

## Síntese do Fragmento C11-C17 da Dictioistatina

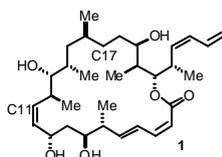
Dimas José da Paz Lima\* (PG), Caroline da Costa Silva Gonçalves (PG) e Luiz Carlos Dias (PQ)

Instituto de Química – UNICAMP – Caixa Postal 6154 – Campinas – SP – CEP13083-970 - \*[dlima@iqm.unicamp.br](mailto:dlima@iqm.unicamp.br)  
- (<http://www.lqos.iqm.unicamp.br/>)

Palavras Chave: Dictioistatina, reação Aldólica, síntese total.

### Introdução

Dictioistatina (**1**) é uma macrolactona de origem marinha que foi primeiramente isolada por Pettit e col. em 1994 da esponja marinha do gênero *Spongia sp.*<sup>1</sup> e posteriormente, por Wright e col. a partir da esponja da família *Corallistidea*.<sup>2</sup> A dictioistatina exibe uma potente atividade antitumoral, inibindo a proliferação de células cancerígenas em concentração nanomolar.<sup>3</sup> Nosso objetivo é promover uma síntese curta e eficiente para a dictioistatina (**1**), que possa fornecer maiores quantidades deste produto natural,



visando também a obtenção de análogos.

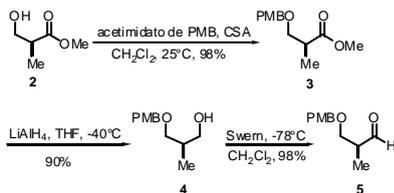
Figura 1

Descrevemos aqui nossos primeiros resultados na preparação do fragmento C11-C17 da dictioistatina (**1**) envolvendo reação aldólica e hidrogenação catalítica de uma lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada como etapas chave.

### Resultados e Discussão

O aldeído **5** foi preparado em três etapas a partir do éster de Roche **2** (Esquema 1). O tratamento de **2** com acetimidato de PMB e CSA<sub>(cat)</sub> levou ao éster **3** com 98% de rendimento. O éster **3** foi convertido ao álcool **4** que por sua vez sofreu oxidação nas condições de Swern conduzindo ao aldeído **5** em altos rendimentos.

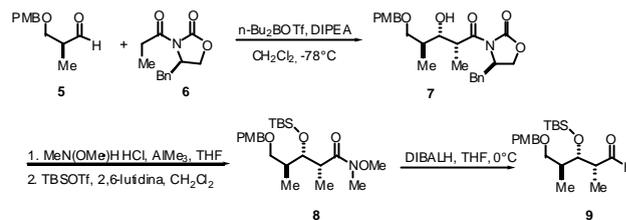
Esquema 1



Reação aldólica assimétrica do enolato de boro derivado da oxazolidinona **6** com **5** levou ao aduto aldol **7** em 75% de rendimento e >95:5 ds. Reação de transaminação de **7** com *N,O*-dimetilhidroxilamina seguido de proteção com TBSOTf levou a amida **8** em 90% de rendimento (duas etapas). A amida **8** foi em

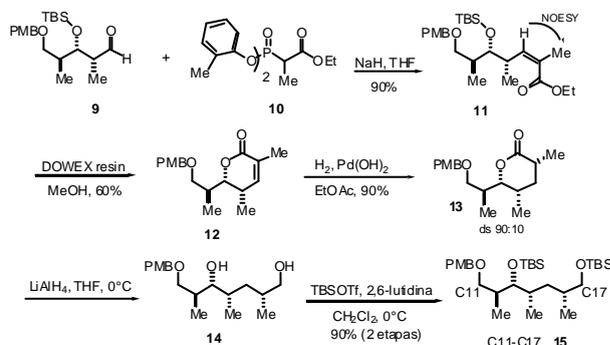
seguida reduzida ao aldeído **9** após tratamento com DIBAL-H a 0°C em 90% de rendimento (Esquema 2).

Esquema 2



Reação de **9** com o cetofosfonato **10** levou ao éster (*Z*)-**11** em 90% de rendimento (Esquema 3).<sup>4</sup> O tratamento de **11** com resina Dowex em MeOH levou a lactona **12** em 60% de rendimento. A lactona **12** foi submetida as condições de hidrogenação cat. levando a lactona **13** em 98% de rendimento e diastereosseletividade 90:10. A abertura de **13** com LiAlH<sub>4</sub> em THF conduziu ao álcool **14** que foi protegido com TBSOTf levando ao fragmento C11-C17 **15** da dictioistatina (**1**) com 90% de rendimento (duas etapas).

Esquema 3



### Conclusões

O fragmento C11-C17 da dictioistatina (**1**) foi obtido em 12 etapas em 25% de rendimento global.

### Agradecimentos

FAPESP e CNPq pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**.

<sup>2</sup> Wright, A. E.; Cummins, J. L.; Pomponi, S. A.; Longley, R. E.; Isbrucher, R. *PCT Int. Appl.* **2001** WO 0162239.

<sup>3</sup> Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Wright, A. E. *Chem. Commun.* **2004**, 632.

<sup>4</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.