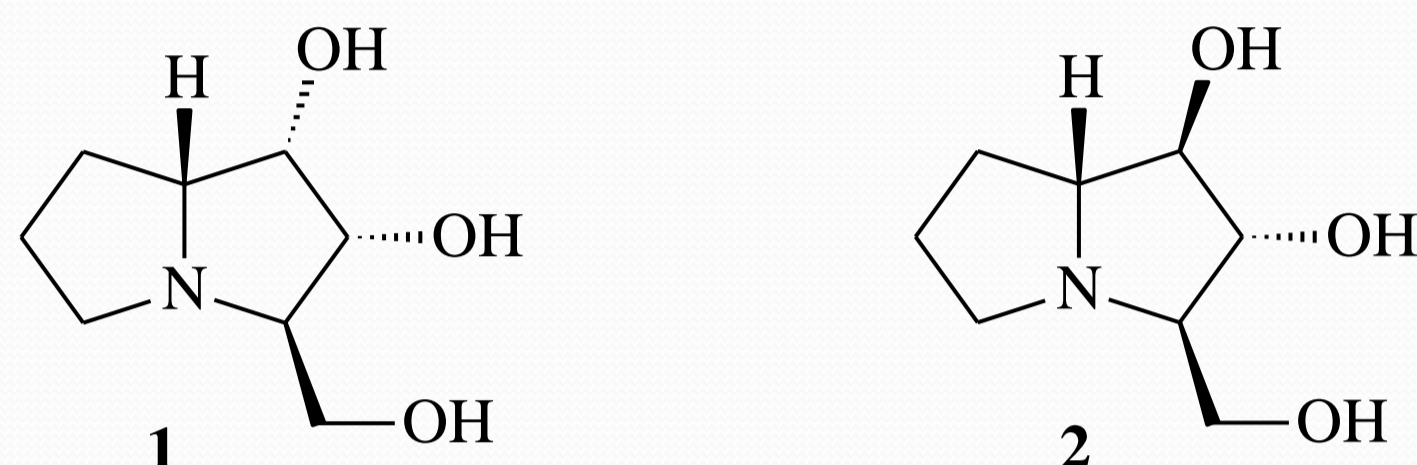


1) INTRODUÇÃO

Alcalóides são definidos como substâncias orgânicas cíclicas, de origem natural, contendo um nitrogênio em estado de oxidação negativo e cuja distribuição é limitada entre os seres vivos. Uma subclasse dos alcalóides são os iminoaçúcares, que mimetizam estruturalmente carboidratos e, devido a esta semelhança, podem participar de processos metabólicos no organismo humano. Sua ação normalmente se dá pela inibição das enzimas glicosidases, o que os torna interessantes alvos como agentes quimioterápicos e no tratamento de diversas doenças.

Alcalóides do tipo hiacintacina, descobertos em 1999, são o alvo deste estudo, com ênfase para as mais simples do grupo, as hiacintacinas A₁ (**1**) e A₂ (**2**):



2) OBJETIVOS

Fazendo uso de compostos enamino-carbônicos preparados segundo metodologia de adição de Michael da L-prolina (**3**) a alcinos ativados com substituintes de fácil remoção, pretende-se obter as hiacintacinas A₁ (**1**) e A₂ (**2**).

Também é proposto realizar um estudo utilizando outros aminoácidos livres como L-alanina (**4**), L-cisteína (**5**), L-lisina (**6**) e L-fenilalanina (**7**) na adição de Michael ao alcino, para que se possa avaliar a estereosseletividade da etapa de redução dos enamoésteres respectivos.

