

Síntese Formal da (+/-)-Haliclorina.

Leonardo José Steil (PQ), Andréa Leal de Souza (PG) e Ronaldo Aloise Pilli (PQ)*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, UNICAMP, CP 6154, CEP 13038-970, e-mail: pilli@iqm.unicamp.br.

Palavras Chave: Haliclorina, Azaespirobiciclooctano, Ácido pináico, Ácido tauropináico.

Introdução

Os alcalóides marinhos haliclorina (1), ácido pináico (2) e ácido tauropináico (3) foram isolados, recentemente, por Uemura e colaboradores^{1,2} (Figura 1). Estes compostos são caracterizados por apresentarem sistemas 1-aza-[4.5.0]-espirobiciclooctano funcionalizados. Os compostos 1, 2 e 3 têm sua importância biológica ligada a processos inflamatórios com utilidade potencial no tratamento de arteriosclerose, angina e doenças da artéria coronária.

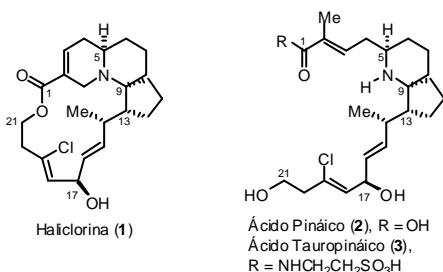
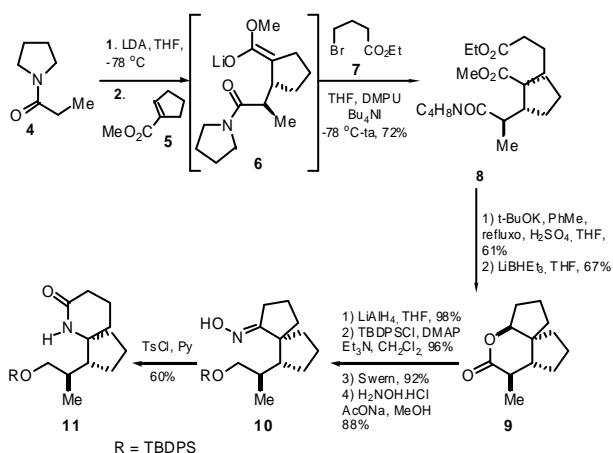


Figura 1: Alcalóides marinhos

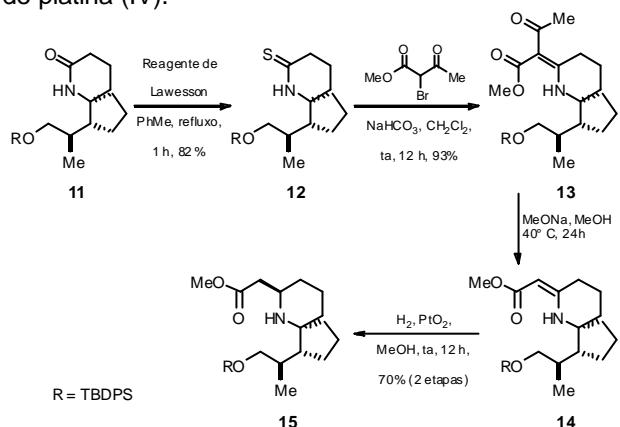
Resultados e Discussão

A síntese da unidade espiroquinolizidínea teve como etapas chave a adição Michael de um enolato derivado da amida 4 ao éster 5 e subsequente alquilação *in situ* do enolato intermediário, uma condensação de Dieckmann de 8 e finalmente um rearranjo de Beckmann em 10 (Esquema 1).³



Esquema 1

A lactama 11 foi convertida na respectiva tiolactama 12, em bom rendimento, utilizando o reagente de Lawesson (Esquema 2). A etapa seguinte consistiu na reação de Eschenmoser, a qual foi realizada com 2-bromoacetoacetato de metila, na presença de NaHCO₃, levando diretamente à formação de 13. A deacetilação foi promovida por MeONa em MeOH, sob um aquecimento brando. Por fim, o quarto centro estereogênico foi construído através de uma hidrogenação catalítica de 14, na presença de óxido de platina (IV).



Esquema 2

Comparação dos dados espectroscópicos para 15 são idênticos aos dados relatados na literatura.⁴

Conclusões

A metodologia descrita permitiu a preparação de um intermediário sintético avançado (15) em 12 etapas e em bom rendimento (7%). Este intermediário apresenta 4 dos 5 centros estereogênicos presentes na haliclorina (1) e é descrito na síntese total de 1, por Trauner, Churchill e Danishefsky, caracterizando uma síntese formal.

Agradecimentos

À FAPESP (LJS) e CNPQ (RAP) pelas bolsas e auxílios concedidos.

¹ Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y. e Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867.

² Chou, T.; Kuramoto, M.; Otani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3871.

³ de Sousa, A.L.; Pilli, R.A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1617.

