

Síntese de novos fosforamidatos nicotínicos. Possíveis agentes com atividades biológicas.

Marcos C. de Souza (PQ)*¹, William P. de Macedo (PG)¹, Gabriela de P. Pereira (IC)¹, Leandro F. Pedrosa (PG)¹.

⁽¹⁾ Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química – CEG, Outeiro São João Batista, s/nº - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ. gqomarc@vm.uff.br

Palavras Chave: Fosforamidatos, nicotinoil, ácido nicotínico.

Introdução

O ácido nicotínico e seus derivados apresentam grande potencial em aplicações terapêuticas¹. São relatados no tratamento contra câncer, proteção hepática, cardiovascular e como antiinflamatórios²⁻⁴. A literatura tem mostrado bons resultados alcançados pela introdução de fosforamidas em antivirais levando alguns pesquisadores a desenvolver substâncias com outras atividades biológicas, contendo esta subunidade. Estudos realizados com análogos fosforilados mostraram ser estes mais potentes que os não fosforilados⁵. Derivados aminofosforamidatos mostraram-se atuantes no controle do gene de expressão de importantes sistemas enzimáticos⁶. Empregando a Rota A (**Figura 1**) pretende-se desenvolver inéditos fosforamidatos a partir de aminofosforamidatos (**3a-d**) e cloreto de isonicotinoíla (**4**) e testar suas aplicações biológicas dentro das já encontradas na literatura.

Resultados e Discussão

Inicialmente foram sintetizados os aminofosforamidatos **3a-d** a partir do fosfonato de diisopropila (**1**)¹. Esta primeira etapa consiste na fosforilação das diaminas **2a-d**, utilizando-se etanol e tetracloreto de carbono, com rendimentos variando de 50-53%. (**Figura 1**) Os fosforamidatos **5a-d** foram obtidos pela acilação do grupamento amino terminal de **3** com cloreto de isonicotinoíla (**4**). A reação foi feita com 1 equivalente de cloreto de isonicotinoíla adicionado a 1,5 equivalentes de fosforamidato em acetona e trietilamina em meio anidro. Em seguida a mistura reacional foi agitada entre 4-10 horas na temperatura de 4°C. O produto **5a** foi obtido na forma de um sólido branco (PF = 110°C), com rendimento de 55%. Já os produtos **5b-d** foram obtidos como um óleo castanho, com rendimentos variando de 34-58%. Os produtos **5b** e **5d** apresentaram impurezas e necessitam de melhor processo de purificação. Um maior monitoramento do meio anidro reacional pode vir a melhorar esses rendimentos finais de **5b-d**.

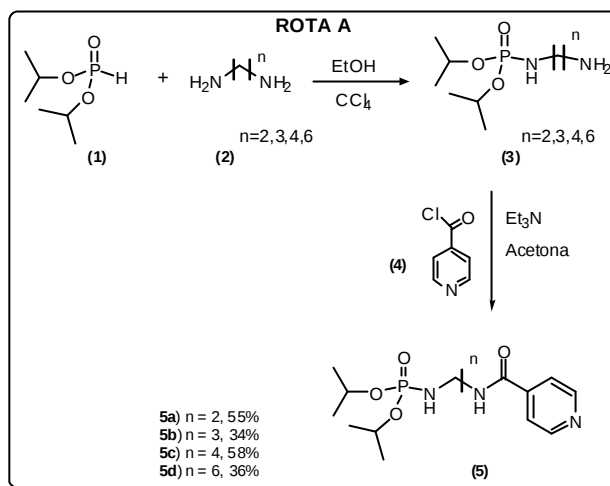


Figura 1. Rota sintética de novos fosforamidatos derivados de cloreto de isonicotinoíla.

Conclusões

A Rota A adotada gerou os derivados inéditos **5a-d** com rendimentos que variam entre 34-58%. Todos os novos fosforamidatos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas. A obtenção de **5b,d** precisa de revisão para que subprodutos não sejam formados. Os derivados fosforamidatos **5a-d** serão submetidos a avaliação das suas ações antitumoral, testes preliminares estão em andamento.

Agradecimentos

CAPES, CNPq-PIBIC.

¹Souza, M. C. de; Macedo, W. P. de; Torres, T. S.; Pedrosa, L. P.; Helmut, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements* (no prelo), **2006**.

²Pike, N. B.; Wise, A. *Current Opinion in Investigational Drugs* (Thomson Scientific) 5(3), 271-275, **2004**.

³Strechen, S. B.; Kresyun, V. I. *Byulleten Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny* 114(7), 58-61, **1992**.

⁴Naik, S. R.; Rupawalla, E. N.; Sheth, U. K. *Biochemical Pharmacology* 19(11), 2867-73, **1970**.

⁵Hohenegger, M.; Suko, J.; Gscheidlinger, R.; Drobny, H.; Zidar, A. *Biochemical Journal* 367(2), 423-431, **2002**.

⁶Thibaut, M.; Debart, F.; Vasseur, J. *Tetrahedron Letter* 44, 6579-6582, **2003**.