

Ronaldo A. Pili

Instituto de Química, Unicamp - Cx. Postal 6154 - 13081-970 - Campinas - SP

Recebido em 29/9/93

The value of sequential transformations in the synthesis of natural products is demonstrated during the synthesis of pheromones and alkaloids. The pheromones (-)-serricornine (1) and (+/-)-invictolide (2) and δ -lactone (5), which incorporates the C(1)-C(7) fragment of the macrolide antibiotics methymycin (3) and 10-desoxymethymycin (4), were prepared through a combination of stereoselective aldol condensation and intramolecular alkylation.

(+/-)-Lasubine II (10), (+/-) myrtine (21) and (-)- indolizidinone (20), a known precursor of (-)-indolizidine 223AB were efficiently obtained in a one-pot procedure from the corresponding 2-ethoxycarbamates and unsaturated ketones via a tandem Mannich-Michael process.

Keywords: organic synthesis; pheromones; alkaloids.

A Síntese Orgânica estabeleceu-se, nas últimas décadas, como a área da Química em que o trabalho intelectual aliado à habilidade experimental expressa-se de maneira mais completa, permitindo a preparação em laboratório de compostos de complexidade sempre crescente chegando, em alguns casos, a aproximar-se da perfeição absoluta característica da Natureza.

Através de trabalhos de grandes mestres dessa arte somos levados a acreditar que a preparação em laboratório de qualquer substância orgânica de peso molecular da ordem de 1000 Da pode ser alcançada e, para isso, os avanços no controle da seletividade das reações químicas desempenharam papel fundamental. O ponto máximo da demonstração de poder das novas metodologias sintéticas desenvolvidas nas últimas décadas foi alcançado com a síntese da palitoxina com seus 64 centros assimétricos¹. Fundamental para o sucesso de sínteses de produtos naturais cada vez mais complexos tem sido o desenvolvimento de novas e o aperfeiçoamento de reações já conhecidas aliado aos avanços espetaculares nos métodos de análise orgânica (ressonância magnética nuclear, cromatografia, difração de raios X, etc...).

Se do ponto de vista da quimio-, regio-, diastereo- e enantioselectividade os avanços até aqui alcançados credenciam a Síntese Orgânica como uma das áreas mais importantes para novos avanços no conhecimento verifica-se, no que se refere à eficiência dos processos químicos, que poucos se equiparam aqueles encontrados na Natureza onde é comum ocorrer seqüências de reações em que várias ligações químicas são formadas e rompidas sem acúmulo de produtos intermediários que não lhe sejam essenciais.

O acoplamento de várias etapas de reação confere ao processo extrema elegância estética e simplicidade operacional levando a uma redução considerável nos custos de produção e na quantidade de resíduos associados a reações químicas pouco eficientes e/ou seletivas e a processos de extração/purificação dos intermediários envolvidos.

Para a síntese de produtos naturais considerações de natureza biogenética, ainda que muitas vezes especulativas, podem se constituir em balizamento de extrema utilidade para aumentar rendimento e seletividade. Exemplos que exploram à perfeição tais idéias podem ser recolhidos dos trabalhos de Sir Robert Robinson, que culminaram com a síntese da tropinona em 1917², até a magnífica preparação por Heathcock e colaboradores de alcalóides *Daphniphyllum*³.

A notável síntese de prostaglandinas desenvolvida por Noyori⁴, em que um processo de acoplamento convergente realizado em uma mesma etapa operacional permitiu a construção do anel ciclopentânico e de suas duas cadeias laterais, aponta para a necessidade de desenvolvimento de processos eficientes do ponto de vista econômico e químico que preservem o meio ambiente.

SÍNTESE DE FEROMÔNIOS E MACROLÍDEOS. APLICAÇÃO DE CONDENSAÇÕES ALDÓLICAS ESTEREOSELETIVAS

A descoberta de antibióticos macrolídicos como a metimicina (3) e a 10-desoximetimicina (4) - Fig.1 - e a proposição biogenética de sua formação a partir da condensação de 5 unidades de propionato e uma de acetato⁵ propiciou o renascimento da reação de condensação aldólica como ferramenta sintética adequada para a construção de compostos β -hidroxycarbonílicos com centros estereogênicos. Os avanços nessa área de metodologia sintética, iniciados nos anos 70, têm sido marcantes e, a julgar pelos recentes progressos⁶, parecem longe de concluídos.

A possível origem biogenética de alguns feromônios (serricornina (1) e invictolídeo (2), Fig. 1) via condensação de unidades de propionato/acetato e a possibilidade de preparar sistemas acíclicos do tipo δ -hidroxycarbonílicos via abertura de δ -lactonas, levou-nos a explorar a utilização de condensações aldólicas diastereoseletivas associada à alquilação intramolecular como estratégia para aumentar a eficiência dos processos de preparação desses compostos.

O controle estereoquímico alcançado durante a etapa de condensação aldólica pode ter sua origem tanto em preferências conformacionais acentuadas de aldeídos quirais capazes de coordenação a metais (Esquema 3) como na sele-

* Dedicado ao Prof. Dr. Albert James Kascheres por ocasião de seu 50º aniversário.

§ Extraído da conferência proferida durante a 16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (1993).

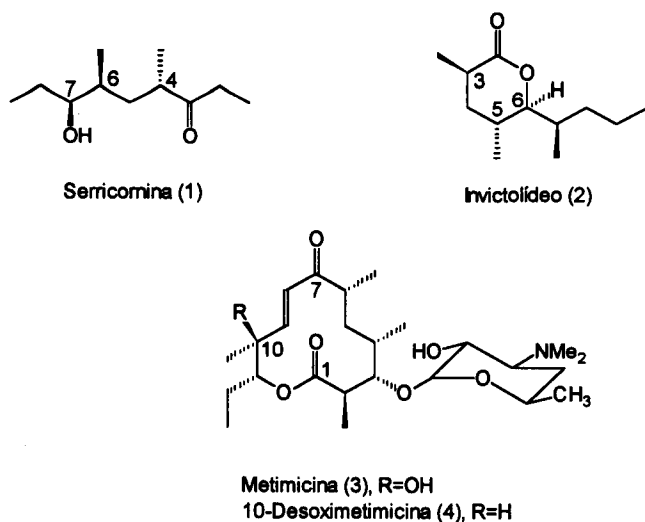
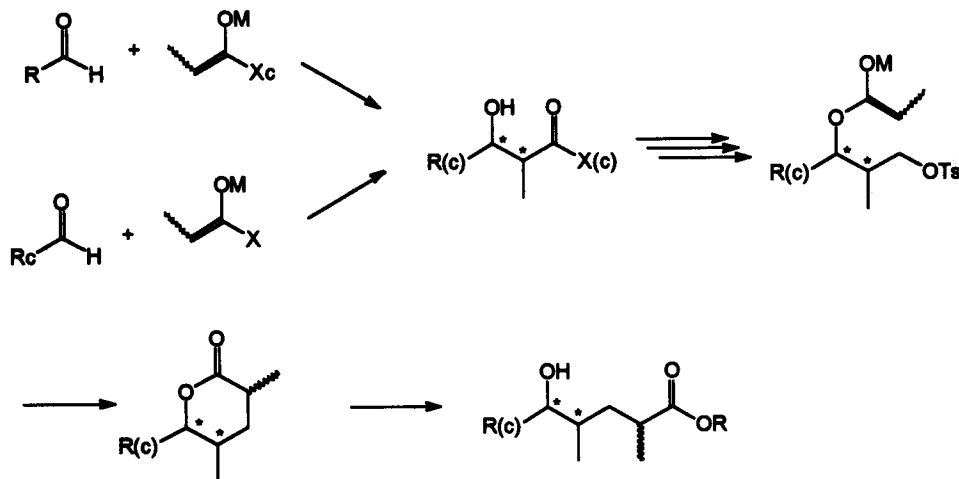


Figura 1. Exemplos de feromônios e macrolídeo formados via condensação de unidades de propionato/acetato.

tividade facial de enolatos quirais de geometria definida (Esquema 2). Em ambos os casos, a incorporação posterior de outra unidade propionato ou acetato se faz através da alquilação intramolecular com conseqüente formação de δ -lactonas substituídas (Esquema 1).

A utilidade sintética da seqüência acima foi demonstrada em nossos laboratórios em várias oportunidades, em particular, durante a síntese formal da (-)-serricornina (1)⁷, forma natural do feromônio sexual da praga do fumo (*Lasioderma serricorne*) e preparada anteriormente em nosso laboratório⁸ em sua forma racêmica, na síntese total de (+/-)-invictolídeo (2)⁹, componente do feromônio de reconhecimento da formiga lava-pés (*Solenopsis invicta*) e da lactona quiral (5), correspondente ao fragmento C(1)-C(7) da metimicina (3) e 10-desoximetimicina (4)¹⁰ (Esquemas 2, 3 e 4, respectivamente)

Características importantes da metodologia empregada são o número reduzido de purificações cromatográficas requeridas e a recuperação do auxiliar quiral empregado em ca. de 90% de rendimento, durante a etapa de hidrólise da β -hidroxiimida (Esquema 2, etapa B), com pureza óptica adequada para posterior reutilização após recristalização.



Esquema 1. Abordagem biomimética para a construção de compostos δ -hidroxicarbonílicos.

Estratégia análoga foi empregada para a síntese da forma racêmica do invictolídeo (2), componente do feromônio de reconhecimento da formiga rainha da espécie *Solenopsis invicta* (Esquema 3). Desta feita, o controle da diastereosseletividade reside na preferência facial do β -alcoialdeído que, em presença de tetracloreto de titânio, coordena-se ao metal conferindo reatividade diferenciada para as duas faces do sistema π da carbonila (Fig.2).

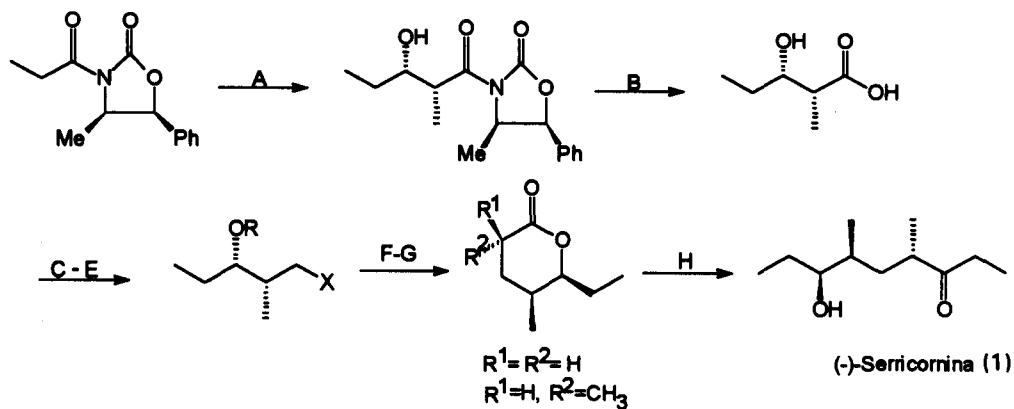
A participação preferencial de um estado de transição aberto com aproximação antiperiplanar do nucleófilo à face menos impedida da carbonila, em sua conformação quelada ao ácido de Lewis, torna desnecessária a utilização de sililcetenotioacetal de geometria definida uma vez que a preferência pela topologia de aproximação μ l será determinada, em qualquer caso, pela menor interação estérica verificada quando o hidrogênio vinílico do nucleófilo posiciona-se *endo* ao aduto formado entre tetracloreto de titânio e β -alcoialdeído¹¹.

