

Síntese do ω -hidroxideciltetraidropirano éter – intermediário chave para obtenção de análogo inédito do fármaco miltefosina

Arthur B. Fernandes (IC)*, Carlota O. Rangel-Yagui (PQ)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. *arthur.fernandes@usp.br

Palavras Chave: planejamento de fármacos, alquilfosfocolinas, antitumoral, miltefosina

Introdução

Os análogos sintéticos de fosfolípidios são candidatos promissores a agentes antitumorais, pois apresentam elevada estabilidade metabólica e são rapidamente incorporados na membrana celular, sem interferir diretamente no DNA. O protótipo desta classe é a miltefosina (hexadecilfosfocolina), aprovada clinicamente para uso em metástases cutâneas de câncer mamário¹. Porém, este fármaco apresenta toxicidade gastrointestinal e elevado efeito hemolítico. Em vista disso, torna-se evidente a necessidade da busca por novos análogos alquilfosfocolínicos mais potentes e menos tóxicos. Nesta perspectiva, nosso principal objetivo consiste na síntese de um análogo da miltefosina contendo um anel heterocíclico na porção lipídica.

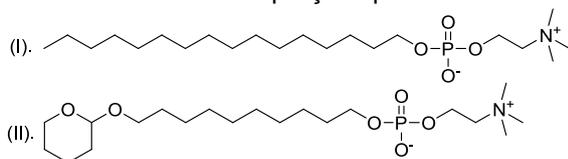


Figura 1. Estrutura do fármaco miltefosina (I) e do análogo proposto (II).

O composto foi planejado segundo estudos de Papazafiri *et al.*, os quais demonstraram que a presença de cicloalcanos (ou isósteros destes) na porção lipídica dos análogos reduz efeitos hemolíticos e melhora a atividade antineoplásica².

Neste trabalho, apresentamos resultados referentes à síntese do ω -hidroxideciltetraidropirano éter, intermediário-chave para obtenção do análogo planejado.

Resultados e Discussão

A obtenção do intermediário-chave ω -hidroxideciltetraidropirano éter está descrita a seguir:

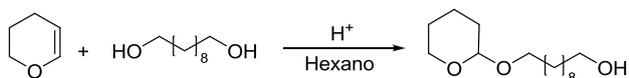
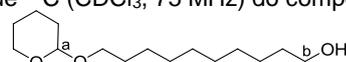


Figura 2. Obtenção do ω -hidroxideciltetraidropirano éter.

A reação, realizada em um sistema bifásico e em refluxo consistiu em uma eterificação utilizando-se 1,10-decanodiol (fase aquosa) e DHP em hexano (3,4-dihidro-2H-pirano) (fase orgânica). Na interface entre as duas soluções, ocorre o encontro entre o

DHP e diol, e, conseqüentemente, a eterificação em uma das hidroxilas, catalisada por ácido presente na fase aquosa. O composto formado localiza-se predominantemente na fase orgânica. A seguir são apresentadas as principais atribuições de RMN para o composto obtido:

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



| | H | multiplicidade | δ |
|----------------|----|----------------|-----------|
| H _a | 1H | triplete | 4,57 ppm |
| H _b | 2H | triplete | 3,70 ppm |
| C _a | - | - | 98,82 ppm |
| C _b | - | - | 62,91 ppm |

A reação foi realizada obtendo-se rendimento máximo de 60%. O fato de a reação ser processada em duas fases previne a formação de produto dissustituído, pois ocorre migração do composto de uma fase para a outra após a reação de uma hidroxila com o DHP, devido à mudança de polaridade. Entretanto, o rendimento originalmente descrito por Nishiguchi *et al.* é de 88% e o resultado inferior obtido neste trabalho é consequência da dissustituição que ainda ocorre no diol (evidenciada por cromatografia em camada delgada e espectro de RMN de ¹H e de ¹³C), bem como às dificuldades relacionadas à purificação, devido ao perfil cromatográfico irregular do material de partida 3,4-dihidro-2H-pirano.

Conclusões

O intermediário-chave ω -hidroxideciltetraidropirano éter foi obtido com sucesso e caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C. As próximas etapas do estudo compreendem a otimização da síntese deste intermediário, além da introdução do éter obtido na rota sintética descrita originalmente para a miltefosina⁴, em substituição ao hexadecanol, de maneira a obter o análogo proposto.

Agradecimentos

FAPESP

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

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

³ Nishiguchi, T.; Hayakawa, S.; Hirasaka, Y.; Saitoh, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9843

⁴ Macdonald, P.M. *et al. Langmuir*, **1991**, 7, 2602.