

## Artigo

**A Determinação Estrutural do Alcaloide Pirrolizidínico Monocrotalina: Exemplo dos Desafios da Química de Produtos Naturais Até os Anos Sessenta do Século XX**

Martinez, S. T.; Dos Santos, A. P.; Pinto, A. C.

*Rev. Virtual Quim.*, 2013, 5 (2), 300-311. Data de publicação na Web: 30 de abril de 2013<http://www.uff.br/rvq>**Structural Determination of the Pyrrolizidine Alkaloid Monocrotaline: An Example of the Challenges of the Natural Products Chemistry Until the 1960's**

**Abstract:** This article describes the adventure of the structural determination of the pyrrolizidine alkaloid monocrotaline that took over thirty years to be unraveled. This alkaloid was isolated for the first time from *Crotalaria retusa*, a species toxic to cattle and widely scattered in pastures worldwide. The determination of the structure of monocrotaline was carried out by degradative processes. Each product obtained from reactions were separated and purified. Their structures were confirmed by comparison with substances of known structure and stereochemistry. These comparisons were made by using physical properties.

**Keywords:** Monocrotaline; Pyrrolizidine alkaloids; Necine base; Necic acid.

**Resumo**

Este artigo descreve a aventura dos químicos de produtos naturais, durante mais de 30 anos, para chegarem à determinação estrutural do alcaloide pirrolizidínico monocrotalina, isolado pela primeira vez de *Crotalaria spectabilis*, uma planta tóxica para bovinos, largamente espalhada pelas pastagens de todo mundo. A determinação da estrutura da monocrotalina foi feita através de reações de degradação, e cada um dos pedaços obtidos a partir dessas reações tiveram suas estruturas comparadas, através de constantes físicas, com substâncias de estruturas e configurações absolutas conhecidas.

**Palavras-chave:** Monocrotalina; Alcaloides pirrolizidínicos; Base necina; Ácido néxico.

\* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Bloco A, CT, Cidade Universitária, CEP 21949-970, Rio de Janeiro, Brasil.

✉ [sabrinatmartinez@yahoo.com.br](mailto:sabrinatmartinez@yahoo.com.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20130028](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130028)

## A Determinação Estrutural do Alcaloide Pirrolizidínico Monocrotalina: Exemplo dos Desafios da Química de Produtos Naturais Até os Anos Sessenta do Século XX

Sabrina T. Martinez,\* Ana Paula Bernardo dos Santos, Angelo C. Pinto

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Bloco A, CT, Cidade Universitária,  
CEP 21949-970, Rio de Janeiro, Brasil.

\* [sabrinatmartinez@yahoo.com.br](mailto:sabrinatmartinez@yahoo.com.br)

*Recebido em 28 de abril de 2013. Aceito para publicação em 30 de abril de 2013*

1. Introdução
2. Ocorrência dos alcaloides pirrolizidínicos (APs)
3. Alcaloides pirrolizidínicos (APs)
4. Importância dos alcaloides pirrolizidínicos (APs)
5. Trabalhos iniciais com o alcaloide monocrotalina
6. Determinação da configuração absoluta de C-1 da base necina
7. Determinação da configuração absoluta de C-8 da base necina
8. Determinação estrutural do ácido monocrotálico
9. Conclusão

### 1. Introdução

A determinação estrutural de substâncias naturais dominou durante muito tempo a química orgânica. Chegar à estrutura química de uma substância natural, até os anos sessenta do século XX, era o grande desafio dos químicos de produtos naturais. Os trabalhos de elucidação estrutural foram os grandes impulsionadores da química orgânica e proporcionaram grandes contribuições à síntese orgânica e ao desenvolvimento de novas reações químicas.

O primeiro procedimento adotado para se chegar a qualquer estrutura química consistia

na determinação da sua fórmula molecular, procedimento este que exigia alta pureza do material em análise. Cumprida esta etapa, as próximas eram reações para a verificação de grupos funcionais ou que levassem a fragmentação da molécula. Por exemplo, a presença de uma função carbonila era assumida mediante a reação positiva com 2,4-dinitrofenil-hidrazina e a de uma ligação dupla ou pela descoloração de uma solução de água de bromo, ou por uma reação de ozonólise.<sup>1</sup>

Nas reações de fragmentação, os produtos formados eram separados e purificados. Isso, entretanto, nem sempre era possível. Mas qualquer produto que fosse

