

Estudos visando à síntese de um análogo truncado de fostriecina.

Lucas M. Lira (PG)*, Ilton B. D. de Castro (PQ), Ronaldo A. Pilli (PQ).

Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Caixa Postal 6154, CEP 13083-970, Campinas –SP.

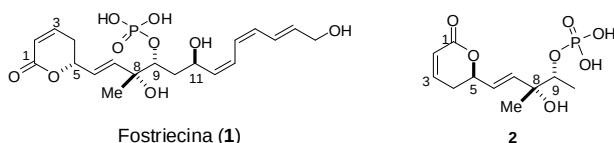
(*email: lucas.lira@iqm.unicamp.br)

Palavras Chave: síntese assimétrica, fostriecina, simplificação estrutural, di-hidropiranonas.

Introdução

A atividade anticâncer de alguns agentes citotóxicos deriva da perturbação no ponto de controle do processo de mitose através de inibição de proteínas fosfatases (PP).¹ Dentre os produtos naturais já isolados com atividade inibidora de fosfatases, a fostriecina (**1**)² apresenta a maior seletividade de inibição para proteína fosfatase 2A (PP2A), sendo 10⁴ vezes mais seletivo quando comparado a inibição de PP1.

O análogo truncado **2** conserva a porção 5,6-di-hidropirânica, reportada como grupo farmacofórico responsável pela inibição da proteína fosfatase PP2A³, o centro estereogênico quaternário e a hidroxila fosforilada em C9.



Fostriecina (**1**)

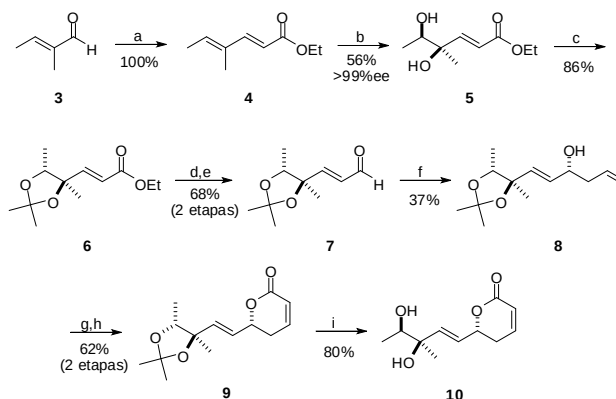
2

Resultados e Discussão

A rota sintética para obtenção dos análogos **2** inicia-se a partir do aldeído tíglico (**3**) que foi convertido no éster diênico **4**, em rendimento quantitativo. A reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless forneceu o diol **5** em 56% de rendimento e >99% de e.e. (Esquema 1).

A construção da lactona α,β -insaturada foi realizada a partir da reação de alilação assimétrica do aldeído **7** (37% de rendimento), esterificação e reação de metátese de olefinas para fechamento de anel, fornecendo a lactona **9** em 23% de rendimento. A lactona **10** foi então obtida a partir da desproteção do acetonídeo correspondente em 80% de rendimento.

Estudos estão em andamento para a conversão da lactona **10** no análogo truncado **2**, explorando-se diferentes metodologias de fosforilação de álcoois, a fim de permitir a avaliação de **2** como inibidor de proteínas fosfatases e também de sua atividade em ensaios de citotoxicidade contra células tumorais humanas.



Esquema 1: a) NaH, (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, THF, DMF, 0°C. b) Super ADMix- β , MeSO₂NH₂, t-BuOH/H₂O (1:1), 0°C. c) 2,2-DMP, CSA, CH₂Cl₂, t.a. d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C. e) TEMPO, BAIB, CH₂Cl₂, t.a. f) (R)-Binol, Ti(OⁱPr)₄, allyl-SnBu₃, CH₂Cl₂, -20°C. g) CH₂CHCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C. h) Grubbs 1^a geração, CH₂Cl₂, Δ . i) HCl 4M, CH₂Cl₂, t.a.

Conclusões

O diol **10**, precursor do análogo truncado **2** da fostriecina (**1**), foi obtido em 9 etapas e 6% de rendimento global, a partir do aldeído tíglico (**3**). Estudos estão em andamento visando a otimização do rendimento da reação de alilação catalítica e assimétrica do aldeído **7** e a reação de fosforilação da lactona **10** para obtenção do análogo truncado **2**.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do CNPq e FAPESP.

¹ a) Ingrebritsen, T. S.; Cohen, P.; *Eur. J. Biochem.* **1983**, 132, 255; b) Cohen, P.; *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, 58, 453.

² Cheng, A.; Balczon, R.; Zuo, Z.; Koons, J. S.; Walsh, A. H.; Honkanen, R. E.; *Cancer Res.* **1998**, 58, 3611.

³ Takeuchi, T.; Takahashi, N.; Ishi, K.; Kusayanagi, T.; Kuramochi, K.; Sugawara, F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8113.