

Università di Napoli “FEDERICO II”

Dipartimento di Scienze Chimiche

Synthesis of lignan-like compounds through highly functionalized diarylfuranones

Armando Zarrelli

zarrelli@unina.it



***XXXIV Convegno della Divisione di Chimica Organica "SCI 2012 Pavia"
10-14 Settembre 2012***



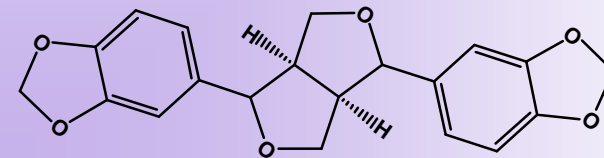
Lignani: origine, usi

I lignani sono dei metaboliti secondari di origine vegetale. Costituiscono la **principale fonte di fitoestrogeni per la popolazione occidentale**.

Sono presenti in quasi tutti i cereali integrali (riso, mais), in svariati tipi di frutta e nei semi di sesamo e di lino con le più alte concentrazioni.



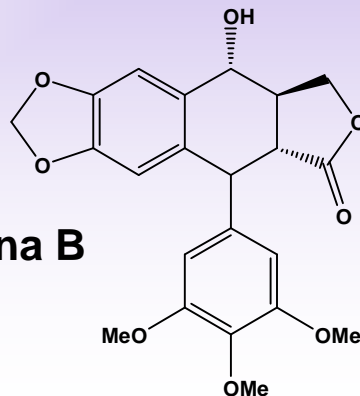
ü Intervengono nella difesa da patogeni e agiscono anche come antiossidanti



(+)-Sesamina

ü Nella dieta svolgono funzioni protettive: vengono modificati dai batteri intestinali e sono soggetti a circolazione enteroepatica.

ü Riducono l'insorgenza di cancro al seno e alla prostata.



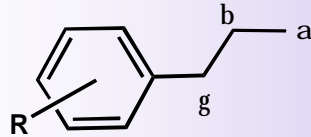
(-)-Podofillotossina B

L'interesse dell'industria farmaceutica per questi composti è rivolto alla attività dei lignani come antitumorali, antimitotici, antiaterosclerotici, e per le riduzioni delle manifestazioni correlate all'istaurarsi della menopausa.

LIGNANI: metaboliti secondari di origine vegetale

STRUTTURA

unità fenilpropanoica
C6-C3



R = H, OMe, OH

300 tipi di scheletri diversi → 4500 composti noti¹

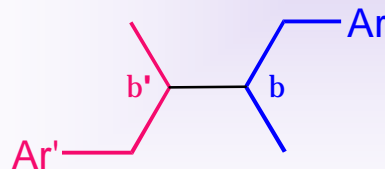
Isolamento: processo lungo e costoso



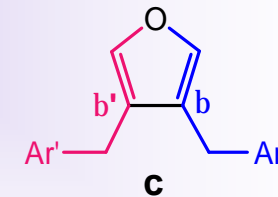
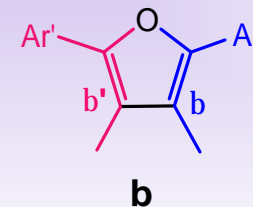
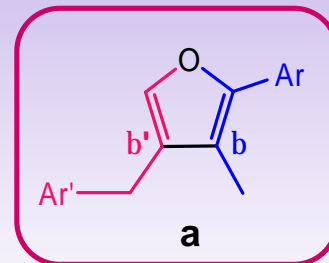
Sintesi: alcuni metodi prevedono la reazione di accoppiamento tra 2 unità C6-C3.

Alternativa :