obtido tinha sua fórmula molecular determinada. Novamente, estes eram submetidos a reações químicas para a determinação de grupos funcionais e eram comparados com substâncias cujas estruturas fossem conhecidas e estivessem descritas na literatura, através de constantes físicas. No caso de substâncias sólidas eram comparados os pontos de fusão e, para aquelas que tinham a capacidade de rodar o plano da luz polarizada, os valores de rotação ótica. Sempre que fosse possível eram preparados derivados por transformações químicas clássicas de grupos funcionais, para que estes fossem comparados com as estruturas de substâncias descritas na literatura. As funções ácidas eram determinadas por titulação e, bases nitrogenadas eram, normalmente, transformadas em cloridratos ou em sais de amônio quaternário com iodeto de metila. A comparação da identidade da substância com aquela que estava descrita na literatura era realizada, normalmente, com uma amostra autêntica que era solicitada ao autor do trabalho que havia publicado a sua estrutura. No caso de substâncias sólidas, era sempre feito o ponto de fusão misto, que consistia em misturar o padrão com a substância em análise. Não ocorrendo depressão da temperatura de fusão, tinha-se uma boa indicação da identidade da substância e do seu grau de pureza. Concluído esse trabalho, restava ainda reunir os fragmentos para se ter a proposta de uma estrutura química, como na montagem de um jogo de quebra-cabeça. Se esta fosse conhecida, nova confrontação era feita e, assim, chegava-se finalmente à provável estrutura. Como no início dos trabalhos de determinação estrutural tudo estava por fazer, não restava alternativa ao químico de produtos naturais a não ser produzir derivados da substância natural e de cada um de seus fragmentos obtidos através de sua degradação química para tentar montar outro jogo de quebra-cabeça. Este tipo de trabalho exigia muita dedicação e, sobretudo, imaginação. Não é por outra razão que substâncias isoladas no início do século XIX, como a morfina, por exemplo, só teve a sua estrutura química determinada

mais de cem anos após o seu isolamento, e somente confirmada, em 1952, por síntese total.<sup>2</sup>

O objetivo deste artigo é revelar um pouco do que foi a aventura dos químicos de produtos naturais antes do advento das técnicas espectroscópicas como a ressonância magnética nuclear de hidrogênio e a espectrometria de massas. Escolheu-se como exemplo a determinação estrutural do alcaloide pirrolizidínico conhecido pelo nome de monocrotalina (**1**), isolado pela primeira vez de *Crotalaria spectabilis* Roth<sup>3</sup> e, depois, de várias outras espécies do gênero *Crotalaria*, principalmente de suas sementes.<sup>4</sup>

## 2. Ocorrência dos alcaloides pirrolizidínicos (APs)

As plantas são verdadeiras fábricas de produtos químicos, cuja principal função é sempre produzi-los em próprio benefício. Descobrir porque as plantas os produzem é papel dos químicos de produtos naturais.

As primeiras plantas investigadas foram aquelas que há séculos vinham sendo usadas como remédio, com comprovada eficácia, na medicina popular. Na medida em que homens e mulheres aumentaram seu poder de observação, começaram a atribuir a certas plantas toxicidade para humanos e animais, motivando os químicos de produtos naturais a estudarem essas plantas para descobrirem seus princípios tóxicos.

As plantas, assim como as fábricas de produtos químicos, especializam-se na produção de uma determinada classe de compostos. No caso das plantas e de outros organismos vivos, estes compostos são chamados de metabólitos secundários. Apesar deste termo não ser adequado, porque os químicos de produtos naturais acreditavam erroneamente que estes eram produtos de excreção do metabolismo. Eles hoje sabem que estes metabólitos têm um papel importante para as plantas que os

produzem. Mas, apesar do engano, permaneceu o adjetivo secundário.

Hoje são conhecidos quase 700 alcaloides pirrolizidínicos, encontrados, principalmente, em plantas de 3 grandes famílias botânicas, a saber: Boraginaceae, Asteraceae (Compositae) e Leguminosae (Fabaceae).<sup>5</sup>

Uma das plantas com maior teor do alcaloide monocrotalina é a *Crotalaria retusa*, que chegou ao Brasil trazida do continente africano<sup>6</sup>, disseminando-se por grande parte do território nacional. Por serem muito

usadas para adubação do solo devido ao alto teor de nitrogênio, elas são encontradas nos pastos<sup>7</sup> (Figura 1).

O nome *Crotalaria* deriva de *Crotalus*, gênero ao qual pertencem as cobras cascavéis. Esse nome foi dado ao gênero dessas plantas porque suas vagens secas com as sementes, quando sacudidas ou expostas ao vento, produzem um som que se assemelha ao que é emitido pelo guizo destes répteis.<sup>8</sup>



Figura 1. Foto da vagem, das sementes e das flores de espécies de *Crotalaria*

### 3. Alcaloides pirrolizidínicos (APs)

Os alcaloides pirrolizidínicos (APs) são heterociclos nos quais um átomo de nitrogênio é comum a dois anéis de 5 membros fundidos, formando o sistema 1-azabicyclo[3,3,0]octano. As estruturas dos APs podem ser separadas em duas partes, a

chamada base necina que compreende o núcleo azabicyclo e a outra parte que corresponde a dos ácidos alifáticos que esterificam os grupos hidroxilas ligados ao anel heterociclo. Estes ácidos recebem o nome genérico de ácidos nécicos. Eles podem tanto esterificar uma como duas hidroxilas. No caso da esterificação de duas hidroxilas podem ser formados diésteres acíclicos ou macrociclos, como no caso da monocrotalina.

