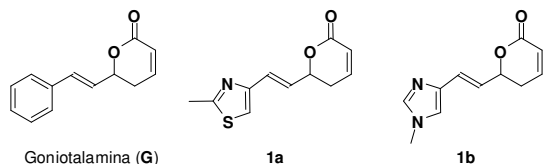


Introdução

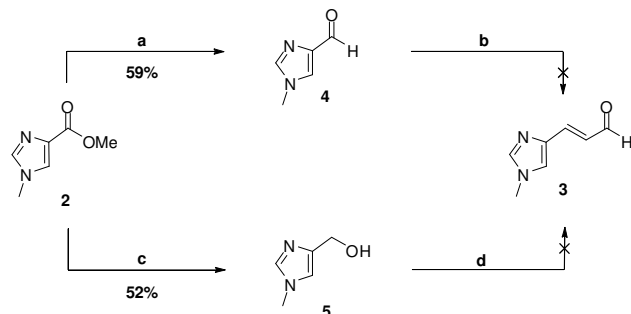
O impacto de drogas inspiradas ou análogos de produtos naturais pode ser observado na maioria das áreas terapêuticas.¹ Moléculas com interessante citotoxicidade *in vitro* contra células cancerígenas tiveram seus grupos farmacofóricos unidos com o objetivo de realizar estudos da relação estrutura-atividade.² Os análogos heterocíclicos de goniotalamina **1a** e **1b** têm a porção carbonílica de lactona α,β -insaturada e anéis heteroaromáticos imidazólico e tiazólico, ambos presentes originalmente em produtos naturais como: epotilonas, eleuterobina e sarcodictinas.



Resultados e Discussão

O análogo **1a** foi obtido como uma mistura racêmica em 18% de rendimento global, a partir do bromopiruvato de etila em uma sequência de seis etapas. Sua síntese e avaliação biológica já foram reportadas, com atividade expressivas contra células tumorais de câncer de mama, rim e ovário.

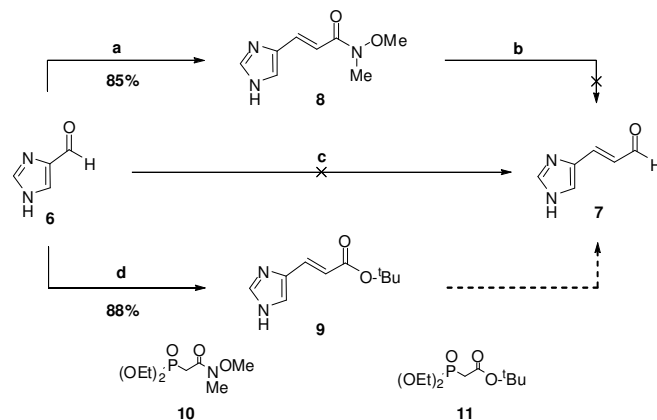
Estudos para síntese do análogo **1b** iniciaram-se com o éster metílico **2** para obter o aldeído homologado **3**. Duas vias envolvendo os intermediários **4** e **5** foram testadas, porém com resultados insatisfatórios, de acordo com o Esquema 1.



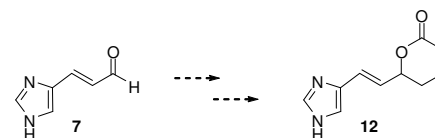
Esquema 1: Vias sintéticas para síntese de **3a** a) DIBAL-H (1.0 eqv.), CH_2Cl_2 , -78°C b) Cloreto de (formilmetil)-trifenilfosfônio, Et_3N , Solvente, Δ . c) DIBAL-H (2.0 eqv.), CH_2Cl_2 , 0°C . d) 1. TPAP, NMO, P.M. 4Å, CH_2Cl_2 . 2. Cloreto de (formilmetil)-trifenilfosfônio, $n\text{-BuLi}$, THF.

O aldeído **6** foi usado como novo material de partida para obter o aldeído **7** homologado, que será por sua vez submetido à rota sintética já estabelecida para construção da 5,6-di-hidropirano (**12**) e posterior metilação. Possibilando a síntese do análogo **1b**, além de outros isômeros. (Esquema 3)

No Esquema 2 estão ilustradas as vias sintéticas exploradas para a preparação do aldeído **7**: condições de Wittig para obtenção direta de **7** e de Horner-Wadsworth-Emmons, utilizando os ésteres fosfonatos **10** e **11**.



Esquema 2: Vias sintéticas para síntese de **7** a) **10**, LiCl , Et_3N , THF, 0°C . b) DIBAL-H (1.0 eqv.), Solvente, T. c) Cloreto de (formilmetil)-trifenilfosfônio, Et_3N , Solvente, Δ . d) **11**, LiCl , Et_3N , THF, 0°C .



Esquema 3: Obtenção da di-hidropirano **12** a partir do aldeído **7**.

Conclusões

O análogo **1a** teve sua síntese estabelecida e atividade biológica avaliada. Estudos para síntese do análogo **1b** iniciaram-se a partir do éster metílico **2**, mas não levaram à obtenção do aldeído homologado **3**. Estudos estão em andamento para a preparação do aldeído **7** a partir do aldeído **6**, visando obter a di-hidropirano **1b** correspondente ao análogo imidazólico e encaminhá-la para testes de atividade biológica contra células tumorais.

1. de Fatima, A.; Modolo, L. V.; Conegero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371.

2. Cortes, J.; Baselga, J. *The Oncologist* 2007, *12*, 271.