Uso di un backbone base costituito da 2 unità C6-C3



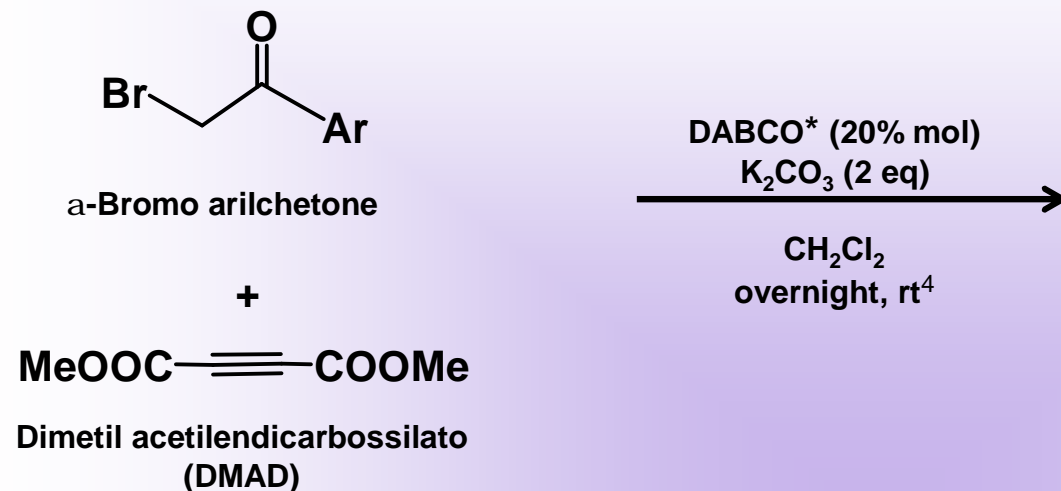
Lignani con legame *b-b'*



Sistemi furanici

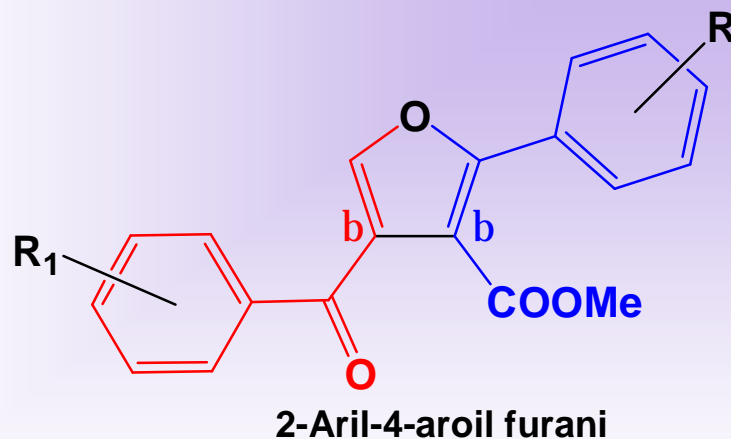
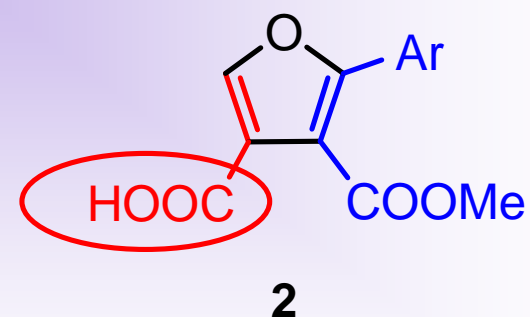
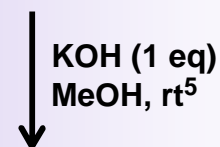
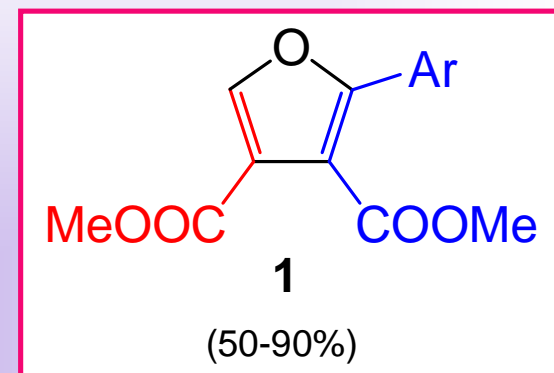
¹Saleem M.; Ja Kim H.; Shaiq Ali M.; Lee Y. S..*Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 696-716.

2-Aril-3,4-dicarbossimetil furani (1)



*DABCO= 1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano

Building block furanico,
facile da preparare

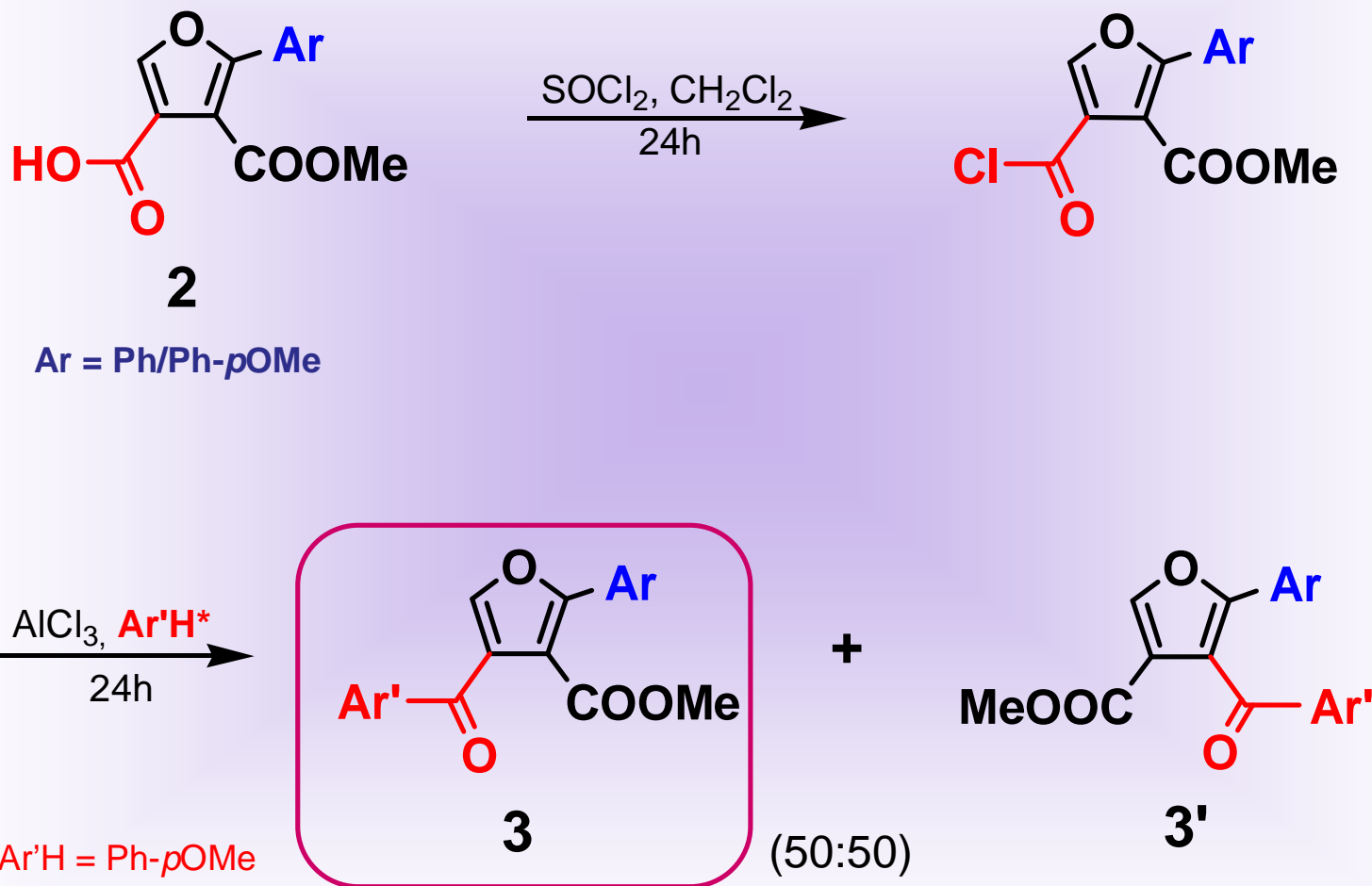


⁴Fan M.; Yan Z.; Liu W.; Liang Y. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8204-8207

