

Síntese e atividade antimalárica de compostos 3-alkilpiridínicos, intermediários na síntese de alcalóides marinhos

Flaviane F. Hilário¹(PG)*, Renata Cristina de Paula² (PG), Mariana L. T. Silveira (IC), Gustavo H. R. Viana³ (PQ), Fernando de Pilla Varotti³ (PQ), Rosemeire B. Alves¹(PQ), Rossimiriam P. de Freitas¹(PQ).

rossipdf@yahoo.com.br

¹Departamento de Química-ICEX, UFMG CEP.: 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.

²Departamento de Produtos Farmacêuticos - Fac.Farmácia, UFMG CEP.:31270-901, Belo Horizonte - MG, Brasil

³Universidade Federal de São João del Rei - Campus Centro-Oeste.: 35501-296, Divinópolis-MG, Brasil

Palavras Chave: 3-alkilpiridinas, malária, alcalóides

Introdução

Até a metade dos anos 60, investigações químicas sobre produtos naturais marinhos praticamente não existiam na literatura. Entretanto, a partir da década de 90 até os dias de hoje houve um crescimento explosivo nesta área e aproximadamente 10000 novas substâncias foram isoladas do meio marinho. Dentre estas substâncias, merecem destaque os alcalóides marinhos, a maioria dos quais possui forte citotoxicidade. Dentre eles, destaca-se uma grande família de substâncias isoladas de esponjas (ordem Haplosclerida) e classificada como família dos "alcalóides 3-alkilpiridínicos", da qual fazem parte a viscosamina¹ e viscosalina (Figura 1).²

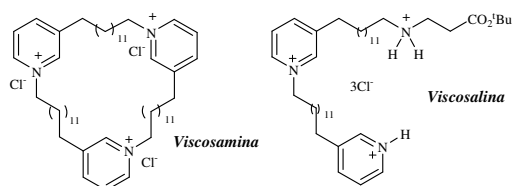
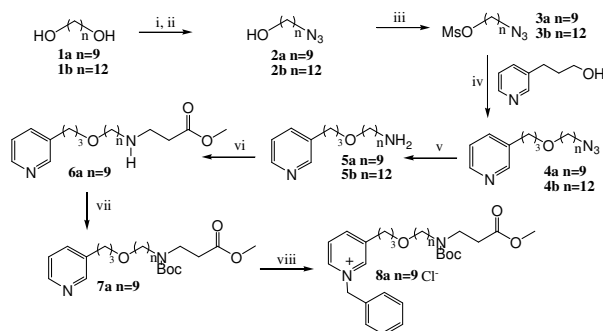


Figura 1. Alcalóides marinhos 3-alkilpiridínicos

O presente trabalho relata a síntese e atividade antimalárica de alguns compostos do tipo 3-alkilpiridínicos obtidos como intermediários durante nossos estudos para a síntese total de análogos oxigenados destes alcalóides marinhos.

Resultados e Discussão

A monobromação do 1,9-nonanodiol **1a** e do 1,12-dodecanodiol **1b** comerciais forneceu os brometos correspondentes que foram transformados nas azidas orgânicas **2a-b** via S_N2 clássica (**Esquema 1**). Estes azidoalcóis foram mesilados para fornecer os derivados **3a-b**. Eterificação da 3-piridinapropanol comercial com os derivados mesilados em condições de transferência de fase resultou na formação dos éteres **4a-b**. Estes, por sua vez, foram reduzidos aos compostos **5a-b**. Adição de Michael da amina **5a** ao acrilato de metila levou a **6a** que teve sua amina secundária protegida na forma de carbamato, formando **7a**. Alquilação do nitrogênio piridínico por tratamento com cloreto de benzila forneceu **8a**.



i) HBr, tolueno, Δ, 70-80%; ii) NaN₃, DMSO, t.a., 90-97%; iii) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 92-100%; iv) NaOH, Bu₄N⁺Br⁻, 63-64% v) LiAlH₄, THF, 72-79%; vi) acrilato de metila, tolueno, Δ, 70%; vii) (tBuOC=O)₂, CH₂Cl₂, 72%; viii) BnCl, Δ, 100%.

Esquema 1. Síntese dos intermediários 3-alkilpiridínicos

Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas usuais e submetidos à teste de atividade antimalárica contra *P. falciparum* cloroquina resistente (clone W2). O teste realizado foi o de incorporação de hipoxantina tritiada em paralelo com cloroquina (CQ) e os melhores resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Atividade antimalárica dos derivados piridínicos

Composto	[μG/mL]	Redução da parasitemia (%)
4b	50	100
	25	100
6a	50	99,9
	25	99,9
7a	50	99,9
	25	98,4
8a	50	100
	25	99
CQ	0,25	100

Conclusões

Este trabalho descreve a síntese de compostos inéditos, intermediários na obtenção de análogos oxigenados de alcalóides marinhos. A alta redução da parasitemia observada nas amostras testadas sugere uma categoria nova e promissora de compostos com ação antimalárica.

Agradecimentos

Ao CNPq e FAPEMIG pelo suporte financeiro concedido.

¹ Volk, C.A.; Kock, M. *Organic Letters*, **2003**, 5, 3567.

² Shorey, B. J.; Lee, V.; Baldwin, J.E. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5587.