A construção do centro assimétrico em C(3) da δ -lactona 2 foi alcançada através de hidrogenação catalítica da lactona α,β -insaturada correspondente. A preferência pela *trans*-3,5-dimetil lactona 2 (proporção 6:1) revela a influência predominante do centro assimétrico em C(6) determinando a estereoquímica de coordenação ao metal e, conseqüentemente, a redução da olefina pela face oposta ao substituinte mais volumoso em C(6).

Trabalhos em andamento em nosso laboratório visando a síntese da aglicona dos antibióticos macrolídicos metimicina (3) e 10-desoximetimicina (4), aproveitam a metodologia descrita anteriormente para construir os centros assimétricos presentes na unidade C(1)-C(7) da macrolactona. Para tanto, a lactona 5 foi preparada de acordo com o Esquema 4, em 28% de rendimento a partir do (S)-2-metil-3-hidroxiopropanoato de metila. A mistura equimolar de lactonas obtida fornece uma mistura na proporção molar de 6:1 em favor do isômero *cis*-3,5-dimetil termodinamicamente mais estável após refluxo com *tert*-BuOK/*tert*-BuOH.

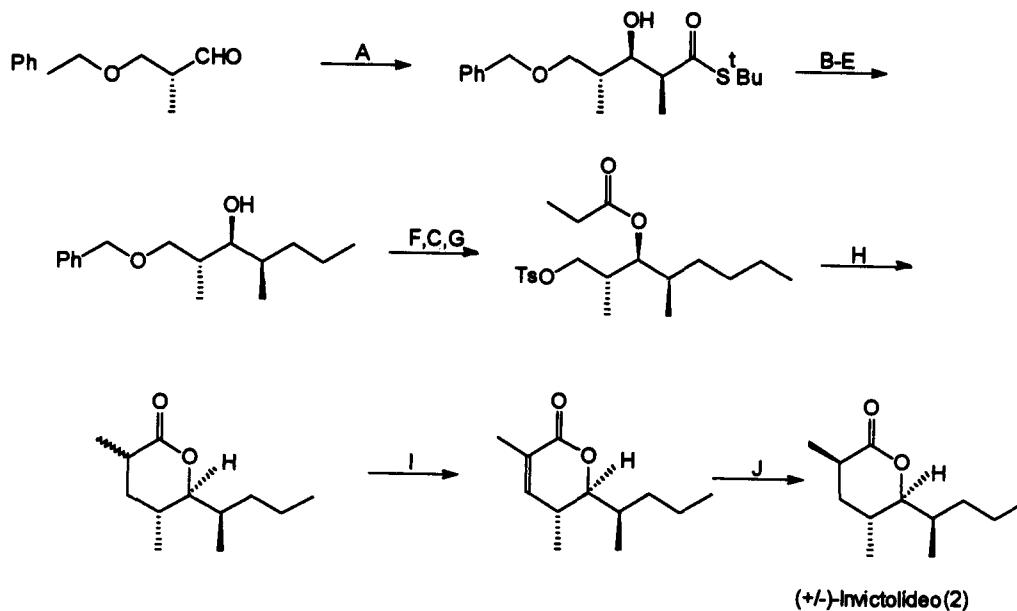
SÍNTESE DE ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICOS, INDOLIZIDÍNICOS E QUINOLIZIDÍNICOS. ENCADEAMENTO DE ETAPAS SINTÉTICAS E SIMPLIFICAÇÃO DOS MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

A diversidade de ações biológicas apresentadas por alcalóides pirrolizidínicos¹², indolizidínicos¹³ e quinolizidínicos¹⁴ (Fig.3) associada aos conhecimentos acumulados durante nossos estudos sobre adição de nucleófilos de carbono, em



A. i) $(n-C_4H_9)_2BOTf, CH_2Cl_2, 0^\circ C$; ii) $C_2H_5CHO, -78^\circ C$; iii) $H_2O_2, H_2O, MeOH (80\%)$; B. $LiOH, H_2O_2, THF, H_2O (89\%)$; C. $LiAlH_4, THF (63\%)$; D. $p-TsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 4-DMAP (cat.) (90\%)$; E. $(CH_3CO)_2O, CH_2Cl_2, Et_3N, 4-DMAP (cat.) (91\%)$; F. $tert-BuOK, THF, T.A. (61\%)$; G. i) $LDA, THF, -78^\circ C$; ii) $MeI, DMPU (78\%)$; H. ver ref. 8.

Esquema 2. Síntese formal de (-)-serricornina.



