

Síntese de um fragmento do Indinavir

Rebeca G. Moura¹ (PG), Cláudio Di Vitta^{1*} (PQ)

¹Instituto de Química da Universidade de São Paulo

*vitta@usp.br

Avenida Professor Lineu Prestes, 748 - Butantã - São Paulo - SP

Palavras Chave: Indinavir, aziridina, transferência de fase

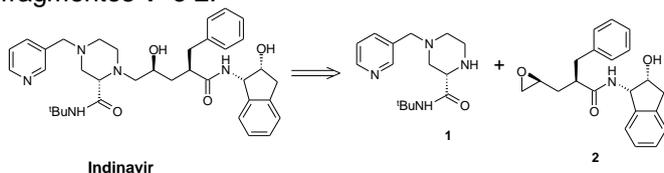
Abstract

Synthesis of a fragment of Indinavir.

Starting from aziridine **3** we established the best conditions for the obtention of N-tosylpiperazine **8** by a sequence of: aziridine ring opening and alkylation of both nitrogen atoms of the diamine. Compound **8**, after detosylation, is useful for the synthesis of Indinavir.

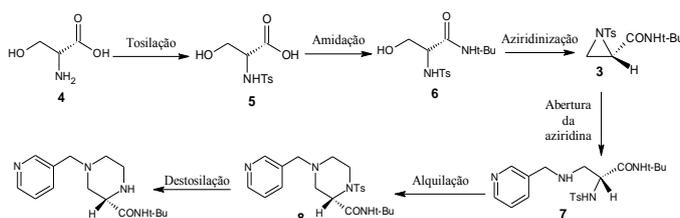
Introdução

O Indinavir é um antirretroviral utilizado no tratamento da AIDS, o qual atua como um inibidor de protease. A sua síntese (Esquema 1) pode se dar pela conexão dos fragmentos **1** e **2**.



Esquema 1. Retrossíntese do Indinavir.

O fragmento **1** é um anel piperazínico que contém um centro estereogênico de configuração *S* e pareceu-nos que poderia ser obtido pela sequência proposta no Esquema 2, partindo-se da aziridina **3**.



Esquema 2. Proposta de obtenção de **1**, usando-se **3**.

Resultados e Discussão

Partindo-se da L-serina **4**, o composto **5** foi obtido, em 57 % de rendimento, por tosilção usando-se *p*-TsCl e NaOH. A partir de **5**, foram efetuadas as reações de obtenção da amida **6**, ciclização, para formação do anel aziridínico de **3**, em condições de CTF, abertura do anel aziridínico, levando à diamina **7** e alquilação de ambos os nitrogênios deste último composto, levando à N-tosilpiperazina **8**. Estes experimentos acham-se resumidos na Tabela 1.

Os experimentos de destosilação de **8** estão em andamento, em nosso laboratório.

Tabela 1. Resumo dos experimentos a partir de **5**.

Experimentos realizados e condições		Resultados	
Obtenção da amida 6	DCC/HOBt	6 impurificado com HOBt; difícil purificação	
	B(OH) ₃ e B(OCH ₂ CF ₃)	Ausência de sinais de hidrogênios t-Bu, por ¹ HRMN	
	DCC e Sal polimérico ^a	6 (19 %); sal polimérico não pôde ser	
	DCC e Sal NHS ^b	6 (62 %); produto puro	
Por aminólise de ésteres, com t-BuNH ₂	Éster metílico da L-serina	Ausência de sinais de hidrogênios t-Bu, por ¹ HRMN	
	Éster etílico da L-serina		
Aziridinização por CTF	pTsCl/K ₂ CO ₃ /DCM e catalisadores	18-crown-6	3 (23 %)
		TEBAC	3 (83 %)
Abertura da aziridina 3	3-picolilamina/Et ₃ N	Sinais compatíveis ao esperado para 7 por ¹ HRMN; sem purificação	
Alquilação de 7	1,2-dicloroetano/TEBAC	Ausência de sinais característicos de 8 , por ¹ HRMN	
	1,2-dibromoetano/TEBAC		
	triflato de vinildifenilsulfônio ² e DBU	8 (44 %)	

^aSal polimérico do poli(etileno-co-anidrido maleico). ^bSal de terc-butilamônio da N-hidroxisuccinimida.

Conclusões

Estabelecemos as melhores condições de amidação de **5** (pelo uso do sal de NHS/DCC, em DMF), de aziridinização (com TEBAC), de abertura do anel aziridínico. O triflato de vinildifenilsulfônio é um alquilante adequado para a diamina **7**.

Agradecimentos

CNPq

¹Marzorati, L., Barazzone, G.C., Filho, M.A.B., Wladislaw, B., Di Vitta, C., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6509.

²Yar, M., McGarrigle, E. M., Aggarwal, V. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2008**, *41*, 3784.