

## Introdução

Pirrolizidinas poli-hidroxiladas estão relacionadas a diferentes e relevantes atividades biológicas e/ou farmacológicas, sobretudo, como inibidores de glicosidase.<sup>1</sup> Esses inibidores podem ainda ser usados como fármacos potenciais para o tratamento de infecções virais, câncer, doenças auto-imunes, diabetes e outras desordens metabólicas.<sup>2</sup> O objetivo deste projeto é a síntese assimétrica de uma 3-pirrolizina, em larga escala, a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) quirais.

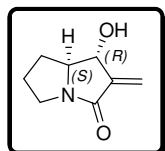
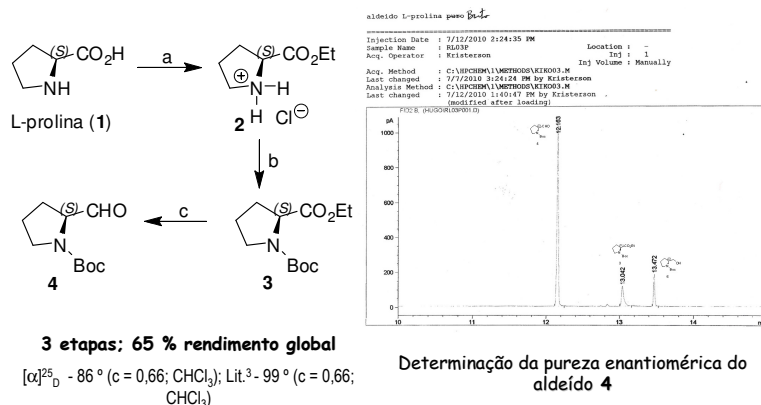


Figura 1. Estrutura da 3-pirrolizina, alvo sintético do projeto.

## Resultados e Discussão

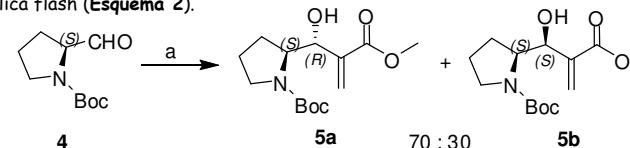
O aldeído quiral **4** foi preparado a partir da esterificação do aminoácido natural L-prolina **1** com etanol, seguida de reações de N-proteção com Boc e de redução do éster **3** com DIBAL-H em diclorometano, com rendimento global de 65% (3 etapas). A pureza óptica de **4** foi determinada por cromatografia gasosa em coluna quiral. (Esquema 1).



Reagentes e condições: (a) SOCl<sub>2</sub>, EtOH, refluxo, 12 h, 93 %; (b) (Boc)<sub>2</sub>O, MeOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ultrassom, ta, 4 h, 80 %; (c) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -84 °C, 88 %.

Esquema 1. Síntese do aldeído **4**

O aldeído **4** foi submetido a reação de MBH com acrilato de metila e DABCO em metanol para fornecer **5**, como uma mistura diastereoisomérica (70 : 30, **5a** : **5b**).<sup>2</sup> Esses adutos de MBH foram separados por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (Esquema 2).

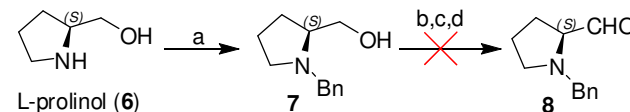


Reagentes e condições: (a) acrilato de metila, DABCO, ultrassom, 96 h, 70 %.

Esquema 2. Síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman **5a** e **5b**.

A análise cromatográfica dos adutos de MBH após purificação revelou a ocorrência de racemização. Essa reação já havia sido executada em nosso laboratório, sem que observássemos racemização.<sup>2</sup> Realizamos vários experimentos de controle (variação de tempo, temperatura, presença e ausência de ultrassom, catálise por líquido iônico) e em todos os casos observamos o mesmo comportamento mediante cromatografia quiral.

Para contornar esse problema, tentamos preparar o aldeído **8** através do L-prolinol **6** (Esquema 3), em que o grupo de proteção do nitrogênio não interfere com a acidez do próton em posição α à carbonila do aldeído, o que deveria minimizar a ocorrência de racemização. Preparamos o aminoálcool **7** N-benzilado em 70 % de rendimento, mas tentativas de síntese e isolamento do aldeído **8**, mediante três metodologias diferentes, falharam. Em todos os casos, o produto foi formado, mas não foi detectado após o *work-up* reacional.



Reagentes e condições: (a) BnCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, 16 h, 70 %; (b) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) IBX, CH<sub>3</sub>CN, refluxo; (d) i. (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; ii. DIPEA, -78 °C.

Esquema 3. Tentativas de síntese do aldeído quiral **8**.

## Conclusão

Observamos racemização, mediante cromatografia quiral, em uma reação de MBH entre o N-Boc-prolinal e acrilato de metila em diferentes condições. Tentativas de síntese e isolamento do aldeído quiral **8**, que poderia minimizar racemização, foram feitas, mas não tiveram sucesso.