

A reação de Morita-Baylis-Hillman na síntese assimétrica de uma 3-pirrolizina.

Hugo dos Santos^{1*} (IC), Kristerson R. L. Freire¹ (PG),
Fernando A. S. Coelho¹ (PQ). g091534@iqm.unicamp.br

¹ Instituto de Química – UNICAMP – Depto. de Química Orgânica – 13083-970 – Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo, Campinas, SP

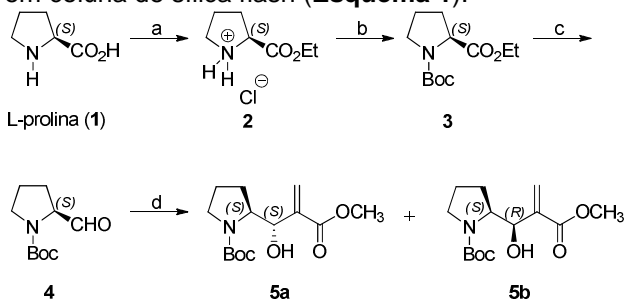
Palavras Chave: síntese assimétrica, síntese total, alcalóides, pirrolizidínicos, Morita-Baylis-Hillman, pirrolizina

Introdução

Alcalóides pirrolizidínicos poli-hidroxiados estão relacionados a diferentes e relevantes atividades biológicas e/ou farmacológicas, sobretudo, como inibidores de glicosidase.¹ Esses inibidores podem ainda ser usados como fármacos potenciais para o tratamento de infecções virais, câncer, doenças auto-imunes, diabetes e outras desordens metabólicas. O objetivo deste projeto é a síntese assimétrica de uma 3-pirrolizina, intermediário avançado na síntese de alcalóides pirrolizidínicos, em larga escala a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) quirais.

Resultados e Discussão

O aldeído quiral **4** foi preparado a partir da esterificação do aminoácido natural L-prolina **1** com etanol, seguida de reações de N-proteção com Boc e de redução do éster **3** com DIBAL-H em diclorometano, com rendimento global de 65% (3 etapas). A pureza óptica de **4** foi determinada por cromatografia gasosa quiral. Este aldeído foi submetido à reação de MBH com acrilato de metila e DABCO em metanol para fornecer **5** como uma mistura diastereoisomérica (70 : 30, **5a** : **5b**)². Esses adutos de MBH foram separados por cromatografia em coluna de sílica flash (**Esquema 1**).

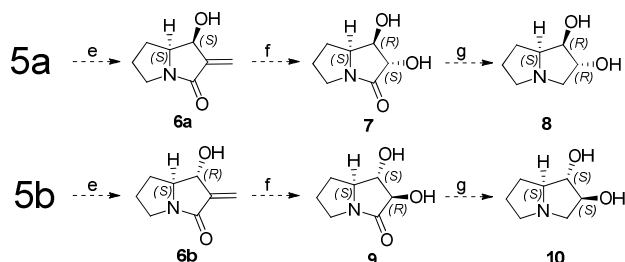


Reagentes e condições: a) SOCl₂, EtOH, refluxo, 12 h, 93 %; b) (Boc)₂O, MeOH, Na₂CO₃, ultrassom, ta, 4 h, 80 %; c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -84 °C, 88 %; d) acrilato de metila, DABCO, ultra ssom, 96 h, 70 %.

Esquema 1. Síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman **5a** e **5b**.

Para dar continuidade à sequência sintética proposta, pretende-se determinar a configuração

relativa e, conseqüentemente, absoluta dos diastereoisômeros **5a** e **5b**. Para isso, submeter-se-ão os diastereoisômeros individualmente a uma reação de ciclização intramolecular³, levando à formação das lactamas **6a** e **6b**. Através de análise de constantes de acoplamento (*J*) e estudos de nOe das lactamas, poder-se-á determinar a sua estereoquímica relativa e absoluta e, assim, a dos diastereoisômeros **5a** e **5b**. Finalizada esta etapa, dependendo do tempo disponível, poderemos realizar ainda algumas interconversões de grupos funcionais visando obter os alcalóides pirrolizidínicos não-naturais **8** e **10** (**Esquema 2**).



Reagentes e condições: e) HCl conc. (5 equiv.), tolueno, 0 °C, 5 min, então NaOH (35 %), 0 °C, 30 min; f) O₃, CH₂Cl₂:MeOH (7:3), -78 °C, então NaBH₄; (g) AlH₃, THF, 3 h.

Esquema 2. Perspectiva de síntese de alcalóides pirrolizidínicos.

Conclusões

Adutos de MBH **5a** e **5b** foram sintetizados com bons rendimentos a partir da L-prolina. O término da sequência proposta será feito através de reação de lactamização dos adutos de MBH.

Agradecimentos

À FAPESP, pelo suporte financeiro concedido.
À Unicamp, pela infra-estrutura oferecida.

¹ Carpenter, N. M.; Fleet, G. W. J.; Di Bello, I. C.; Winchester, B.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7261.

² Coelho, F.; Diaz, G.; Abella, C. A. M.; Almeida, W. P. *Synlett* **2006**, 3, 435.

³ Freire, K. R. L.; Coelho, F. *Asymmetric synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidinic alkaloids from Morita-Baylis-Hillman adducts*. In: IUPAC ICOS-18, **2010**.