

## Estudos visando à síntese de alcalóides hiacintacina e análogos a partir de enamioésteres.

Mariane Pazinato<sup>1\*</sup> (PG), Gisele C. Pinto<sup>1</sup> (IC), Vera L. Eifler-Lima<sup>2</sup> (PQ), Eduardo R. de Oliveira<sup>1\*</sup> (PQ)  
 pazinato.mariane@gmail.com; eroliv@iq.ufrgs.br

<sup>1</sup> Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do sul/ UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil. <sup>2</sup> Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal, Faculdade de Farmácia, UFRGS.

Palavras Chave: Alcalóides hiacintacina, enamioésteres, pirrolizidinas

### Introdução

As hiacintacinas A<sub>1</sub> (**1**) e A<sub>2</sub> (**2**) fazem parte de uma nova família de alcalóides pirrolizidínicos polihidroxilados, isolados em 1999 por Asano e colaboradores<sup>1</sup> e apresentam bons níveis de inibição de glicosidases, podendo potencialmente afetar a síntese de oligossacarídeos presentes nas paredes celulares, o que permite planejar seu uso como quimioterápicos no combate a doenças como câncer, AIDS e hepatites.<sup>2</sup>

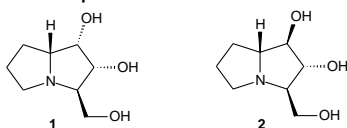
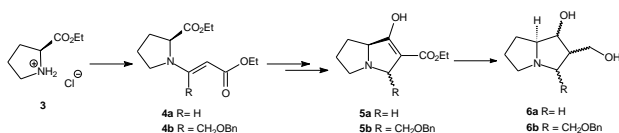


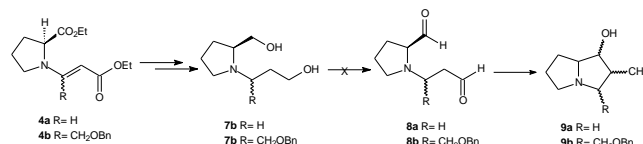
Figura 1: Estrutura das hiacintacinas A<sub>1</sub> (**1**) e A<sub>2</sub> (**2**).

Em trabalhos anteriores, publicou-se a síntese em fase sólida de núcleos pirrolizidínicos presente nos alcalóides hiacintacina, a partir da L-prolina, em uma rota curta e convergente.<sup>3</sup> Relatamos também a preparação de 1-azabicyclo[3.3.0]octanos **5a-b** a partir dos enamioésteres **4a-b** como intermediários-chave.<sup>4</sup>



### Resultados e Discussão

Os bicíclios **5a-b** e seus derivados **6a-b** foram submetidos a testes preliminares *in vivo* para atividade carrapaticida da espécie *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.<sup>5</sup> Os compostos mostraram-se muito ativos, tanto para ovos quanto para larvas deste carrapato, nas doses médias de 0,625 µg/mL a 1,25 µg/mL. Com o intuito de estender este estudo, novos derivados estão sendo preparados, como os dióis **7a-b** e os dialdeídos **8a-b** que posteriormente, através de uma condensação aldólica formaria o esqueleto presente nas hiacintacinas, em um menor estado de oxidação.



A obtenção dos aldeídos **8a-b** não foi bem sucedida, por isso resolveu-se testar novas condições de ciclização para os aminodiésteres **10a-b**, visando a otimização da reação (Tabela 1).

Tabela 1: Ciclização dos aminodiésteres **10a-b**.

Entrada	Condições	Rend.
1	LDA, THF, -78°C, 1h	<sup>a</sup>
2	LDA, TMEDA, THF, -78 - t.a, 2h.	<sup>a</sup>
3	KH 10eq, THF, t.a. 2h.	<sup>a</sup>
4	Na, THF, refluxo, 2h	65%
5	KH 5eq, THF, t.a. 2h.	60% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> mistura complexa de produtos.

<sup>b</sup> produto sem necessidade de purificação.

A redução da função enoléster do composto **5a-b** com NaBH<sub>4</sub> e derivados ainda está em curso no laboratório, bem como sua transformação nos alcalóides hiacintacina.

### Conclusões

Neste trabalho desenvolveu-se uma rota curta e convergente para a obtenção de esqueletos de alcalóides hiacintacina. Para a conversão dos compostos **5a-b** e **6a-b** nas hiacintacinas A<sub>1</sub> (**1**) e A<sub>2</sub> (**2**), novas metodologias estão sendo testadas.

Estudos biológicos mostraram que os compostos sintetizados apresentam interessante atividade acaricida, potencializando estes compostos como inibidores de glicosidase, demonstrando a importância da continuidade deste estudo.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq e PROPESQ-UFRGS.

<sup>1</sup>Asano, N. et al. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95; <sup>2</sup>Asano, N.; et al. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; <sup>3</sup>Duarte, M. O., Stedele, G., Pazinato, M., de Oliveira, E. R., Eifler-Lima, V. L. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 90; <sup>4</sup> de Oliveira et al. 13th BMOS, **2009**; <sup>5</sup> Duarte, M. O., Ferrarini, S. R., Pazinato, M., de Oliveira, E. R., Rolim, V., Eifler-Lima, V. L., Ribeiro, V. L. S., von Poser, G. *Parasitol. Res.* **2008**, *103*, 723.