

## Síntese Formal da (+/-)-Halictorina.

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: Halictorina, Azaespirobiciclododecano, Ácido pináico, Ácido tauropináico.

### Introdução

Os alcalóides marinhos halictorina (**1**), ácido pináico (**2**) e ácido tauropináico (**3**) foram isolados, recentemente, por Uemura e colaboradores<sup>1,2</sup> (Figura 1). Estes compostos são caracterizados por apresentarem sistemas 1-aza-[4.5.0]-espirobiciclododecano 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.

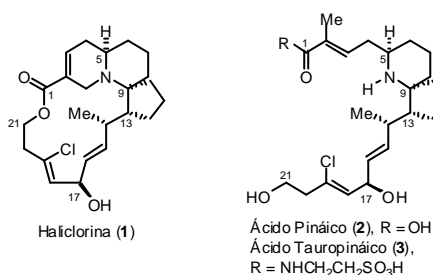
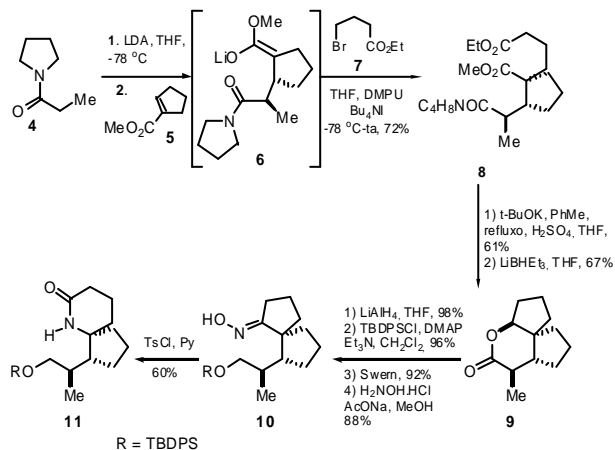


Figura 1: Alcalóides marinhos

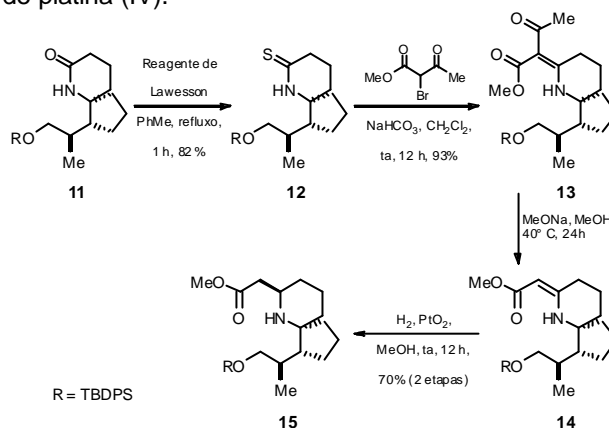
### Resultados e Discussão

A síntese da unidade espiroquinolizidínica 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).<sup>3</sup>



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 NaHCO<sub>3</sub>, 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.<sup>4</sup>

### 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 halictorina (**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.

<sup>1</sup> Kuramoto, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y. e Uemura,

*D. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3867.

<sup>2</sup> Chou, T.; Kuramoto, M.; Otani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura,

*D. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3871.

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

<sup>4</sup> Trauner, D.; Churchill, D.G.; Danishefsky, S.J.; *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2344.