

Resultados preliminares da síntese total da Nocardimicina-A. Síntese dos fragmentos A e C.

Paula C. Huber¹(IC), Wanda P. Almeida^{*2,3} (PQ), Demetrius Veronese² (PQ) e Fernando Coelho²(PQ). wanda@fcm.unicamp.br

¹Curso de Farmácia, IQ/UNICAMP; ²Depto. Química Orgânica, IQ/UNICAMP; ³Curso de Farmácia, FCM/UNICAMP.

Palavras Chave: nocardimicina, sideróforo, Baylis-Hillman, oxazola

Introdução

Ikeda *et.al.*¹ isolaram de microorganismos do gênero *Nocardia* sp. obtidos de solo, uma série de sideróforos denominados nocardimicinas. A configuração relativa dos centros estereogênicos do fragmento C, presente nestas substâncias, não foi determinada. Com o objetivo de determinar as configurações relativa e absoluta dos centros assinalados (fig.1), propusemos a síntese da nocardimicina-A, iniciando pelos fragmentos A (oxazola) e C (derivado do decanal), que, ao contrário de B e D, não têm sua síntese descrita.

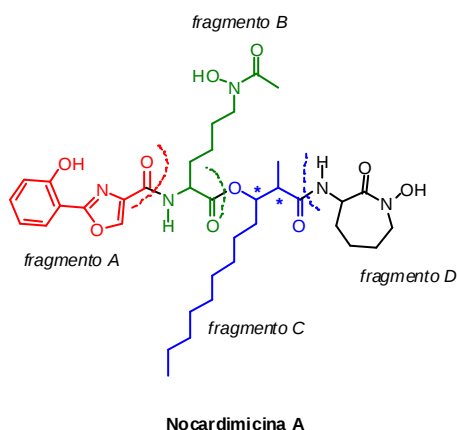


Figura 1. Estrutura da nocardimicina mostrando as desconexões, e fragmentos constituintes.

Resultados e Discussão

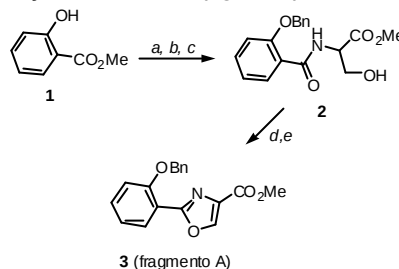
O salicilato **1** foi benzilado, e após a hidrólise do éster, foi feita a reação de condensação com o éster metílico da D,L-serina utilizando uma carbodiimida solúvel em água (WSC, diisopropilcarbodiimida), na presença de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOBT) para fornecer **2**. Ciclização e desidrogenação levaram à oxazola **3**, em 48 % de rendimento global.

O aduto de Baylis-Hillman **4** (fig. 2) derivado do decanal e acrilato de metila, foi hidrogenado para fornecer uma mistura diastereoisomérica (4:1, *anti/syn*), de difícil separação por cromatografia.

Assim, preparamos o éter siliado **5**, e o submetemos à hidrogenação, levando à conhecida inversão de seletividade para *syn/anti* (9:1).²

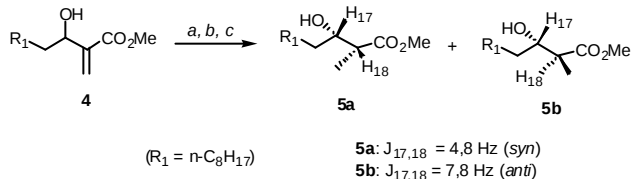
30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

A mistura foi separada e, após a remoção do grupo de proteção, foi possível determinar suas configurações relativas. (figura 3)



a: BnBr, CH₃CN, K₂CO₃/KI, 95%; b: NaOH 1M, THF-H₂O, 100%; c: DL-serina metiléster, HOBT, NMM, WSC, 86%; d: (TiO)₂O, Ph₂SO, K₃PO₄, CH₂Cl₂; e: MnO₂, tolueno-dioxana, 58%.

Figura 2. Preparação da oxazola **3** (fragmento A)



a: TBSTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 92%; b: H₂, Pd/C, 90%; c: HF, 81%

Figura 3. Preparação do fragmento C

A comparação das constantes de acoplamento do produto majoritário com as do produto natural (J_{17,18} = 8,2 Hz), sugere a configuração relativa *anti*.

Conclusões

Concluímos a síntese do fragmento A da nocardimicina e a síntese racêmica do fragmento C. A análise dos dados de RMN dos isômeros comparada à do produto natural sugere a configuração relativa *anti*, neste fragmento. A preparação do fragmento C na forma enantiomericamente pura está em andamento no laboratório (LSPNF/IQ/UNICAMP).

Agradecimentos

CNPq, FAPESP (Proc.06/06347-9)

¹Ikeda, Y.; Nonaka, H.; Furumai, T.; Onaka, H.; Igarashi, Y. *J. Nat.Prod.*, **2005**, 68, 1061.

²Coelho, F. *et.al.*, *Tetrahedron* **2001**, 57, 6901; *Arkivoc*, **2003**,

