

Síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z. Aplicação na síntese de alcaloides indolizidínicos

Isac G. Rosset (PG)*, Antonio C. B. Burtoloso (PQ)

*rosset.ig@gmail.com

Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, Av. Trabalhador São-Carlense, 400, CEP 13560-970, São Carlos-SP.

Palavras Chave: Difenildiazofosfonato, reações de HWE, diazocetonas α,β -insaturadas, alcaloides indolizidínicos

Introdução

Diazofosfonatos são promissores reagentes multifuncionais para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas a partir de aldeídos¹. Dependendo do diazofosfonato usado, pode-se favorecer a formação de olefinas com geometria Z ou E. Essas diazocetonas podem fornecer em poucas etapas, alcaloides indolizidínicos a partir do aldeído derivado da prolina² (Figura 1).

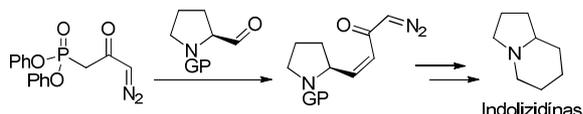


Figura 1. Síntese de alcaloides indolizidínicos a partir de diazocetonas α,β -insaturadas.

O objetivo desse trabalho foi o preparo do difenildiazofosfonato **2** e sua aplicação na síntese de alcaloides indolizidínicos.

Resultados e Discussão

Inicialmente, foi avaliada a síntese do difenildiazofosfonato **2** através da ativação do ácido **1** seguido de adição de diazometano (Tabela 1).

Tabela 1. Otimização para o preparo do diazofosfonato **1**.

Ent.	Ativação	Condição	Rend. (%)
1	Cloreto de acila	Benzeno, DMF, 1h, CH ₂ N ₂	20
2	Cloreto de acila	CHCl ₃ , refluxo, 2h, CH ₂ N ₂	45
3	Cloreto de acila	CHCl ₃ , refluxo, 2h, TMSCHN ₂	0
4	Cloreto de acila	ClCH ₂ CH ₂ Cl, refluxo, 2h, CH ₂ N ₂	23
5	Anidrido misto	EFC, -21°C, 0°C, 15 min, CH ₂ N ₂	0
6	DCC/HOBt	HOBt, CH ₂ Cl ₂ , DCC, 24h, t.a. CH ₂ N ₂	0

^a Geração de diazometano na forma de gás.

Para aplicação na síntese das indolizidinas, primeiro foi necessário um estudo metodológico para a síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z, para isso, foi empregado o benzaldeído como aldeído padrão. As condições e os rendimentos estão expressos na tabela 2.

Tabela 2. Otimização da reação de HWE com o difenildiazofosfonato e benzaldeído^a.

Ent.	Base	Temp. (°C)	Rend. (%)	Razão (Z/E)
1 ^b	NaH	-78°C→0°C	45	60:40
2	NaH	-78°C→0°C	74	70:30
3	NaH	-78°C→-20°C	26	68:32
4	NaH	0°C	63	68:32
5 ^b	KHMDS	-78°C→0°C	30	64:36
6 ^c	NaH	-78°C→0°C	97	72:28
7	DIPEA	-78°C→0°C	11	51:49
8	BuLi	-78°C→0°C	41	65:35
9	<i>t</i> -BuOK	-78°C→0°C	92	85:15

^a THF como solvente. Difenildiazofosfonato (0,05M); NaH (0,3M); Benzaldeído (0,2M); ^b Calculado por RMN ¹H; ^c Difenildiazofosfonato (0,3M); ^d 2 eq. de difenildiazofosfonato.

Após a otimização da reação de HWE foi possível obter diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z. Estas diazocetonas, após um rearranjo de Wolff e funcionalização da dupla ligação (reação de diidroxilação) podem ser aplicadas na síntese de diversos alcaloides indolizidínicos hidroxilados (Figura 2).

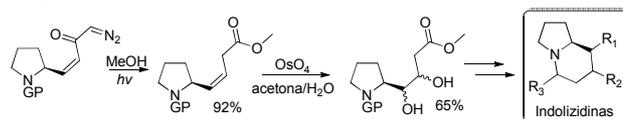


Figura 2. Funcionalização para a síntese de alcaloides indolizidínicos.

Conclusões

A metodologia para o preparo do difenildiazofosfonato **2** mostrou-se promissora e o seu uso na síntese de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria Z apresentou bons resultados com boa seletividade. Através do uso dessa metodologia, em apenas poucas etapas é possível a síntese de uma grande variedade de alcaloides indolizidínicos.

Agradecimentos

IQSC-USP, CAPES, CNPq e FAPESP

- (1) Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 289-292.
 (2) Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 876-878.