

Diazocetonas α,β -insaturadas como precursoras de alcaloides piperidínicos e quinolizidínicos hidroxilados

Leonardo D. Lordello¹ (PG), Barbara Bernardim¹ (PG), Antonio C. B. Burtoloso^{1*} (PQ)

1 – Laboratório de síntese orgânica Professor Warner Bruce Kover, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo. *antonio@iqsc.usp.br

Palavras Chave: diazocompostos, alcaloides, piperidinas, quinolizidinas, diazocetonas α,β -insaturadas.

Introdução

Diazocetonas α,β -insaturadas **1** são bastantes promissoras como blocos de construção em síntese, devido às possibilidades de funcionalizações que podem ser feitas sobre elas, incluindo inserção em ligações polares ou apolares, formação de íldeos, reações de cicloadição e rearranjo de Wolff.

Entretanto, existem poucos estudos destes compostos, em parte devido à dificuldade de preparação destes por métodos tradicionais.

Recentemente¹, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método para a síntese desses compostos por uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), utilizando o diazofosfonato **2**. Essa metodologia foi então aplicada na síntese de alcaloides indolizidínicos² e pirrolidínicos.

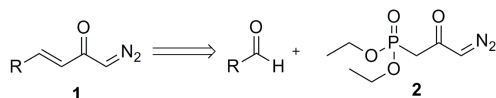


Figura 1. Retrossíntese de diazocetonas α,β -insaturadas

Neste trabalho, será apresentada a síntese de alcaloides piperidínicos e quinolizidínicos diidroxilados. Essa classe de compostos é bastante estudada devido à sua potente inibição de α e β glicosidases.

Resultados e Discussão

Os aminoaldeídos **4** foram obtidos pela oxidação de seus respectivos alcoóis. Em seguida foram sujeitos à reação de olefinação com o diazofosfonato **2**, levando à formação das diazocetonas **5a** e **5b** com 69% e 92% de rendimento, respectivamente, de acordo com a metodologia descrita¹. Em seguida, as diazocetonas obtidas foram submetidas a um rearranjo de Wolff fotoquímico, levando à formação dos ésteres **6a** e **6b** com 90% e 95% de rendimento, respectivamente.

Para a síntese de **9a**, as duas hidroxilas foram inseridas enantiosseletivamente através de uma diidroxilação assimétrica de Sharpless, utilizando ADMix α ou β (r.e. 96:4). Para a síntese de **9b**, essa

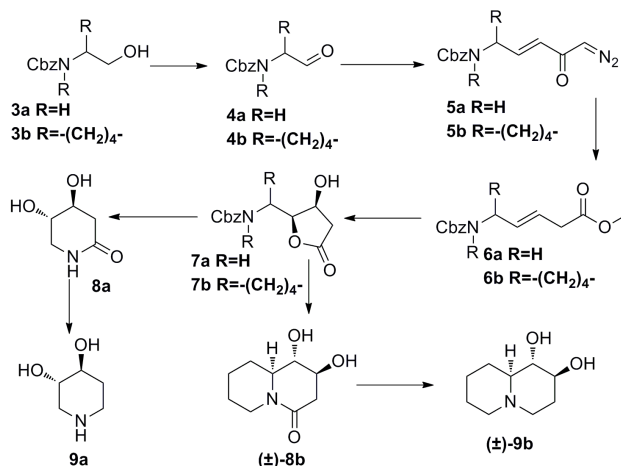


Figura 2. Síntese da piperidina **9a** e quinolizidina **9b**

reação foi realizada com OsO_4 , levando ao produto racêmico. Em seguida, duas etapas de redução levam à formação dos alcaloides desejados.

Conclusões

Foi possível obter a piperidina e quinolizidina desejadas em 4 etapas, a partir das diazocetonas insaturadas propostas. A metodologia descrita também será aplicada a aminoalcoóis derivados de aminoácidos, levando à formação de piperidinas 2-substituídas.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à FAPESP e ao CNPq pelo financiamento do trabalho. Também gostaríamos de agradecer ao IQSC-USP pela estrutura e ao DQ-UFSCar pelas análises de RMN.

¹ Pinho, V. D. e Burtoloso A. C. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 289.

² Bernardim, B.; Pinho, V. D. e Burtoloso A. C. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9926.