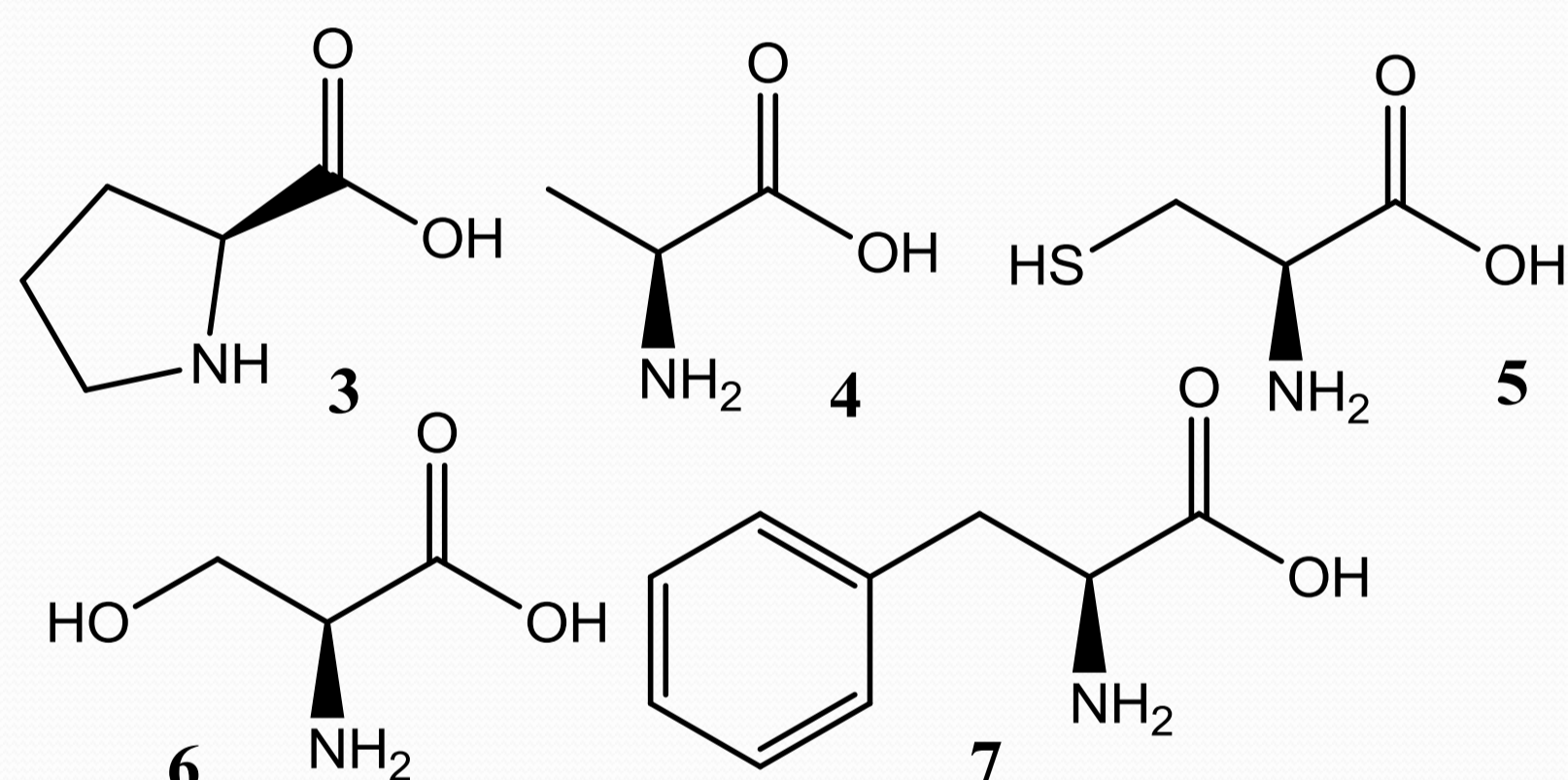
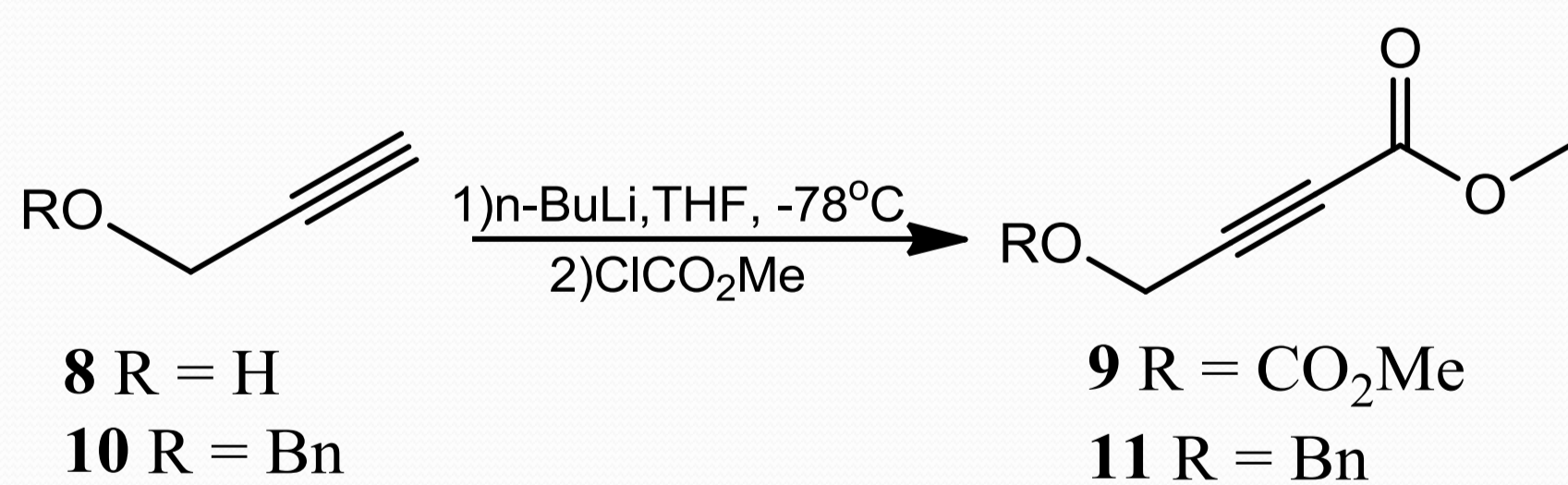