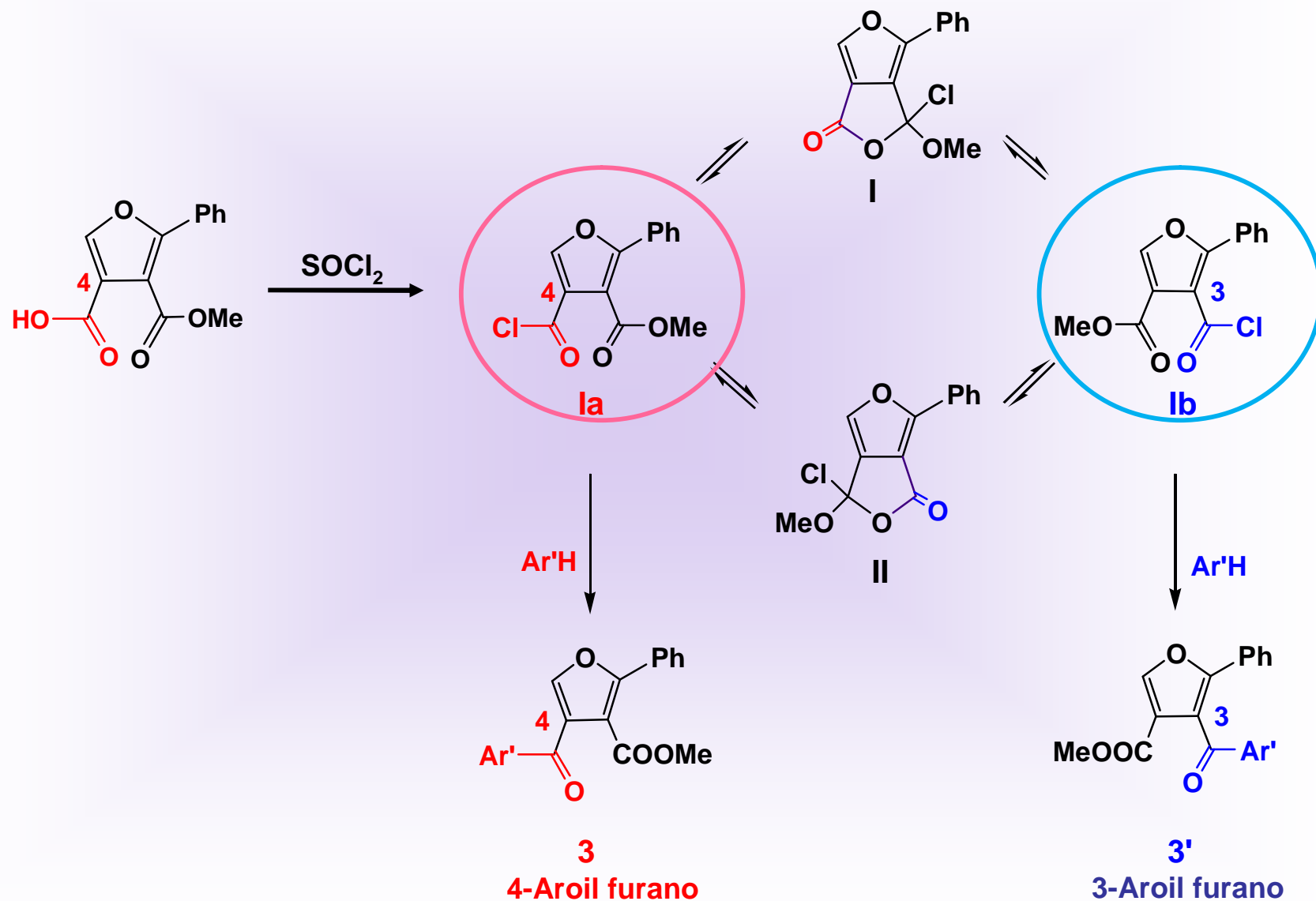
⁵Lin S.S.; Nie P. X.; Yu H. J.; Ye L. X. *Heterocycles*, **2001**, *55*, N°2

Acilazione di Friedel-Crafts

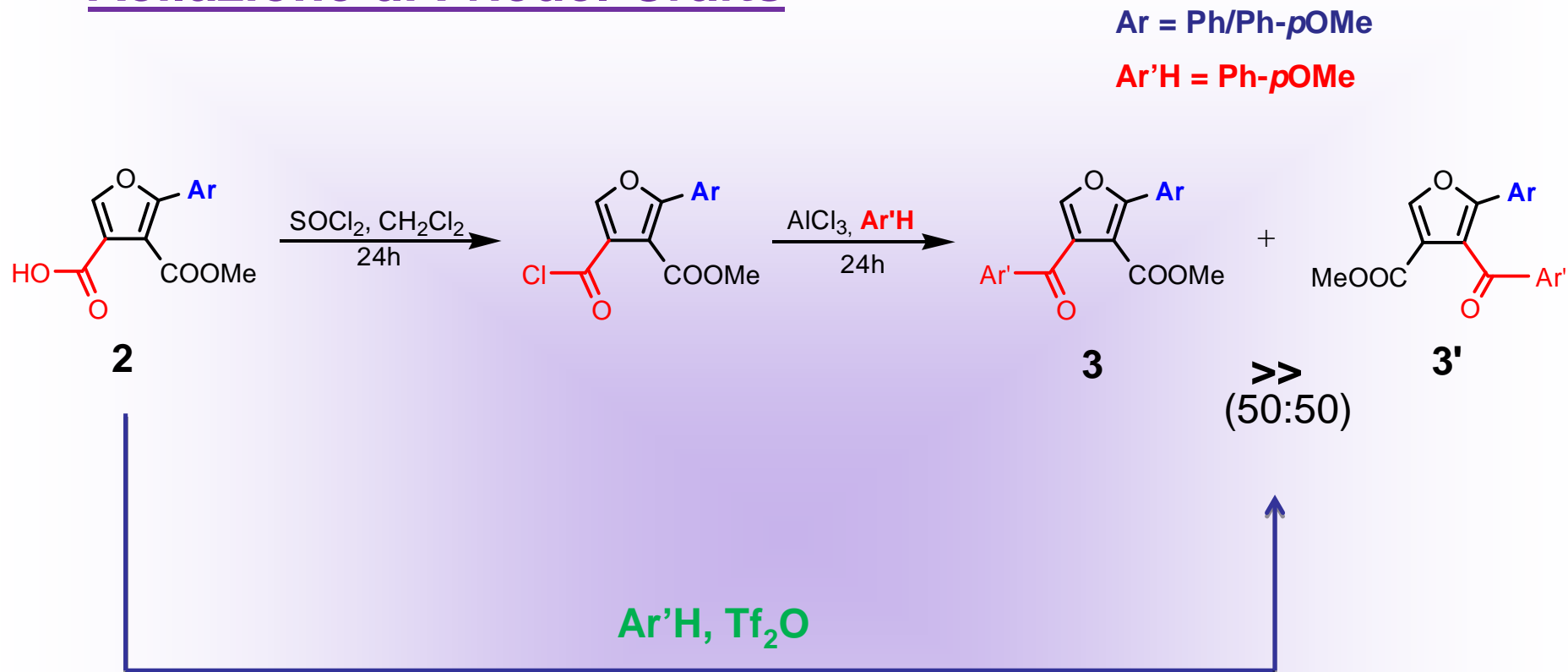
Classica procedura in 2 steps, con catalisi acida:



Interconversion estere/cloruro acilico attraverso la formazione di intermedi ciclici⁶



Acilazione di Friedel-Crafts



Nuova procedura:

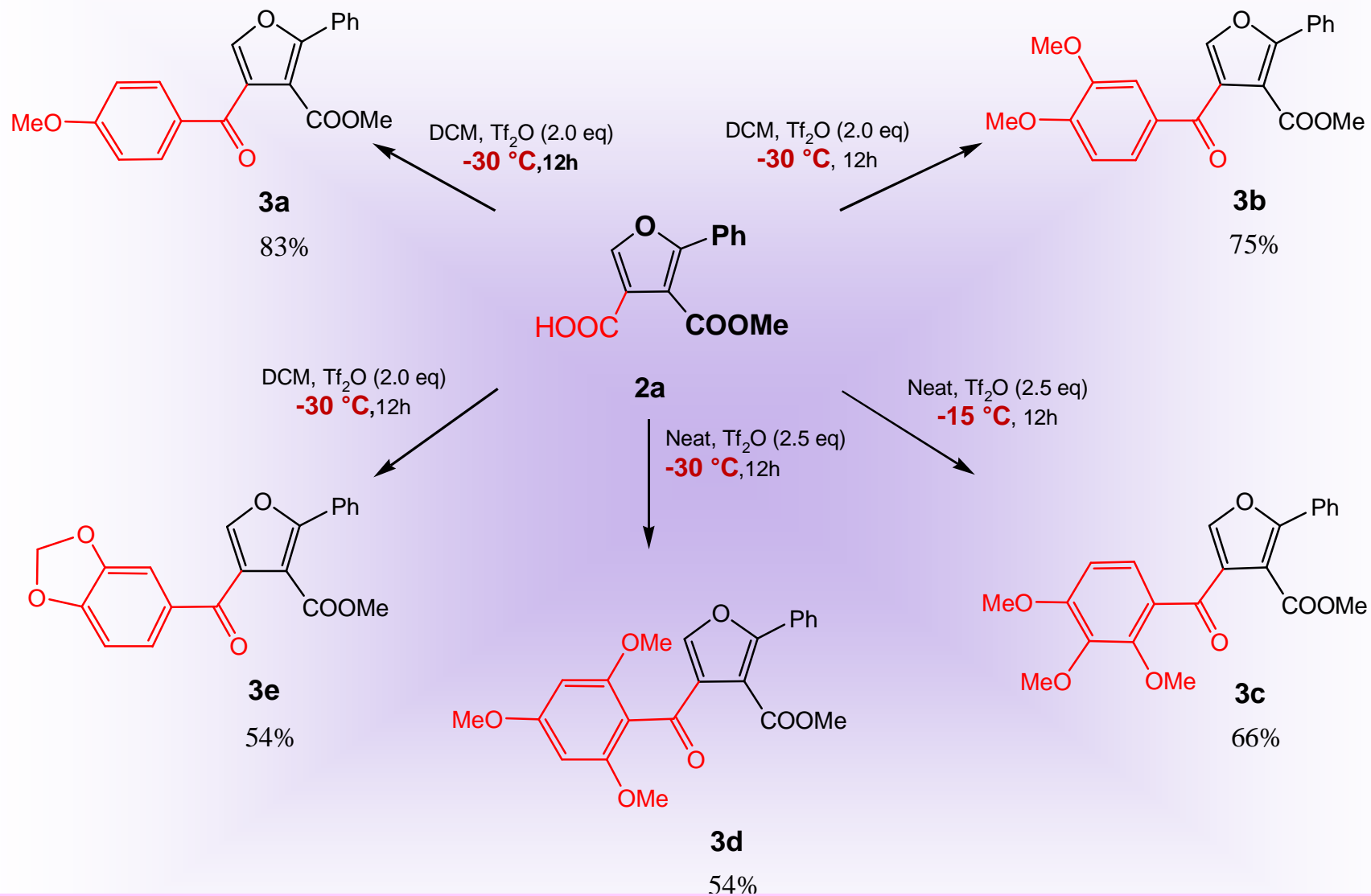
Acilazione con anidride trifluorometilsolfonica⁷



