

Elucidação estrutural de alcalóides pirrolizidínicos de *Heliotropium transalpinum* var. *transalpinum* Vell por RMN e cálculos teóricos

Gisele F. Gauze^{1*} (PQ), Janaina C. M. Medina (PG), Gentil J. Vidotti (PQ) e Maria H. Sarragiotto (PQ)¹ Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790 – CEP 87020-900 – Maringá – Paraná

Palavras Chave: subulacina, cálculos teóricos, NBO.

Introdução

A espécie *Heliotropium* (Boraginaceae) tem sido usada na medicina popular brasileira para o tratamento de gota, reumatismo e como agente anti-inflamatório.¹ Seus principais constituintes, os alcalóides pirrolizidínicos (APs), são responsáveis por diversas atividades biológicas², incluindo atividade antitumoral, antimicrobiana e antiviral.

Dois alcalóides pirrolizidínicos saturados (Fig. 1) foram isolados de *Heliotropium transalpinum* var. *transalpinum* Vell e a elucidação estrutural foi realizada por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C com o auxílio de cálculos teóricos.

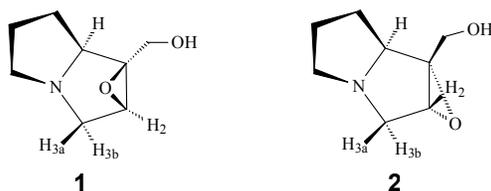


Figura 1. Alcalóides pirrolizidínicos: 1β,2β-epoxi-1α-hydroximetil-8α-pirrolizidina ou subulacina (1) e 1α,2α-epoxi-1β-hydroximetil-8α-pirrolizidina (2)

Resultados e Discussão

Devido a similaridade estrutural dos APs **1** e **2** (Fig.1), estudos de modelagem molecular foram realizados para confirmar os dados experimentais.

Os cálculos teóricos foram realizados com o Programa Gaussian 03.³ Os parâmetros estruturais obtidos a partir de cálculos de otimização de geometria estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros estruturais^a e momento de dipolo dos alcalóides **1** e **2**.

Parâmetros	1	2
∠ (C ₂ -C ₃ -N)	106,3	104,6
φ (H ₂ -C ₂ -C ₃ -H _{3α})	139,7	108,1
φ (H ₂ -C ₂ -C ₃ -H _{3β})	78,0	46,8
μ (D)	0,82	2,56

^a ângulos de ligação e ângulos diedro em graus

Estes dados mostram que a posição do grupo epóxido determina a diferença do momento de dipolo entre os compostos. Os valores de momento de dipolo calculados estão de acordo com as observações experimentais visto que, durante o isolamento, a subulacina apresentou um tempo de retenção menor do que o alcalóide **2**.

Os dados de RMN mostraram outra diferença importante entre os dois APs. Considerando o acoplamento vicinal ³J_{H3-H2}, foi observado que

apenas um dos hidrogênios H-3 acopla com H-2 para cada composto. Para o APs **1**, ³J_{H3α-H2} = 1,2 Hz, já para o APs **2**, ³J_{H3β-H2} = 3,6 Hz. Estes valores estão de acordo com os ângulos diedros existentes entre H-3α/H-3β e H-2 (Tab. 1). Além disso o ângulo diedro H₂-C₂-C₃-H_{3β} em **1** e H₂-C₂-C₃-H_{3α} em **2** são muito próximos de 90°, não se observando portanto o acoplamento entre estes hidrogênios.

Embora a diferença entre os dois APs seja somente a estereoquímica do grupo epóxido, foram observadas diferenças significativas nos deslocamentos químicos de alguns átomos de carbono, principalmente C-1, C-3 e C-8. Os deslocamentos químicos para estes carbonos em **1** são blindados em torno de 10 ppm quando comparados aos deslocamentos em **2**. Para investigar os efeitos de blindagem observados, foram realizados cálculos de interações de orbitais utilizando a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO).⁴ Através destes cálculos (Tab. 2) é possível avaliar a variação da densidade eletrônica sobre o átomo em questão.

Tabela 2. Energias de interação (kcal/mol) obtidas pela análise de NBO.

	1		2	
	C1	C8	C1	C8
NBO doador	48,45	37,14	49,30	36,75
NBO aceptor	60,39	30,72	57,29	27,54
Diferença ^a	-11,94	6,42	-7,99	9,21

^aDiferença = NBO doador – NBO aceptor

A análise dos dados da Tabela 1 mostra que C-1 recebe uma maior densidade eletrônica em **1** do que em **2**, sendo este mais blindado em **1**. Além disso, pode-se observar que C-8 é um doador mais forte em **2** do que em **1**, sendo assim mais desblindado no alcalóide **2**, o que está de acordo com os deslocamentos obtidos experimentalmente.

Conclusões

Cálculos de estrutura eletrônica são ferramentas de extrema importância que podem ser utilizados adicionalmente aos dados de espectroscopia de RMN na elucidação estrutural de produtos naturais.

Agradecimentos

Capes e CNPq

¹ Reitz, R. *Boragináceas de Santa Catarina*. Ed. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC **1968**, 153.

² Singh, B. *et al. Pharm. Biol.* **2002**, *40*, 581-586.

³ Frisch, M. J. *et al.* GAUSSIAN 03, Revision 8.02. GAUSSIAN Inc. Pittsburgh, PA (2003).

⁴ Glendening, E. D. *et al.* NBO Version 3.1, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison.