

Síntese de um macrociclo oxigenado do tipo 3-alkilpiridínico análogo ao alcalóide marinho viscosamina utilizando a reação de Zincke.

Gustavo H. R. Viana¹ (PQ), José Augusto F. P. Villar¹ (PQ); Rosemeire B. Alves² (PQ); Rossimiriam P. de Freitas^{2*} (PQ).

¹ Universidade Federal de São João del Rei, Av. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Divinópolis/ MG, 35501-296, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte/ MG, 31270-901, Brasil.

e-mail: rossipdf@yahoo.com.br

Palavras Chave: Reação de Zincke, viscosamina, alcalóides marinhos, macrociclos

Introdução

A toxicidade de extratos de esponjas tem sido bem documentada em diversos programas de triagem de bioatividade e muitas das substâncias isoladas apresentam potentes atividades biológicas e farmacológicas. Os alcalóides marinhos isolados de esponjas da ordem Haplosclerida, em especial, possuem marcantes atividades citotóxicas¹. A teonalidina C e a viscosamina, isolados em 1989 e em 2003, respectivamente, são exemplos desses compostos. (Figura 1).

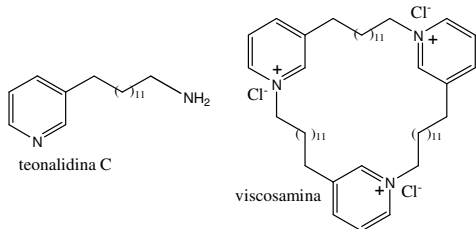


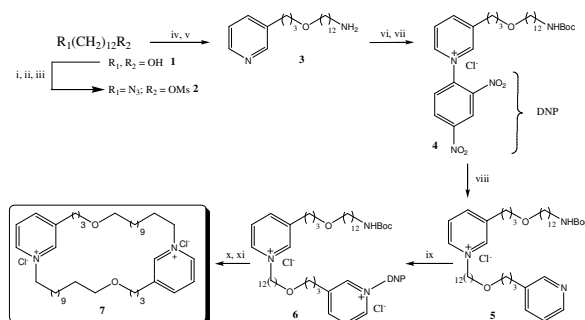
Figura 1. Alcalóides marinhos 3-alkilpiridínicos

Neste trabalho descrevemos a síntese de um macrociclo oxigenado dimérico do tipo 3-alkilpiridínico **7** (Esquema 1) baseado na estrutura da viscosamina explorando-se a reação de Zincke como etapa chave para a reação de macrociclicização².

Resultados e Discussão

O composto **2** foi obtido em uma sequência de três etapas: monobromação do 1,12-dodecanodiol, sua conversão na azida orgânica correspondente pelo tratamento com NaN₃ e mesilação do azidoálcool. O composto **3** foi preparado a partir da reação entre **2** e 3-piridinapropanol utilizando-se catálise de transferência de fase, seguido da redução do grupo azido à amina **3**. A conversão de **3** no correspondente sal de Zincke *N*-protegido **4** foi realizada em duas etapas. O composto **4** foi convertido no dímero de cadeia aberta **5** por meio da reação de Zincke com a amina primária **3**. Finalmente, em um único balão, removeu-se o grupo protetor do nitrogênio de **6** borbulhando-se HCl no meio reagente e promoveu-se a macrociclicização por adição lenta de

triethylamina em elevada diluição, o que resultou em uma nova reação de Zincke intramolecular.



Reagentes e Rendimentos: i) HBr (1.1 eq), tolueno, Δ , 69%; ii) NaN₃ (1.1 eq), DMSO, t.a., 98%; iii) MsCl/Et₃N, DCM, 100%; iv) 3-piridinapropanol, NaOH, Bu₄N⁺Br⁻, H₂O/Et₂O, 63%; v) LiAlH₄, THF, 72%; vi) Boc₂O, DCM, 75%; vii) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH, Δ (não isolado); viii) **3**, 1-BuOH, Δ , 36%; ix) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH, Δ , 72h (não isolado); x) HCl, 0°C $\rightarrow$ t.a., (não isolado); xi) 1-BuOH, Et₃N, Δ , 2%.

Esquema 1. Síntese do macrociclo dimérico **7**

Obteve-se o macrociclo **7** com 2% de rendimento em três etapas a partir do composto **5**. A caracterização do macrociclo **7**, bem como a de todos os demais compostos foi realizada por experimentos de RMN tais como ¹H, ¹³C, DEPT 135 e mapa de contornos HMQC. Durante a síntese do composto **7** obteve-se o intermediário **3** que pode ser considerado um análogo oxigenado da teonalidina C.

Conclusões

Utilizando-se a reação de Zincke foi possível realizar uma reação de macrociclicização, embora o seu rendimento ainda necessite ser otimizado. Bioensaios (em especial com o composto **3**) ainda encontram-se em andamento.

Agradecimentos

CNPq e FAPEMIG

¹ Volk, C. A.; Kock, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3567.

² Kaiser, A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8026.