- Riduzione degli step
- Tempi più brevi
- Assenza di catalizzatore
- Vasto intervallo di temperature

⁷Khodaei M.M.; Alizadeh A.; Nazari E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4199-4202.

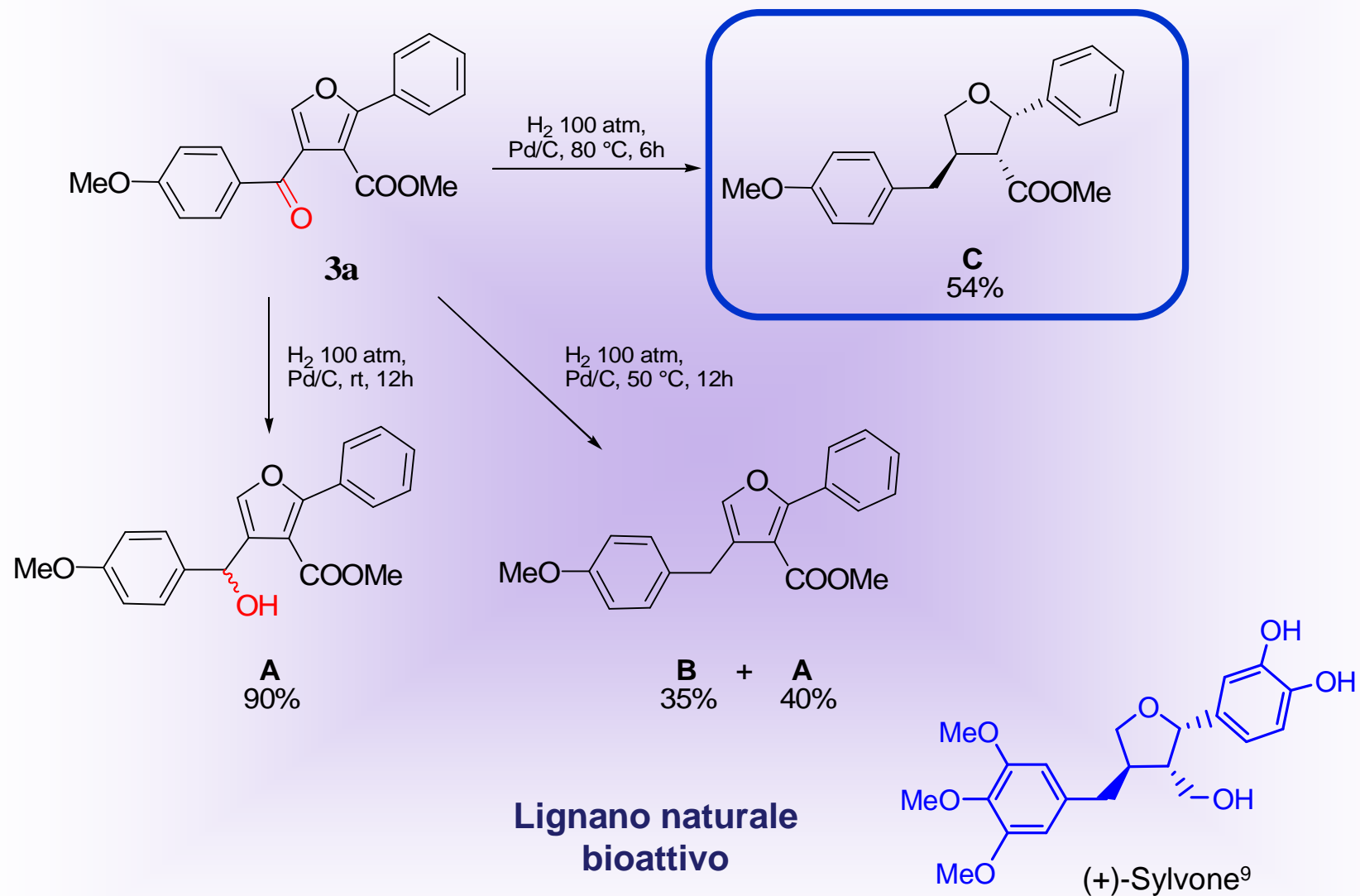
Sintesi di furani a scheletro lignanico via acilazione Tf₂O-catalizzata



Basse temperature favoriscono i 4-aroil furani (regioisomeri **3**)⁸

⁸Comegna, D.; Della Greca, M.; Iesce, M. R.; Previtera, L.; Zarrelli, A.; Zuppolini, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 12191-12224.