A. $CH_3CH=C(S^tBu)OSiMe_2^tBu, CH_2Cl_2, -78^\circ C (65\%)$; B. $LiAlH_4, THF, T.A. (97\%)$; C. $TsCl, CH_2Cl_2, Et_3N, -15^\circ C (85\%)$; D. $NaI, acetona, refluxo (73\%)$; E. $Et_2CuLi, Et_2O, -78^\circ C-T.A. (55\%)$; F. $Li, NH_3(l), -78^\circ C (94\%)$; G. $(CH_3CH_2CO)_2O, CH_2Cl_2, Et_3N, DMAP (cat.), T.A. (95\%)$; H. $tert-BuOK, THF, 0^\circ C (78\%)$; I. i) $LDA, THF, -78^\circ C$; ii) $PhSeBr, -78-0^\circ C, 30\% H_2O_2, HOAc (50\%)$; J. $H_2, EtOH, Pd/C (80\%)$.

Esquema 3. Síntese total de (+/-)-invictolideo.

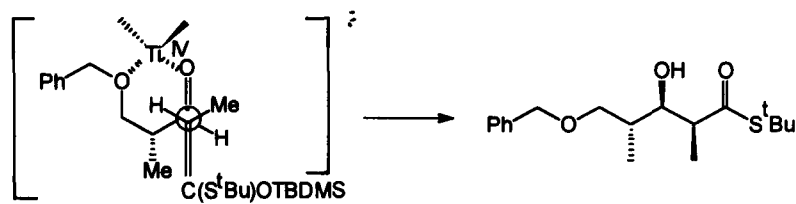
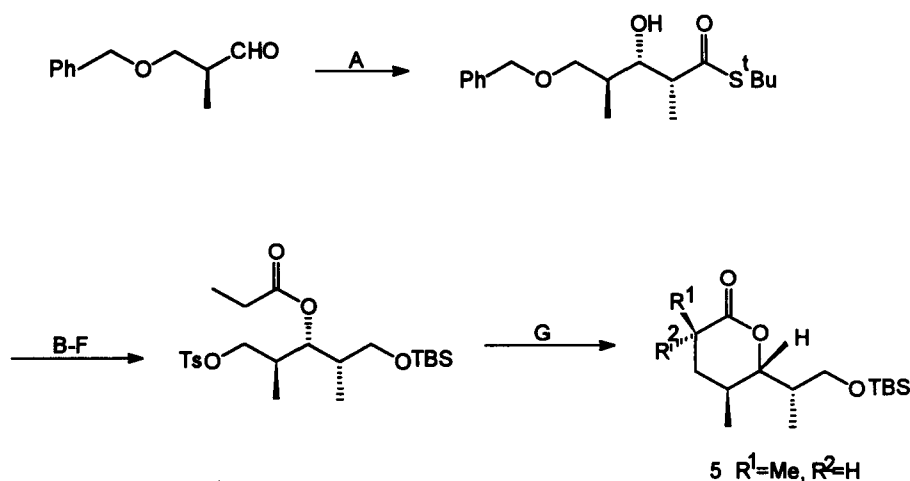


Figura 2. Topologia preferencial de ataque de nucleófilo à conformação quelada de β -alcoxialdeído.



A. $CH_3CH=C(S^iBu)OSiMe_2^iBu, CH_2Cl_2, 78^\circ C(65\%);$ B. $LiAlH_4, THF, T.A.(97\%);$ C. $tertBuMe_2SiCl, CH_2Cl_2, Et_3N, T.A.(97\%);$ D. $Li, NH_3(l), -78^\circ C(78\%);$ E. $TsCl, CH_2Cl_2, Et_3N, DMAP(cat.), T.A.(97\%);$ F. $(CH_3CH_2CO)_2O, CH_2Cl_2, Et_3N, CH_2Cl_2, DMAP(cat.), T.A.(95\%);$ G. i) $tert-BuOK, THF, 0^\circ C,$ ii) $tert-BuOH, refluxo (70\%)$

Esquema 4. Síntese da lactona 5, precursor sintético da unidade C(1)-C(7) da aglicona de antibióticos macrolídicos.

especial enolatos de lítio e boro, sililenoléteres e silicetenoacetais, a iminas ativadas por trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) levou-nos a considerar a possibilidade de preparar alguns representantes dessas classes de alcalóides.

O acesso a bases necínicas com o padrão estereoquímico da retronecina (6) foi assegurado em nosso laboratório através do isolamento dos alcalóides integerrimina e retrorsina (Figura 4) de *S. brasiliensis*. O aproveitamento da retronecina (6), isolada após hidrólise básica da mistura de alcalóides, na preparação de sistemas polihidroxi indolizidínicos análogos à

castanospermina (11) encontra-se sob investigação.

Fundamental para o sucesso de tal empreitada é poder contar com uma metodologia eficiente de construção dos sistemas heterocíclicos com o padrão estereoquímico presente nos alcalóides de interesse. Estudos iniciados com a acetoxilactama 12, obtida a partir do ácido (S)-málico, demonstrou a possibilidade de controlar a estereoquímica em C(8) através da adição de sililenoléteres ou silicetenoacetais ao ion N-acilimínio gerado a partir de 12 utilizando-se quantidades catalíticas de TMSOTf (Esquema 5).

