

## INTRODUCCIÓN

### IBOGAINA Y ADICIONES

La ibogaina (Figura 1) es un alcaloide extraído de la raíz de *Tabernanthe iboga* que ha adquirido gran notoriedad por su habilidad de reducir la adicción en humanos; este potencial ha sido confirmado en modelos animales de adicción a morfina, heroína, cocaína, nicotina y alcohol.<sup>1</sup>

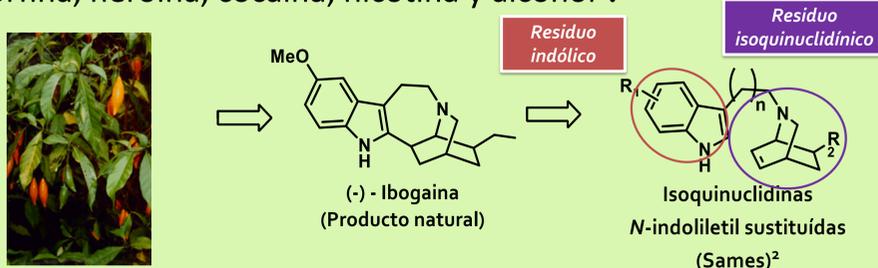


Figura 1. *Tabernanthe iboga*, y estructura de ibogaina

Sin embargo, la ibogaina presenta diversos efectos colaterales (alucinaciones, toxicidad a nivel del cerebelo, bradicardia) que limitan su aplicación clínica.

### FACTORES NEUROTRÓFICOS

La administración de ibogaina incrementa la expresión del factor neurotrófico denominado GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor) en el área tegmental ventral (VTA), vinculada al sistema de recompensa del cerebro.

El GDNF ha sido vinculado con la reparación de los daños observados durante la exposición de roedores a sustancias de abuso y en enfermedades neurodegenerativas.<sup>3</sup>

### OBJETIVO

#### Objetivo General:

Contribuir al aumento de la diversidad estructural de compuestos en la biblioteca de derivados de ibogaina existente en el Departamento de Química Orgánica – Facultad de Química- UdelaR.

#### Objetivos específicos:

- Preparación de isoquinuclidinas N-indoliletil sustituidas de baja polaridad
- Preparación de oxazinas bicíclicas N-indoliletil sustituidas donde la función N-O sustituye a la función N-C.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### I) Síntesis de análogos de menor polaridad

Con el fin de obtener análogos de polaridad disminuida, se utilizó la isoquinuclidina **1** disponible en el laboratorio como material de partida para ensayar reacciones de desoxigenación. (Figura 2). **1** se produce por reacciones de Imino Diels Alder ya optimizadas.<sup>4</sup>

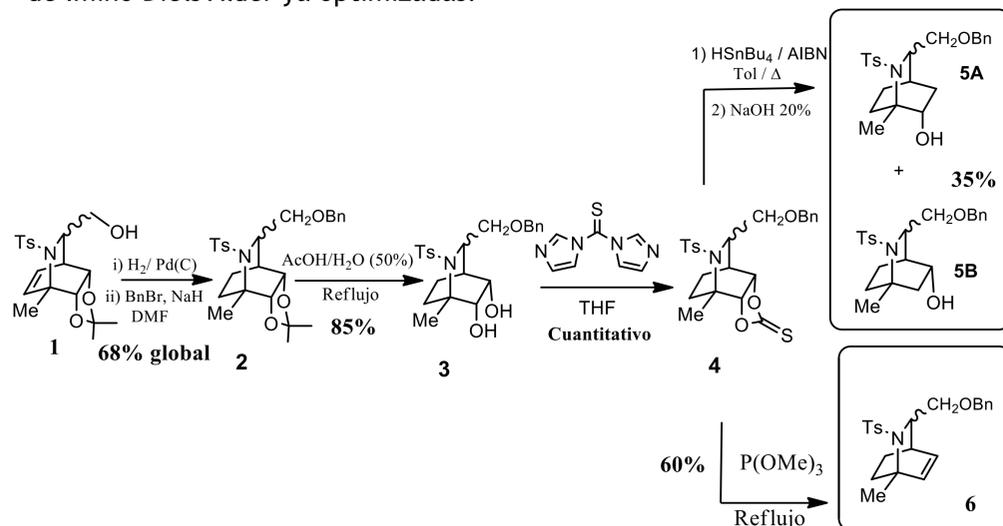


Figura 2. Síntesis de isoquinuclidinas de menor polaridad a partir de la isoquinuclidina **1**.

