

## Síntese do Fragmento C1-C9 da (-)-Dictioestatina

Daniilo Pereira de Sant'Ana\* (PG), Caroline da Costa Silva Gonçalves (PG), Dimas José da Paz Lima (PG), e Luiz Carlos Dias (PQ)

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

Palavras Chave: Síntese Total, Síntese de Produtos Naturais, Síntese Assimétrica, Dictioestatina

### Introdução

A (-)-dictioestatina (**1**) (Figura 1) é uma macrolactona de origem marinha, isolada em pequenas quantidades da esponja *Spongia* sp. por Pettit e colaboradores. Posteriormente, Wright e colaboradores isolaram a (-)-Dictioestatina (**1**) em quantidade significativamente maior da esponja da família *Corallistidea*.<sup>1</sup> A (-)-dictioestatina apresenta uma potente atividade antitumoral, inibindo a proliferação de células cancerígenas em concentração nanomolar.<sup>2</sup>

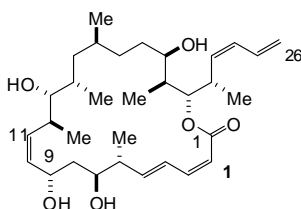
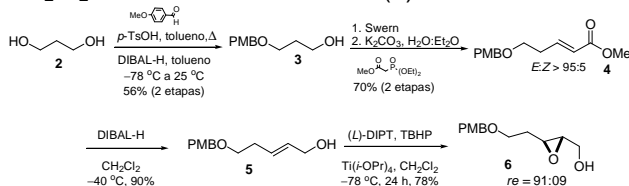


Figura 1: (-)-Dictioestatina

Nosso objetivo é promover uma síntese curta e eficiente para a (-)-dictioestatina (**1**), que possa fornecer maiores quantidades deste produto natural. O fragmento C11-C26 foi sintetizado no nosso grupo de pesquisas.<sup>3</sup> Neste resumo descrevemos a síntese do fragmento C1-C10.

### Resultados e Discussão

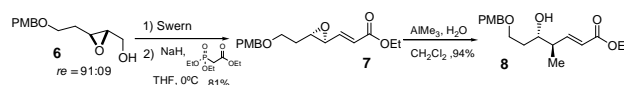
A síntese foi iniciada pela reação de (**2**) com *p*-anisaldeído e *p*-TsOH catalítico, levando à formação do PMB-cetal de (**2**), o qual após tratamento com DIBAL-H conduziu ao álcool (**3**). Oxidação do álcool (**3**) nas condições de Swern, seguido da reação de Horner-Wadsworth-Emmons com o trimetil fosfonoacetato de metila, conduziu ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**4**). Redução de (**4**) com DIBAL-H em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  forneceu o álcool alílico (**5**).



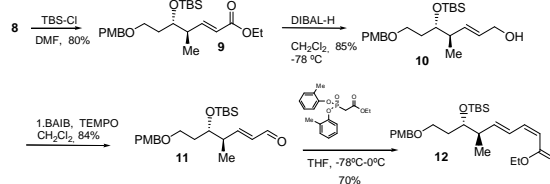
A próxima etapa envolveu a reação de epoxidação enantiosseletiva de (**5**) nas condições de Sharpless. A configuração do epóxido (**6**) foi confirmada por comparação com dados descritos na literatura ( $[\alpha]_D = -25$ , *c* 1,15;  $\text{CHCl}_3$ ), (lit.  $[\alpha]_D = -25$ , *c* 1,09;  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>4</sup>

34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Convertemos o epóxido (**6**) no éster insaturado (**7**), através da oxidação de (**6**) usando o protocolo de Swern, seguido de reação Horner-Wadsworth-Emmons com o trimetil fosfonoacetato de etila. Para a abertura do epóxido (**7**) usamos as condições de Myashita.<sup>5</sup>



O álcool (**8**) foi protegido com grupo TBS (*tert*-butildimetilsilil) por uma reação que utilizou TBSCl em DMF. Redução de (**9**) com DIBAL-H levou ao álcool (**10**) que após oxidação com bis-acetoxidobenzeno (BAIB) e 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinoxil radical (TEMPO), levou ao aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado (**11**). Este aldeído foi convertido no dieno (**12**) através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons utilizando o protocolo de Ando.<sup>6</sup>



### Conclusões

Neste trabalho conseguimos preparar o fragmento (**12**) em 13 etapas a partir do diol (**2**) com 8,4% de rendimento global. Pela primeira vez, a epoxidação de Sharpless foi usada para introduzir os centros estereogênicos em C6-C7 neste fragmento da (-)-dictioestatina.

### Agradecimentos

FAPESP pelo suporte financeiro

<sup>1</sup> Isbruckner, R. A.; Cummins, J.; Pomponi, S. A.; Longley, R. E.; Wright, A. E. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *66*, 75.

<sup>2</sup> Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Wright, A. E. *Chem. Commun.* **2004**, 632.

<sup>3</sup> Lima, D. J. P. Síntese do fragmento C11-C26 do potente agente antitumoral (-)-dictioestatina. 2010. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2010.

<sup>4</sup> Oka, T.; Murai, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1

<sup>5</sup> Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6483.

<sup>6</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 1934.