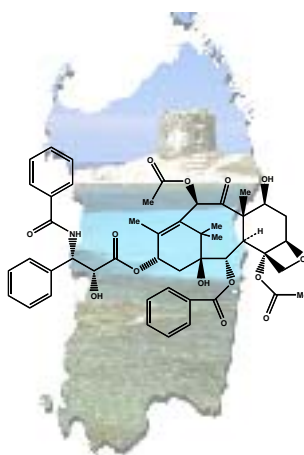




SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



COMITATO ORGANIZZATORE:

*Giampaolo Giacomelli, Univ. Sassari; Giovanna Delogu CNR Sassari;
Salvatore Cabiddu, Univ. Cagliari; PierPaolo Piras, Univ. Cagliari*

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

*UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica
Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES,
ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche;
DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.*

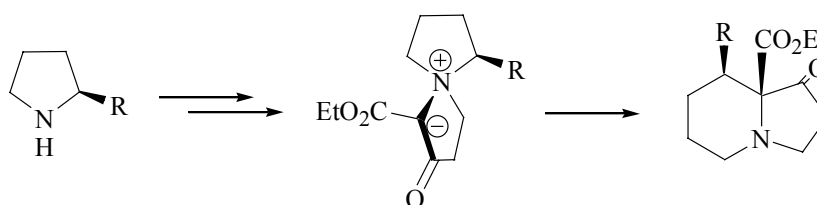
SINTESI DI ALCALOIDI CHIRALI TRAMITE PROCESSI A CASCATA

Antonio Saba ^a, Daniele Muroi ^b

Dipartimento di Chimica, Facoltà di Scienze. Via Vienna 2, I-07100 Sassari

e-mail: a) saba@ssmain.uniss.it; b) dmuroi@uniss.it

Nell'ambito del programma di ricerca relativo alla sintesi asimmetrica effettuata per attivazione C-H intramolecolare "via" metallocarbenoidi ottenuti da diazocarbonili, sono stati preparati indolizidinoni enantiomericamente puri, analoghi non naturali della (+)-swansonina.



A tal fine è stato da noi recentemente utilizzato un protocollo basato sulla sequenza tandem: *metallo-carbenoide /ilide d'ammonio spirociclica/shift[1,2] di Stevens con ampliamento d'anello*. Questo processo a cascata è quanto di più conciso: esso consiste esclusivamente nella reazione di decomposizione catalitica di derivati diazocarbonilici enantiopuri, calibrati per l'anellazione intramolecolare prefissata. Il fatto più rilevante, sotto il profilo della sintesi asimmetrica, è che, nonostante lo stadio iniziale del suddetto processo a cascata sia di tipo carbenoidico, si è ottenuto un altissimo o totale trasferimento di chiralità.¹ Nella presente comunicazione questa metodica è stata adottata per l'ottenimento del sistema [6,5]-bicyclico alcaloidico di composti analoghi non naturali della (+)-swansonina, uno dei più efficaci inibitori degli enzimi glicosidasi, ma i cui alti costi di produzione ne hanno sinora impedito i "clinical trials" sia come anticancro che come immunoregolatore.² Sono stati così ottenuti gli indolizidinoni dello schema con alta enantioselettività (95-100%) e rese convenienti. Sono stati utilizzati catalizzatori a base di di Rh(II) e Cu(II). I diazocomposti di partenza sono stati sintetizzati dal "pool" chirale (L-prolina) con percorsi di reazione immuni da racemizzazione. La decomposizione in condizioni più blande ha condotto all'isolamento, con ottime rese, delle ilidi d'ammonio [5,5]-spirocicliche intermedie diastereo- ed enantiomericamente pure. Esse,

per breve riscaldamento in assenza di catalizzatori, hanno fornito quantitativamente i rispettivi alcaloidi come singoli enantiomeri e diastereoisomeri. Da rilevare che l'isolamento delle suddette ilidi ha consentito di dimostrare inequivocabilmente la stereochimica del complessivo processo a cascata, caratterizzato da un completo trasferimento di chiralità al nuovo stereocentro quaternario formatosi.

Bibliografia

1. A. Saba, "Stereospecific [1,2]-rearrangement of a spirocyclic ammonium ylide with ring expansion sequence" *Tetrahedron Letters* **44**, 2895 (2003).
2. Motohiro, H.; Kunio, N.; Hiroshi, T.; Junji, H.; Masanobu K.; Hatsuo, A.; Hiroshi, I. Patent EP 104826; *Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 28283x. White, S. L.; Schweitzer, K.; Humpries, M. J.; Olden, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *150*, 615. Yagita, M.; Saksela, E. *Scand. J. Immunol.* **1990**, *31*,275. Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 936. Stegelmeier, B. L.; Snider, P.; W.; James, L.; F.; Panter, K. E.; Molyneux, R. J.; Gardner, D. R.; Ralphs, M. H.; Pfister, J. A. *Toxic Plants Other Nat. Toxicants* 1998, 285. Dennis, J. W.; Shah, R. N.; Ziser, L. Patent WO 9,846,602; *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 306525j.