A monocrotalina foi o primeiro alcaloide a ser isolado do gênero *Crotalaria*. A determinação estrutural da porção necina representada, pela base nitrogenada retronecina, comum a muitos alcaloides

pirrolizidínicos, antecedeu a porção do ácido nécico, chamado ácido monocrotálico, que liga os anéis A e B da retronecina por ligações éster (Figura 2).

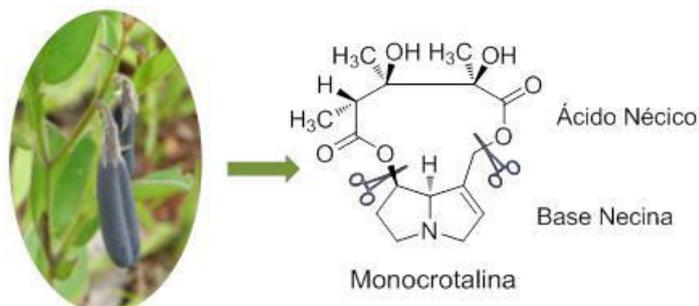
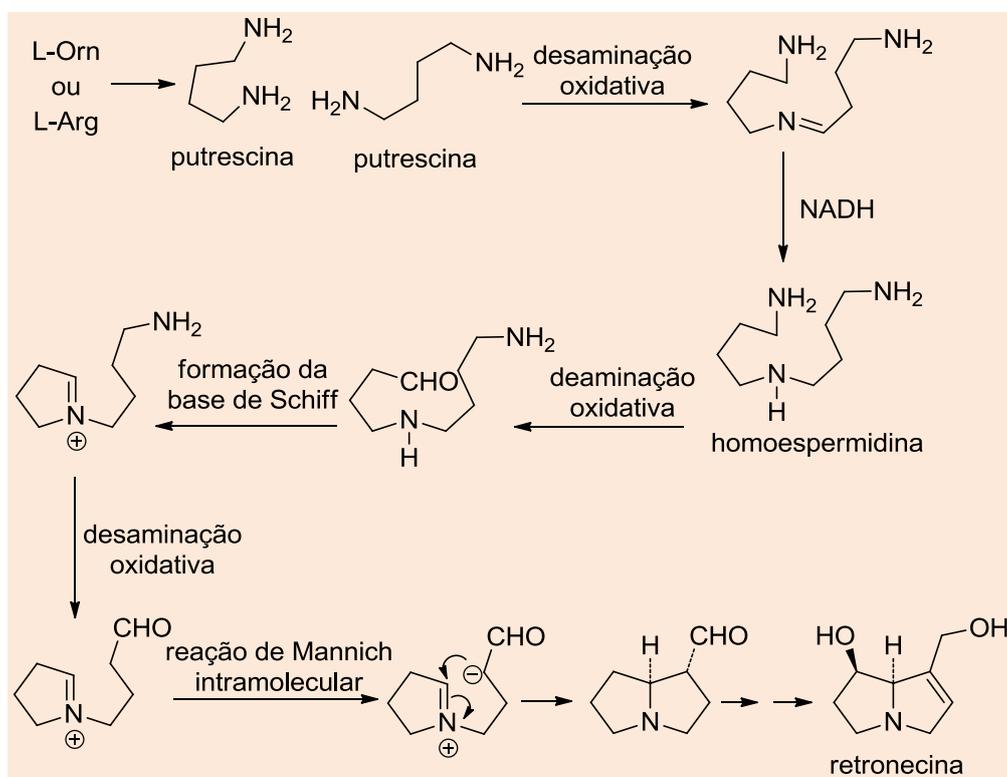


Figura 2: Estrutura química da monocrotalina

As bases necinas encontradas em plantas têm origem no ácido glutâmico, que através de reações enzimáticas origina o ácido aminado L-ornitina. Os intermediários da rota biossintética dos APs incluem a putrescina e a espermidina, e sucessivas reações

intermoleculares levam ao intermediário imínio. Através de uma reação do tipo Mannich ocorre a ciclização intramolecular com formação do arcabouço da base necina (Esquema 1).<sup>9,10</sup>



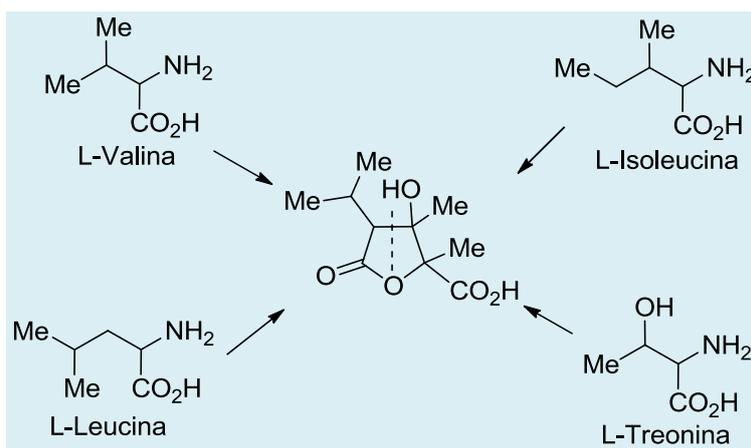
Esquema 1. Rota biossintética do esqueleto pirrolizidínico

#### 4. Importância dos alcaloides pirrolizidínicos (APs)

As plantas ricas em alcaloides pirrolizidínicos começaram a ser estudadas pelos químicos de produtos naturais porque os fazendeiros, em várias partes do mundo, começaram a associá-las com a intoxicação de ruminantes e equinos, que acarretava sérios problemas econômicos. Fazendeiros da Grã-Bretanha atribuíam, desde 1787, a morte de animais à planta *Senecio jacobaea*.<sup>11</sup> Mas, os primeiros casos de intoxicação por plantas ricas em APs foram descritas, no início do século XX, na Nova Zelândia e no Canadá. No Brasil o primeiro registro de intoxicação foi descrito, em 1946, em equinos, e foi

associada à ingestão de espécies de plantas do gênero *Senecio*, mas os animais mais propensos a intoxicação são os bovinos.<sup>12</sup>

A parte do ácido néxico é formada por rotas biossintéticas diferentes, a partir dos aminoácidos L-valina, L-leucina, L-isoleucina e L-treonina. Os ácidos néxicos monocarboxílicos com 5 átomos de carbono são biossintetizados a partir de treonina, e os dicarboxílicos com 10 carbonos pela união de duas unidades de aminoácido. Por exemplo, o ácido tricodésmico, o ácido néxico do AP tricodesmina, isolado de *Crotalaria globifera*, teve sua estrutura comprovada através de marcação isotópica com <sup>14</sup>C. Uma das unidades do ácido tricodésmico vem de L-isoleucina ou L-treonina, e a outra de L-valina ou de L-leucina (Esquema 2).<sup>13</sup>



Esquema 2. Precusores do ácido tricodésmico

#### 5. Trabalhos iniciais com o alcaloide monocrotalina

No primeiro trabalho sobre o isolamento do alcaloide monocrotalina, Neal, Rusoff e Ahmann propuseram a sua fórmula molecular como sendo  $C_{16}H_{26}O_6N$ .<sup>3</sup> Adams e Rogers 4 anos depois corrigiram a fórmula molecular da monocrotalina para  $C_{16}H_{23}O_6N$ , com base na análise elementar de uma amostra pura deste alcaloide, do seu cloridrato e do seu sal de amônio quaternário

resultante da reação de monocrotalina com iodeto de metila.<sup>14</sup> A fórmula molecular da monocrotalina era semelhante à de alcaloides de plantas dos gêneros *Senecio*, *Heliotropium* e *Trichodesma*. Esta suposição foi confirmada porque a hidrólise de monocrotalina com  $Ba(OH)_2$  forneceu um ácido carboxílico e uma base chamada de retroncina, de fórmula molecular  $C_8H_{13}O_2N$ , que já havia sido obtida como produto da hidrólise de vários alcaloides de *Senecio*. Como a análise elementar do ácido indicou a fórmula  $C_7H_{12}O_3$ , os autores concluíram que durante a hidrólise ocorreu à perda de  $CO_2$ .<sup>15</sup>



localizar a hidroxila secundária. Duas posições eram possíveis, no carbono (6) ou C(7). A possibilidade maior é que estivesse ligada a C(7), em função de trabalhos sobre a degradação do retronecanol com Br-CN,<sup>21</sup> e porque a 1-metil-7-cetopirrolizidina, obtida por síntese, mostrou-se idêntica ao produto de oxidação do retronecanol com *t*-butóxido de alumínio.

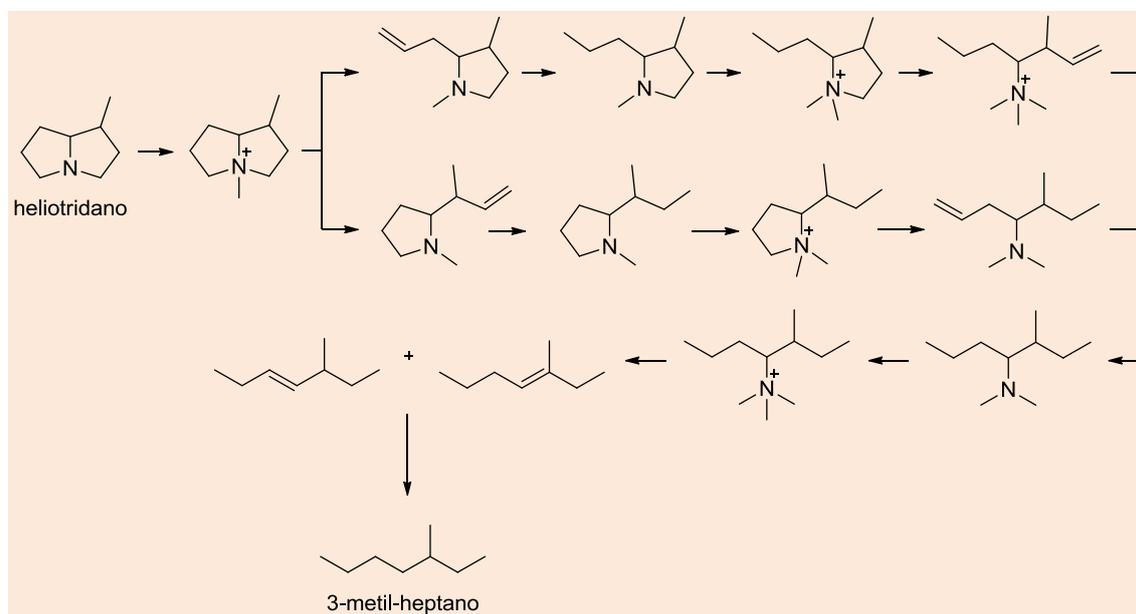
A confirmação definitiva da estrutura da retronecina foi alcançada por Adams e Leonard por síntese total, a partir da 4-metilpiridina, em mais de 10 etapas.<sup>22</sup>

