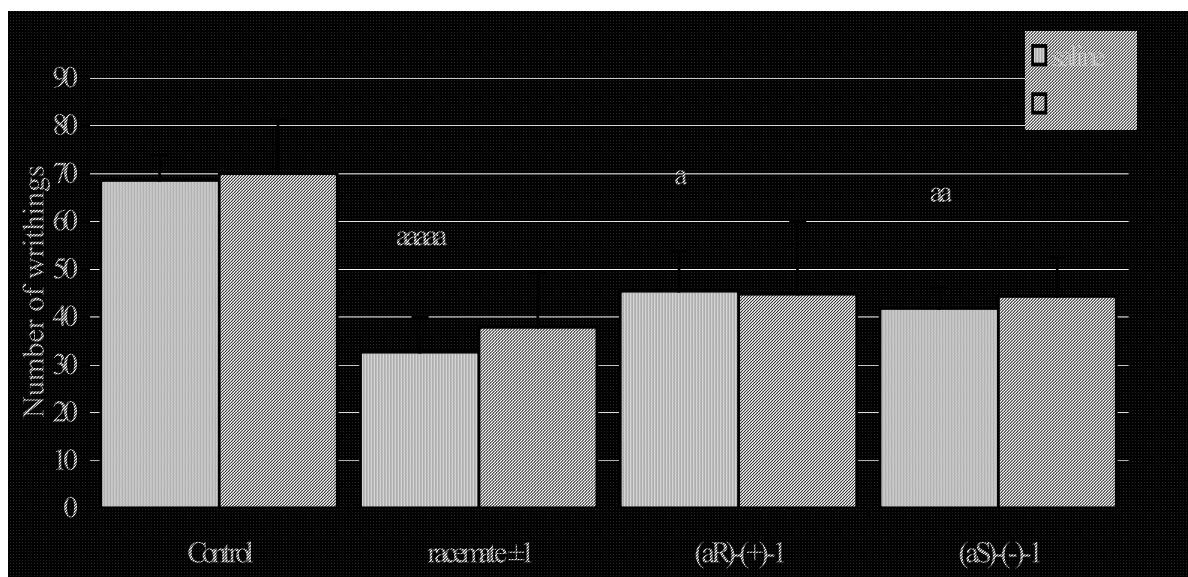


Fig. 3. Effetti del naloxone nei confronti dell'antinocicezione indotta dai bromo derivati del bis-eugenolo (50 mg/Kg) nel writhing test da acido acetico nel topo. I dati rappresentano i valori medi ( $\pm$ E.S.). Le differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo sono indicate con <sup>a</sup> (<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>aa</sup>  $P < 0.01$ , <sup>aaaaa</sup> $P < 0.001$ , ANOVA followed by LSD test).



## EFFETTI DEL (-)-LINALOLO SULL'IPERALGESIA TERMICA INDOTTA DALLA CARRAGENINA E DAL L-GLUTAMMATO

Alessandra T. Peana<sup>a</sup>, Luisa Buttu<sup>a</sup>, Proto Pippia<sup>b</sup>

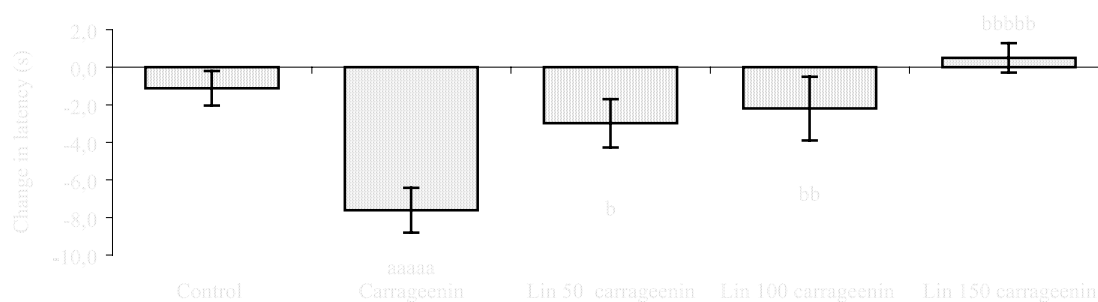
<sup>a</sup> *Dipartimento di Scienze del Farmaco, via Muroli 23/a, 07100 Sassari*

<sup>b</sup> *Dipartimento di Scienze Fisiologiche Biochimiche e Cellulari,*

*Via Muroli 25, 07100 Sassari*

Una serie di studi condotti nei nostri laboratori hanno dimostrato che il (-)-linalolo, l'enantiomero naturale presente in molti oli essenziali, possiede effetti antinfiammatori ed antinocicettivi in differenti modelli animali. L'effetto antinocicettivo del (-)-linalolo è attribuito alla stimolazione dei sistemi colinergico, oppioidergico e dopaminergico, attraverso un coinvolgimento dei canali del K<sup>+</sup>, alla sua attività anestetico locale e al blocco dei recettori dell'N-Metil-D-aspartato (NMDA). In questi esperimenti, abbiamo cercato di individuare gli effetti determinati dalla somministrazione sistemica di (-)-linalolo nel test della retrazione della zampa del ratto (plantar test), un modello di iperalgesia termica indotta dall'iniezione nell'aponeurosi plantare di carragenina e L-glutammato. La carragenina ed il L-glutammato determinano iperalgesia nella zampa in cui vengono iniettati (ipsilaterale). Il pretrattamento con (-)-linalolo (50-150 mg/Kg) inibisce lo sviluppo dell'iperalgesia acuta indotta dalla somministrazione di carragenina nella zampa ipsilaterale (Fig. 1), senza determinare effetti sulla zampa controlaterale.

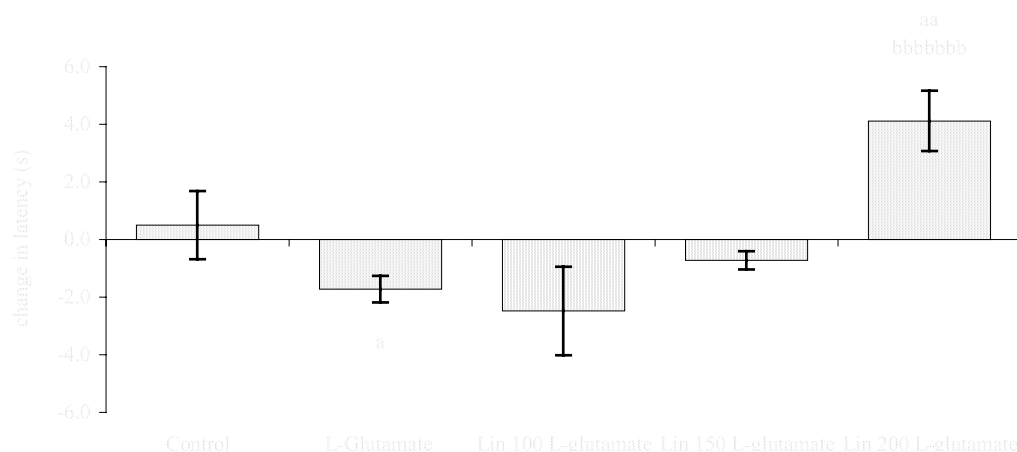
Fig. 1.