Los núcleos isoquinuclidínicos **5** y **6** que se obtienen como se muestra en la figura 2, y serán acoplados al grupo 3-(2-brooetil)indol (BEI) mediante una reacción de sustitución nucleofílica SN2. Las condiciones de reacción se muestran en la figura 3.

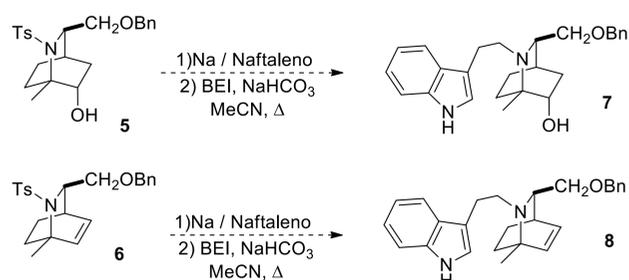


Figura 3. Acople de los núcleos isoquinuclidínicos a la función etilindólica. Derivados de ibogaina de menor polaridad.

### II) Síntesis de análogos vía reacciones de nitroso Diels Alder

Los dienos **11a-c** y el ácido hidroxámico **A** se ponen en condiciones oxidantes para la formación del grupo N=O y posterior cicloadición, seguido de la desprotección del nitrógeno indólico para dar lugar a los derivados de ibogaina N-O buscados **12a-c**. A el análogo **12a** se lo somete a condiciones de reducción obteniéndose de esa manera el análogo **13**.

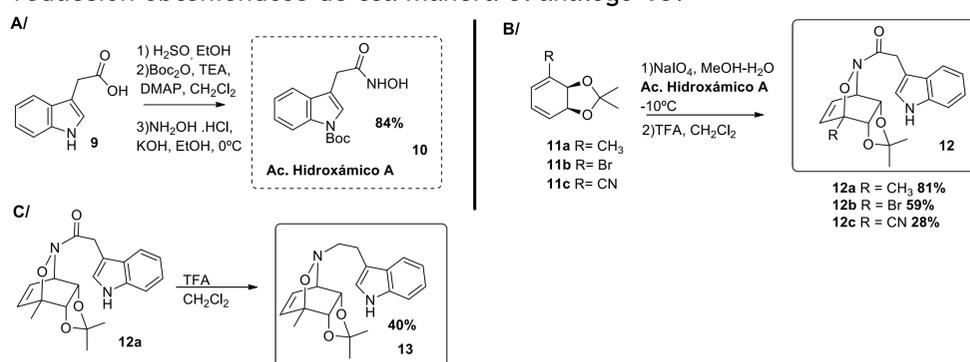


Figura 4. Síntesis de análogos vía nitroso Diels-Alder, y posterior reducción.

## CONCLUSIONES

- Se optimizó la síntesis del ácido hidroxámico **A** y las condiciones para la reacción de nitroso Diels- Alder para obtener los derivados N-O de interés (**12a-c**) para los *cis*-ciclohexadienodios **11a-c**. Se preparó el derivado reducido **13**.
- Utilizando como material de partida la isoquinuclidina **1** (obtenida por reacciones de ImDA), se sintetizaron los núcleos **5** y **6**. Se avanzó en la obtención de derivados desoxigenados de menor polaridad (**7** y **8**).

## REFERENCIAS

- Alper, K. R. "Chapter 1: Ibogaine: A Review". *The Alkaloids*, 2001, 56, (Academic Press).
- Sames, D., Li, X., Li, S., Krueguel, A., Karpowicz, R., Carrera, I., Rakshit, S. 2013, WO/2013/028999.
- Carnicella, S., Ron, D. *Pharmacol. Therapeut.* 2009, 122, 9.
- Pazos, M., Martínez, S., Vila, M.A., Rodríguez, P., Veiga, N., Seoane, G., Carrera, I., *Tetrahedron*, 2015, 26.

## AGRADECIMIENTOS