## 6. Determinação da configuração absoluta de C-1 da base necina

Warren e von Kemplerer desidrataram o retronecanol com ácido sulfúrico e, em seguida, hidrogenaram a olefina formada, na presença de PtO<sub>2</sub>, obtendo o heliotridano.<sup>24</sup>

Sucessivas reações de degradação de Hofmann do heliotridano, acompanhadas de redução catalítica, levaram ao 4-dimetilamino-3-metilheptano, que submetido a outra degradação de Hofmann gerou o 5-metil-3-hepteno. Redução catalítica desta olefina usando PtO<sub>2</sub> como catalisador produziu o (+)3-metilheptano parcialmente racemizado, que teve seu valor de rotação ótica [α] de + 4.1° comparado com o valor do mesmo hidrocarboneto obtido por síntese. Com isso, determinou-se a configuração do C-1 como sendo **S** (Esquema 4).<sup>24</sup>

Um ano depois do trabalho de Warren e von Klemperer, Adams e Fles confirmaram, em 1959, a configuração absoluta de C-1 da retronecanona.<sup>23</sup> Estes autores sintetizaram a retronecanona a partir do (-)-ácido-3-metil-5-aminovalérico, correlacionando este aminoácido ao (-)-ácido-3-metilsuccínico de configuração absoluta S conhecida.



Esquema 4. Degradação de Hofmann do heliotridano

A substância-chave no trabalho de Adams e Fles foi o ácido óticamente ativo 2-metil-4-aminobutírico, o qual foi correlacionado pela primeira vez ao (-)-ácido-3-metil-5-

aminovalérico e ao também óticamente ativo ácido 2-metilsuccínico. Estes pesquisadores partiram do racemato do ácido 2-metil-4-ftalimidobutírico. Este ácido foi resolvido na

forma (+) com quinina, depois de repetidas cristalizações e por solubilidade diferencial dos seus sais em benzeno. O Tratamento do (+) ácido com  $\text{SOCl}_2$ , seguido da reação do cloreto de ácido formado com diazometano produziu a correspondente diazocetona, que foi rearranjada em metanol na presença de

óxido de prata (rearranjo de Wolff) ao (-)-3-metil-5-ftalimidovalerato de metila. Este éster foi hidrolisado ao (-)-ácido-3-metil-5-aminovalérico, material de partida de Adams e Leonard para a síntese da retronecanona (Figura 4).<sup>23</sup>