Effetto del (-)-linalolo sull'iperalgesia termica da carragenina. Differenze dei tempi di latenza rispetto ai valori basali (secondi) due ore dopo l'iniezione intraplantare di carragenina. Le dosi sono espresse in mg/kg. I dati rappresentano i valori medi  $\pm$  E.S. n = 6-8 per gruppo. Le differenze statisticamente significative rispetto ai controlli sono indicate con <sup>a</sup> mentre rispetto al gruppo carragenina con <sup>b</sup> (<sup>a</sup>, <sup>b</sup>  $P < 0,05$ ; <sup>aa</sup>, <sup>bb</sup>  $P < 0,01$ ; <sup>aaa</sup>, <sup>bbb</sup>  $P < 0,005$ ; <sup>aaaa</sup>, <sup>bbbb</sup>  $P < 0,001$ , ANOVA seguita dall'LSD test).

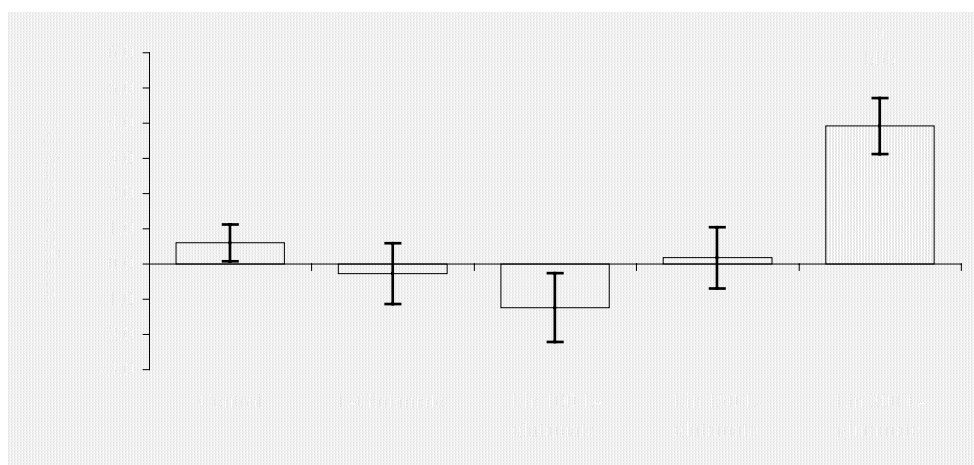
Inoltre il (-)-linalolo, alla dose più alta (200 mg/Kg), ha attenuato ed invertito le riduzioni dei tempi di latenza (soglia) della retrazione della zampa indotta dal L-glutammato su quella ipsilaterale, mostrando un effetto antiiperalgessico e antinocicettivo (Fig. 2). Un effetto antinocicettivo è stato evidenziato anche sulla zampa controlaterale (Fig. 3). L'efficacia del (-)-linalolo nel ridurre l'iperalgessia indotta dalla carragenina e dal L-glutammato, suggerisce che questo composto potrebbe essere impiegato in quelle condizioni di dolore sostenuto dallo sviluppo di una sensibilizzazione neuronale.

Fig. 2



Effetto del (-)-linalolo sull'iperalgessia termica da L-glutammato. Differenze dei tempi di latenza rispetto ai valori basali (secondi) un'ora dopo l'iniezione intraplantare di L-glutammato. Le dosi sono espresse in mg/kg. I dati rappresentano i valori medi  $\pm$  E.S.  $n = 6-8$  per gruppo. Le differenze statisticamente significative rispetto ai controlli sono indicate con <sup>a</sup> mentre rispetto al gruppo L-glutammato con <sup>b</sup> (<sup>a</sup> $P < 0,05$ ; <sup>aa</sup> $P < 0,01$ ; <sup>bbbbbb</sup> $P < 0,00005$ , ANOVA seguita dall'LSD test).

Fig. 3



Effetto del (-)-linalolo sulla zampa controlaterale al L-glutammato. Differenze dei tempi di latenza rispetto ai valori basali (secondi) un'ora dopo l'iniezione intraplantare di L-glutammato. Le dosi sono espresse in mg/kg. I dati rappresentano i valori medi  $\pm$  E.S.  $n = 6-8$  per gruppo. Le differenze statisticamente significative rispetto ai controlli sono indicate con <sup>a</sup> mentre rispetto al gruppo L-glutammato sono indicate con <sup>b</sup> (<sup>a</sup> $P < 0,05$ ; <sup>bb</sup> $P < 0,001$ ; <sup>bbbbbb</sup> $P < 0,00005$ , ANOVA seguita dall'LSD test).

# NUOVI DERIVATI 1,2-DIFENIL-IMIDAZOLICI COME POTENTI ED EFFICACI MODULATORI ALLOSTERICI POSITIVI DEL RECETTORE GABA<sub>A</sub>

B. Asproni,<sup>1\*</sup> A. Pau,<sup>1</sup> R. Cerri,<sup>1</sup> M.P. Mascia,<sup>2</sup> E. Sanna,<sup>2</sup> G. Biggio<sup>2</sup>

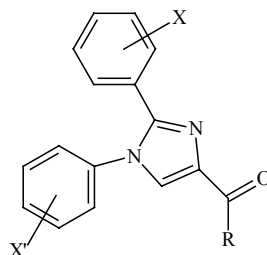
<sup>1</sup>Dip. Farmaco Chimico Tossicologico, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Sassari.

<sup>2</sup>Dip. Biologia Sperimentale “B. Loddo”, sez. Neuroscienze e Centro di Eccellenza per la “Neurobiologia delle Dipendenze”, Università degli Studi di Cagliari

asproni@uniss.it

Il complesso recettoriale GABA<sub>A</sub> è il più importante recettore inibitorio presente nel sistema nervoso centrale dei vertebrati. Il legame dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA) ai recettori GABA<sub>A</sub> induce l'apertura di un intrinseco canale al Cl<sup>-</sup> con conseguente iperpolarizzazione e inibizione della cellula. Questi recettori sono il sito di azione di vari farmaci clinicamente e farmacologicamente importanti come le benzodiazepine, barbiturici, steroidi, anestetici generali, convulsivanti<sup>1</sup>.

Recentemente presso i nostri laboratori abbiamo sviluppato una serie di 1,2-difenil-imidazol-piperazine dotate di significativa affinità di legame per i recettori dopaminergici D<sub>2</sub>-simili, serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub><sup>2</sup>. La nostra attenzione si è focalizzata sulla capacità di alcuni derivati di inibire in modo concentrazione-dipendente (0.1-300  $\mu$ M) le correnti al Cl<sup>-</sup> evocate dal GABA su recettori GABA<sub>A</sub> umani espressi in oociti di *Xenopus*. Questo risultato ci ha indotto a sintetizzare una nuova serie di 1,2-difenil-imidazoli di formula generale **1** al fine di identificare nuovi modulatori allosterici del recettore GABA<sub>A</sub> ad azione più selettiva. I composti sintetizzati, sottoposti a *screening* elettrofisiologico, potenziano in modo marcato e reversibile le correnti al Cl<sup>-</sup> evocate dal GABA (GABA, 5-15  $\mu$ M, 20% della risposta massimale evocata dal GABA) misurate in oociti di *Xenopus* esprimenti recettori GABA<sub>A</sub> umani  $\alpha_2\beta_2\gamma_{2L}$ , con valori di EC<sub>50</sub> oscillanti, per i composti più attivi, da 0.1 a 4.5  $\mu$ M, mentre la loro efficacia varia dal 500 al 600%. La potenza ed efficacia di tali molecole è confrontabile a quella di composti anestetici come l'etomidato ed il propofol. Un approfondito studio SAR ha permesso di indicare le principali caratteristiche strutturali responsabili dell'attività osservata.

