

Introdução

Alcalóides pirrolizidínicos poli-hidroxilados 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.² O objetivo deste projeto é a síntese assimétrica da 3-pirrolizina, intermediário avançado na síntese de alcalóides pirrolizidínicos, a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman quirais.

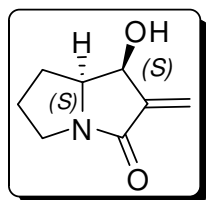
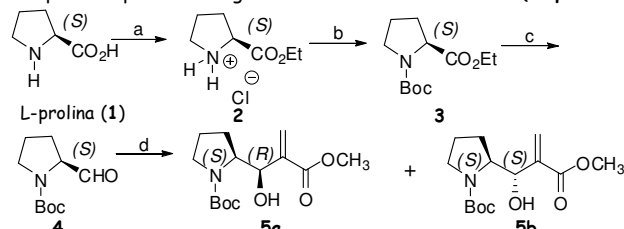


Figura 1. Estrutura da 3-pirrolizina, alvo sintético do projeto.

Resultados e Discussão

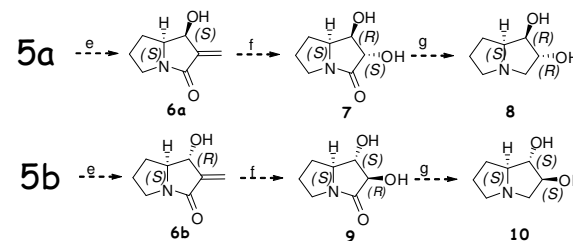
O aldeído quiral **4** foi preparado a partir da esterificação do aminoácido natural L-prolina **1** com etanol, seguida de reações de N-proteção com Boc e de redução do éster **3** com DIBAL-H em diclorometano, com rendimento global de 65% (3 etapas). A pureza óptica de **4** foi determinada por cromatografia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



Reagentes e condições: (a) SOCl_2 , EtOH, refluxo, 12 h, 93 %; (b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH, Na_2CO_3 , ultrassom, ta, 4 h, 80 %; (c) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -84°C , 88 %; (d) acrilato de metila, DABCO, ultrassom, 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 etapa de remoção do Boc, seguida *in situ* de uma reação de ciclização intramolecular, levando à formação das lactamas **6a** e **6b**, sendo que **6a** corresponde ao alvo sintético deste projeto (3-pirrolizina). Conhecendo-se a estereoquímica relativa das lactamas **6a** e **6b**, por meio de análise de constantes de acoplamento (*J*) e estudos de $n\text{Oe}$,⁴ poder-se-á determinar a estereoquímica relativa e absoluta 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) O_3 , CH_2Cl_2 :MeOH (7:3), -78°C , então NaBH_4 ; (g) AlH_3 , THF, 3 h.

Esquema 2. Perspectiva de síntese de alcalóides pirrolizidínicos.

Conclusão

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. Dependendo do tempo disponível, algumas conversões de grupos funcionais poderão ser feitas a fim de sintetizar os alcalóides pirrolizidínicos **8** e **10**.

- Carpenter, N. M.; Fleet, G. W. J.; Di Bello, I. C.; Winchester, B.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7261.
- Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171. Wong, C.-H.; I-lalcomb, R.L.; Ichibaka, Y.; Kajimoto, T. *Angew. Chem., Int. Ed Engl.* **1995**, *34*, 521. Frank, R. W. *Bioorg.Chem.* **1992**, *20*, 77.
- Coelho, F.; Diaz, G.; Abella, C. A. M.; Almeida, W. P. *Synlett* **2006**, *3*, 435.
- Harris, C. M.; Harris, T. M.; Molyneux, R. J.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5685.