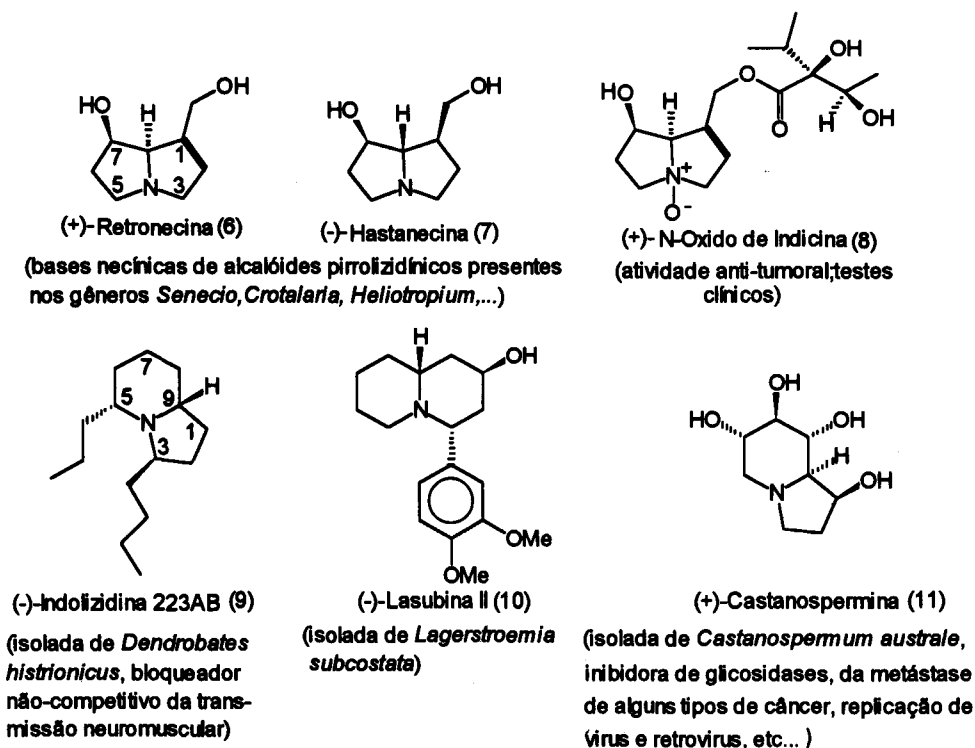
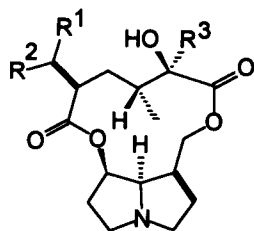


Figura 3. Exemplos de alcalóides pirrolizidínicos, indolizidínicos e quinolizidínicos.



Integerrimina $R^1=CH_3, R^2=H, R^3=CH_3$
Retrorsina $R^1=H, R^2=CH_3, R^3=CH_2OH$

Figura 4. Alcalóides pirrolizidínicos isolados de *S. brasiliensis*.

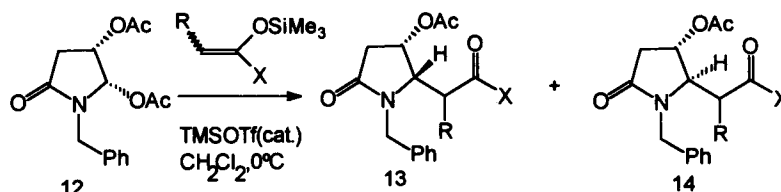
A reação com o sililcetenotioacetil derivado do ácido 4-benzilóxiibutanóico forneceu uma mistura equimolar dos dois possíveis epímeros na cadeia lateral que incorpora todos os átomos de carbono necessários à construção do sistema pirrolizidínico. A ausência de controle estereoquímico na construção do centro assimétrico na cadeia lateral, ainda que aceitável para a construção de bases necínicas como a hastanecina (Fig.3) onde a relação *cis* entre os substituintes em C(1)/C(8) - vide numeração na Fig.3 - pode ser gerada sob controle termodinâmico a nível da mistura de tioésteres obtida, coloca restrições à aplicação desta metodologia à construção de outros sistemas com relação *trans* entre esses substituintes.

Desta forma, iniciou-se um estudo sobre a influência da natureza do nucleófilo na diastereosseletividade simples durante a reação de ions N-acilimínios derivados de pirrolidina e piperidina (Esquema 6) com diferentes nucleófilos de carbono. Alguns exemplos representativos dos resultados obtidos estão mostrados no Esquema 6, tendo-se observado para todos os nucleófilos a preferência pela formação do racemato 17 de configuração relativa 2RS,3SR nos derivados pirrolidínicos ($n=1$) enquanto que para os derivados pirrolizidínicos ($n=0$) o mesmo só foi verificado para o sililenoletor derivado da 4-fluoropropiofenona.

A origem dessa preferência foi atribuída a uma aproximação *ul* dos reagentes através de uma adição nucleofílica ao ion N-acilimínio ou através de cicloadição [4+2] com demanda inversa de elétrons (Esquema 7).

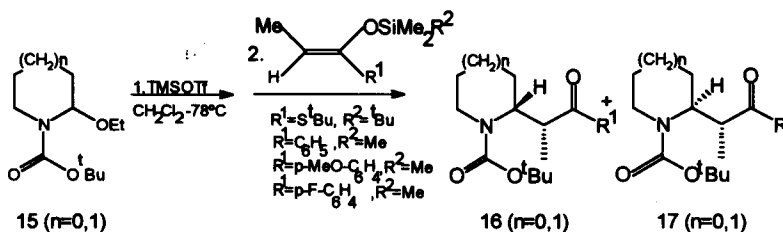
A combinação dos resultados apresentados nos Esquemas 5 e 6 aponta para a possibilidade de controle estereoquímico dos centros assimétricos em C(1), C(7) e C(8) na hastanecina e compostos relacionados, essencial para o desenvolvimento de síntese eficiente para essa classe de compostos. A utilização de enolados de boro e titânio de oxazolidinonas quirais (ver Esquema 2) visando o controle do centro assimétrico em C(1) através de processo de dupla estereodiferenciação encontra-se também sob investigação.

