

Síntese assimétrica de pirrolidinas 2,5-dissubstituídas a partir de reações em cascata

Paulo G.M.M. Nakaya (IC),¹ Fábio D. Nasário (PQ),¹ Anita J. Marsaioli (PQ).^{1*}

p2231498@dac.unicamp.br; anita@unicamp.br

¹Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

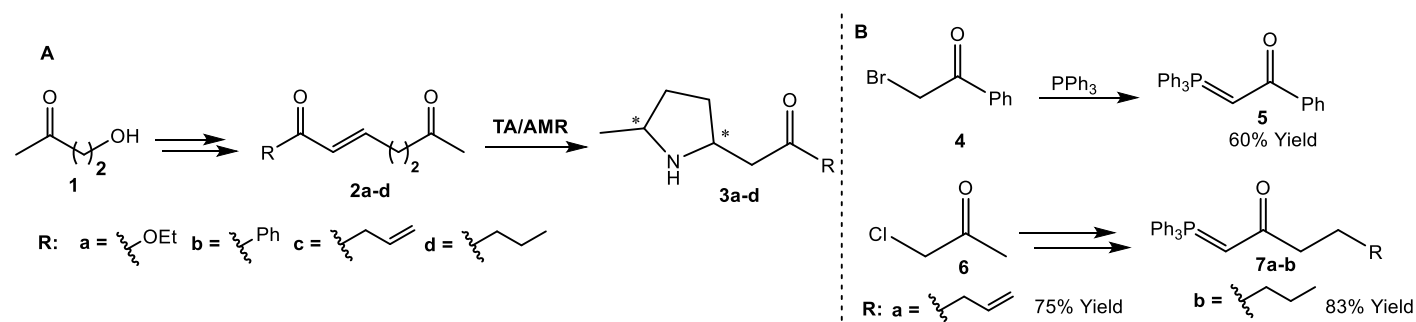
Palavras chave: reações em cascata, alcalóides, transaminases, reação de Aza-Michael Intramolecular, biocatálise.

Destaques

Reação enzimática em cascata eficiente para a síntese de compostos alcalóides. Aminoação redutiva com alta regio- e estereosseletividade, seguida por uma reação de Aza-Michael espontânea. Síntese de pirrolidina 2,5-dissubstituída inédita.

Resumo

Os alcalóides são compostos com muitas atividades biológicas, sendo encontrados na forma de metabólitos secundários. Os mesmos são utilizados para a produção de novos fármacos. Um dos maiores desafios, atualmente, são as rotas sintéticas para a produção desses compostos. Com isso, é proposta uma reação enzimática em cascata, utilizando transaminases (TA) seguidas por uma reação de Aza-Michael intramolecular espontânea (AMR)¹ para a síntese de pirrolidinas 2,5-dissubstituídas **3a-c** (Esquema 1A). O cetoéster α,β insaturado (**2a**) e as dicetonas (**2b** e **2c**) foram sintetizados através da oxidação de **1** para seu aldeído respectivo² seguida por uma reação de Wittig ou uma reação de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE). Os íldios utilizados para as reações de Wittig foram sintetizados com trifenilfosfina e halocetonas apropriadas (Esquema 1B). Para a síntese do composto **7**, foi produzido um íldio precursor e foi feita uma alquilação utilizando n-BuLi e brometo de vinila, a qual obteve um rendimento de 75%. Após a síntese dos reagents de Wittig, foi feita a reação de Wittig, obtendo: **2b** com 19% de rendimento; **2c**, um composto inédito, com 86% de rendimento e **2d** com 24% de rendimento. O cetoéster **2a** foi obtido através de uma reação de HWE com 60% de rendimento.



Esquema 1: A) Síntese de pirrolidinas através de TAs. B) Síntese dos íldios.

A reação em cascata (Esquema 1^a) foi feita utilizando TAs comerciais de um kit da Codexis, as quais catalizaram uma aminoação redutiva na cetona menos impedida de forma enantiosseletiva, obtendo sua respectiva amina. Logo após essa reação, ocorre uma AMR, gerando uma mistura de diastereoisômeros das pirrolidinas 2,5-dissubstituídas inéditas **3a-c**. A reação enzimática foi otimizada usando o substrato **2a** e as melhores condições reacionais foram aplicadas para os substratos **2b** e **2c**. A pirrolidina **3a** foi obtida com >99% de rendimento, >99% de excesso enantiomérico (*ee*) e uma razão diastereoquímica (*dr*) de aproximadamente 75:25 tanto para a TA R-seletiva (ATA-013) quanto para a S-seletiva (ATA-237). A estereoquímica (*cis/trans*) foi determinada através de RMN de ¹H, ¹³C e NOESY, sendo o diastereoisômero *trans* o majoritário. A conversão de **2b** para **3b** foi de aproximadamente 50% com uma TA S-seletiva (ATA-P1-G05) e >99% com uma R-seletiva (ATA-P2-A01). O composto **3c** foi obtido com >99% de conversão com uma TA R-seletiva (ATA-P2-A01) e 63% com uma S-seletiva (ATA-237). A caracterização desses compostos; os estudos da estereoquímica e a determinação do *ee* e *dr* dos compostos **3b** e **3c**; e a converção de **2d** em **3d** ainda estão em andamento.

1. Ryan, J.; Šiaučiulis, M.; Gomm, A.; Maciá, B.; O'Reilly, E.; Caprio, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 15798.2. Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4811.

Agradecimentos

Os autores agradecem pelo suporte financeiro promovido pela FAPESP (2018/07978-0 e 2014/50249-8) e CNPq (153680/2018-0 e 123919/2019-3).