

Laureando: Chiti Emanuele

chitiemanuele89@hotmail.it

Titolo: Sintesi stereoselettive di 7-alogeno-1,2-diidrossiindolizidine.

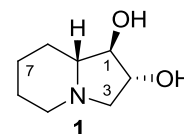
Relatore: Cordero Franca Maria

franca.cordero@unifi.it

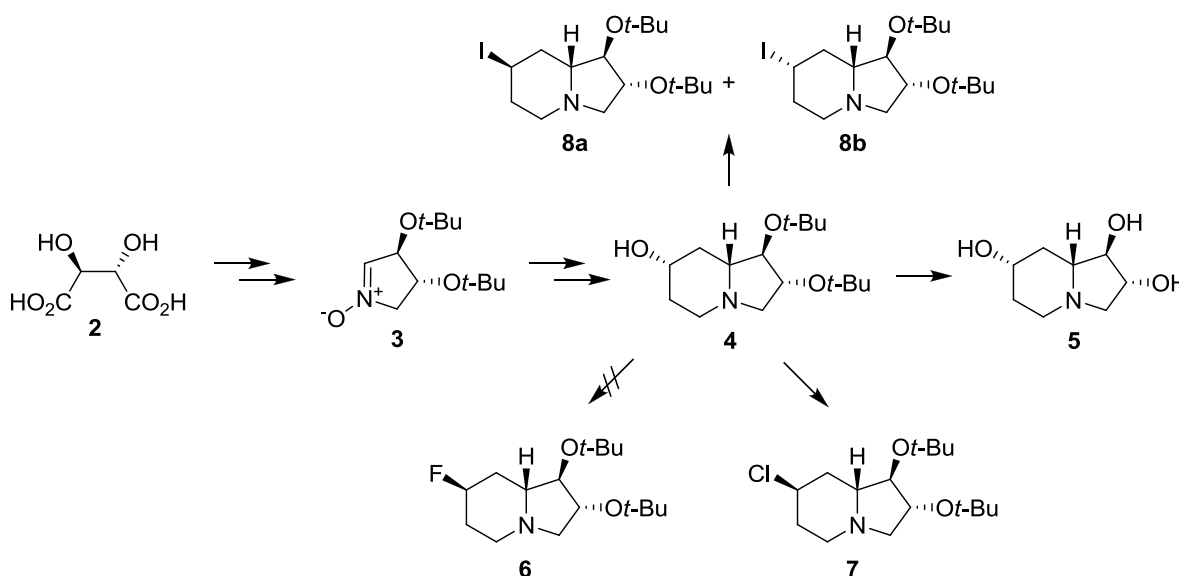
Correlatore: Brandi Alberto

alberto.brandi@unifi.it

E' stato recentemente scoperto che l'enantiomero non naturale della lentiginosina, la (-)-lentiginosina **1**, ha un'attività apoptotica verso linee cellulari tumorali, presentando una bassa citotossicità. I dati raccolti da test biologici indicano che questa classe di indolizidine ha la potenzialità di diventare un'interessante piattaforma per la generazione di nuovi farmaci antitumorali.



Anche la 7S-OH-lentiginosina **5** presenta un'attività biologica analoga, ed è inoltre una buona base di partenza per ottenere derivati sostituiti sul C-7. In questo lavoro di tesi si è sintetizzato il precursore **4** a partire dall'acido D-tartarico (**2**) utilizzando come intermedio chiave il nitrone diprotetto enantipuro **3**.



Successivamente si è cercato di sintetizzare dei derivati 7-alogeno sostituiti, in particolare la 7-fluoro e la 7-iodo lentiginosina **6** e **8**, interessanti, in caso di attività biologica, per marcare la molecola con isotopi radioattivi quali ^{18}F e ^{121}I e indagare sul meccanismo di apoptosi indotto da **1** e **5** tramite *Positron Emission Tomography* (PET).

Nella ricerca di un metodo di sintesi della 7F-lentiginosina **6**, si è provato varie strategie per la deossifluorurazione di **4** come l'utilizzo di un agente fluorurante (*Xtafluor-E*); la sostituzione nucleofila con F^- del corrispondente mesilato o triflato, una variante della reazione di Mitsunobu, una variante della reazione di Appel. Non si è però riusciti ad ottenere il composto desiderato in nessun tentativo. Infatti nelle condizioni utilizzate prevalgono cammini di reazione diversi come la frammentazione di Grob, l'eliminazione e, nel caso della reazione di Appel si osserva la formazione della 7-Cl-lentiginosina **7**. La stessa reazione di Appel è stata applicata alla sintesi della 7-I-lentiginosina **8** utilizzando lo I_2 al posto del CCl_4 . Gli alogeno derivati **7** e **8** sono stati ottenuti con buone rese, però mentre il cloro derivato si è formato selettivamente con completa inversione di configurazione del C-7, lo iodio derivato è stato ottenuto come miscela dei due epimeri **8a** e **8b**. I prodotti **7** e **8** potranno essere utilizzati in altre prove di sintesi del fluoroderivato **6**, inoltre sono stati/saranno deprotetti e verranno testati come induttori di apoptosi.