A busca por processos sintéticos que aliem controle estereoquímico dos centros assimétricos a um número reduzido de etapas operacionais, sem prejuízo do rendimento químico global, levou-nos a especular sobre a possibilidade de preparar o alcalóide indolizidina 223AB (9), em suas formas

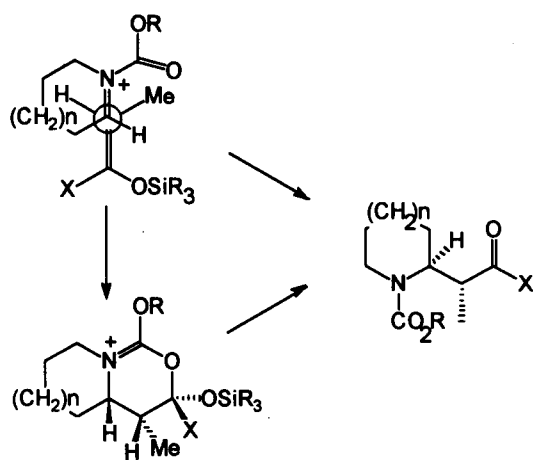


X	R	13 : 14	
iC_3H_7	H	34%	66%
C_6H_5	H	15%	85%
tC_4H_9	H	-	100
sC_4H_9	CH_3	-	100 (2:1)
sC_4H_9	$(-CH_2)_{22}OCH_2Ph$	-	100 (1:1)

Esquema 5. Diastereosseletividade facial na reação da acetoxilactama 12 com nucleófilos de carbono.



Esquema 6. Diastereosseletividade simples na adição de nucleófilos de carbono a ions N-acilimínios derivados de pirrolidina e piperidina.



Esquema 7. Topologia de aproximação preferencial em reações de ions *N*-acilimínios derivados de pirrolidina e piperidina com nucleófilos de carbono

racêmica e quiral, através de um processo envolvendo adição de espécie nucleofílica derivada da 3-hepten-2-ona ao íon *N*-acilimínio **18** (Esquema 8) obtido a partir de etoxicarbamato preparado a partir da succinimida (síntese racêmica) ou ácido (S)-(-)-piroglutâmico (síntese quiral).

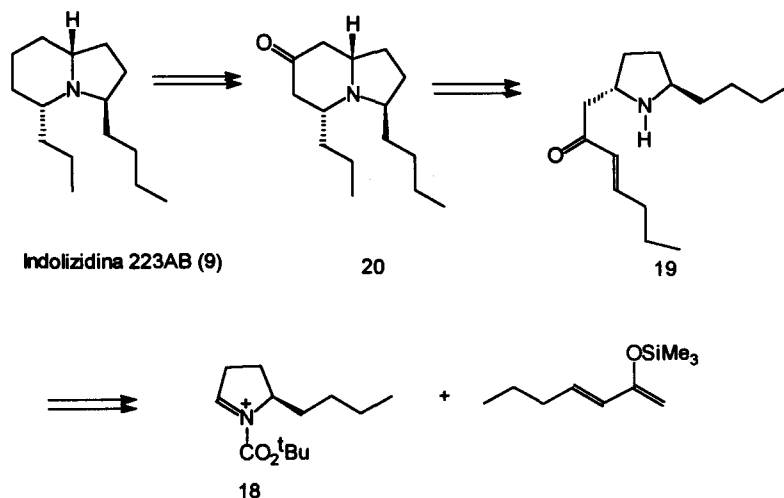
A preferência pela adição do nucleófilo *trans* ao substituí-

nte *n*-butil em C(3)-numeração do sistema indolizidínico - garantindo a configuração relativa em C(9) aliada ao caráter reversível da adição de Michael intramolecular deverá assegurar a estereoquímica em C(5). Cálculos de Mecânica Molecular (MM2) realizados para os quatro possíveis racematos sugerem que a indolizidinona **20** é cerca de 0.9 kcal.mol⁻¹ mais estável que seu epímero em C(5), sendo a fusão de anel *trans* mais estável para **20** enquanto seu epímero adota preferencialmente a fusão de anel *cis*.

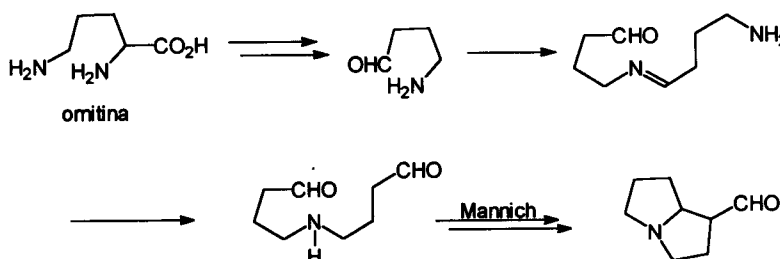
A hipótese de trabalho acima baseia-se ainda em propostas biogênicas acerca da formação de alcalóides derivados da pirrolidina. A unidade C₄N é considerada como derivada do aminoácido ornitina que após descarboxilação e oxidação, fornece γ -aminoaldeído. O dialdeído simétrico obtido por condensação de duas unidades de γ -butiroaldeído atua como precursor imediato do sistema pirrolizidínico via reação de Mannich intramolecular (Esquema 9).

