

Estudos semi-sintéticos envolvendo alquilação e acilação de afidicolina

Iara Aimê Cardoso^{*1} (IC), Flavio S. Emery² (PQ), Gabriela B. dos Santos³ (PG), Marília Oliveira de Almeida⁴ (PG), Mônica T. Pupo⁵ (PQ)

iara.cardoso@usp.br

Palavras Chave: afidicolina, semi-síntese, alquilação, acilação.

Introdução

A afidicolina **1**, um diterpeno de esqueleto biciclo-octano nos anéis C/D, foi isolada pela primeira vez das culturas de *Cephalosporium aphidicola* em 1972¹. Estudos clínicos a apontaram como uma potencial candidata a fármaco antineoplásico e antiviral, devido a sua atividade contra diferentes linhagens de células tumorais e de inibição da DNA polimerase viral, sem toxicidade para as células humanas^{2,3}. Considerando os escassos estudos de modificação molecular envolvendo **1**, este estudo preliminar apresenta a semi-síntese de éteres e ésteres derivados de afidicolina, a fim de estudar a reatividade química desta classe de compostos.

Resultados e Discussão

As semi-sínteses planejadas visam o aumento da lipofilicidade do protótipo **1**, considerando modificações nas hidroxilas de álcool primário e secundário na estrutura deste terpeno. Para a semi-síntese de éteres, o método aplicado foi a reação de Williamson, uma vez que esta é uma forma mais geral de alquilação de hidroxilas para a obtenção de derivados diversos. Já para semi-síntese de ésteres, o método escolhido utiliza o anidrido acético como agente de acilação, método clássico para álcool.

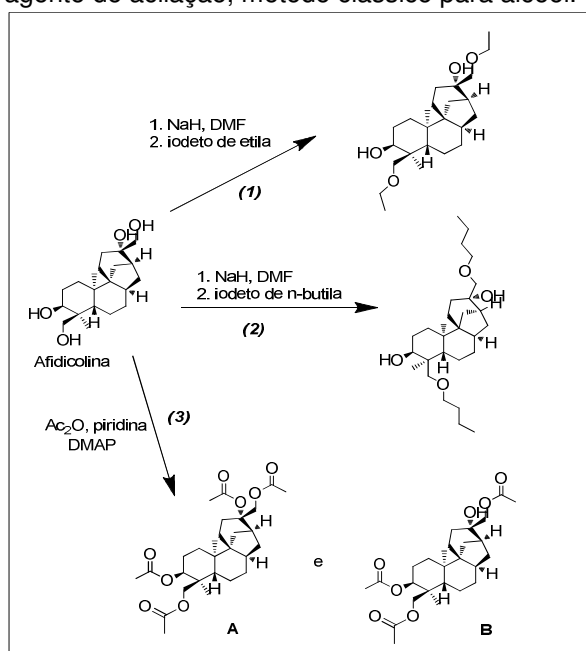


Figura 1. Rotas sintéticas a partir da Afidicolina **1**

Tabela 1. Condições reacionais de acetilação e alquilação de afidicolina **1**

Reação	Reagente (mmol)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0,372	24	4,87
2	0,8	96	36,67
3	0,5	24	3,94 (A) e 21,50 (B)

Conclusões

Devido às dificuldades encontradas a respeito da reatividade química da afidicolina, é necessário atentar-se para o desenvolvimento de mais estudos a cerca das modificações estruturais nas hidroxilas deste composto. É possível sugerir que fatores estéricos, bem como interações intramoleculares de hidrogênio, são os principais responsáveis pela baixa reatividade química do composto nas condições utilizadas.

Agradecimentos

Ao CNPQ, pela bolsa de iniciação científica, e à FAPESP pelo suporte financeiro ao projeto (2009/14184-0).

¹ Brundret K.M. et al., X-Ray crystallographic determination of the structure of the antibiotic aphidicolin: a tetracyclic diterpenoid containing a new ring system. J.C.S. Chem. Commun. **1972**, 1027.

² Bucknall, R.A. et al. Antiviral effects of aphidicolin, a new antibiotic produced by *Cephalosporium aphidicola*. Antimicrob Agents Chem. **1973**, 294,298.

³ Spadari, S. et al. In vivo Distribution And Activity Of Aphidicolin On Dividing And Quiescent Cells. Antivir Res. **1985**, 93,101.