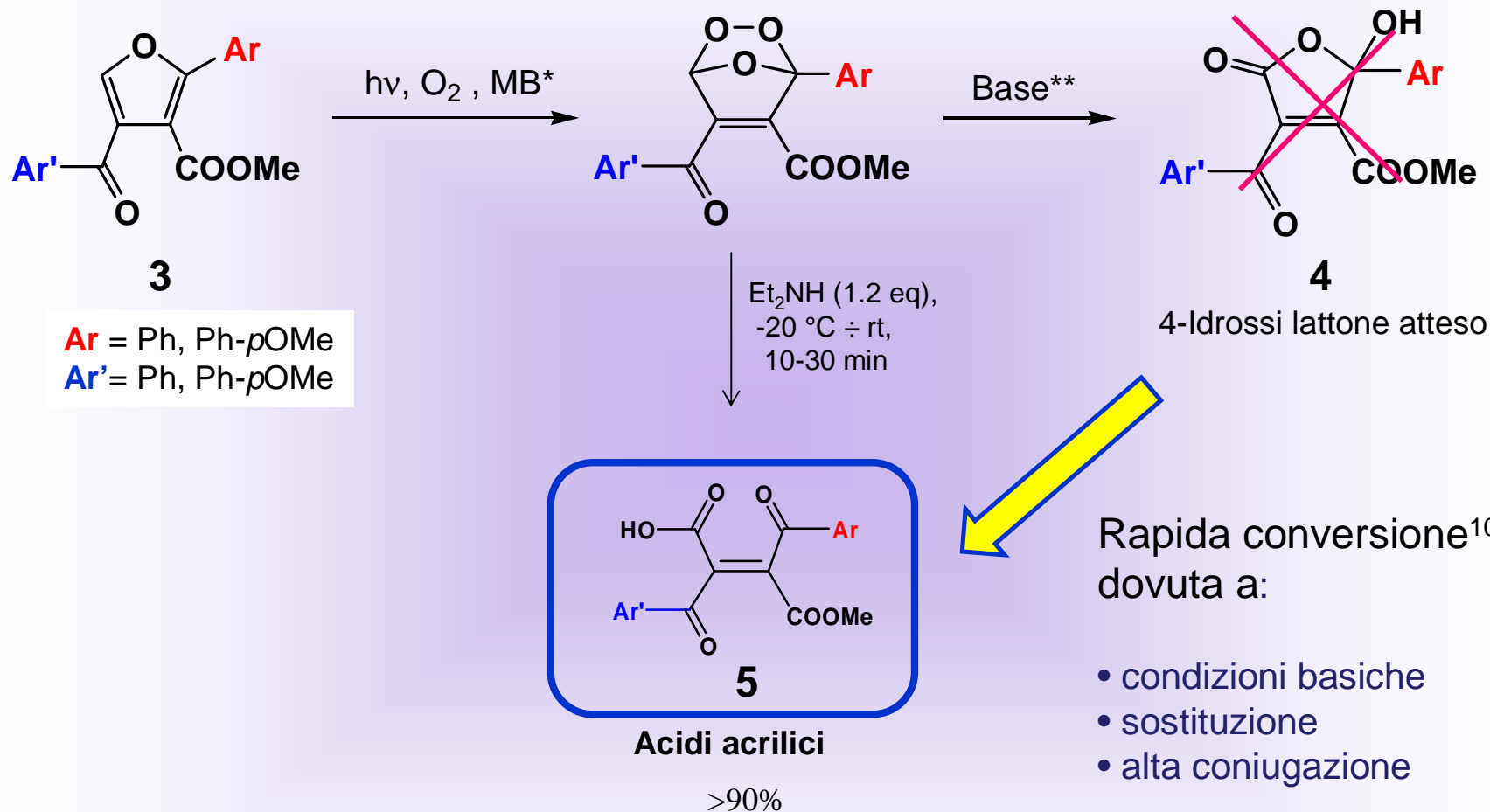
Applicazioni: Funzionalizzazione mediante idrogenazione catalitica⁸



⁸Comegna, D.; Della Greca, M.; Iesce, M. R.; Previtera, L.; Zarrelli, A.; Zuppolini, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 12191-12224.

⁹Banerji A.; Sarkar M.; Ghosal T.; Pal S. C.; *Tetrahedron* **1994**, 24, 5047-5052.