Imagem 1: Aminoácidos utilizados na reação de Michael

3) RESULTADOS E DISCUSSÃO

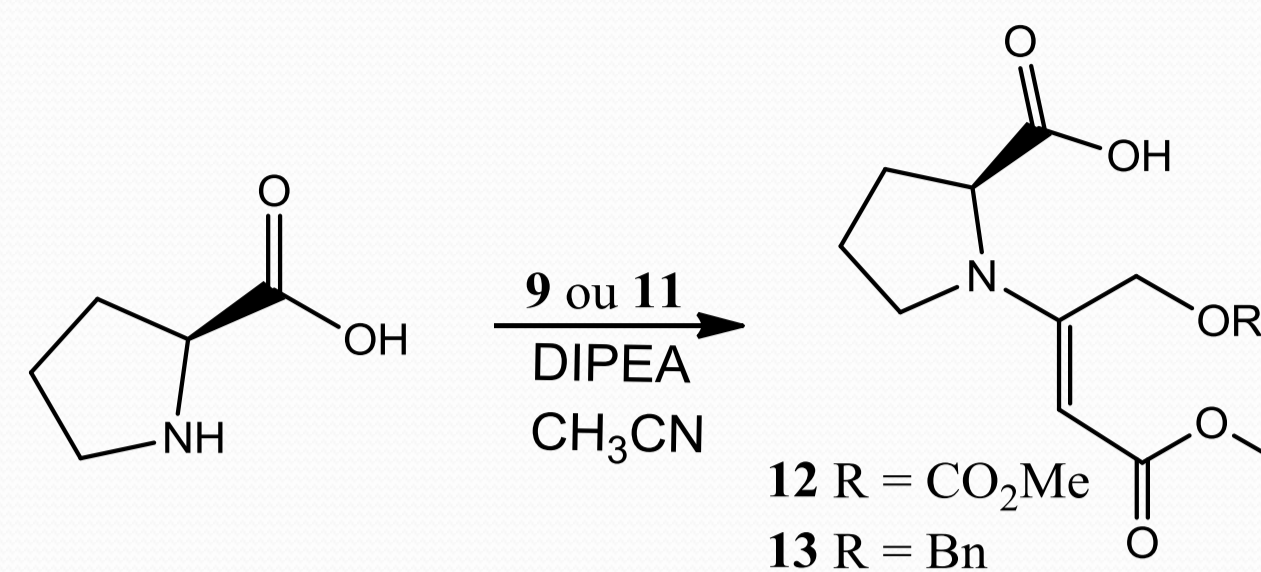


Esquema 1: Proteção e acilação do álcool propargílico (**8**)

Partindo-se do álcool propargílico (**8**), o alcino terminal precursor do eletrófilo, utilizou-se 2 equivalentes de *n*-butil-lítio, uma base forte, para desprotonar a hidroxila e formar um carbanion, e em seguida reagir esta espécie com 2 equivalentes de cloroformiato de metila para obtenção do alcino **9**.

