

Síntese do composto alcóxicicloexílico análogo ao agente quimioterápico miltefosina

Camila A. Y. Tanabe (PG)*, Ellen M. Shergue (IC), Gustavo H. G. Trossini (PQ), Carlota O. Rangel-Yagui (PQ)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. *camila.ayami@usp.br

Palavras Chave: Alquilfosfocolinas, antitumoral, análogo, hexadecilfosfocolina.

Introdução

As alquilfosfocolinas foram originadas a partir de estudos realizados com alquilfosfolipídios, onde se concluiu que uma cadeia alquílica longa e uma porção fosfocolina constituem os requisitos estruturais mínimos para que análogos éter lipídicos apresentem atividade antineoplásica. Esses compostos pertencem a uma classe terapêutica promissora, visto que não atuam diretamente no DNA e não interferem diretamente na sua síntese, mas sim, nas membranas celulares. A miltefosina (hexadecilfosfocolina, Figura 1), protótipo desta classe, foi originalmente desenvolvida para o tratamento tópico de metástase cutânea de câncer de mama e também tem sido utilizada para o tratamento sistêmico de leishmaniose visceral¹.

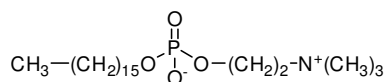


Figura 1. Estrutura do fármaco miltefosina.

O tratamento antitumoral via oral é dificultado pela toxicidade gastrointestinal e a administração intravenosa não é possível devido à ação hemolítica. É evidente a necessidade de novos agentes antitumorais com melhor espectro de ação e menor efeito adverso. Portanto, este trabalho visa a obtenção de composto alcóxicicloexílico, análogo da miltefosina, planejado com base em estudos de Papazafiri *et al.*, os quais demonstraram que a presença de cicloalcanos na porção lipídica dos análogos reduz efeitos hemolíticos quando comparados à miltefosina².

Resultados e Discussão

A rota sintética proposta para a obtenção do análogo alcóxicicloexílico é realizada em duas partes. A primeira parte é descrita na Figura 2 e constitui-se de três etapas: 1- obtenção do ω -hidroxidecil-tetrahidropirano éter (I)³; 2- obtenção do ω -tetrahidropirano-óxido-decil-cicloexilmetil éter (II)⁴; e 3- para a obtenção do produto final desta primeira parte sintética, o ω -hidroxidecil-cicloexilmetil éter (III)³. A segunda parte, baseada em Macdonald *et al.*, será realizada posteriormente e corresponde à utilização do produto obtido na rota sintética⁵ da miltefosina, em substituição ao hexadecanol.

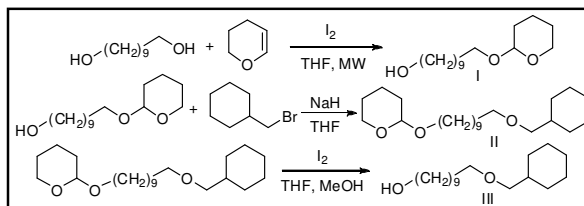


Figura 2. Esquema da rota síntese para a obtenção do intermediário alcóxicicloexílico.

Tabela I. Principais atribuições de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) e de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto.

	H	multiplicidade	δ
H _a	1H	multiplete	1,61 ppm
H _b	4H	multiplete*	4,12 ppm
H _c	2H	triplete	4,07 ppm
C _a	-	-	40,06 ppm
C _b	-	-	78,33 ppm
C _c	-	-	62,27 ppm

*Sobreposição de picos

A obtenção do intermediário desejado foi verificada por meio de espectro de RMN ¹H e de ¹³C (Tabela I), com rendimento de apenas 13%. Acredita-se que as características químicas e perfil cromatográfico do material de partida 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) e do produto obtido, juntamente com a dificuldade de reações de monosubstituição em dióis, foram fatores que influenciaram no baixo rendimento.

Conclusões

Os produtos I, II e III foram obtidos com sucesso e caracterizados por RMN ¹H e de ¹³C, porém em baixo rendimento. Como próxima etapa, a rota de obtenção do intermediário III será otimizada para que se possa dar continuidade à síntese do composto do análogo da miltefosina proposto.

Agradecimentos

CAPES; FAPESP.

¹ Fiegl, M. *et al. Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, 62, 321.

² Papazafiri, P. *et al. Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, 56, 261.

³ Deka, N.; Sarma, J.C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1947.

⁴ Agresta, M. *et al. Chem. Physics of Lipids.* **2003**, 126, 201.

⁵ Macdonald, P.M. *et al. Langmuir*, **1991**, 7, 2602.