

Estudos visando a síntese dos alcaloides indolizidínicos (+)-Ipalbidina e (+)-Antofina

Ariane F. Bertonha¹ (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: alcaloides indolizidínicos, ipalbidina, antofina, fenantroindolizidinas, α -clorocetona.

Introdução

O esqueleto indolizidínico está presente em um grande número de compostos que apresentam interessantes perfis biológicos. A (+)-ipalbidina e a (+)-antofina possuem, dentre outras, propriedades analgésica e anticancerígena, respectivamente. Porém, poucas são as sínteses curtas, divergentes e enantiosseletivas para estes compostos.

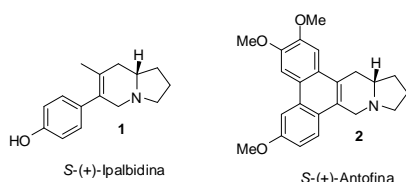
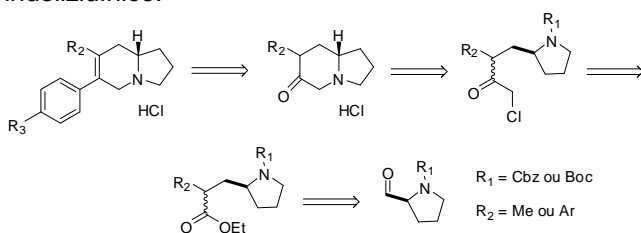


Figura 1. Estruturas dos compostos alvos do projeto.

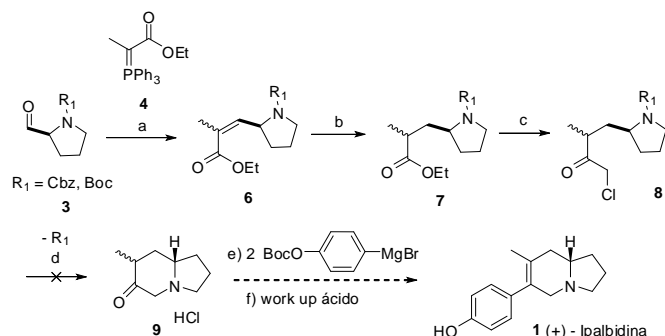
O presente trabalho apresenta uma rota promissora para a obtenção do esqueleto indolizidínico destes alcaloides, empregando uma reação de ciclização a partir de α -clorocetonas ($R_2 = \text{CH}_3$, (+)-Ipalbidina; $R_2 = \text{Ar}$, Fenantroindolizidinas) derivadas do (S)-prolinal (esquema 1). As etapas chaves dessa estratégia são: uma reação de olefinação (Wittig ou Horner-Wadsworth-Emmons); a preparação de α -clorocetonas; e a conversão destas no esqueleto indolizidínico.



Esquema 1. Retrossíntese do esqueleto indolizidínico.

Resultados e Discussão

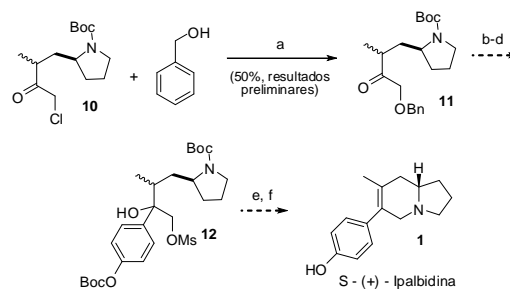
Devido a maior simplicidade estrutural, os estudos se iniciaram pela síntese da (+)-ipalbidina¹. A α -clorocetona foi preparada a partir do (S)-prolinal em 3 etapas (esquema 2). De posse deste composto, iniciaram os estudos de ciclização. A remoção do grupo de proteção com concomitante ciclização *one pot* foi avaliada para o composto **8**, porém, mesmo com a remoção do grupo de proteção (Cbz ou Boc), o produto de ciclização não foi obtido.



Esquema 2. a) DCM (77-88%); b) (Cbz) Mg/MeOH (87%), (Boc) Ni₂B, THF/MeOH (88%); c) LDA, ClCH₂I, THF (75-87%); d) (Cbz) H₂/Pd, THF; (Boc) TMSCl, MeOH, NaHCO₃.

Diante disso, avaliou-se a adição do reagente de Grignard ao composto **8**, previamente a ciclização. Várias tentativas foram realizadas para fenil, metil e *p*-metoxifenil Grignard, porém o produto desejado não foi obtido em ambos os casos.

Sendo assim, uma nova abordagem foi proposta e vem sendo avaliada (esquema 3). O composto **11** foi obtido satisfatoriamente em um estudo preliminar.



Esquema 3. a) K₂CO₃, BnOH, acetona, refluxo; b) Reagente de Grignard, THF; c) H₂/Pd; d) MsCl CH₂Cl₂, Et₃N e) MeOH, TMSCl, Na₂CO₃, f) H₂SO₄.

Conclusões

Obtiveram-se as α -clorocetonas com bons rendimentos, porém, não foram obtidos resultados satisfatórios para as reações de ciclização até o momento. Por isso, uma nova estratégia vem sendo estudada concomitantemente.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, IQSC-USP e DQ-UFSCar.

¹ Prado, V. S. Estudos visando a síntese do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos, São Carlos, 2012.