As idéias centrais da proposta delineada no Esquema 8 para a síntese da indolizidina 223AB (**9**) foram previamente testadas em nosso laboratório¹⁶ ao longo da síntese da forma racêmica dos alcalóides lasubina II (**10**) e mirtina (**21**)¹⁷. O produto de condensação **24** foi obtido em 87% de rendimento (Esquema 10, etapas A-C) e convertido, em 85% de rendimento, na mistura de quinolizidinonas **27/28** (etapas D-E).

Em razão da propensão à ciclização apresentada pela base conjugada do sal de amônio **26** e da possibilidade de conduzir a descarboxilação de **24** *in situ*, mediante tratamento com TMSOTf, decidimos explorar o encadeamento de várias transformações (etapas A,B,F e E) a fim de converter diretamente



Esquema 8. Proposta de trabalho para a síntese do alcalóide (-)- indolizidina 223AB (**9**).



Esquema 9. Mecanismos possíveis para a biogênese de alcalóides derivados de pirrolidina¹⁵.

a cetona **22** e a N-carbo-tert-butoxi-2-etoxipiperidina à mistura de quinolizidinonas **27/28**, em um mesmo frasco de reação sem isolamento dos intermediários envolvidos.

Após criteriosa avaliação de vários protocolos experimentais, uma mistura 3:2 das quinolizidinonas **27/28** foi obtida em 90% de rendimento e transformada no alcalóide lasubina II (**10**), após conversão da referida mistura ao isômero termodinamicamente mais estável **28** e posterior redução com LS-Selectride (77% de rendimento). A mesma metodologia foi empregada para a cetona **23** obtendo-se o alcalóide mirtina (**21**), em 67% de rendimento.

A notável simplicidade operacional e a eficiência alcançadas durante a síntese dos alcalóides lasubina II (**10**) e mirtina (**21**) foram reproduzidas durante a síntese da (-)-indolizidina 223AB (Esquema 11). Em um mesmo frasco de reação, a condensação entre o sililenoléter da 3-hepten-2-ona e (2RS,5R)-N-carbo-tert-butoxi-5-butil-2-etoxipirrolidina (preparada em sua forma racêmica a partir da succinimida e em sua forma quiral a partir do ácido (S)-(-)-piroglutâmico seguida de descarboxilação, adição de Michael intramolecular e tratamento com bicarbonato de sódio forneceu a mistura da indolizidinona **20**, em 18% de rendimento e seu epímero em

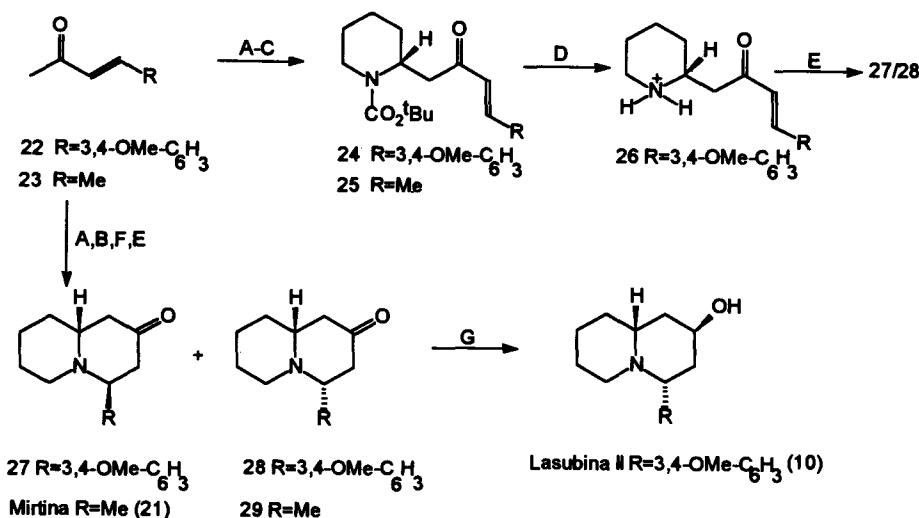
C(**9**), em 45% de rendimento. A obtenção da indolizidinona **20** representa a síntese formal da (-)-indolizidina 223AB (**9**) e estudos estão em andamento visando obter **20** como produto principal e completar a síntese total de (-)-**9** em nosso laboratório.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As fronteiras da ciência no final deste século reservam desafios enormes para as ciências moleculares e, em particular, para a síntese orgânica.

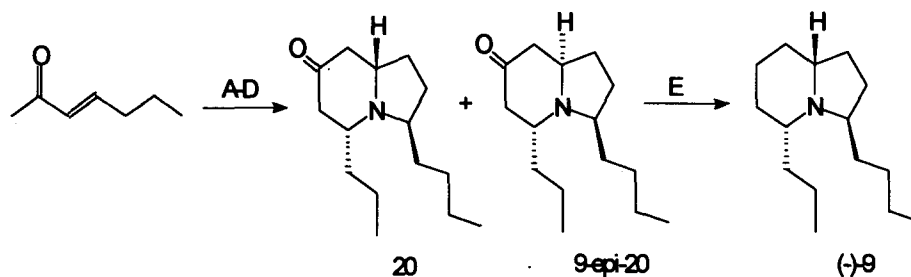
A necessidade de preparar substâncias inéditas, reproduzir ou modificar aquelas que a Natureza nos oferece de maneira eficiente do ponto de vista econômico e ambiental e de desvendar a nível molecular o papel que muitas delas exercem em sistemas biológicos ampliará significativamente as áreas do conhecimento sob influência dos químicos.

