

## Síntese e atividade anti-*Candida* de bases de Mannich derivadas do eugenol.

Pedro Henrique O. Abrão<sup>1</sup> (IC), Rafael B. Pizi<sup>1</sup> (IC), Naiara C. Silva<sup>1</sup> (PG), Antonio M. Fregnan<sup>1</sup> (PG), Fernanda N. Silva<sup>1</sup> (IC), Luiz Felipe L. Coelho<sup>1</sup> (PQ), Luiz Cosme C. Malaquias<sup>1</sup> (PQ), Amanda L. T. Dias<sup>1</sup> (PQ), Danielle F. Dias<sup>1</sup> (PQ), Marcia P. Veloso<sup>1</sup> (PQ), Thiago B. de Souza<sup>1</sup> (PQ), Diogo T. Carvalho<sup>1</sup> (PQ)\*.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Alfenas \*diogotcarv@gmail.com

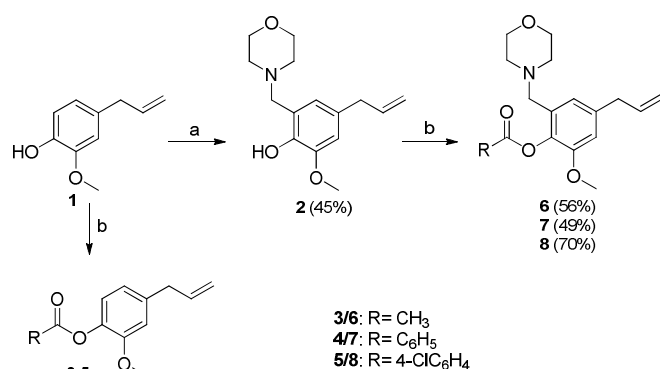
Palavras Chave: eugenol, bases de Mannich, atividade antifúngica.

### Introdução

Nos últimos anos têm-se observado um considerável aumento de infecções fúngicas, principalmente entre pacientes imunocomprometidos. A alta toxicidade e baixa biodisponibilidade dos fármacos e o desenvolvimento de resistência por parte de muitos microrganismos têm contribuído para esse quadro e justificado a necessidade crescente de novos agentes antifúngicos. O eugenol, um alilfenol natural dotado de diferentes atividades biológicas, tem despertado bastante o interesse dos pesquisadores. Por outro lado, as bases de Mannich também são substâncias dotadas de atividades biológicas, e podem ser obtidas a partir de uma reação de condensação entre uma amina e um substrato que possua algum hidrogênio ativo (como cetonas, fenóis, aldeídos, etc.), na presença de formaldeído.<sup>1</sup> Neste trabalho é descrita a síntese e atividade antifúngica de uma série de bases de Mannich derivadas do eugenol.

### Resultados e Discussão

As bases de Mannich derivadas do eugenol foram sintetizadas conforme a rota sintética apresentada na Figura 1 a seguir.



a) Morfolina, formaldeído, tolueno, 95°C; b) Ac<sub>2</sub>O (derivados 3 e 6) ou Bz<sub>2</sub>O (derivados 4 e 7) ou 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (derivados 5 e 8), DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.

**Figura 1.** Síntese das bases de Mannich derivadas do eugenol.

Após serem caracterizados por espectrometria no infravermelho, de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectroscopia

38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

de massas de alta resolução, todos os compostos foram submetidos a testes de microdiluição *in vitro* frente a cinco espécies de *Candida* e frente a uma linhagem de células humanas normais,<sup>2</sup> e os resultados estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Atividade antifúngica *in vitro* das bases de Mannich derivadas do eugenol

Substâncias	Microrganismos				
	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>
1	365,80	609,8	182,9	182,9	609,8
2	0,88	380,0	28,5	28,5	0,88
3	291,0	485,3	145,6	145,6	485,3
4	0,86	86,0	1,75	14,0	14,0
5	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
6	983,0	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>	_ <sup>a</sup>
7	0,63	_ <sup>a</sup>	0,63	10,2	1,23
8	74,7	0,57	1,17	74,7	4,67
FLC <sup>b</sup>	3,27	3,27	104,5	13,1	13,1

<sup>a</sup> Inativo a 100 µg.mL<sup>-1</sup>; <sup>b</sup> Fluconazol.

### Conclusões

Foram sintetizadas e caracterizadas quatro bases de Mannich inéditas derivadas do eugenol e correspondentes derivados desprovidos deste grupo. Dentre eles, os derivados **7** e **8** foram os mais promissores, apresentando baixos valores de CI<sub>50</sub>. O composto **7** foi ativo contra *C. glabrata* a 1,23 µM e contra *C. albicans* e *C. krusei* a 0,63 µM, além de apresentar baixa toxicidade frente às células mononucleares humanas avaliadas.

### Agradecimentos

A FAPEMIG e à Rede Mineira de Química, pela concessão de recursos.

<sup>1</sup> Acho, M. *et al.*, Eur J Med Chem. **2007**, 42, 1095-1101.

<sup>2</sup> Abrão, P.H.O. *et al.*; Chem. Biol. Drug Des. **2014**. DOI: 10.1111/cbdd.12504