Applicazioni: Funzionalizzazione via furan endoperossidi⁸

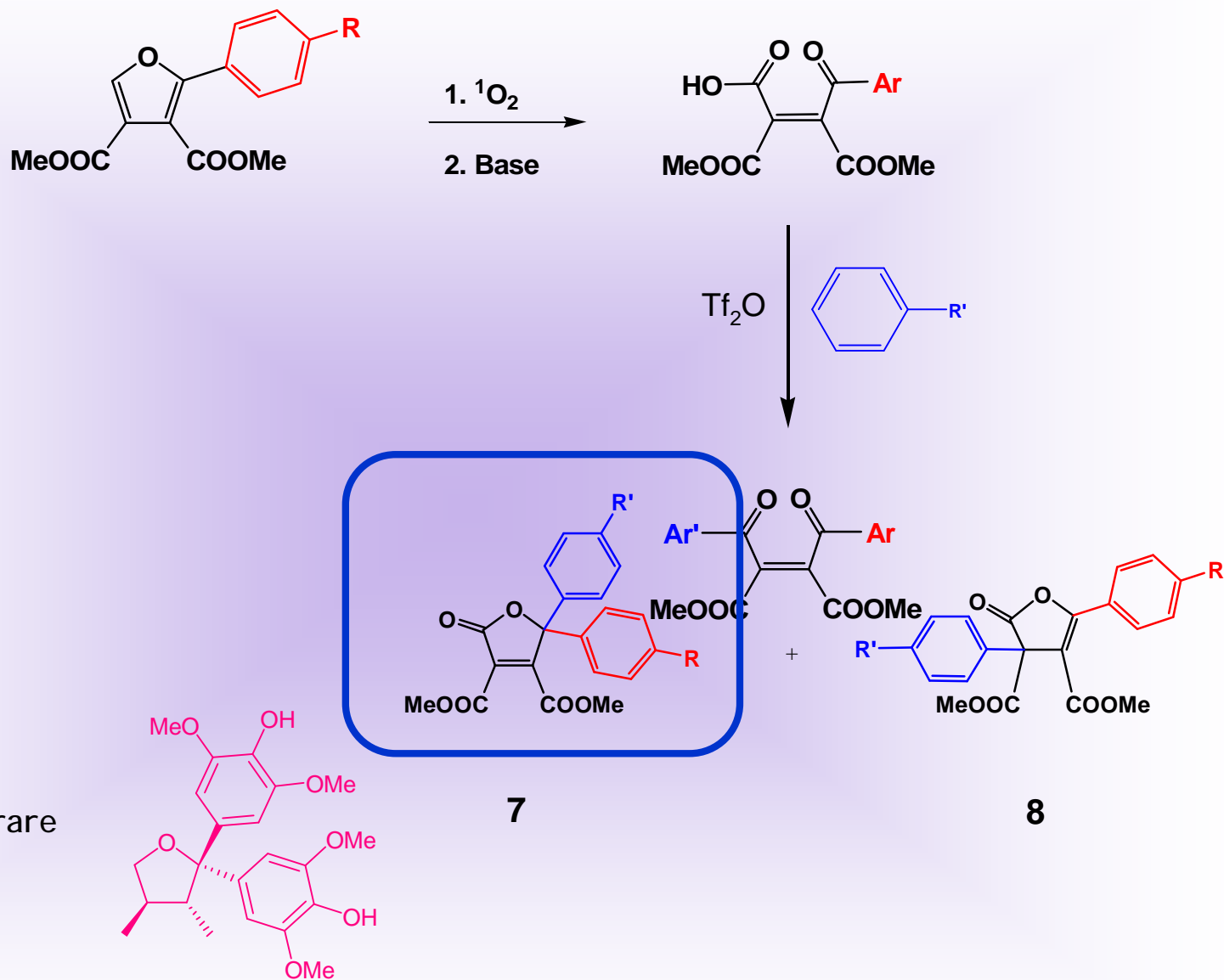


*MB = Blue di metilene

**Base = ammina (Et_2NH o Et_3N o DABCO)

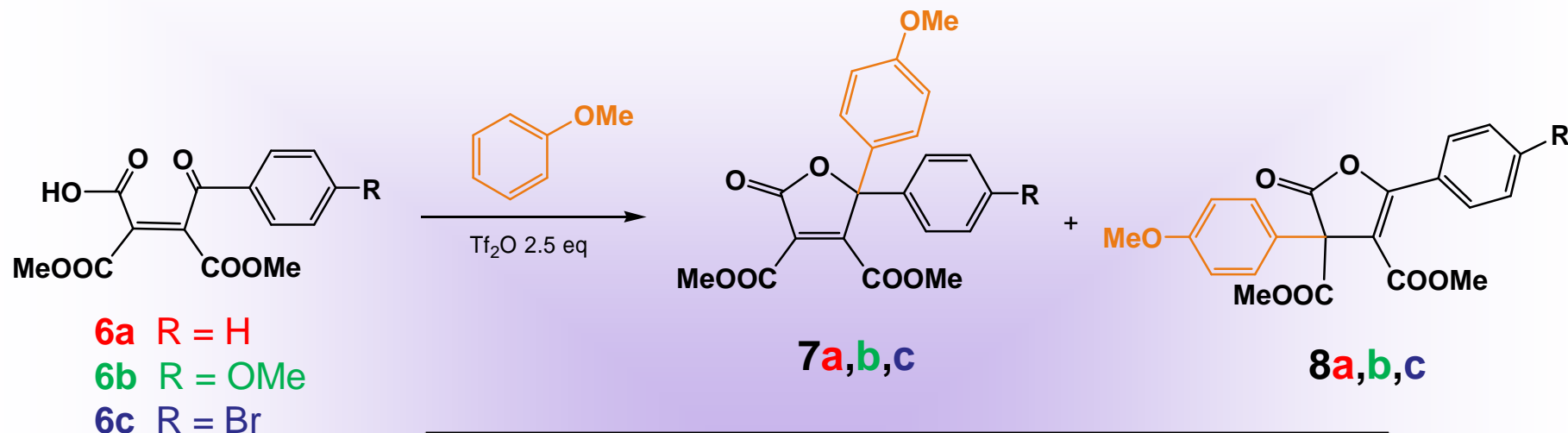
¹⁰Iesce M. R.; Cermola F.; Temussi F. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 109-139.

Applicazioni: sintesi di strutture lignaniche via furan endoperossidi¹¹



¹¹Della Greca, M.; Iesce, M. R.; Previtera, L.; Zarrelli, A.; Zuppolini, S. *Lavoro inviato*

Acilazione di Friedel-Crafts Tf₂O-catalizzata



Entry	Solvente	T °C	Tempo (h)	Resa %	7 : 8	
	DCM	0	2.5	48	5 : 1	1.5
	-	-20	20	52	7 : 1	
	DCM	0	21	40	0.2 : 1	7.5
	-	-20	21	72	1.5 : 1	
	DCM	-15	2.5	35	0.80 : 1	4.1
	-	-20	20	53	3.3 : 1	