No caso de substâncias naturais considerações de natureza biogenética podem auxiliar na consecução de alguns desses objetivos, permitindo a combinação em uma mesma etapa operacional de várias transformações químicas. Os exemplos descritos neste trabalho envolvem a combinação de condensa-



A. TMSOTf (1.5 equiv.), Et₃N (2.0 equiv.), CH₂Cl₂, 0°C; B. N-carbo-tert-butoxi-2-etoxipiperidina (1.0 equiv.); C. TMSOTf (0.6 equiv.), 0°C; D. CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 0°C; E. NaHCO₃ (sat.), T.A., 36h; F. TMSOTf (1.1 equiv.), 0°C, 1h; G. i) 2N. NaOH/MeOH ou 2N NH₄OH/MeOH, T.A., 48h; ii) LS-Selectride, THF, -78°C; iii) MeOH, T.A., 36h.

Esquema 10. Síntese dos alcalóides (+/-)-lasubina II (**10**) e (+/-)-mirtina (**21**).



A. TMSOTf (1.5 equiv.), Et₃N (2.0 equiv.), CH₂Cl₂, 0°C; B. (2RS,5R)-N-carbo-tert-butoxi-5-butil-2-etoxipirrolidina (1.0 equiv.), CH₂Cl₂, -78°C; C. TMSOTf (1.0 equiv.); D. sol. satd. NaHCO₃, T.A. (63%); E. ver ref.18

Esquema 11. Síntese formal da (-)-(3R,5R,9R)-indolizidina 223AB.

ções aldólicas estereosseletivas e alquilações intramoleculares para a síntese de produtos naturais relacionados à rota biogênica dos policetídeos ou a combinação de reações do tipo Mannich, em particular ions N-acilimínios, e adições de Michael intramoleculares para a preparação de exemplos representativos de alcalóides pirrolizidínicos, indolizidínicos e quinolizidínicos.

A incorporação desse conceito ao planejamento sintético levará ao reconhecimento de outras sequências de transformações que aliam eficiência, seletividade e simplicidade operacional.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a um grupo talentoso e entusiasmado de estudantes e técnicos que colaboraram decisivamente para realização deste trabalho. A eles deve ser creditado todo o sucesso alcançado e todo esforço envolvido nas inúmeras tentativas de transformar brilhantes idéias em fatos concretos. Em particular : Maria Marcia Murta, Dennis Russowsky, Luiz Carlos Dias, Carlos Kleber Zago de Andrade, Carlos Roberto Souto, Conceição de Fátima Alves, Clécio F. Klitzke, Maria Alice Boeckelmann, Marcelo M. d'Oca, Liomar Marques Julio, Adriano O. Maldaner, Andre del Corso, Wanda Aparecida Honório e Francisco Adão de Camargo.

Agradeço também às agências de fomento à pesquisa FAPESP, CNPq, CAPES, FINEP, FAEP/SAE (Unicamp) e International Foundation for Science (Suécia) pelo apoio financeiro sob a forma de auxílio à pesquisa e bolsas.

REFERÊNCIAS

1. Kishi, Y.; *Pure and Appl. Chem.*, (1989), **61**, 313.
2. Robinson, R.; *J. Chem. Soc.*, (1917), 762; *ibid.* (1917), 876.
3. Para uma revisão veja, Heathcock, C.H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1992), **31**, 665.
4. Suzuki, M.; Yanagisawa, A. e Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1988), **110**, 4718.
5. a) Birch, A.J.; Djerassi, C.; Dutcher, J.D.; Majer, J.; Perlman, D.; Pride, E.; Rickards, R.W.; Thomson, P.J.; *J. Chem. Soc.*, (1964), 5274; b) Staunton, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1991), **30**, 1302.
6. a) Heathcock, C.H.; in "Comprehensive Organic Synthesis", vol.2, pag.133-180, Trost, B.M. e Fleming, I.; Eds., Pergamon Press, (1991); b) *ibid.*, pag.181-238; c) Kim, B.M.; Williams, S.F. e Masamune, S.; *ibid.* pag 239-278.
7. Para uma síntese formal da forma natural da serricornina, veja : Pilli, R.A.; de Andrade, C.K.Z.; *Synth. Commun.*, (1994), **24** (no prelo).
8. Para uma síntese racêmica da serricornina, veja : Pilli, R.A. e Murta, M.M.; *Synth. Commun.*, (1988), **18**, 981.
9. Pilli, R.A.; Murta, M.M.; *J. Org. Chem.*, (1993), **58**, 338.
10. Pilli, R.A.; de Andrade, C.K.Z. e Souto, C.R.; resultados não publicados.
11. Gennari, C.; Beretta, M.G.; Bernardi, A.; Moro, G., Scolastico, C. e Todeschini, R.; *Tetrahedron*, (1986), **42**, 909.
12. Rizk, A-F M.; "Naturally Occuring Pyrrolizidine Alkaloids", CRC Press, (1991).
13. Myers, C.W. e Daly, J.W., *Bull. Amer. Mus. Nat. Hist.*, (1976), **157**, 175.
14. Golebiewski, W.M. e Wrobel, J.T., in "The Alkaloids", vol. XVIII, pag. 63, R.G.A. Rodrigo, Ed., Academic Press, (1981).
15. Spenser, I.D.; *Pure Appl. Chem.*, (1985), **57**, 453.
16. Pilli, R.A. e Dias, L.C., *Synth. Commun.*, (1991), **21**, 2213.
17. Pilli, R.A.; Dias, L.C. e Maldaner, A.O.; *Tetrahedron Lett.*, (1993), **34**, 2729

Publicação financiada pela FAPESP