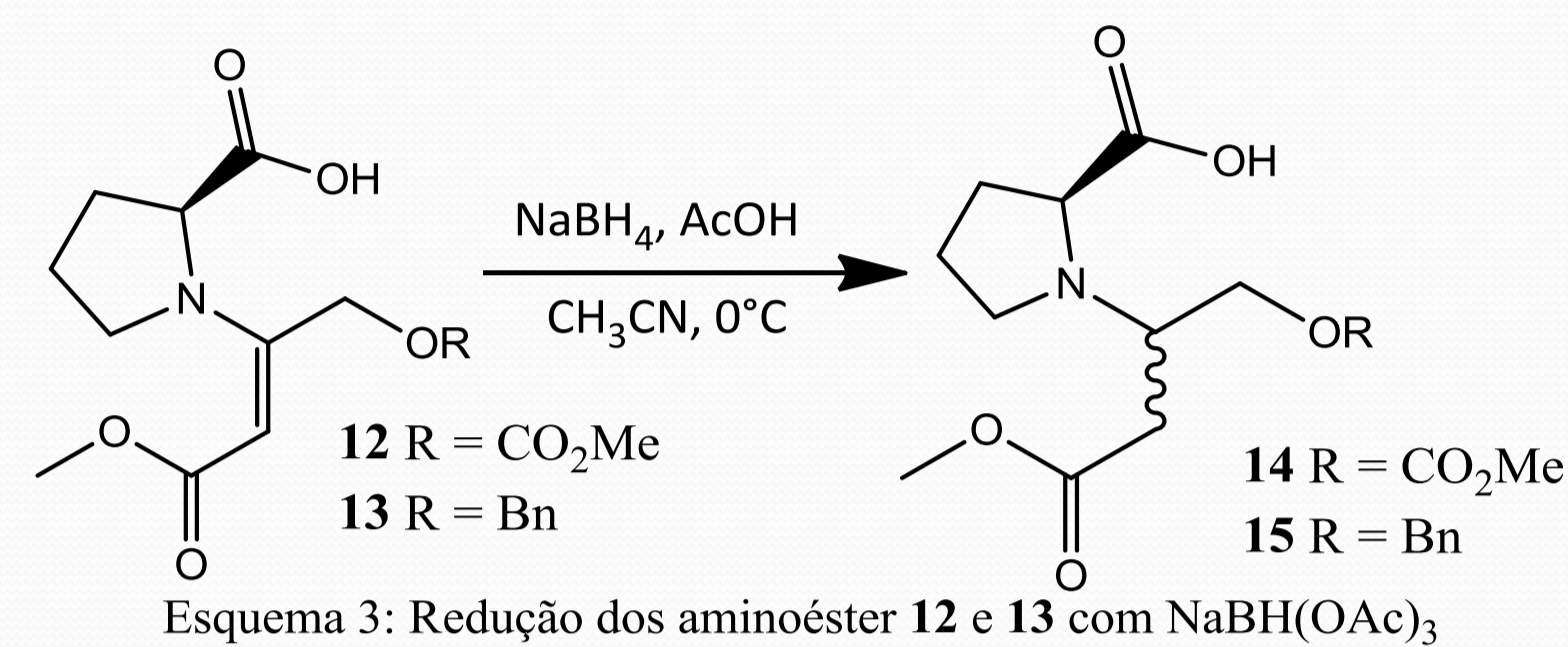
Também foi realizada outra reação buscando proteger a hidroxila do álcool colocando um grupo protetor. Reagindo **8** com hidreto de sódio para desprotonar o hidrogênio da hidroxila, em sequência foi adicionado brometo de benzila para obter o éter **10** o qual, por uma reação de acilação analoga, desta vez apenas com um equivalente de *n*-butil-lítio e cloroformiato de metila, resultou no alcino **11**.

A adição de Michael entre o aminoácido **3** e os inoatos **9** e **11** permitiram a obtenção dos aminoésteres **12** e **13**, respectivamente, que apresenta todos os carbonos presentes nas moléculas-alvo (Esquema 2).



Esquema 2: Adição de Michael do inoato **9** e **11** no aminoácido **3**

Para a redução da dupla ligação olefínica utilizou-se o NaBH(OAc)₃, gerado *in situ* (Esquema 3).