**1***Bibliografia*

1. Sieghart W. Structure and pharmacology of  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor subtypes. *Pharmacol. Rev.* **1995**, *47*, 181-233.
2. Asproni B., Pau A., Bitti M., Melosu M., Cerri R., Dazzi L., Seu E., Maciocco E., Sanna E., Busonero F., Talani G., Pusccheddu L., Altomare C., Trapani G., Biggio G. Synthesis and pharmacological evaluation of 1-[(1,2-diphenyl-1H-4-imidazolyl)methyl]-4-phenylpiperazines with clozapine-like mixed activities at dopamine D<sub>2</sub>, serotonin, and GABA<sub>A</sub> receptors. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4655–4668.

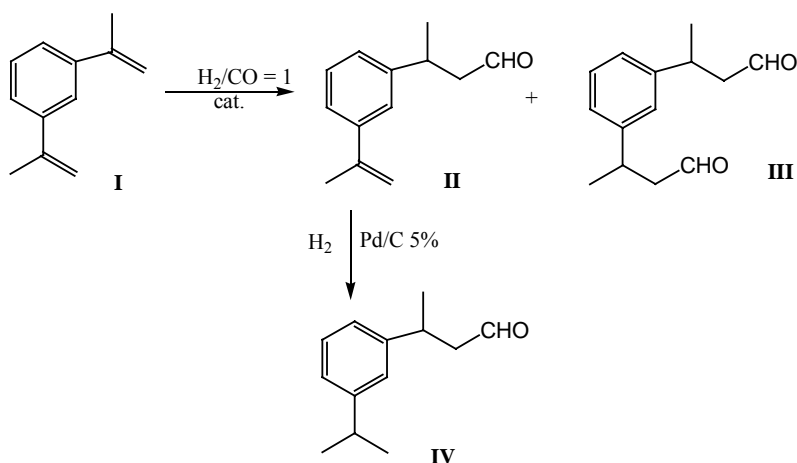
## IDROFORMILAZIONE SELETTIVA DEL 1,3-DIISOPROPENILBENZENE PER LA SINTESI DEL FLORHYDRAL®

M. Marchetti,<sup>1</sup> S. Paganelli,<sup>2</sup> B. Sechi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sezione di Sassari dell'Istituto Biomolecolare, traversa La Crucca 3 - Regione Balduca, 07040 Li Punti - Sassari; Fax: 079-3961036; e mail: [M.Marchetti@iatcapa.ss.cnr.it](mailto:M.Marchetti@iatcapa.ss.cnr.it).

<sup>2</sup>Dipartimento di Chimica, Università Ca' Foscari di Venezia, Calle Larga S. Marta 2137, 30123 Venezia; Fax: 041-2348517; e mail: [spag@unive.it](mailto:spag@unive.it).

La chimica delle fragranze è "l'arte" di mescolare opportunamente prodotti naturali e sintetici per ottenere principi odorosi ad alto valore commerciale. Dato il costo elevato di oli essenziali e di resine, negli ultimi 25 anni è divenuto industrialmente appetibile ricorrere a fragranze di sintesi per sostituire i prodotti naturali [1]. Tra le fragranze di sintesi il Florhydral®, 3-(3'-isopropenilfenil)butanale, riveste una notevole importanza per la preparazione di basi profumate per cosmetici, saponi, detergenti e prodotti per l'igiene personale [2]. Questo principio odoroso, prodotto e commercializzato dalla Givaudan Corporation, viene commercializzato a partire dal *m*-diisopropenilbenzene **I** ed il passaggio chiave dello schema di sintesi è rappresentato dall'idroformilazione di questa diolefina catalizzata da complessi di rodio [2].



**Schema 1** – Preparazione del Florhydral® via idroformilazione e idrogenazione catalitica.

L'oxosintesi, anche se altamente chemioselettiva, presenta però una selettività piuttosto bassa verso la desiderata monoaldeide **II**, precursore del Florhydral®, fornendo anche il prodotto dialdeidico **III**. Abbiamo pertanto effettuato uno studio più approfondito di idroformilazione in presenza di vari sistemi catalitici sia omogenei che eterogenei con lo scopo di ottenere selettivamente la monoaldeide, che viene convertita nel desiderato.

Florhydral<sup>®</sup> **IV** tramite idrogenazione catalitica del doppio legame alchilico utilizzando 10 atm di H<sub>2</sub> e Pd/C al 5% come catalizzatore.

Effettuando l'oxosintesi in presenza di complessi carbonilici di rodio modificati con leganti fosfinici è stato possibile ottenere selettivamente la desiderata aldeide solo per basse conversioni (<20%). Risultati accettabili sono stati ottenuti in presenza del sistema catalitico [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>/DPPB a 80°C e 70 atm di gas di sintesi che dopo 48 h ha fornito il 41% di monoaldeide a fronte di una conversione del 44%.

Al fine di poter separare facilmente i prodotti di reazione dal catalizzatore e poterlo così recuperare e riutilizzare, abbiamo valutato anche l'attività di sistemi catalitici eterogeneizzati, ottenuti mediante ancoraggio di complessi carbonilici di Rh(I) a silici funzionalizzate, quali la [3-(mercapto)propil silice] e la [3-(1-tioureido)propil silice]. Questi catalizzatori ancorati hanno mostrato una attività molto buona dando alte conversioni anche dopo tre cicli catalitici a 80°C e 70 atm di gas di sintesi. Per quanto riguarda la selettività verso la monoaldeide, analogamente a quanto osservato in presenza di complessi di rodio solubili, si è osservata una forte dipendenza dal grado di conversione del substrato e solo per conversioni minori del 20% è stato possibile ottenere selettivamente la desiderata aldeide.

Migliori risultati sono stati ottenuti utilizzando la reazione di idroformilazione in ambiente bifasico acquoso utilizzando come precursore catalitico il complesso Rh(I)-HSA (HSA = Seroalbumina Umana) [3]. Infatti con questo sistema catalitico è stato possibile ottenere selettivamente la monoaldeide fino al 50% di conversione con resa quantitativa, in quanto non sono state osservate reazioni parassite. Inoltre la possibilità facile riciclo del catalizzatore (il prodotto di reazione viene separato per semplice decantazione dalla soluzione acquosa di Rh(I)-HSA, che viene riutilizzata immediatamente per il successivo ciclo catalitico) rende questo sistema molto efficiente per la preparazione del Florhydral<sup>®</sup>, che viene ottenuto idrogenando il doppio legame isopropilidenico con Pd/C al 10%.

---

### *Bibliografia*

1. G. Fräter, J.A. Bajgrowicz, P. Kraft, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7633.
2. A.J. Chalk, US 4910346 (**1990**).
3. Bertucci C., Bottteghi C., Giunta D., Marchetti M., Paganelli S., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 556.

**VARIAZIONI DELL'OLIO ESSENZIALE DI *CITRUS GRANDIS* L. X *CITRUS*  
*PARADISI* MACF. A DIFFERENTI STADI DI MATURAZIONE**

Marianna Usai<sup>1</sup>, Marzia Foddai<sup>1</sup>, Emanuela Azara<sup>2</sup>, Giovanni Arras<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari,  
via Muroni 23/a, 07100 Sassari, Italy

<sup>2</sup> Sezione di Sassari Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR  
Trav. La Crucca, 3, Reg. Baldinca-Li Punti 07040 Sassari

<sup>3</sup> Sezione di Sassari Istituto di Scienze delle Produzioni Alimentari (ISPA)-CNR  
Via dei Mille 48, 07100 Sassari, Italy

Gli agrumi, originari del Sud-est asiatico (in particolare della Cina meridionale, delle isole dell'arcipelago della Malaysia, dell'Indocina e dell'India), sono oggi coltivati in tutto il mondo e rappresentano la coltura più diffusa. In un panorama di oltre 60 tipi di agrumi, i botanici scelsero per il pompelmo il nome di *Citrus paradisi*; pompelmo deriva dalla parola olandese "pompoen" che significa grosso e dalla parola giavanese "limoes" che significa limone. Nel 1823 il pompelmo fu esportato per la prima volta da Barbados in Florida (USA), dove cominciò ad essere piantato sempre più estesamente. Agli oli essenziali contenuti nel flavedo si riconosce generalmente un'azione antidepressiva e sulla circolazione, oltre che la capacità di stimolare la struttura del talamo nel diencefalo. Nel presente lavoro ci siamo interessati agli oli essenziali della cultivar *Oroblanco* che ha avuto origine nel 1958 da un incrocio tra un pummelo ed un pompelmo bianco. I frutti delle cultivar più precoci vengono commercializzati con il nome di *Sweetie* mentre le cultivar tardive come *Golden Sweetie*.

