

Estudos Visando a Síntese da Estavamicina

Luiz Carlos Dias* (PQ), Gliseida Zelayarán Melgar (PG)

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C. P. 6154

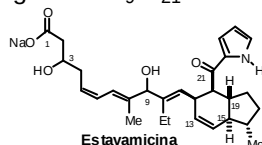
13084-971, Campinas, SP, Brasil

Idias@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: *Diels-Alder*, *Lactonização*, *Quebra de Simetria*.

Introdução

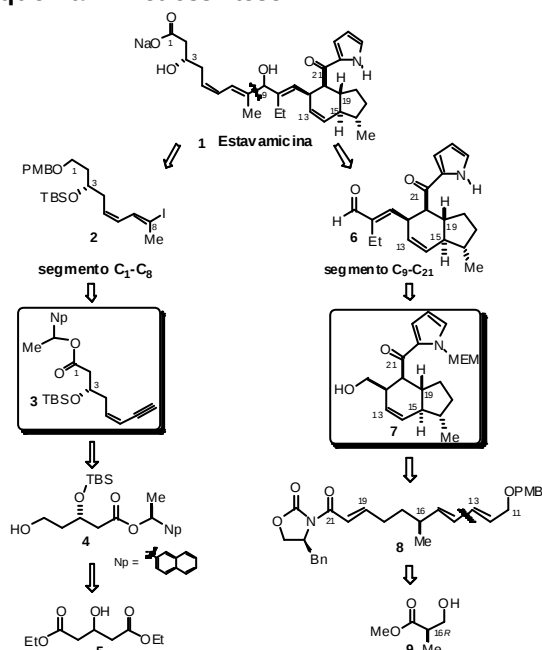
O vírus Espstein-Barr (EBV) é causador do herpes em seres humanos, infectando linfócitos e células epiteliais. Pesquisas voltadas para o tratamento do herpes envolvem a busca de inibidores contra o fator de transcrição, processo chave conhecido como BZLF1, envolvido no ciclo de vida do vírus. Em 1995, a estavamicina foi isolada da cultura líquida de *Streptomyces* sp (figura 1)¹. Recentemente, publicamos² um estudo visando a obtenção do fragmento C₆-C₂₁ da estavamicina.



Resultados e Discussão

A síntese da estavamicina é baseada na análise retrossintética, mostrada no esquema 1.

Esquema 1. Retrossíntese.

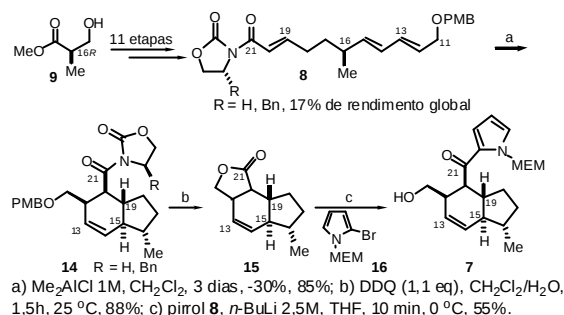


O dienodienófilo **8** foi obtido em 17 % de rendimento a partir do álcool **9**, após 11 etapas. A reação de Diels-Alder intramolecular do dienodienófilo **8** na presença de Me_2AlCl (1M em CH_2Cl_2 , 1 eq), seguido pelo tratamento com DDQ, forneceu a lactona **15** em 75% de rendimento para as duas etapas. A

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

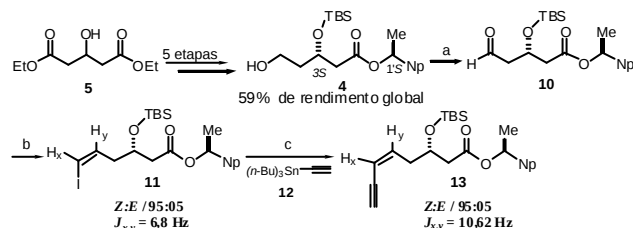
abertura da lactona **15** com o organolítio do pirrol **16**, forneceu o álcool **7** em 55% de rendimento (esquema 2).

Esquema 2. Síntese do fragmento C₉-C₂₁.



O álcool **4** foi obtido em 59% de rendimento, a partir do 3-hidroxi-glutarato de dietila **5**, após cinco etapas. A oxidação do álcool **4**, utilizando as condições de Swern seguido do procedimento modificado de Stock-Wittig ($[\text{Ph}_3\text{PCH}_2]\text{I}^+$, KHMDS), forneceu o iodeto vinílico Z **11** em 28% de rendimento nas duas etapas, numa razão *Z:E* >95:05 determinada por RMN¹H. A reação de Stille entre o iodeto vinílico **11** e a estanana **12**, forneceu o alcino **13** em 55% de rendimento (esquema 3)

Esquema 3. Síntese do fragmento C₁-C₈.



a) Cloreto de oxalila, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -70 °C, 0,5h, 70%. b) [Ph₃PCH₂]⁺, KHMDS, THF, -78 °C, 40%; c) estanana **12**, Pd₃(dba)₂, CuCl, AsPh₃, THF, 3h, 55%.

Conclusões

O álcool **7** foi obtido em 7% de rendimento, após 14 etapas e o alcino **13** foi obtido em 9% de rendimento total, após 8 etapas.

Agradecimentos

Fapesp e CNPQ.

¹ Miao, S.; Anstee, M. R.; Baichwal, V.; Park, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5699.

² a) Dias, L. C.; Jardim, L. S. A.; Ferreira, A. A.; Soares, H. U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 463. b) Dias, L. C.; Melgar, G. Z.; Jardim, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4427.