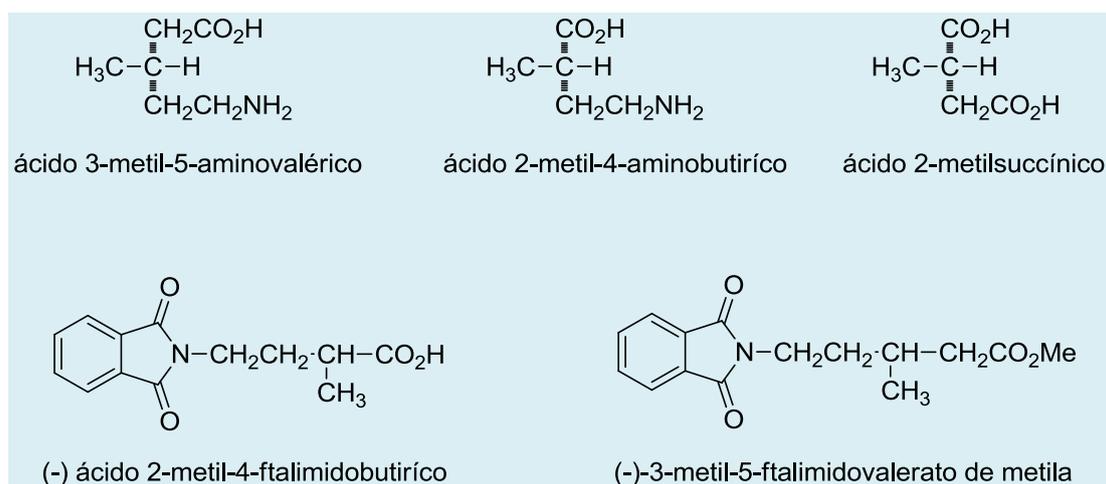


Figura 4. Estrutura química dos compostos óticamente ativos

## 7. Determinação da configuração absoluta de C-8 da base necina

Definida a configuração de C-1, o objetivo dos pesquisadores envolvidos com a determinação estrutural da retronecina, passou a ser a configuração de C-8. Havia indícios de que o hidrogênio ligado a C-8 ( $\text{C}_8\text{-H}$ ) tinha orientação oposta (*trans*) a do grupo metila ligado a C-1 ( $\text{C}_1\text{-CH}_3$ ) no heliotridano. Essas evidências eram baseadas na conversão da platinecina, com  $\text{SOCl}_2$ , a um éter sulfito tricíclico. Hidrólise com solução básica aquosa diluída deste éter tricíclico regenerava a platinecina (Figura 5).

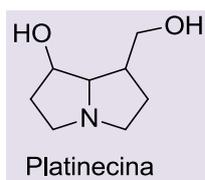
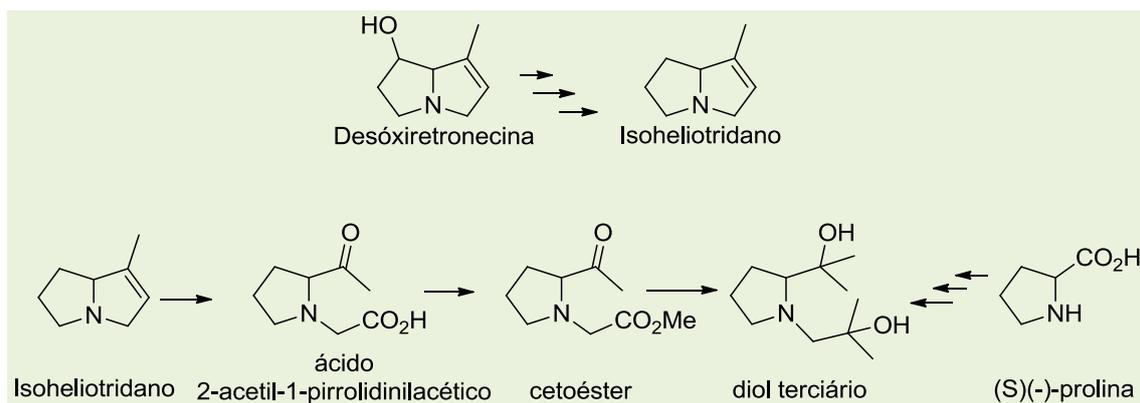


Figura 5. Estrutura química do alcaloide platinecina

A configuração absoluta de C-8 só foi determinada inequivocamente, em 1959, por Adams e Fles. Estes autores com base em trabalhos da literatura prepararam a desoxiretronecina por hidrogenólise da monocrotalina, usando como catalisador Pd suportado em  $(\text{SrCO}_3)$ , envenenado com quinolina. Em seguida substituíram o grupo hidroxila por cloro com  $\text{SOCl}_2$  e removerem o átomo de cloro por redução com  $\text{CrCl}_2$ , obtendo o isoheliotridano. Ozonólise do isoheliotridano levou ao ácido 2-acetil-1-pirrolidinilacético, que foi esterificado com diazometano ao cetoéster. Este foi convertido através da reação de Grignard com iodeto de metilmagnésio ao diol terciário correspondente. O mesmo diol terciário já havia sido obtido a partir (S)(-)-prolina, mostrando de maneira inequívoca que C-8 tem configuração **R**.



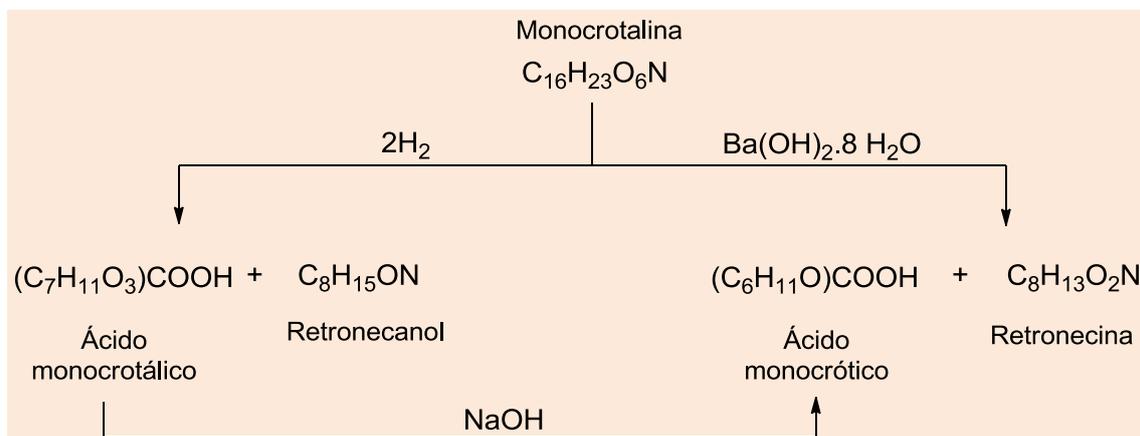
Esquema 5. Sucessivas reações para determinação da configuração absoluta de C-8

## 8. Determinação estrutural do ácido monocrotálico

O ácido monocrotálico teve sua estrutura química determinada de forma bastante engenhosa, assim como grande parte das estruturas dos produtos naturais identificados nos anos cinquenta e sessenta do século XX. Este período antecede o

aparecimento da ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ).

