

3-[[4'-(fenilmetoxi)fenil]metoxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octanos quirais como Inibidores Protozoários e Fungos Tropicais Patogênicos

Mayara Roncaglia dos Santos, Simon Bernhard Cämmerer.

Resumo

Durante este projeto, pretende-se preparar 3-arilmetoxiquinuclidinas e 3-heteroaril-metoxiquinuclidinas quirais e estudar a sua atividade inibidora sobre a biosíntese do ergosterol e a sua inibição do crescimento em protozoários tropicais como *Trypanosoma sp.*, *Leishmania sp.*, *Plasmodia sp.* e fungos, de forma sistemática, com o objetivo de sintetizar estruturas simples, de baixo custo e alta atividade farmacêutica para combater esses micróbios eficientemente.

Palavras-chave:

3-Arilmtoxiquinuclidina, 3-Heteroarilmtoxiquinuclidina, Parasitas Tropicais.

Introdução

A Leishmaniose e a Doença de Chagas são causadas pelos protozoários parasíticos *Leishmania spp.* e *Trypanosoma cruzi*, respectivamente. Essas doenças causam altas taxas de mortalidade e morbidade, especialmente em regiões tropicais do planeta. As drogas atualmente disponíveis para tratá-las apresentam problemas crescentes de baixa eficiência clínica, de efeitos secundários tóxicos e de resistência. As enzimas da via de biossíntese de esteróis são alvos atrativos para o tratamento específico de tais doenças, pois seus agentes etiológicos precisam de ergosterol endógeno e outros de esteroides alquilados para o crescimento e sobrevivência além de serem incapazes de usar a oferta abundante de colesterol presente no mamífero hospedeiro.

Arilquinuclidinas racêmicas e algumas arilquinuclidinas quirais são inibidores comprovados de Esqualeno Sintase (SQS), de uma enzima da etapa final da biossíntese de ergosterol em parasitas tropicais.

Resultados e Discussão

Num primeiro momento foi programado ampliar uma hidrogenação assimétrica de 3-quinuclidinona, como um acesso alternativo para (R) - e (S)-3-hydroxiquinuclidina (Figura 1).

No entanto, era necessário adquirir os reagentes $\text{trans-RuCl}_2[(\text{S})\text{-BINAP}][(\text{S})\text{-IPBAN}]$ e $\text{trans-RuCl}_2[(\text{R})\text{-BINAP}][(\text{S})\text{-IPBAN}]$, os mesmos dependiam de importação e não foi possível adquiri-los em tempo suficiente para dar andamento ao trabalho.

Como uma segunda estratégia, desenvolvemos o (R)- e (S)-3-quinuclidinol puros pelo método convencional (Figura 2 e 3).

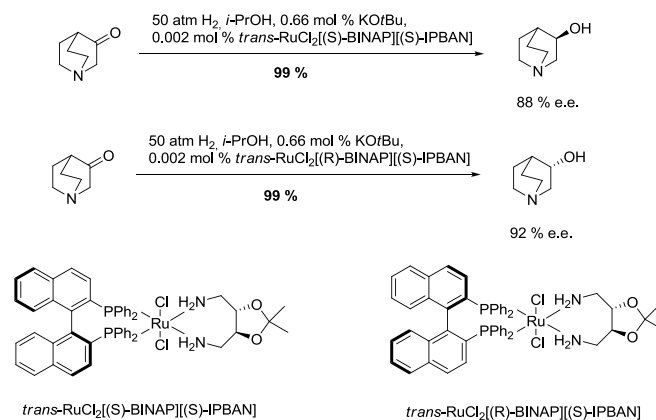


Figura 1. Hidrogenação assimétrica da 3-Quinuclidinona

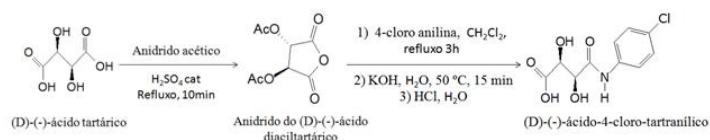


Figura 2 Reação da síntese do (D)-(-)-ácido-4-cloro-tartranílico

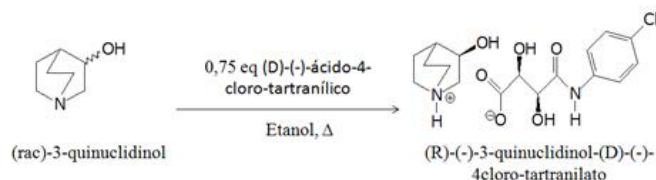


Figura 3 Reação da síntese do (R)-(-)-3-quinuclidinol-(D)-(-)-4-chloro-tartranilato

O mesmo procedimento foi feito para a obtenção do (S)-(+)-3-quinuclidinol-(L)-(+)-4-chloro-tartranilato a partir dos respectivos enantiômeros.

Conclusão

Para o desenvolvimento este projeto, primeiramente foi produzido através de uma redução o (rac)-3-quinuclidinol. Com a intenção de isolar os dois enantiômeros deste produto houve a necessidade de sintetizar em 2 passos o (L)-(+)-ácido-4-cloro tartranílico e o (D)-(-) -ácido-4-cloro tartranílico.