Il materiale per lo studio degli oli essenziali è stato raccolto nella Sardegna sud-occidentale nella Stazione Sperimentale del C.N.R. sito in agro di Oristano. I campioni sono stati raccolti dal mese di novembre al mese di giugno a scadenza di circa 20 giorni, dal momento in cui i frutti, ancora verdi, precedevano l'invaiaitura, al momento dell'ultimo periodo di raccolta.

L'estrazione dell'essenza che ha interessato sia il flavedo che le foglie è stata condotta rispettando quanto riportato in F.U.I.

Lo studio dell'olio essenziale ha evidenziato che *Oroblanco* ha una bassa resa di essenza per quanto riguarda le foglie, infatti, la sua concentrazione va da un massimo dello 0.12% nel periodo di dicembre ad un minimo dello 0.06% nella raccolta di giugno mentre ha una buona resa se ci riferiamo al flavedo; i nostri dati dicono che la sua concentrazione va da un massimo dell'2,7% nel periodo di febbraio ad un minimo del 0.65% nella raccolta di gennaio.



Dall'analisi GC/MS degli oli essenziali delle foglie è stato possibile individuare sino ad un massimo di 90 costituenti non sempre tutti presenti nei campioni analizzati nei vari periodi di raccolta. Il totale identificato dei vari costituenti varia tra 99,51% e 95,15%.

Non pochi sono i costituenti che raggiungono e mantengono percentuali superiori all'1% mentre numerosi altri variano da un minimo di 0,01 all'1%. Il costituente maggiormente rappresentato è il *sabinene* la cui concentrazione massima (32,4%) la troviamo nel mese di giugno ed il minimo del (16,2%) nel mese di maggio. Altro costituente presente in percentuale rilevante è il *terpin-4-ol* che nel mese di giugno rappresenta ben il 18,43 % dei costituenti totali. Presente in percentuale inferiore al 10%, è il *limonene*, questo componente raggiunge la massima concentrazione nel mese di novembre.

Dall'analisi gas massa degli oli essenziali del flavedo è stato possibile individuare sino ad un massimo di 72 costituenti non sempre tutti presenti nei campioni analizzati nei vari periodi di raccolta. Questi costituenti identificati variano tra il 99,6% ed il 96,4% del totale.

L'insieme dei costituenti è molto variabile ed alcuni sono presenti a volte solo in tracce che comunque sono in grado di delineare un profilo caratteristico dell'essenza in esame vediamo, infatti, che il costituente maggiormente rappresentato è il *limonene* (67,8%-73,5%). Altri costituenti maggioritari sono il  *$\beta$ -myrcene* che segue un andamento piuttosto regolare durante i differenti stadi di maturazione, l'*octanal* è caratterizzato da un incremento che va da novembre a gennaio, segue poi un trend pressappoco lineare. Dalle nostre analisi risulta che la composizione dell'olio essenziale dell'ibrido *Oroblanco* non sembra essere particolarmente influenzata dal periodo di maturazione del frutto. Infatti, dal momento dell'invasatura (novembre) al momento dell'ultima raccolta (giugno) i costituenti principali, pur variando con un'alternanza di concentrazioni diverse durante i vari controlli, non hanno mostrato aumenti o cali costanti considerevoli. I costituenti minoritari, invece, presentano una estrema variabilità con comparsa, o scomparsa, di alcuni componenti nelle varie fasi della maturazione del frutto.

---

Adams R.I., *Identification of essential oil components by gas chromatography-mass spectrometry*, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, Illinois, USA (1995).

*Farmacopea Ufficiale Italiana, XI edizione, 2002, Istituto Poligrafico dell' Stato PV: Roma.*

Hodgson W. R., 1967. Horticultural varieties of Citrus. In: "The Citrus Industry", (eds W. Reuther, H. J. Webber, L. D. Batchelor). Vol I, University of California Press, Riverside, CA., pp. 431-592.

Baldwin E. A., 1993. Citrus Fruit. In: "The biochemistry of fruit ripening", (eds G. B. Seymour, J. E. Taylor., and G. A. Tucker). Chapman & hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK, pp. 107-137.

## ISOLAMENTO ED ANALISI DI MOLECOLE BIOATTIVE DA ESTRATTI DI *PISTACIA TEREBINTHUS L. VEGETANTE IN SARDEGNA*

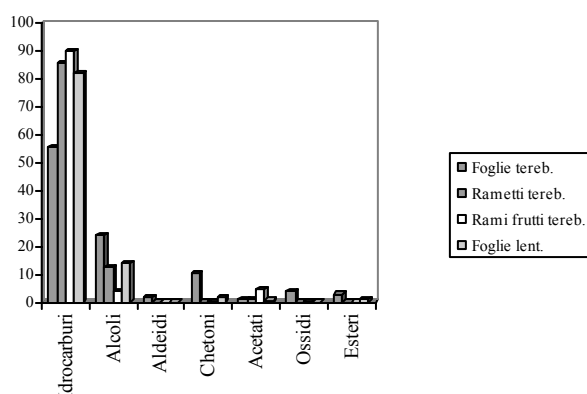
Usai Marianna<sup>1</sup>, Foddai Marzia<sup>1</sup>, Secci Roberto<sup>1</sup>,  
Delogu Giovanna<sup>2</sup>, Emanuela Azara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, via Muroni 23/a, 07100 Sassari,  
*e-mail: marziafoddai@libero.it*

<sup>2</sup>Sezione di Sassari, Istituto di Chimica Biomolecolare-CNR, Trav. La Crucca, 3, Reg.  
Balduca, Li Punti, 07040 Sassari

Il genere *Pistacia* (*Anacardiacee*) include *P. Terebinthus*, piccolo albero a foglie decidue presente in Sardegna solo in una ristretta area calcarea della costa est, Cala Gonone (NU). Le specie del genere *Pistacia* hanno un largo uso in etnobotanica; venivano usati come antiinfiammatori, antibatterici, nel trattamento dell'eczema. Questo ci ha portato a pensare, anche in base alla letteratura presente, che nelle piante appartenenti a questo genere ci siano delle molecole particolarmente importanti dal punto di vista farmaceutico. Partendo dalle osservazioni di etnobotanica abbiamo voluto investigare la composizione chimica di questa specie con lo scopo di trovare, eventualmente, dei nuovi nutraceutici.

