

# Síntese de análogos da febrifugina: a busca de um anti-malárico eficaz.

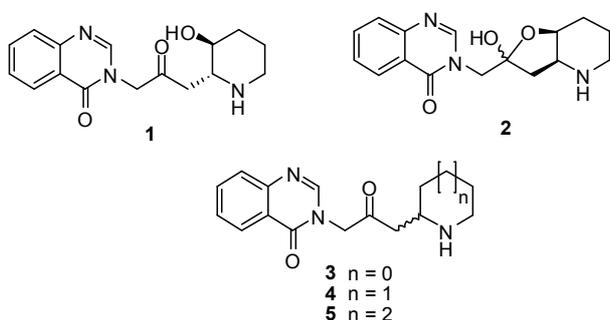
Valquírio Graia Correia e Ronaldo Aloise Pilli\*.

\*pilli@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: febrifugina, malária, anti-malárico, íons acilimínio, amidoalquilação.

## Introdução

Estudos *in vitro* mostram que a febrifugina (**1**) e a isofebrifugina (**2**) (**Figura 1**), ambas isoladas da raiz da erva chang shan (*Dichroa febrifuga*) são potentes agentes anti-maláricos, porém a alta toxicidade dos mesmos impede que sejam utilizados como medicamentos.



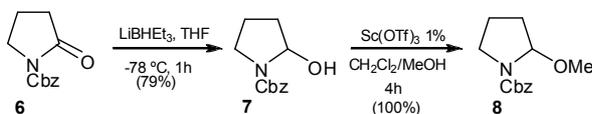
**Figura 1.** Febrifugina (**1**), iosfebrifugina (**2**) e análogos (**3**, **4** e **5**)

Muitos estudos de relação estrutura-atividade foram realizados para essa família de compostos nas últimas décadas<sup>1</sup>, porém, até o momento, para nenhum deles foi avaliada a influência do tamanho do anel. Assim, pretendemos sintetizar três análogos da 3-desoxi-febrifugina (análogos **3**, **4** e **5**) para avaliar suas atividades anti-maláricas.

## Resultados e Discussão

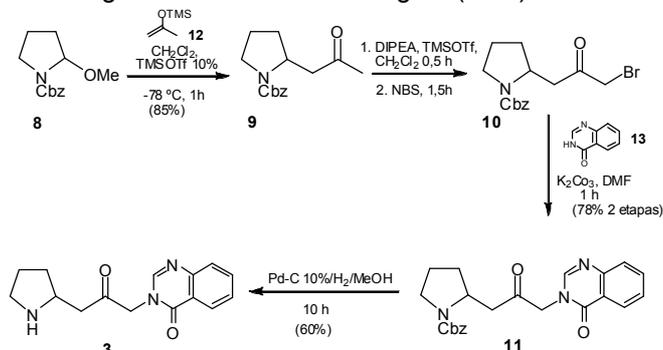
Nossa proposta sintética para a preparação dos análogos da febrifugina **3-5** está fundamentada na química dos íons N-acilimínio, uma das mais importantes na síntese de compostos heterocíclicos saturados.

A redução com LiBHET<sub>3</sub> da Cbz-lactama **6** gerou o amina **7** (79%) que, após reação de transacetalização catalisada por triflato de escândio, forneceu quantitativamente a 2-metoxi carbamato **8**, precursor do íon N-acilimínio. (**Figura 2**).



**Figura 2.** Preparação do precursor do íon acilimínio.

A alfa-amidoalquilação de **8** com o éter enólico de silício **12** forneceu a metilcetona **9** em ótimo rendimento (89%). Após reação de bromação das metil-cetona **9** utilizando-se NBS, obtve-se diretamente a bromocetona **10** para a reação de substituição nucleofílica com quinazolona **13** que forneceu o produto de substituição **11** (78%, 2 etapas). Após tratamento do mesmo com Pd-C 10%/H<sub>2</sub>/MeOH e purificação em coluna cromatográfica obtém-se o análogo **3** (60%).



**Figura 3.** Obtenção do análogo à febrifugina **3**.

## Conclusões

Obtivemos o análogo **3** da febrifugina em apenas 6 etapas e rendimento total de 33% a partir da Cbz-lactama **6**. Continuamos com nossos esforços para produzir os análogos **4** e **5** e então dar início aos testes para avaliação das atividades anti-malárica dos mesmos.

## Agradecimentos

Agradecemos a Capes pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> a) Sieng, B.; Ventura, O. L.; Bellosta, V.; Cossy, J., *Synlett* **2008**, 1216-1218; b) Michael, J. P., de Koning, C. B., Peinar, D., *Synlett* **2006**, 383-385; c) Katoh, M., Matsune, R., Honda, T., *Heterocycles* **2006**, 67, 189-204; d) Kikuchi, H.; Yamamoto, K.; Horoiwa, S.; Hirai, S.; Kasahara, R.; Hariguchi, N.; Matsumoto, M.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4698-4706; e) Ashoorzadeh, A., Caprio, V., *Synlett* **2005**, 346-348; f) Huang, P-Q.; Wei, B-G.; Ruan, Y-P. *Synlett* **2003**, 11, 1663-1667; g) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Oshige, M.; Abe, H.; Nishioka, H.; Sasaki, K.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1639-1646; h) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221-6223; i) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1213-1218.