

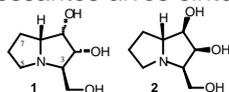
Estudo de rota convergente para a preparação dos alcalóides hiacintacina A₁ e A₂.

Mariane Pazinato,₁(IC), Pablo D. G. Martinez,₁(PG), Eduardo R. de Oliveira,₁*(PQ) E-mail:eroliv@iq.ufrgs.br

1. Instituto de Química /UFRGS. Av. Bento Gonçalves 9500, CEP 91950-970, Porto Alegre, RS
alcalóides hiacintacina, inoatos, reação de Michael.

Introdução

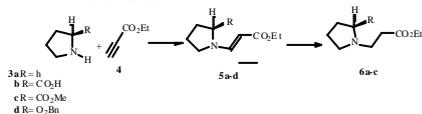
Asano,¹ em 1999, isolou de das espécies *Hyacinthoides non-scripta* e *Scilla campanulata*, um novo grupo de alcalóides, que apresentam ramificações em C3 e C5 ou a presença de hidroxilas somente no anel que contém C3. Estes foram denominados hiacintacinas, a mais recente família de azaçúcares pirrolizidínicos. Em trabalho posterior,² a partir dos bulbos de *Muscari armeniacum* foram isoladas as hiacintacinas A₁ (**1**) e A₂ (**2**), que mesmo não apresentando um grupo hidroximetil em C5, como os membros mais complexos da família,¹ mostram capacidades semelhante de inibição da glicosidase intestinal em ratos,² o que faz destes compostos interessantes alvos sintéticos.



A primeira síntese de **2** foi publicada por Martin em 2001,³ e este composto ainda teve mais três rotas sintéticas descritas até o presente.⁴⁻⁶ Todas estas rotas são longas e têm carboidratos como materiais de partida. Em 2005 foram publicadas, por Renaud⁷ e Donohoe,⁸ a primeira (enantiosseletiva) e segunda sínteses de **1**, sendo esta última a primeira síntese de hiacintacinas não baseada em carboidratos como material de partida quiral.

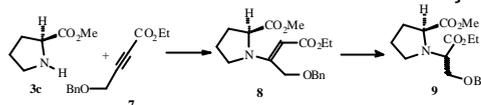
Resultados e Discussão

Em função do interesse nas hiacintacinas, decidiu-se investigar a síntese de **1** e **2** através de estratégia desenvolvida em nosso grupo, a adição de Michael a inoatos ativados. Este método leva, em condições suaves (CH₃CN/base/t.a.) a adutos como **5a-d** em ótimos rendimentos (70-95 %).⁹ Outro aspecto interessante é que a estereoquímica das olefinas é sempre *E* independentemente do volume do substituinte R-. A redução da olefina pode ser realizada tanto com NaBH(OAc)₃ ou H₂/Pd/C em rendimentos de 60-80%.



Reagiu-se a *L*-prolina O-protetida **3c** com o inoato **7** facilmente preparado,⁹ e obteve-se com 80% de rendimento o enaminoéster **8** cuja estereoquímica,

exclusivamente *E*, foi determinada por RMN (nOe). A redução da olefina com NaBH(OAc)₃, leva com 70% de rendimento ao aminodiéster **9**, em alta diastereosseletividade. A estereoquímica do novo centro formado ainda está em fase de elucidação.



Os compostos **8** e **9** já apresentam todos os carbonos do esqueleto de **1** e **2**, o que permite o desenho de uma estratégia curta e convergente para estes alcalóides. O enaminoéster **8** pode sofrer uma reação de Michael gerando um ânion α-carbônica que pode ciclar, bem como uma adição radicalar. Os resultados preliminares com Ph₃P, aminas terciárias, SmI₂ e *n*-Bu₃SnH/AIBN não permitiram ainda obter o biciclo[3.3.0]desejado. Já o aminodiéster **9** apresenta as funcionalidades adequadas para uma ciclicação de Dieckmann. Contudo, experimentos em meio aprótico (LDA, LiHMDS, TiCl₄ e *t*-BuOK) ou prótico (EtONa/EtOH, MeONa/MeOH e *t*-BuOK/*t*-BuOH) conduziram a misturas complexas ou à recuperação do material de partida. Assim sendo, novos experimentos estão em curso no laboratório para a ciclicação que envolvem entre outras possibilidades a conversão do ácido de **3b** em uma amida de Weinreb, que pode estabilizar o aduto tetraédrico da Ad_NAc.

Conclusões

Através de reação de Michael com inoatos obteve-se intermediários avançados com todos os carbonos do esqueleto dos compostos-alvo.

Agradecimentos

À Fapergs, pela bolsa de M.P. e financiamento.

1. Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W. J.; Asano, N. *Carbohydrate Res.* **1999**, *316*, 95;
2. Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1;
3. Rambaud, L.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1807;
4. Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315;
5. Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3933;
6. Desvergnès, S.; Py, S.; Vallee, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1459;
7. Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587;
8. Donohoe, T. J.; Sintim, H. O.; Hollinshead, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297;
9. Pazinato, M.; Martinez, P. D. G.; de Oliveira, E.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

R. 11th.Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Caheia, RS,
2005.