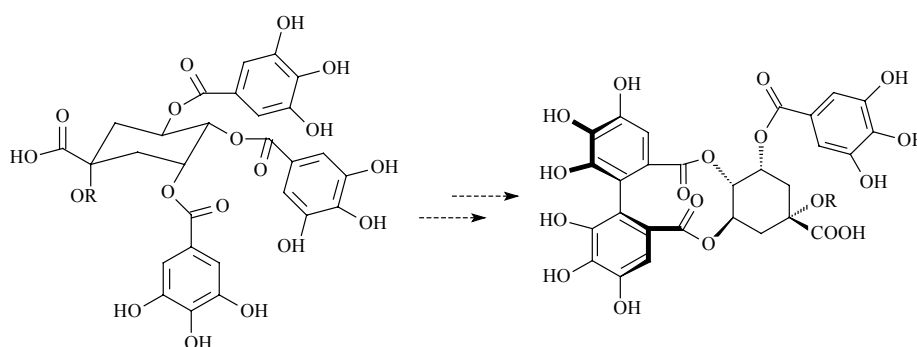
L'analisi dell'olio essenziale attraverso GC e GC/MS ha evidenziato che il componente preponderante è l' $\alpha$  e  $\beta$ -pinene (in percentuali comprese tra 66% e 16% per l'alfa e 22% e 6% per quanto riguarda il beta) in tutte le parti analizzate mentre la classe chimica maggiormente rappresentata è quella degli idrocarburi.



Rappresentazione grafica dei gruppi chimici presenti nei campioni di olio essenziale analizzati

La biomassa è stata estratta mediante Soxhlet utilizzando esano come solvente e seguendo protocolli standard per ottenere le due frazioni, saponificabile ed insaponificabile. Dopo analisi GS/MS abbiamo rilevato che la frazione saponificabile è caratterizzata da un'alta

concentrazione di acidi grassi saturi tra i quali spicca l'acido palmitico (40%); la frazione insaponificabile è caratterizzata da un'alta percentuale di fitolo,  $\alpha$ -tocoferolo e pentacotene. La biomassa residua è stata nuovamente estratta usando alcol etilico al 96%. Un protocollo di estrazione messo a punto nel nostro laboratorio ci ha permesso di separare in un solo passaggio flavonoidi e fenoli dagli esteri galloil-chinico, quest'ultimi presenti, per circa l'87%, nell'estratto etanologico. L'identificazione dei composti è stata effettuata con l'uso dell'HPLC/MS e NMR. Particolare attenzione è stata dedicata all'analisi degli esteri galloil-chinico rappresentati soprattutto dall'acido 3,4-di-*O*-galloil-chinico e dall'acido 3,4,5-*tris-O*-galloil-chinico, probabili precursori delle ellagitannine contenenti carbozuccheri.



3,4,5-*tris-O*-galloil-chinico

Schema di formazione di ellagitannine contenenti carbozuccheri

Le ellagitannine sono bifenili naturali contenenti zuccheri o carbozuccheri, che rivestono un ruolo molto importante nel campo della terapia anti-HIV. Ulteriori studi sono ora in corso per meglio analizzare questo tipo di molecole chirali, testarne l'attività biologica ed eventualmente trovare nuove possibili aree d'applicazione.

Nikolaos K. Andrikopoulos, Andriana C. Kaliora, Andreana N. Assimopoulou, Vassilios P. Papapeorgiou "Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against *in vitro* LDL oxidation" *Phytotherapy Research* 17, 501-507 (2003)

A. Romani, P. Pinelli, C. Galardi, N. Mulinacci, M. Tattini "Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia Lentiscus* L." *Phytochemical Analysis* 13, 79-86 (2002)

M.E. Duru, A. Cakir, S. Kordal, H. Zengin, M. Harmandar, S. Izumi, T. Hirata "Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three *Pistacia* specie" *Fitoterapia* 74 (2003) 174-176

Fernandez A.M.; Camacho, A.M.; Fernandez, C.; Perez, P.; Altarejos, J "Preliminary study of the essential oil of *Pistacia Terebinthus* L. *Ars Pharmaceutica*; 39 (3-4), 185-191, 1998.

## PREPARAZIONE DI BIFENOLI NATURALI FUNZIONALIZZATI CON UNITÀ FOTOSENSIBILI REVERSIBILI

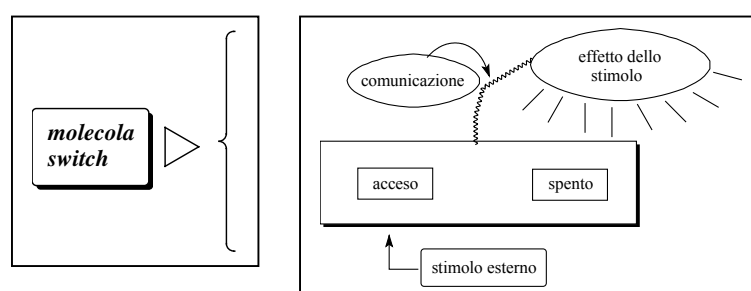
Giovanna Delogu,<sup>a</sup> Marcello Bella,<sup>a</sup>

Gaetano Di Marco,<sup>b</sup> Giuseppe Calogero,<sup>b</sup> Nicola Angelici,<sup>b</sup>

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

<sup>b</sup>CNR-Istituto per i Processi Chimico-Fisici, via La Farina, 237, 98123 Messina

Il lavoro di ricerca, che è stato oggetto di una Tesi di laurea in Chimica, ha voluto investigare la funzionalizzazione di bifenili naturali al fine di una loro applicazione nel campo dei materiali organici fotosensibili reversibili, appartenenti alla classe delle molecole *switches*. Questi materiali sono di estremo interesse nella nano-tecnologia in quanto permettono di sviluppare nuovi sistemi capaci di controllare processi nella chimica dei materiali e recentemente, nella chimica bioinorganica e nella biologia cellulare.<sup>1,2</sup> Tali *switches* sono sistemi molecolari, strutturalmente più o meno semplici, con funzioni di interruttore, capaci di interconversione reversibile tra due conformazioni o forme isomere mediante uno stimolo esterno (es. un cambio di pH, una variazione del potenziale redox o della luminescenza). Ciascuno stato interagisce in un ambiente sintetico o biologico in modo da evidenziare, a seconda dello stimolo e del tipo di molecola nel quale questo stimolo è prodotto, preferenze stereochimiche, differente magnetismo, definiti trasferimenti elettronici o differenti affinità di legame verso uno ione o una molecola.

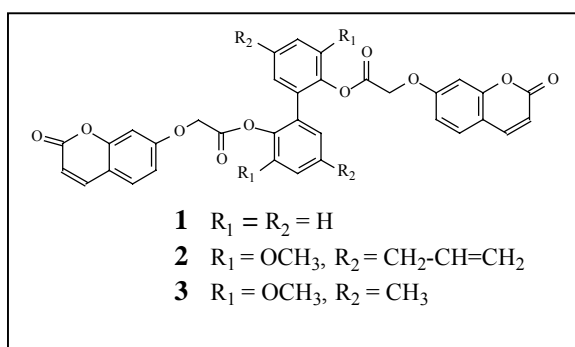


Sono stati preparati i primi derivati bifenilici idrossilati naturali funzionalizzati con unità cumariniche. Le strategie adottate hanno coinvolto prodotti di partenza commerciali a basso prezzo e condizioni di reazione non troppo rigorose al fine di ottenere il bifenile in buone rese. Tre elementi caratterizzano i bifenili preparati:

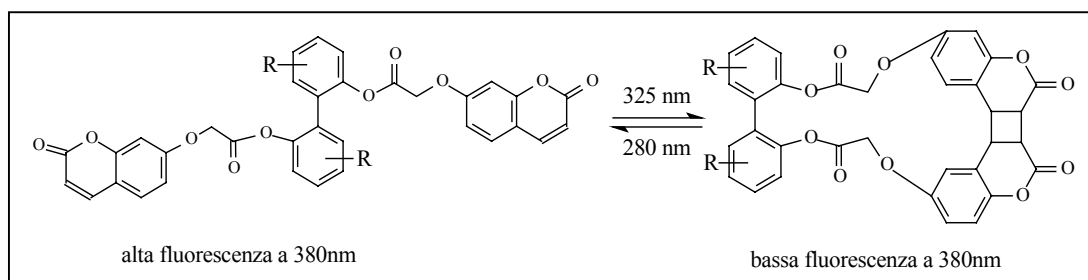
1. presenza di funzioni idrossilate (gruppi idrossilici e gruppi metossilici) che, come osservato nei bifenili estratti da piante, impartiscono biocompatibilità alla molecola.

