

Estudos Visando a Síntese de Análogos de Fostriecina

Ilton Barros Daltro de Castro (PG), Ronaldo Aloise Pilli (PQ)*

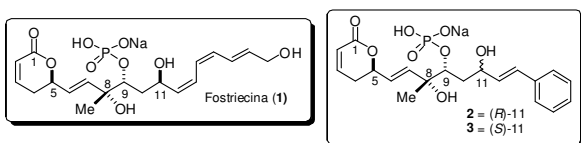
*(pilli@iqm.unicamp.br)

Instituto de Química – UNICAMP, CP 6154 - Campinas, SP, 13084-862.

Palavras Chave: Fostriecina, Análogos, Alilação Assimétrica, Di-hidropiranona.

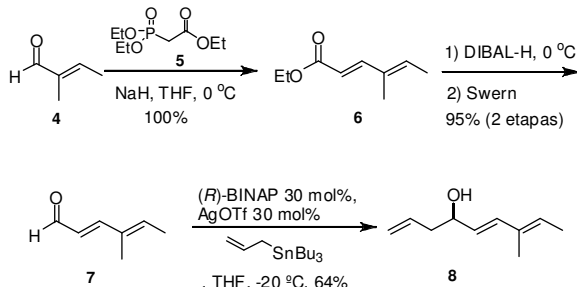
Introdução

Fostriecina (1) é um fosfato orgânico natural citotóxico isolado de *Streptomyces pulveraceus* e apresenta potente atividade anticâncer contra células leucêmicas ($IC_{50}=0,46$ mM) e outras linhagens de células tumorais.¹ As propriedades citotóxicas da fostriecina são atribuídas a inibição seletiva da proteína fosfatase 2A ($IC_{50}=3,2$ nM).¹ A estereoquímica relativa e absoluta foi determinada por Boger, que também publicou a primeira síntese total do produto natural e realizou os primeiros estudos de estrutura-atividade.² Com base nisso, decidimos estudar análogos simplificados de fostriecina (2 e 3) que apresentem potente atividade biológica, bem como estabilidade química.³

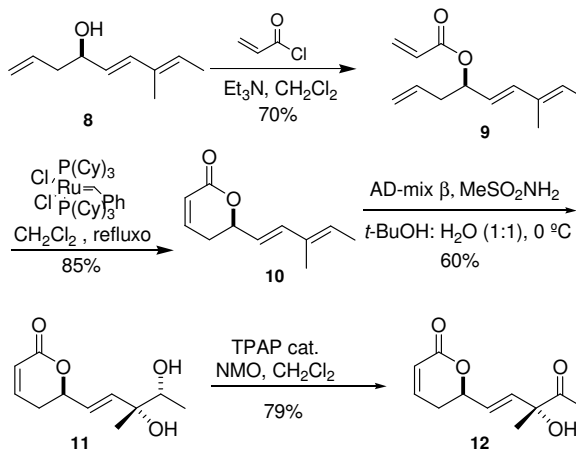


Resultados e Discussão

Os estudos visando a síntese dos análogos 2 e 3 foram iniciados pela reação HWE entre o aldeído tíglico (4) e o fosfonoacetato de trietila (5) fornecendo o éster 6 em rendimento quantitativo. Redução com DIBAL-H, seguida de oxidação de Swern conduziu a formação do aldeído 7 em 95% de rendimento para duas etapas. O aldeído 7 foi submetido a alilação catalítica e assimétrica com (*R*)-BINAP, AgOTf e aliltributilestanana conduzindo ao álcool homoalílico 8 (64%, *re* = 97:3).



Tratamento de 8 com Et_3N e cloreto de acrilóila forneceu o éster 9 em 70% de rendimento, que foi submetido à reação de metátese de olefinas com catalisador de Grubbs (1ª geração) conduzindo a correspondente lactona 10 em 85% de rendimento. Di-hidroxilação assimétrica de Sharpless com AD mix- β , levou ao diol 11 (60%, *ds* $\geq$ 95:5), que foi oxidado com TPAP cat. e NMO, fornecendo a metilcetona 12 em 79% de rendimento.



De posse da metilcetona 12, futuramente, realizaremos a reação aldólica com o cinamaldeído, seguido de reação Evans-Tishchenko e fosforilação para obtenção dos análogos de fostriecina 2 e 3

Conclusões

A metilcetona 12, correspondente ao fragmento C1 – C10 da fostriecina (1), é o intermediário chave para a síntese dos análogos 2 e 3, sendo sintetizada em 8 etapas e com 17% de rendimento global a partir do aldeído tíglico (4).

Agradecimentos

Agradecemos à Fapesp e ao CNPq pelo suporte financeiro

¹ Lewy, D. S.; Gauss, C. -M.; Soenen, D. R.; Boger, D. L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 2005.

² (a) Boger, D. L.; Hikita, M.; Lewis, B. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1748; (b) Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4161.

³ Para síntese formal de 1, ver: Lira, L.M.; de Castro, I.B.D.; Pilli, R.A.; *Short Formal Synthesis of Fostriecin*, 3rd BrazMedChem, 2008.