- Basse temperature
- Assenza di solvente

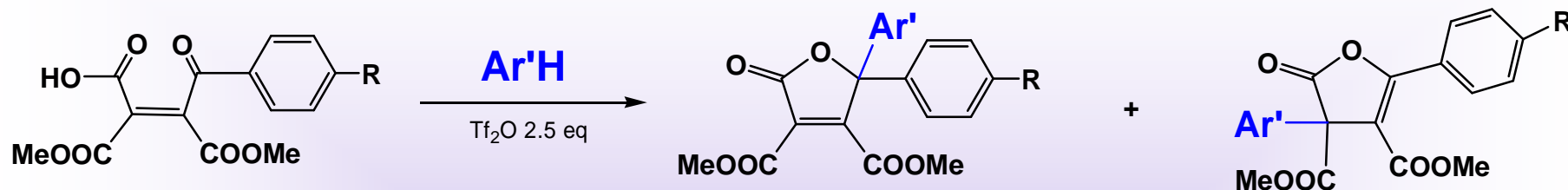


**Regioselettività in
favore di 7**



R = H > Br > OMe

Acilazione di Friedel-Crafts Tf₂O-catalizzata



6a R = H

6b R = OMe

7a,b

8a,b

Entry	Ar'	Solvente	T °C	Tempo (h)	Resa %	7 : 8
 6a		-	10	8	39	1.6 : 1
		DCM	25	20	34	1.2 : 1
 6b		-	-20	18	89	0.3 : 1
		DCM	-15	20	98	0.06 : 1

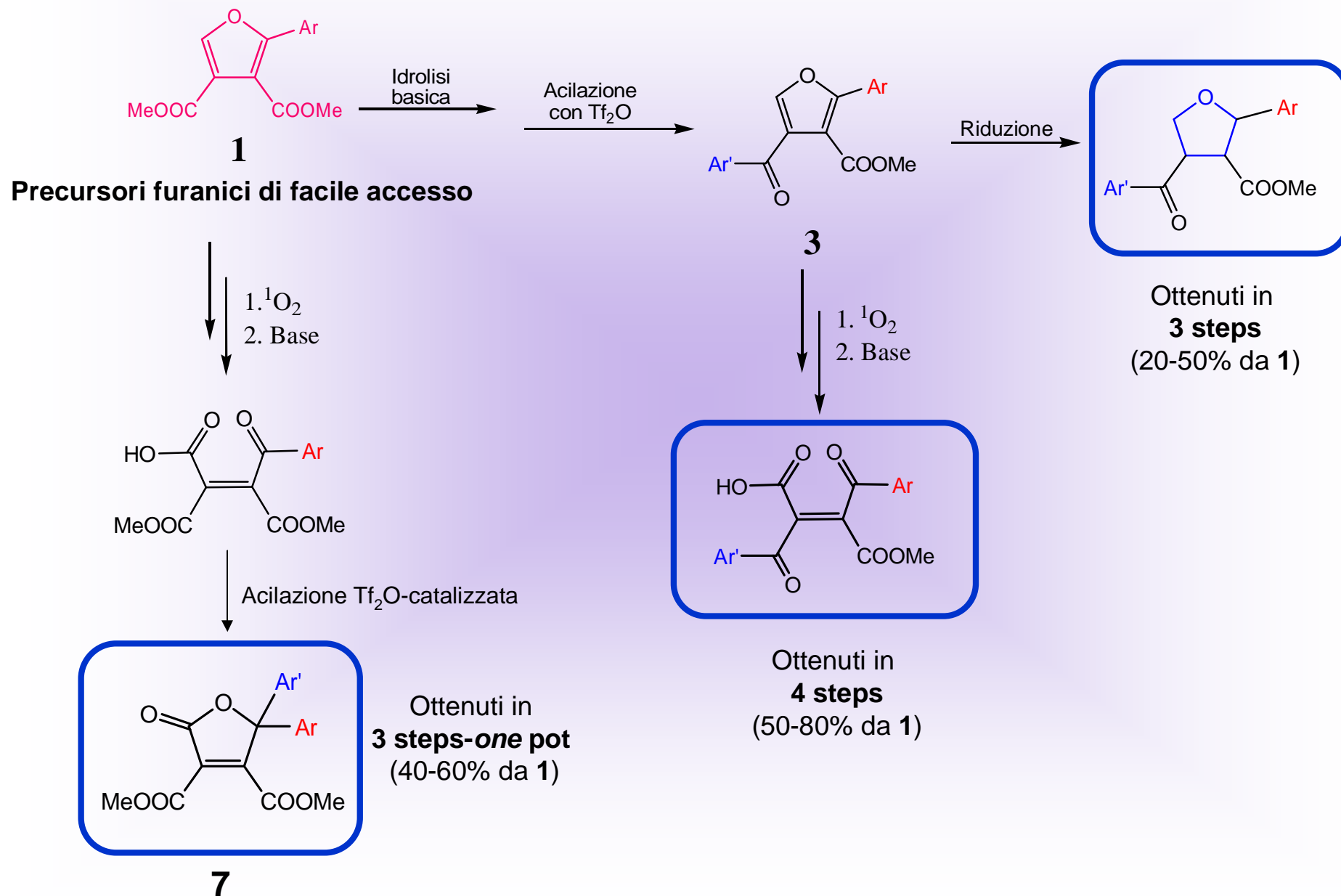
Ingombro sterico del reagente aromatico?



Regioselettività in favore di 8

RIEPILOGO:

Nuovi approcci sintetici per l'ottenimento di composti a struttura lignanica



Ringraziamenti

- Prof.ssa Marina Della Greca
- Prof. Lucio Previtera
- Prof.ssa Maria Rosaria Iesce
- Dott.ssa Simona Zuppolini

Grazie per l'attenzione

Associazione Italiana per la Promozione delle Ricerche sull'Ambiente e la Salute umana
(AIPRAS Onlus – NO Profit)