- due funzioni idrossilate sono sempre presenti alle posizioni orto-orto' del bifenile e, queste, sono funzionalizzate con unità elettrofotosensibili di tipo cumarinico.
- presenza di un asse di simmetria  $C_2$  necessario per la preparazione del bifenile legato alle due unità elettroattive.

I composti **1**, **2** e **3** sono stati preparati a partire, rispettivamente, dal 2,2'-bifenolo, dal deidrodieugenolo e dal deidrodicrosolo, questi ultimi due, di origine naturale.



I composti **2** e **3**, in soluzione di MeOH o  $CH_2Cl_2$ , sottoposti a reazione di fotoaddizione [2+2] che porta alla dimerizzazione delle unità cumariniche con conseguente variazione dello spettro di assorbimento e fluorescenza, hanno mostrato reversibilità per diversi giorni. Essi si comportano come sensori fotosensibili reversibili con sovrapponibili spettri di fluorescenza dopo irraggiamento a 325nm (dimerizzazione) e 280nm (formazione monomero).



Il presente lavoro ha contribuito ad indagare la chimica dei bifenili di origine naturale e a sviluppare strategie di sintesi per l'ancoraggio di unità fotosensibili alla struttura bifenilica al fine di una loro applicazione in campo farmaceutico e nei materiali. Le prospettive future che emergono dai risultati ottenuti portano allo studio di strategie di sintesi per la preparazione di derivati dei bifenili **2** e **3** in forma chirale non racema al fine di studiare l'influenza della chiralità con le capacità fotochimiche reversibili.

**QUALITÀ DEI FORAGGI E BENESSERE ANIMALE: COMPONENTI  
ANTINUTRIZIONALI E PRINCIPI BIOATTIVI IN SPECIE SPONTANEE DEI  
PASCOLI E RIVALUTAZIONE DELLA FITOTERAPIA ANIMALE  
(Progetto ANFIT-MiPAF)**

S. Bullitta<sup>1</sup>, G. Piluzza<sup>1</sup>, A. Tava<sup>2</sup>, D. Tedesco<sup>3</sup>, S. Ligios<sup>4</sup>, L. Stringi<sup>5</sup>, L. Ferrara<sup>6</sup>,  
G. Maglione<sup>6</sup>, V. Aurilia<sup>7</sup>

ISPAAM-CNR, Sassari<sup>1</sup>; ISCF-MiPAF, Lodi<sup>2</sup>; VSA-Università di Milano<sup>3</sup>; IZCS, Bonassai<sup>4</sup>; ACEP-Università di Palermo<sup>5</sup>; ISPAAM-CNR, Napoli<sup>6</sup>; IBP-CNR, Napoli<sup>7</sup> (bullitta@cspm.ss.cnr.it)

Il progetto di ricerca è stato finanziato dal MiPAF ai sensi del DM 417757/26/06/01, è coordinato dall'ISPAAM-CNR di Sassari e coinvolge otto unità operative. Obiettivi del progetto sono: 1. approfondire le conoscenze relative a composti bioattivi contenuti in specie spontanee dei pascoli in area mediterranea; 2. verificare l'utilizzazione di estratti naturali come additivi allo scopo di migliorare lo stato di salute e le performances degli animali in produzione zootecnica ed aumentare la qualità dei prodotti di origine animale; 3. ottenere informazioni sul contenuto in tannini condensati in specie di interesse foraggiero ed individuare tecniche di utilizzo appropriate per aumentarne l'effetto positivo sui ruminanti; 4. studiare strategie di controllo di parassiti gastrointestinali di ovini e caprini attraverso l'utilizzo di foraggi con proprietà antielmintiche; 5. studiare le attività enzimatiche coinvolte nella degradazione ruminale di matrici polisaccaridiche complesse e realizzare applicazioni biotecnologiche per l'ottenimento di alimenti ad elevato valore nutritivo per gli animali; 6. identificare specie vegetali idonee a migliorare lo stato Red-Ox degli animali e la qualità del latte prodotto; 7. controllare l'efficienza di ceppi microbici nella degradazione di sostanze tossiche di origine micotica.

Il progetto è arrivato al terzo anno di attività e sono sinora state svolte le seguenti ricerche: caratterizzazione chimica di composti bioattivi estratti da *Rosmarinus officinalis*, *Silybum marianum*, *Medicago polymorpha*, *Hedysarum coronarium*. Valutazione degli effetti di estratti di rosmarino su conigli; silimarina su bovini, suini e capre; flavoni di *Medicago* spp. su conigli. Determinazione di stato Red-Ox, profilo metabolico e valutazione analitica del latte prodotto da bovine e capre a cui è stata somministrata silimarina. Studio dell'evoluzione di composti fenolici tannici e non tannici e tannini condensati in vari stadi fenologici di specie vegetali appartenenti ai generi *Hedysarum*, *Lotus*, *Onobrychis* e *Cichorium* e valutazione dell'effetto biologico dei tannini condensati di *H. coronarium* su agnelli in accrescimento,

attraverso lo studio dei parametri ematici, stato RedOx, accrescimenti ponderali e parassiti gastrointestinali. Screening di fitoestrogeni e tannini contenuti in *M. polymorpha* ed *H. coronarium* e relativi effetti su ovini al pascolo. Quantificazione di quercitina in ghiande e relativi effetti su ovini. Studio di ceppi di *Lactobacilli* per la soppressione di micotossine contaminanti di alimenti. Studio di enzimi coinvolti nell'idrolisi e modificazione di polisaccaridi della parete cellulare vegetale.

**NUOVI LEGANTI CHIRALI DI TIPO P-N: SINTESI ED APPLICAZIONE IN CATALISI ASIMMETRICA DELLA (2*R*, 4*R*)-2,4-METANO-3,3-DIMETIL-5-(DIFENILFOSFANIL)-1,2,3,4-TETRAIDROACRIDINA**

Giorgio Chelucci,<sup>a</sup> Gianmauro Orrù e Gerard A. Pinna<sup>b</sup>

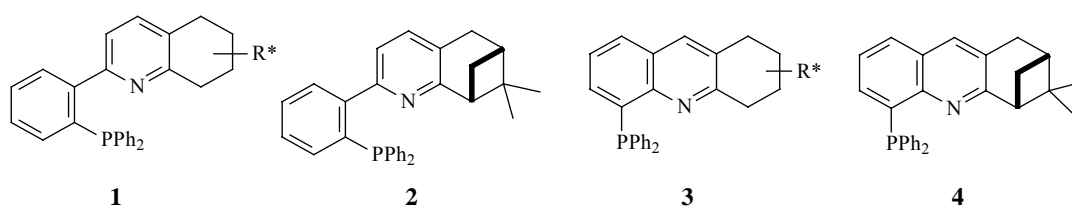
<sup>a</sup> *Dipartimento di Chimica, Università di Sassari, Via Vienna 2, I-07100 Sassari, Italia.*

<sup>b</sup> *Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroni 23, I-07100 Sassari, Italia*

Dal momento che le reazioni asimmetriche catalizzate da complessi metallici richiedono l'uso di leganti chirali, molti sforzi sono stati fatti per il loro sviluppo.<sup>1</sup>

Sino ad oggi sono stati pubblicati molti articoli riguardanti l'uso in reazioni catalitiche asimmetriche di leganti etero bidentati chirali come atomi donatori il fosforo e l'azoto (leganti del tipo P-N)<sup>2</sup>. In questo contesto un posto preminente è occupato da quei leganti in cui l'atomo di azoto appartiene ad un nucleo piridinico od affine.<sup>3</sup>

Recentemente, sono state riportate da noi<sup>4</sup> e da Kocovsky<sup>5</sup> la sintesi e l'applicazione in diversi tipi di processi catalitici delle tetraidrochinoline chirali del tipo **1** in cui il gruppo 2-(difenilfosfanil)fenil è legato alla posizione 2 dell'anello tetraidrochinolinico. Proseguendo il nostro lavoro in questo campo, abbiamo rivolto l'interesse alle tetraidroacridine di tipo **3** in cui il sostituito 2-(difenilfosfanil)fenil è anellato al nucleo piridinico della tetraidrochinolina.



