

Estudos visando a síntese de análogos da hexadecilfosfocolina (miltefosina)

Vanessa Silva Gontijo^{1*}(PG), Rosemeire Brondi Alves¹(PQ), Rossimiriam Pereira de Freitas¹(PQ). *vanessagontijo@yahoo.com.br

¹Laboratório de Síntese Orgânica, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

Palavras Chave: Hexadecilfosfocolina, Leishmania, Reação “click”.

Introdução

A leishmaniose é uma doença parasitária que constitui um importante problema de saúde pública, especialmente nas regiões tropicais e subtropicais do mundo.¹ Os agentes causadores são parasitas protozoários do gênero *Leishmania* e, dependendo da espécie, a infecção leva a um grande espectro de manifestações clínicas, incluindo as formas cutânea, mucocutânea e visceral. Em 1987, a descoberta da atividade leishmanicida da hexadecilfosfocolina (miltefosina, HepC),² desenvolvida inicialmente como um agente antitumoral, constituiu um grande avanço na quimioterapia leishmanicida, uma vez que este composto é eficaz contra a leishmaniose visceral e cutânea.

O objetivo deste trabalho é a síntese de uma série de análogos da miltefosina (Figura 1), incorporando diferentes grupos na subunidade alquílica/lipídica desta molécula, visando o aumento da atividade leishmanicida associada com a redução da citotoxicidade.³

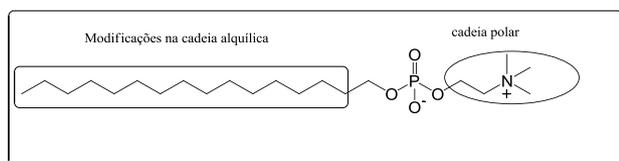


Figura 1. Hexadecilfosfocolina (miltefosina).

Resultados e Discussão

Uma série de análogos, representada pelos compostos do tipo **8** (Figura 2), foi sintetizada a partir do intermediário comum **5**. Nesta série, a cadeia alquílica lateral foi funcionalizada com 1,2,3-triazóis, obtidos via reação “click”. A reação “click” é uma cicloadição entre um alcino e uma azida, catalisada por cobre, para formação de um triazol estável e tem sido muito utilizada na química contemporânea por vários grupos de pesquisa em todo o mundo e no laboratório onde o trabalho foi realizado⁴ para “unir” covalentemente duas moléculas diferentes com variados grupos funcionais. A praticidade e altos rendimentos desta reação tem tornado a mesma uma das mais populares reações descritas nos últimos tempos na literatura.

A reação do sal polar **5** com azidas funcionalizadas do tipo **4** (obtidas em três etapas a partir de dióis comerciais) levou ao composto **6** que foi submetido às condições da reação “click” com alcinos comerciais do tipo **7**. Uma rota alternativa foi realizada onde reagiu-se primeiro o alcino **7** com a azida **4** e, em seguida, deslocou-se o grupo mesila do intermediário obtido com o fosfato **5**.

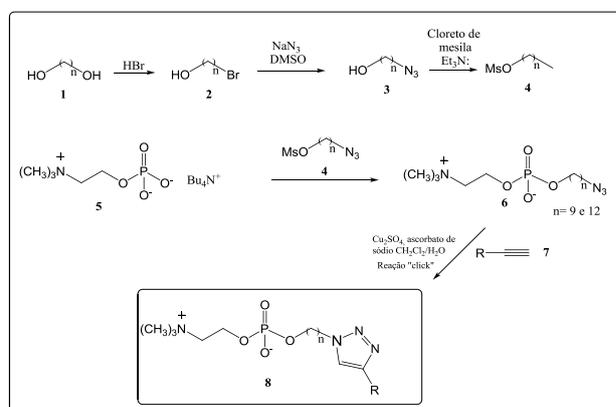


Figura 2 Síntese de análogos da miltefosina.

Conclusões

Esta rota permitiu a síntese da miltefosina e de vários análogos da mesma, os quais serão testados quanto à sua atividade leishmanicida e antitumoral.

As moléculas até o momento obtidas apresentaram importante variação de polaridade, o que também poderá conferir diferentes resultados nos alvos biológicos propostos.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq e UFMG.

¹Papanastasiou, I.; Prousis, K. C.; Georgikopoulou, K.; Pavlidis, T.; Scoulica, E.; Kolocouris, N.; Calogeropoulou, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, 20, 5484-5487.

²Croft, S. L.; Neal, R. A.; Pendergast, W.; Chan, J. H. *Biochemical Pharmacology*. **1987**, 36, 2633-2636.

³Sindermann, H.; Engel, K. R.; Fischer, C.; Bommer, W. *Clinical Infectious Diseases*. **2004**, 39, 1520.

⁴Pereira, G. R.; Santos, L. J.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 1022-1025.