



Síntese e Avaliação Biológica de Derivados Fosforilados de Diidropirranonas

Renan B. Ferreira (IC), Ilton B. D. de Castro (PG), Roberta L. Drekenner (PG) e Ronaldo A. Pilli (PQ)
Instituto de Química (Unicamp); pilli@iqm.unicamp.br



INTRODUÇÃO

Anéis lactônicos insaturados estão presentes em vários compostos que apresentam atividade citotóxica contra diversas linhagens de células tumorais, como a goniotalamina (1) e a fostriecina (2) que encontram-se em estudo em nosso laboratório (Figura 1).

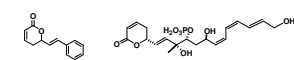


Figura 1: Estruturas da goniotalamina (1) e da fostriecina (2).

As fostriecinas constituem a família de produtos naturais que apresentam a maior seletividade para a inibição da enzima PP2A11, uma fosfoproteína fosfatase do tipo serina-treonina. Fosfatases possuem grande importância no controle da proliferação e sobrevivência de células de mamíferos e de parasitas, as mesmas são consideradas potenciais alvos para a terapia de diversas patologias, como o câncer [1,2].

De fato, a fostriecina é um fosfato orgânico produzido pelo microorganismo *Streptomyces pulveraceus* [3,4] que apresenta atividade *in vitro* contra diversos tipos de cânceres [5,6].

Outros inibidores de fosfatases são conhecidos e pode-se verificar que um motivo estrutural frequente é a presença de uma ligação dupla deficiente de elétrons que potencialmente pode se comportar como um aceptor de Michael na presença de resíduos nucleofílicos de aminoácidos como serina, treonina, tirosina e cisteína, além da presença de grupos fosfatos em vários destes.

Desta forma, a síntese e avaliação de algumas diidro-2H-pirranonas fosforiladas parece ter enorme utilidade para um maior esclarecimento dos requisitos estruturais que maximizam a atividade inibitória de fosfatases, visando uma terapia anti-cancerígena.

OBJETIVOS

Objetivou-se a síntese da diidro-2H-pirranona hidroxilada 3 nas formas racêmica e enantiomericamente enriquecidas (Figura 2), a fim de se avaliar a inserção da função fosfato nestas estruturas e a influência disso na atividade biológica destes compostos. Propõe-se, portanto, a clivagem oxidativa do álcool alílico protegido, seguida de alilação assimétrica de Keck para a geração do estereocentro. Formação do acrilato do álcool homoaílico 5 e posterior metátese de olefinas fornece o anel diidropirranônico almejado.

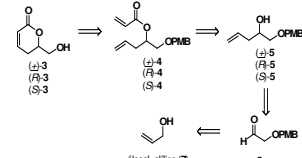
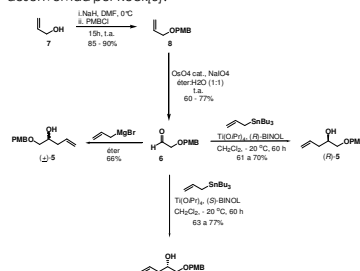


Figura 2: Proposta retrosintética para a síntese da diidro-2H-pirranona hidroxilada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

• Formação do álcool homoaílico 5 nas formas enantioméricas e racêmica:

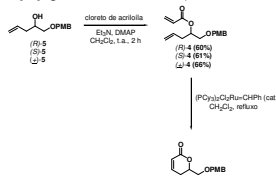
O aldeído 6 foi obtido por proteção do álcool alílico e clivagem oxidativa [7], sendo aliclado utilizando-se reagente de Grignard para a obtenção do composto 5 em sua forma racêmica. Já, para a obtenção enantiomericamente pura, utilizou-se metodologia desenvolvida por Keck [8].



Esquema 1: Formação do álcool homoaílico 5 nas formas enantioméricas e racêmica.