Poiché il leganti **2** si è dimostrato il migliore esponente delle fosfinopiridine di tipo **1**, noi abbiamo indirizzato i nostri sforzi alla preparazione della relazionata fosfinopiridina **4**, primo esempio rappresentativo dei leganti del tipo **3**.



In questa comunicazione noi riportiamo i risultati ottenuti nella sintesi della (2*R*,4*R*)-2,4-metano-3,3-dimetil-5-(difenilfosfanil)-1,2,3,4-tetraidroacridina (**4**).

#### Riferimenti bibliografici

1. (a) Ojima, I. (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley and Sons: New York, 2000. (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley: New York, 1994.
2. Per una review sui leganti P-N, vedi: Fache, F., Schulz, E., Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159.
3. Per una recente review sulla sintesi di leganti fosfo-piridinici, vedi: Chelucci, G.; Orrù, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9471.
4. Chelucci, G.; Saba, A.; Soccolini, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9989.
5. Malkov, A. V. Bella, M; Starà, G.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3045.

# **ELENCO PARTECIPANTI**

***Alberico Elisabetta***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***Alleca Sergio***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Angotzi Gianfranco***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

***Ardu Chiara***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23A  
07100 Sassari

***Asproni Battistina***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

***Atzeri Angela***

UniCA Dip. Di Biologia Sperimentale,  
Cittadella Universitaria Ss 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Auzzas Luciana***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca, 3 Reg. Balduca - Li Punti  
07040 Sassari

***Azara Emanuela***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3

07040 Sassari

***Azzena Ugo***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Bagley Mark C.***

Department Of Chemistry, Cardiff University  
P.O. Box 912  
Cardiff, Cf10 3Tb, U.K.

***Bernard Angela***

UniCA Dipartimento Di Scienze Chimiche  
Cittadella Universitaria Ss 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Bianco Armandodoriano***

UniRoma La Sapienza  
Dipartimento Di Chimica  
Piazzale Aldo Moro 5  
00185 Roma

***Boatto Gianpiero***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Bonsignori Nino***

Jasco srl  
Via Gonfalonieri, 2  
22060 Cremella (Co)

***Burreddu Paola***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca, 3 - Reg. Balduca - Li Punti  
07040 Sassari

***Buttu Luisa***

UniSS Dipartimento Scienze del Farmaco  
via Muroli 23/a  
07100 Sassari

***Cabiddu Maria G.***

UniCA Dipartimento Di Scienze Chimiche  
Cittadella Universitaria SS 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Cabiddu Salvatore***

UniCA Dipartimento Di Scienze Chimiche  
Cittadella Universitaria SS 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Cadoni Enzo***

Università Degli Studi Di Cagliari  
Complesso Universitario Di Monserrato, Ss 554  
09042 Monserrato (Ca)

***Campesi Ilaria***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

***Cao Simona***

UniSS Facoltà di Farmacia  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Carboni Arianna***

UniSS Laureando Farmacia  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Carboni Davide***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***Carta Antonio***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Carta Fabrizio***

School Of Chemistry  
Bristol - Uk

***Carta Giulia***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
via Muroli 23/a  
07100 Sassari

***Carta Mariolino***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Casula Sara***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Dell'Università Di Sassari  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Cerboneschi Anna***

Regione Autonoma Della Sardegna  
Stazione Sperimentale Del Sughero  
Via Limbara 9  
07029 Tempio Pausania

***Cerioni Giovanni***

UniCA Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico  
Via Ospedale 72  
09124 Cagliari

***Chelucci Giorgio***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Chessa Mario***

UniSS Facoltà di Farmacia  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Chessa Matilde***

Porto Conte Ricerche  
Loc. Tramariglio Sp.55 Km.8.4 Alghero-Capocaccia  
07041 Alghero

***Cignarella Giorgio***

UniMI Istituto Di Chimica Farm. e Tossicologica  
Viale Abruzzi 42  
20131 Milano

***Cocco Maria Teresa***

UniCA Dipartimento Di Tossicologia  
Via Ospedale 72  
09124 Cagliari

***Corona Giulia***

UniCA Dip. Di Biologia Sperimentale,  
Cittadella Universitaria SS 554, Km 4,5  
09042 Monserrato (Ca)

***Corona Paola***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Crnjar Roberto***

UniCA Dip. Fisiologia Generale,  
Cittadella Universitaria Di Monserrato  
SS 554 Km 4,5  
09042 Monserrato (Ca)

***Culeddu Nicola***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***Dalocchio Roberto***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***De Candia Cristina***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***De Luca Lidia***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***De Montis Giorgio***

DEPECO s.r.l. Apparecchiature Scientifiche  
piazza Tristani 5  
09127 CAGLIARI

***De Montis Stefania***

Università Degli Studi Di Cagliari  
Complesso Universitario Di Monserrato, SS 554  
09042 Monserrato (Ca)

***Deiana Monica***

UniCA Dip. Di Biologia Sperimentale,  
Cittadella Universitaria Ss 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Delogu Giovanna***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

07040 Sassari

***Delogu Monica***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Erre Giulia***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari  
Tel 079229546 Fax 079229559

***Derudas Marco***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

***Fenude Emma***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Li Punti Sassari

***Dessi Maria Assunta***

UniCA Dip. Di Biologia Sperimentale,  
Cittadella Universitaria SS 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Finà Clara***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***Dessi Alessandro***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***Fnaeian Marsarot***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Dettori Giovanna***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2- 07100 Sassari  
07100 Sassari

***Foddai Marzia***

UniSS Dipartimento Scienze del Farmaco  
Via Muroli,23/a  
07100 Sassari

***Dettori Maria Antonietta***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***Foti Mario***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Catania  
Via del Santuario, 110  
95028 Valverde

***Fabbi Davide***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca 3

***Frongia Angelo***

UniCA Dipartimento Di Scienze Chimiche  
Cittadella Universitaria Ss 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Giacomelli Giampaolo***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Loriga Mario***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23A  
07100 Sassari

***Gladioli Serafino***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Manzi Mario***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Guiso Marcella***

UniRoma La Sapienza  
Dipartimento Di Chimica  
Piazzale Aldo Moro 5  
00185 Roma

***Marchetti Mauro***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare, Sez. Sassari  
Traversa La Crucca 3  
07040 Sassari

***Inceni Alessandra***

UniCA Dip. Di Biologia Sperimentale,  
Cittadella Universitaria SS 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Marras Barbara***

Università Degli Studi Di Cagliari  
Complesso Universitario Di Monserrato, SS 554  
09042 Monserrato (Ca)

***Juliano Claudia***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi 23/A  
07100 Sassari

***Masala Bruno***

UniSS Dip. Scienze Fisiologiche,  
Biochimiche e Cellulari  
via Muroi 25  
07100 SASSARI

