

Síntese de novos fosforamidatos naftalênicos e piridínicos. Possíveis agentes antifúngicos e bactericidas.

Marcos Costa de Souza (PQ)^{*1}, William P. de Macedo (PG), Leandro F. Pedrosa (PG), Carla T. Félix (IC) e Gabriela de Paula Pereira.(IC).

⁽¹⁾Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química – CEG, Outeiro de São João Batista, s/n° - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ. gqomarc@vm.uff.br

Palavras Chave: fosformidatos, bactericidas, fungicidas.

Introdução

Derivados aminoalquil-piridina e aminoalquil-amino-naftila são compostos com largas aplicações terapêuticas. São encontrados em estruturas de agentes bactericidas, antiparasitários, fungicidas etc¹⁻³. O mecanismo de ação da maioria destes agentes envolve interações com DNA alvo^{1,2}. Igualmente, derivados fosforamidatos têm sido sintetizados como agentes de intercalação de fitas de DNA visando sua atuação como controladores do gene de expressão de importantes sistemas enzimáticos⁴. Empregando as Rotas A e B (**Figura 1**) pretende-se desenvolver novos fosforamidatos a partir de aminoalquil-piridina (**5**) e aminoalquil-aminonaftila (**4**) e testar seu potencial como agentes bactericidas e fungicidas.

Resultados e Discussão

Os derivados **6a,b** e **7a,b** foram obtidos pela Rota A através da substituição nucleofílica promovida pelas aminas **4** e **5** sobre o carbono de **3** que contém o átomo de cloro como grupo de saída. Antes, o agente **4** foi obtido após neutralização do seu sal **8**. Para sintetizar **6** e **7** usou-se THF em refluxo (66°C) como solvente por 24 horas com os seguintes rendimentos: **6a=67%**, **6b=70%**, **7a=83%** e **7b=89%**. Os derivados **9** e **10** foram preparados segundo a Rota B, que consiste na fosforilação direta de aminas alifáticas empregando fosfonato de diisopropila (**1**)⁵. Uma solução do fosfonato **1** em CCl₄ foi gotejada a 0 °C sobre solução aquosa de NaOH contendo **8** ou **5**. Após forte agitação por um dia obteve-se os derivados com os seguintes rendimentos: **9=74%** e **10=90%**. As cloro-fosforamidatos **3a-b** foram obtidas pela técnica de fosforilação direta de aminas alifáticas com rendimentos **3a=72%** e **3b=80%**. Os novos derivados fosforamidatos **6a,b**, **7a,b**, **9** e **10** serão avaliados frente a diversas cepas de fungos, parasitas e bactérias.

Figura 1. Rota sintética para os fosforamidatos naftalênicos e piridínicos.

Conclusões

As rotas sintéticas A e B adotadas geraram os derivados inéditos **6a,b**, **7a,b**, **9** e **10** com rendimentos que variaram entre 67-90%. Todos os novos derivados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas. A estratégia para a obtenção de **6a,b** precisa ser revista, dada a formação de subprodutos de difícil remoção. As metodologias para os testes antifúngicos, antiparasitários e antibacterianos ainda estão sendo selecionadas para os sistemas em questão.

Agradecimentos

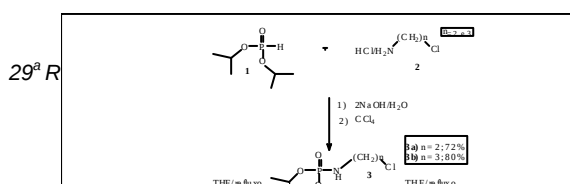
CAPES, CNPq-PIBIC.

¹Bürli, W. R.; Ge, Y.; E. E.; Taylor, M.; Kaizerman, A. J.; Moser, E. H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 2591-4, **2002**.

²Bichenkova, E.; Sardarian, R.; Savage, H.; Douglas, K.; *Biochemical and Biophysical Research Communications* 332, 956-964, **2005**.

³Masubuchi, M.; Ebiike, H.; Kawasaki, K-I.; Sogabe, S.; Shimma, N.; Ohtsuka, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11, 4463-4478, **2003**.

⁴Thibaut, M.; Debart, F.; Vasseur, J. -J. *Tetrahedron Letter* 44, 6579-6582, **2003**.



⁵ Souza, M. C. de; Macedo, W. P. de; Torres, T. S.; Pedrosa, L. P.; Helmut, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* (no prelo) **2006**.