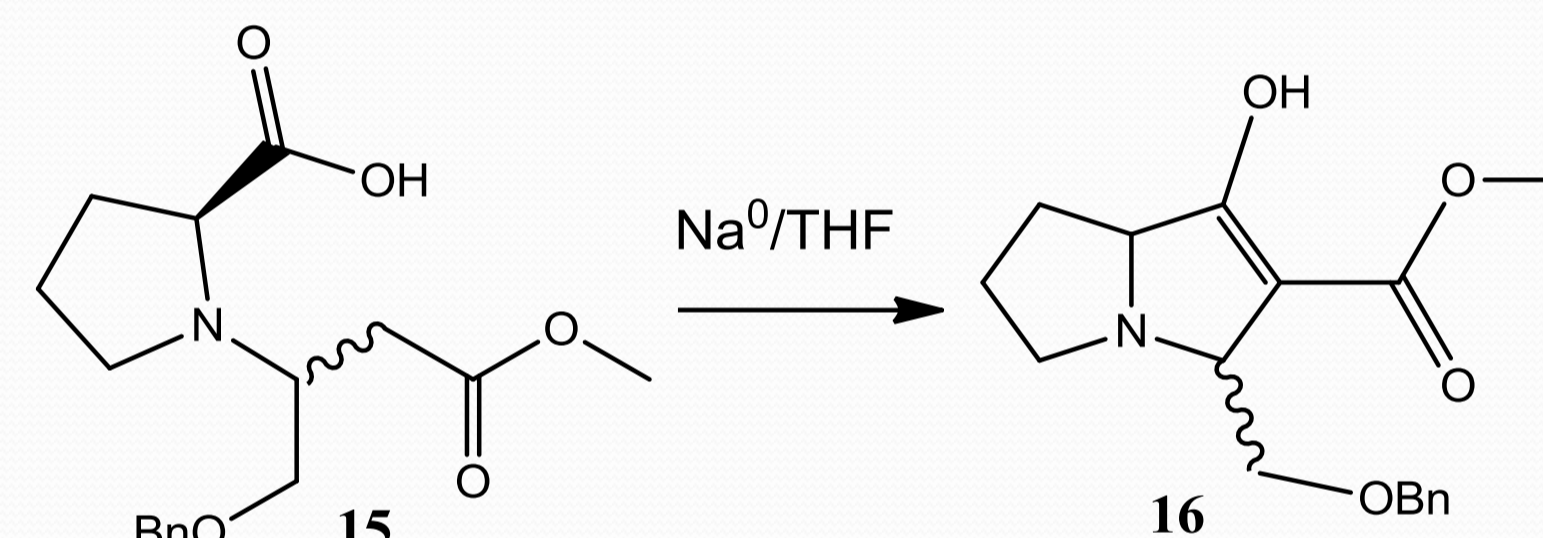


Esquema 3: Redução dos aminoéster **12** e **13** com NaBH(OAc)₃

Analogamente foram realizadas reações com os aminoácidos **4-7** para avaliar a estereosseletividade desta etapa de reação.

Os produtos de adição de Michael com o inoato **9** mostram-se difíceis de purificar através de cromatografia em coluna e estão sendo verificadas maneiras de aumentar o rendimento das etapas iniciais da reação. Por isso deu-se continuidade apenas com o produto **15**.

Após purificação em coluna do composto **15**, foi realizada a ciclização de Dieckmann do mesmo, na presença de sódio.



Esquema 4: Ciclização de Dieckmann

4) CONCLUSÃO

Nesse trabalho procurou-se desenvolver uma rota sintética mais curta e convergente para obtenção de 4-azabicyclo[3.3.0]octano presente no esqueleto dos alcalóides hiacintacinas A₁ (**1**) e A₂ (**2**). A simplificação da rota antes estudada pelo grupo, teve resultados contraditórios, a preparação do inoato **10** foi bem sucedida, porém as reações de Michael e de redução, para se obter o composto **14** não foram bem sucedidas, com misturas de produtos, indicando a labilidade do protetor carbonato. Já a síntese com o aminoácido livre como nucleófilo ao invés do uso do aminoácido esterificado tem mostrado bons resultados, carecendo ainda de otimização da purificação dos produtos, o que está em curso no momento.

5) BIBLIOGRAFIA

- Asano, N.; Nash, R.J.; Molineux, R.J.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645.
- Watt, H.E. *J. Chem. Soc.* **1909**, 466.
- 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. *Carbohydr. Res.* **1999**, 316, 95-103.
- 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, 1-8.
- Enders, D.; Kipphardt, H.; Gerdes, P.; Brenavalle, L. J.; Brushan, V. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 691.
- Pazinatto, M.; Martinez, P. D. G.; de Oliveira, E. R. 11th. Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Caheia, RS, **2005**.
- Walter, P.; Harris, T.M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4250.

6) AGRADECIMENTOS