***Lilliu Valentina***

UniCA Dipartimento Di Tossicologia  
Via Ospedale 72  
09124 Cagliari

***Masala Carla***

UniCA Dip. Fisiologia Generale,  
Cittadella Universitaria Di Monserrato  
S.S. 554 Km 4,500  
09042 Monserrato (Ca)

***Liscia Anna***

UniCA Dip. Fisiologia Generale,  
Cittadella Universitaria Di Monserrato – S.S. 554 Km  
4.5 – 09042 Monserrato (Ca)  
09042 Monserrato (Ca)

***Masala Mario***

DIAGEN s.a.s  
Via Sini, 11  
09121 CAGLIARI

***Loriga Giovanni***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via F. Muroi 23 / A  
07100 Sassari

***Masala Valentina***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Mastinu Maria Giuseppa***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Nieddu Ilenia***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Medici Valentina***

Università Di Sassari  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Nieddu Maria***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Melis Stefana***

Università Degli Studi Di Cagliari  
Complesso Universitario Di Monserrato, Ss 554  
09042 Monserrato (Ca)

***Nuvole Antonio***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23 Sassari  
07100 Sassari

***Meloni Tiziana***

Università Degli Studi Di Cagliari  
Complesso Universitario Di Monserrato, SS 554  
09042 Monserrato (Ca)

***Onnis Valentina***

UniCA Dipartimento Di Tossicologia  
Via Ospedale 72  
09124 Cagliari

***Migliore Marco Davide***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Orrù Gianmauro***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Mura Alessio***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23/A  
07100 Sassari

***Paglietti Giuseppe***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23A  
07100 Sassari

***Murineddu Gabriele***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via F. Muroi 23 / A  
07100 Sassari

***Pani Valeria***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Muroi Daniele***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2 Sassari  
07100 Sassari

***Parlato Lucia***

Università Degli Studi Di Cagliari  
Complesso Universitario Di Monserrato, Ss 554  
09042 Monserrato (Ca)



***Pau Amedeo***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

***Peana Alessandra***

UniSS Dipartimento Scienze del Farmaco  
via Muroli 23/a  
07100 Sassari

***Pedoni Maria Benedetta***

Istituto Zooprofilattico Sperimentale Dellsa Sardegna  
Via Duca Degli Abruzzi  
07100 Sassari

***Peluso Paola***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca, 3 - Reg. Balinca - Li Punti  
07040 Sassari

***Piga Carlo***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna, 2 07100 Sassari  
07100 Sassari

***Pinna Gerard A***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Pinna Luigi***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Pinna Maria Vittoria***

UniSS Facoltà di Agraria  
Viale Italia 39  
07100 Sassari

***Pintore Giorgio***

UniSS Facoltà di Farmacia  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Proto Pippia***

UniSS Dip. di scienze fisiologiche,  
biochimiche e cellulari  
via Muroli 25  
07100 Sassari

***Piras Leonarda***

UniSS Dipartimento Scienze del Farmaco  
Via Muroli 23  
07100 Sassari

***Piras Pierpaolo***

UniCA Dipartimento Di Scienze Chimiche  
Cittadella Universitaria Ss 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Piras Sandra***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

***Piras Maurizio***

Agilent Technologies Italia S.p.A  
Agenzia per la Sardegna  
via Tripoli 24  
09044 Quartucciu

***Pisano Luisa***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2 07100 Sassari  
07100 Sassari

***Porcheddu Andrea***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07040 Sassari

**Ramunno Alessia**

UniRoma La Sapienza  
Dipartimento Di Chimica  
Piazzale Aldo Moro 5  
00185 Roma

**Rassu Gloria**

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca, 3 - Reg. Baldinca - Li Punti  
07040 Sassari

**Rodriquez Manuela**

UniSI Dip. Farmaco Chimico Tecnologico  
Via A. Moro  
53100 Siena

**Roggio Anna Maria**

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca, 3 - Reg. Baldinca - Li Punti  
07040 Sassari

**Rosa Antonella**

UniCA Dip. Di Biologia Sperimentale,  
Cittadella Universitaria SS 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

**Rubattu Nicola**

Regione Autonoma Della Sardegna  
Istituto Zooprofilattico Sperimentale  
Via Duca Degli Abruzzi, 8  
07100 Sassari

**Saba Antonio**

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

**Salaris Margherita**

UniSS Dipartimento Di Chimica,

Via Vienna 2  
07100 Sassari

**Sale Rosalba**

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroli 3  
07100 Sassari

**Sanna Vanna**

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

**Sannia Luciano**

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroli 23/A  
07100 Sassari

**Scaramella Stefania**

UniSS Facoltà Di Farmacia  
Via Muroli 23  
07100 Sassari  
Tel 079228728 Fax 079228745

**Scolastico Carlo**

UniMI Dip. Di Chimica Organica e Industriale  
Via Venezian 21  
20133 Milano  
Tel 0250314090 Fax 0250314072

**Sechi Barbara**

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Trav La Crucca 3  
07040 Sassari

**Sechi Clizia**

Regione Autonoma Della Sardegna  
Stazione Sperimentale Del Sughero  
Via Limbara 9  
07029 Tempio Pausania

**Sechi Grazia**

UniSS Facoltà Di Farmacia

Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Sechi Mario***

UniSS Dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23/A  
07100 Sassari

***Senette Claudia***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Serrilli Anna Maria***

UniRoma "La Sapienza"  
Dipartimento Di Chimica  
Piazzale Aldo Moro, 5  
00185 Roma

***Sircana Gabriella***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
via Muroi 23/a  
07100 Sassari

***Solari Paolo***

UniCA Dip. Fisiologia Generale,  
Cittadella Universitaria to  
S.S. 554 Km 4,500  
09042 Monserrato (Ca)

***Sollai Giorgia***

UniCA Dip. Fisiologia Generale,  
Cittadella Universitaria Di Monserrato  
S.S. 554 Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)  
Tel 0706754193 Fax 0706754191

***Spanu Giovanna***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi 23  
07100 Sassari

***Spanu Pietro***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Trav La Crucca 3  
07040 Sassari

***Taddei Maurizio***

UniSI Dip. Farmaco Chimico Tecnologico  
Via A. Moro  
53100 Siena

***Taras Rossana Maria***

UniSS Dipartimento Di Chimica,  
Via Vienna 2  
07100 Sassari

***Torretta Manola***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi 23 UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
07100 Sassari

***Trusiani Francesca***

UniCA, Dipartimento di Scienze Chimiche,  
Complesso Universitario di Monserrato  
SS. 554 Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Uccheddu Gianluca***

UniCA Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico  
Via Ospedale 72  
09128 Cagliari

***Ulgheri Fausta***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Trav La Crucca 3  
07040 Sassari

***Usai Marianna***

UniSS Dip. Scienze del Farmaco  
Via Muroi,23/a

07100 Sassari

***Usai Michele***

UniCA Dipartimento Di Scienze Chimiche  
Cittadella Universitaria Ss 554, Km 4.5  
09042 Monserrato (Ca)

***Usai Roberto***

DEPECO s.r.l. Apparecchiature Scientifiche  
piazza Tristani 5  
09127 CAGLIARI

***Vitale Gabriella***

UniSS dip. Farmaco Chimico Tossicologico  
Via Muroi 23/A  
07100 Sassari

***Zambrano Vincenzo***

Cnr Istituto Di Chimica Biomolecolare,  
Sezione di Sassari  
Traversa La Crucca, 3  
07040 Sassari

***Zintu Maria Pina***

UniSS Facoltà Di Farmacia  
Via Muroi 23  
07100 Sassari