A Hidrólise da monocrotalina com solução aquosa de hidróxido de bário octa-hidratado levou a obtenção do aminoálcool retronecina ( $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ ) e do ácido monocrotálico, com fórmula molecular  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ . Este ácido é óticamente inativo e forma um éster metílico com diazometano (Esquema 6).



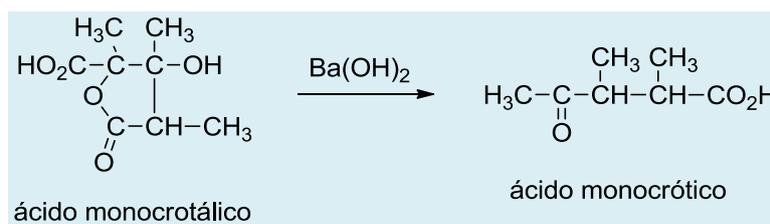
Esquema 6. Hidrólise da monocrotalina

A natureza do terceiro átomo de oxigênio no ácido monocrotálico foi determinada porque este ácido ao reagir com 2,4-dinitrofenil-hidrazina produz uma hidrazona em 85% de rendimento. Esta hidrazona não reduz os reagentes de Tollens e de Fehling. Isso levou Adams e cols. a assumirem a presença de um grupo carbonila. Como o

ácido monocrotálico deu reação positiva com iodofórmio, eles concluíram estar na presença de uma metilcetona. Oxidação com hipobromito forneceu uma mistura do *meso* e do ácido racêmico  $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimetilsuccínico, o que levou os autores a postularem que o ácido monocrotálico era o ácido  $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil levulínico.<sup>15</sup>

O primeiro passo que levou a determinação da estrutura do ácido monocrotálico consistiu na reação de hidrogenólise da monocrotalina, dissolvida em uma mistura de ácido acético e etanol, na presença de catalisador de óxido de platina, que consumiu 2 mols de hidrogênio em cerca de 5 horas. O ácido obtido dessa reação depois de purificado mostrou a fórmula molecular  $C_8H_{12}O_5$ .<sup>18</sup> O outro produto da

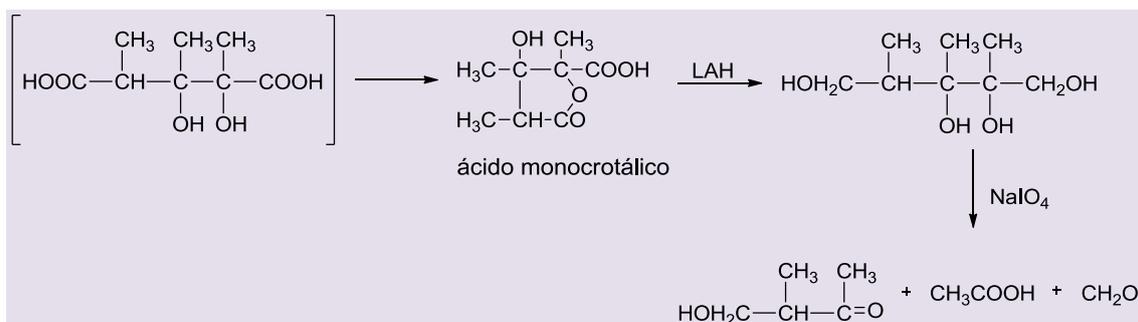
reação foi o retronecanol. O ácido  $C_8H_{12}O_5$  quando foi tratado com uma solução aquosa de NaOH a 10 %, em aquecimento sob refluxo, produziu um óleo que foi destilado à pressão de 20 mm de Hg resultando no ácido monocrotólico, o mesmo que fora obtido quando a monocrotalina foi hidrolisada com solução aquosa de hidróxido de bário (Esquema 7).



**Esquema 7.** Hidrólise do ácido monocrotálico com hidróxido de bário

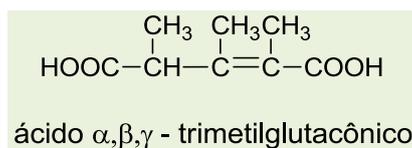
A estrutura do ácido monocrotálico foi determinada através da redução da monocrotalina com hidreto de alumínio e lítio. O tetrol obtido foi clivado com periodato de sódio. A metilcetona obtida foi submetida à reação de bromofórmio levando a formação do ácido carboxílico (Esquema 8)

que foi, em seguida, transformado no respectivo éster metílico. Este ao reagir com hidrazina produziu a hidrazida correspondente. Tanto o ácido quanto a hidrazida já haviam sido descritas na literatura com as respectivas rotações óticas.<sup>24</sup>



