

Síntese do alcaloide indolizidínico (+)-Ipalbidina

Viviana da S. Prado (PG), Silvia G. Motti (IC), Daniel O. Pequenezza (IC) Antonio C. B. Burtoloso* (PQ)

*antonio@iqsc.usp.br

Instituto de Química de São Carlos Universidade de São Paulo, Av. Trabalhador São Carlense 400, São Carlos, SP

Palavras Chave: ipalbidina, alcaloide, Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), Wittig, diazocetona, ilídeos.

Introdução

Alcaloides indolizidínicos apresentam diversas atividades biológicas e promovem, com sua síntese, o desenvolvimento de novas estratégias e métodos sintéticos. Por exemplo, o alcaloide (+)-ipalbidina **1** (Figura 1), isolado de sementes de *Ipomoea alba* L. (dama-da-noite), possui propriedade analgésica, dentre outras atividades biológicas¹. Neste trabalho, foram feitos estudos visando a síntese enantiosseletiva deste alcaloide. Nesta rota, duas são as etapas principais: 1) uma reação de olefinação a partir do *N*-Boc-*L*-prolinal² e 2) uma reação de ciclização para a formação do esqueleto indolizidínico a partir de uma diazocetona³ ou de um ilídeo de enxofre⁴. O sucesso da metodologia proposta possibilita, além da síntese da (+)-ipalbidina, também a síntese de derivados fenantroindolizidínicos.

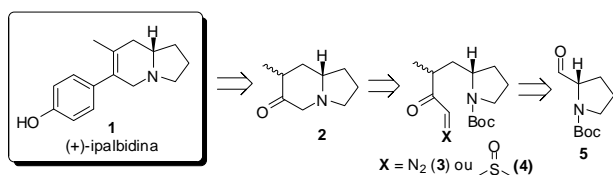
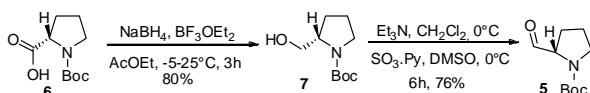


Figura 1. Análise retrossintética simplificada.

Resultados e Discussão

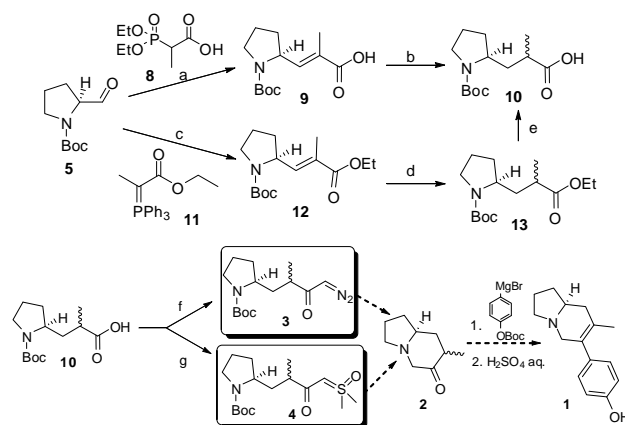
Os estudos visando a síntese da (+)-ipalbidina iniciaram-se com a preparação do aldeído **5** a partir da *N*-Boc-*L*-prolina, conforme o Esquema 1.



Esquema 1. Preparação do Boc-(S)-prolinal **5**.

Com o intuito de se preparar os intermediários-chave **3** e **4** (vide Figura 1), o aldeído **5** foi inicialmente convertido no ácido carboxílico **10** por duas rotas distintas. Estas rotas envolveram uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) e Wittig, seguido de hidrogenação das olefinas **9** e **12** formadas (Esquema 2). De posse de uma rota segura para a preparação de **10**, este foi

convertido na diazocetona **3** e no ilídeo **4**, em 32% e 74% de rendimento, respectivamente. No momento, estão sendo avaliadas as reações de ciclização e que levarão ao intermediário bicyclo avançado **2**. A reação deste bicyclo na presença de um aril Grignard, seguido de desproteção e eliminação em apenas uma etapa, culminará na síntese total da (+)-ipalbidina (Esquema 2).



Esquema 2. a) *n*-BuLi, THF, -60°C-t.a., 3h; b) H₂, Pd/C 10%, AcOEt, t.a., 48h. (70% em duas etapas); c) DCM, t.a., durante a noite (95%); d) NiCl₂, NaBH₄, MeOH/THF, t.a., 24h (85%); e) NaOH aq. 10%, MeOH, t.a., 18h (94%). f) (i) Cl(C=O)OEt, TEA, THF, -10°C, 1h (ii) CH₂N₂, THF, t.a., durante a noite (32% não otimizado); g) (i) CDI, THF, refluxo, 2h (ii) NaH, (CH₃)₃(S=O)I, DMSO, t.a., 2h (74%).

Conclusões

Foi possível a preparação dos intermediários-chave **3** e **4** em 3 ou 4 etapas a partir do Boc-prolinal **5**. No momento está sendo realizada a conversão destes intermediários na (+)-ipalbidina, o que promoverá uma síntese total para este alcaloide em 5-6 etapas.

Agradecimentos

CNPq, IQSC, FAPESP

¹ Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6019.

² Grison, C.; Genève, S.; Halbin, E.; Coutrot, P. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 4903.

³ Yang, H.; Jurkauskas, V.; et. al. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 800.

⁴ Baur, X.; Sander, I.; Van Kampen, V.. *DMW.* **2000**, *125*, 912.