• Formação do anel lactônico:

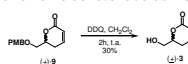
A partir dos álcoois homoaílicos 5, pôde-se realizar a esterificação com cloroeto de acrilato [9]. Os acrilatos 4 obtidos foram submetidos à reação de metátese de olefinas, utilizando-se catalisador de Grubbs de primeira geração [10], gerando o anel diidropirranônico.



Esquema 2: Formação do anel lactônico.

• Desproteção do éter de PMB:

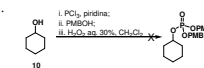
A desproteção de 9 foi realizada utilizando-se DDQ (dicianodloroquinona), obtendo-se um rendimento de 30%, muito baixo frente ao resultado da literatura [9].



Esquema 3: Desproteção do éter de PMB.

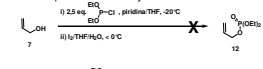
• Testes de Fosforilação:

-PCl₅: Testou-se o protocolo descrito por Evans *et al.* na síntese da Caliculina A [11]. Utilizando-se ciclohexanol (10) como substrato modelo, não houve progresso reacional.



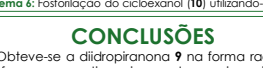
Esquema 4: Tentativa de fosforilação do ciclohexanol (10).

-Dietilclorofosfito: Utilizando-se a metodologia empregada por Johns *et al.* [12], não obteve-se isolamento do produto desejado.



Esquema 5: Tentativa de fosforilação do ciclohexanol (10) e do álcool alílico (7).

-POCl₃: Na síntese da fostriecina desenvolvida por Miyashita *et al.* [13], realizou-se a etapa de fosforilação utilizando-se ciclohexanol (10), foi observado a formação do produto fosforilado, os rendimentos ainda não foram satisfatórios e que estudos ainda serão realizados visando determinar o melhor método para fosforilação.



Esquema 6: Fosforilação do ciclohexanol (10) utilizando-se POCl₃.

CONCLUSÕES

Obteve-se a diidropirranona 9 na forma racêmica e nas formas enantiomericamente enriquecidas em rendimentos de 15 a 32% para cinco etapas. A etapa de desproteção obteve baixo rendimento e necessita de otimização. A fosforilação utilizando-se POCl₃ aparentou ser promissora e mais testes deverão ser realizados.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira, C. V.; Diks, S. H.; Justo, G. Z.; Milano, F.; Bos, C. L.; Queiroz, K. C. S.; Joaze, J.; Peppelenbosch, M. P.; *Oncogene*, **2006**.
2. Mumby, M.; *ACS Chem Biol*, **2007**, *2*, 99.
3. Tuncac, J. B.; Graham, B. D.; Dabson, W. E.; *J. Antibiot.*, **1993**, *36*, 1595.
4. Stampwala, S. S.; Bunge, R. H.; Hurley, T. R.; Willmer, N. E.; Brankiewicz, A. J.; Steinman, C. E.; Smlilko, T. A.; French, J. C.; *J. Antibiot.*, **1983**, *36*, 1601.
5. Jackson, R. C.; Fry, D. W.; Soritski, T. J.; Roerts, B. J.; Hook, K. E.; Leopold, W. R.; *Adv. Enzyme Regul.*, **1985**, *23*, 193.
6. De Jong, R. S.; De Vries, E. G. E.; Mulder, N. H.; *Anti-Cancer Drugs*, **1997**, *8*, 413.
7. Anadi, H. C.; Caroll, S. A.; *Synthesis*, **1979**, *3*, 202-4.
8. JKeck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8467.
9. Pospisil, J.; Marko, I. E.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7827.
10. Grubbs, R.H.; Tumas, W. *Science*, **1989**, *243*, 907.
11. Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9434-9435.
12. Perlich, J. W.; Alewood, P. F.; Johns, R. B. *Synthesis*, **1986**, 573.
13. Miyashita, K.; Kejiji, M.; Kawasaki, H.; Maemura, S.; Imanishi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125* (27), 8238-8243.

AGRADECIMENTOS