**Esquema 8.** Degradação química do ácido monocrotálico

A síntese do ácido monocrotálico foi alcançada mediante a oxidação do ácido  $\alpha,\beta,\gamma$ -trimetilglutacônico com ácido pertungstíco, seguida de resolução com brucina de um dos isômeros obtidos (Figura 6).<sup>25</sup>



**Figura 6.** Estrutura química do ácido  $\alpha,\beta,\gamma$ -trimetilglutacônico.

A aventura envolvendo a estrutura da monocrotalina só terminou, em 1987, quando foi concluída a síntese total deste alcaloide pirrolizidínico.<sup>26</sup> Outras sínteses totais deste alcaloide são hoje encontradas na literatura.<sup>27,28</sup>

## 9. Conclusão

No início dos anos sessenta com a introdução da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e um pouco mais tarde da espectrometria de massas, a elucidação estrutural de produtos naturais (PN) passou a ser realizado sob uma nova ótica.

Do mesmo modo que não podemos esquecer os compositores clássicos como Mozart, Beethoven e, muitos outros, não devemos apagar da memória os pioneiros da química de produtos naturais. Com a sua arte, foram eles os grandes artistas da Química.

### Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Pasto, D. J.; Johnson, C. R.; *Organic Structure Determination*, Prentice-Hall, INC., Englewood Cliffs: New Jersey, 1969.
- <sup>2</sup> Gates, M.; Tschudi, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109. [[CrossRef](#)]
- <sup>3 3</sup> Neal, W. M.; Rusoff, L. L.; Ahmann, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2560. [[CrossRef](#)]
- <sup>4</sup> Fletcher, M. T.; McKenzie, R. A.; Blaney, B. J. Reichmann, K. G. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>5</sup> Trigo, J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 551. [[CrossRef](#)]
- <sup>6</sup> Jacobi, C. M.; Ramalho, M.; Silva, M. *Biotropica* **2005**, *37*, 357. [[CrossRef](#)]
- <sup>7</sup> Perin, A.; Santos, R. H. S.; Urquiaga, S.; Guerra, J. G. M.; Cecon, P. R. *Pesq. Agropec. Bras.* **2004**, *39*, 35. [[Link](#)]
- <sup>8</sup> Da Silveira, P. M.; Rava, C. A. *Embrapa Comum. Téc.* **74**, Santo Antônio de Goiás, **2004**, 2p.
- <sup>9</sup> Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2a. ed., John Wiley & Sons: Chichester, 2002.
- <sup>10</sup> Reimann, A.; Nurhayati, N.; Backenkohler, A.; Ober, D. *Plant Cell* **2004**, *16*, 2772. [[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Bull, L. B.; Culvenor, C. C.; Dick, A. J. *The Pyrrolizidine Alkaloids. Their Chemistry, Pathogenicity and Other Biological Properties*. Amsterdam: North-Holland, 1968.
- <sup>12</sup> Carvalho, G. S. T.; Maugé, G. C. *Revta Fac. Med. Vet.* **1946**, *3*, 131 *apud* Gava, A.; Barros, C. S. L. *Pesq. Vet. Bras.* **1997**, *17*, 36. [[Link](#)]
- <sup>13</sup> Devlin, J. A.; Robins, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1329. [[Link](#)]
- <sup>14</sup> Adams, R.; Rogers, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2815. [[CrossRef](#)]
- <sup>15</sup> Adams, R.; Rogers, E. F.; Sprules, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2819. [[CrossRef](#)]
- <sup>16</sup> Adams, R.; Rogers, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 537. [[CrossRef](#)]
- <sup>17</sup> Men'shikov, G. P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 974 *apud* Warren, F. L. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1955**, *12*, 198. [[Link](#)]
- <sup>18</sup> Adams, R.; Shafer, P. R.; Braun, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5612. [[CrossRef](#)]
- <sup>19</sup> Adams, R.; Hamlin-Jr, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2597. [[CrossRef](#)]
- <sup>20</sup> Adams, R.; Mahan, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2009. [[CrossRef](#)]
- <sup>21</sup> Adams, R.; Carmack, M.; Mahan, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2593. [[CrossRef](#)]
- <sup>22</sup> Adams, R.; Leonard, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 257. [[CrossRef](#)]
- <sup>23</sup> Adams, R.; Fles, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5803. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> Adams, R.; Govindachari, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 158. [[CrossRef](#)]
- <sup>25</sup> Adams, R.; VanDuuren, B. L.; Braun, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5608. [[CrossRef](#)]
- <sup>26</sup> Vedejs, E.; Ahmad, S.; Larsen, S. D.; Westwood, S. J. *Org. Chem.* **1987**, *52*, 3937. [[CrossRef](#)]
- <sup>27</sup> Niwa, H.; Okamoto, O.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5139. [[CrossRef](#)]
- <sup>28</sup> Niwa, H.; Ogawa, T.; Okamoto, O.; Yamada, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10531. [[CrossRef](#)]