

Síntese de Novos Espiro-nucleosídeos, Potenciais Agentes Antimaláricos

Gustavo Senra G. de Carvalho^{1*} (PG), Jean-Louis Fourrey² (PQ), Robert H. Dodd² (PQ), Adilson D. da Silva¹ (PQ)

*e-mail: senradcarvalho@yahoo.com.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário Martelos, Juiz de Fora-MG, 36036-900, Brasil

² Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-Sur-Yvette, 91198, France

Palavras Chave: 5'-metil-tioadenosina, análogos nucleosídicos, carboidrato, síntese, malária.

Introdução

A malária é a doença infecciosa mais disseminada no mundo e afeta grande parte dos países subdesenvolvidos. É causada pelos protozoários da classe plasmódio, *Plasmodium vivax*, *malariae*, *ovale* e principalmente *P. falciparum*. O aparecimento de plasmódios resistentes ao tratamento com os fármacos convencionais é um agravante no quadro clínico da malária. Torna-se necessária, então, a síntese de drogas mais eficazes. Através da elucidação dos ciclos metabólicos do parasita procura-se encontrar compostos mais específicos contra a malária¹⁻³.

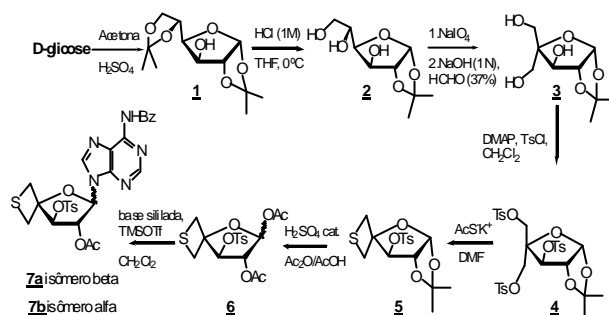
A 5'-metil-tioadenosina (MTA), um controlador da 5'-metil-tioadenosina/S-adenosilhomocisteína (MTA/SAH) nucleosidase está presente em vários patógenos, como o *Plasmodium falciparum*. Logo, a síntese de análogos da MTA vem crescendo nos últimos anos, devido a sua especificidade em relação às drogas convencionais^{4,5}.

Resultados e Discussão

Para a obtenção dos análogos pretendidos foi utilizada uma síntese total a partir da D-glicose. Este carboidrato foi inicialmente tratado com acetona em meio ácido, fornecendo o derivado **1** (95%), que sofreu desproteção regioseletiva nas posições C-5 e C-6, gerando o composto **2** (90%). A este derivado foram realizados uma clivagem oxidativa nas posições C-5/C-6 e uma condensação aldólica, levando ao intermediário **3** (45%). A tosilção deste intermediário e subsequente reação com tioacetato de potássio, através de uma substituição nucleofílica interna, forneceu o espiro-ciclo **5** (77%).

Ao intermediário **5** foi feita a acetilação das hidroxilas em C-1 e C-2 e em seguida o acoplamento com a base nitrogenada, fornecendo os nucleosídicos **7a** (45%) e **7b** (20%).

Todos os compostos foram caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas, a saber, infravermelho, RMN 1D e 2D e espectroscopia de massas.



Esquema 1. Rota sintética para síntese dos análogos da MTA.

Conclusões

Foram sintetizados 4 compostos inéditos, a saber, **5**, **6**, **7a** e **7b**. Todos os compostos foram obtidos em rendimentos satisfatórios, o que viabiliza a rota sintética. Pretende-se, em seguida, realizar a desproteção dos grupos tosil, acetil e benzoil.

Agradecimentos

Agradeço a UFJF e a FAPEMIG pela bolsa concedida.

¹ Zangh, H.; Pagvio, M.; Roepe, P. D. *Biochem.* **2004**, *43*, 8290.

² Fidock, D. A.; Rosenthal, P. J.; Croft, S. L.; Brun, R.; Nwaka, S. *Nature Rev.* **2004**, *3*, 509.

³ Lee, J. E.; Settembre, E. C.; Cornell, K. A.; Riscoe, M. K.; Sufirin, J. R.; Ealick, S. E.; Howell, P. L. *Biochem.* **2004**, *43*, 5159.

⁴ Wnuk, S. F. *Mini Rev. Medicinal Chem.* **2001**, *1*, 307.

⁵ Wnuk, S. F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2096.