

## Estudos Visando a síntese do policetídeo bicíclico Salinicetal A.

Carla Cristina Perez (PG), João Soragni Neto (IC) e Luiz Carlos Dias\* (PQ)

\*ldias@iqm.unicamp.br

Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, Caixa Postal 6154, 13084-971, Campinas, SP.

Palavras Chave: salinicetal A, policetídeo bicíclico, salinispora arenicola.

### Introdução

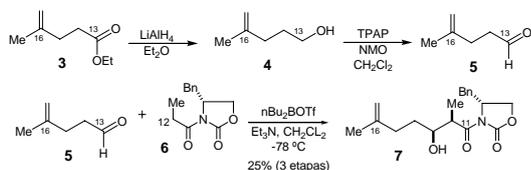
Os salinicetais A e B (**1** e **2**, Figura 1) foram isolados em 2007 do actinomiceto marinho *Salinispora arenicola* e recentemente foram sintetizados por Paterson e colaboradores. Esses policetídeos bicíclicos mostraram interessante inibição da biossíntese da ornitina decarboxilase (ÓDC).<sup>1</sup> O objetivo desse trabalho é investigar uma rota sintética para a obtenção do salinicetal A que forneça maiores quantidades de material para estudos biológicos posteriores.



Figura 1

### Resultados e Discussão

Nossa estratégia para a síntese do salinicetal A inicia com a geração do aldeído **5** a partir da redução do éster **3** com  $\text{LiAlH}_4$  conduzindo ao álcool **4** e posterior oxidação de Ley. O manuseio desse aldeído gerou alguma dificuldade devido à sua volatilidade. Posterior reação do enolato de boro gerado a partir da oxazolidinona (*R*) **6** com o aldeído **5** conduziu ao aduto aldol **7** em 25% de rendimento para 3 etapas e com uma diastereosseletividade > 95:05 (Esquema 1).



Esquema 1

Essa reação aldólica passa por um estado de transição cíclico quelado de 6 membros (ET1, figura 2) onde o dipolo da carbonila da oxazolidinona se posiciona em sentido oposto ao dipolo do oxigênio do enolato. Desta forma o aldeído se aproxima do enolato de boro pela face oposta ao grupo benzil, conduzindo ao aduto aldol com estereoquímica relativa 1,2-*syn*.

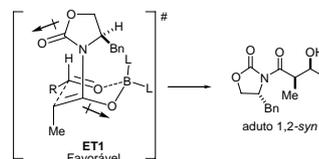
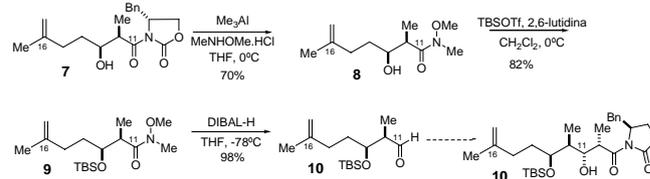


Figura 2

A configuração relativa (*syn:anti*) de adutos de aldol pode ser estabelecida através da análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . Constantes de acoplamento pequenas entre hidrogênios nas posições  $\alpha$  e  $\beta$  (2,5 – 5Hz) são observados para adutos *syn*, enquanto valores maiores de constantes de acoplamento (7 – 10Hz) comumente são observados em adutos *anti*.<sup>2</sup> Para o aduto de aldol **6** foi observado uma constante de acoplamento de 2,5Hz entre os hidrogênios nas posições 9 e 10 confirmando a formação do aduto de aldol com estereoquímica 1,2-*syn*. A transaminação do aduto aldol nas condições de Weinreb, seguida de proteção da hidroxila conduziu a amida de weinreb **8** (Esquema 2).

Após proteção e posterior redução com DIBAL-H da amida **9**, obteve-se o aldeído **10**, correspondente ao fragmento C11-C17 do salinicetal A em bons rendimentos.



Esquema 2

O aldeído **10** está sendo submetido à outra reação aldólica com esterocontrole na formação dos novos centros, sendo que as condições ainda estão sendo aperfeiçoadas no laboratório.

### Conclusões

Nesse trabalho foram apresentadas as etapas iniciais na estratégia para a síntese do policetídeo salinicetal A. Foi sintetizado o fragmento C11-C17 em 6 etapas com um rendimento de 14%.

### Agradecimentos

À Fapesp, CNPQ e Capes pelo auxílio financeiro.

<sup>1</sup> (a) Willians, P.G.; Asolkar, R.N.; Kondratyuk, T.; Pezzuto, J.M.; Jensen, P.R.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 83. (b) Paterson, I.; Razzak, M.; Anderson, E. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3295.

<sup>2</sup> Heathcock, C. H. em *Asymmetric Synthesis*; Morrison, R. T., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, **1984**, Vol. 3, pp 111-212.