

Síntese de derivados aromáticos fosforamídicos com potencial atividade antifúngica.

Danielle Ferreira Dias (PG)¹, Maria Auxiliadora Fontes Prado (PQ)¹, Ricardo José Alves (PQ)*¹

ricardodylan@farmacia.ufmg.br

Laboratório de Química Farmacêutica, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras Chave: antifúngicos, fosforamidas, glicosamina-6-fosfato sintase.

Introdução

As infecções fúngicas ainda não são totalmente controladas clinicamente e constituem um sério e grande problema na medicina, que tem crescido nas últimas décadas. Portanto, a busca de novos agentes antifúngicos é de grande interesse¹.

O desenvolvimento racional de novos agentes antifúngicos baseia-se em duas estratégias: modificação de um fármaco já conhecido ou a busca de novos fármacos que atuem em alvos moleculares, já conhecidos ou não¹.

Nesse sentido, a enzima glicosamina-6-fosfato sintase foi validada como um alvo para o desenvolvimento de novos fármacos antifúngicos².

O 2-amino-2-desoxi-6-O-dietilfosforil-D-glucitol (**1**) apresentou atividade antifúngica (MIC= 600 µg/mL) contra cepas de *Candida albicans*².

No presente trabalho é apresentada a síntese de **2**, um análogo aromático de **1**, com o objetivo de se avaliar sua atividade antifúngica (Figura 1).

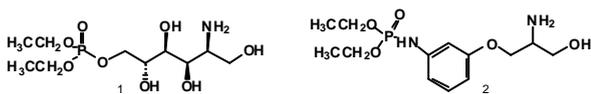
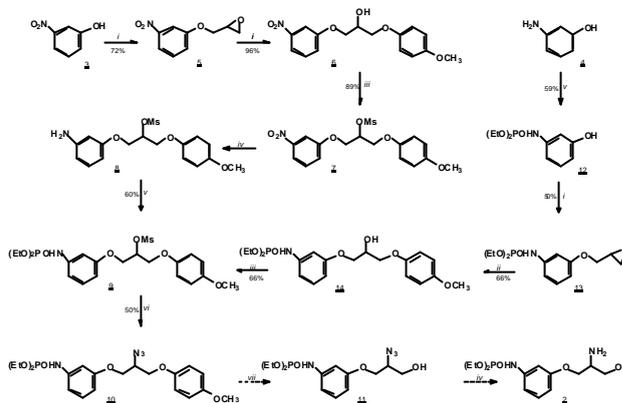


Figura 1. Estruturas químicas de **1** e **2**.

Resultados e Discussão

A síntese de **2** foi planejada por dois caminhos diferentes: a partir de 3-nitrofenol **3** ou a partir de 3-aminofenol **4** (Figura 2).

Inicialmente, por reação de **3** com epiclorigrina em presença de hidróxido de potássio obteve-se o derivado **5**. Em seguida, o derivado **5** foi submetido à reação com 4-metoxifenol em presença de hidróxido de potássio, o que forneceu o derivado **6**, um óleo amarelo viscoso. A etapa seguinte foi a reação de **6** com cloreto de mesila em piridina anidra, que conduziu ao derivado **7**. A redução do grupo nitro de **7** por hidrogenação catalítica, seguida da fosforilação do grupo amino de **8** com cloreto de dietilfosforila em diclorometano/ trietilamina, levou à obtenção de **9**. O rendimento global da síntese de **9** foi de 37% a partir de **3**.



Reagentes e condições: I - KOH, H₂O, THF, epiclorigrina, t.a.; II - KOH, H₂O, THF, 4-metoxifenol, t.a.; III - MsCl, Py, 0 °C. iv - H₂, Pd/C, CH₃OH, γ-CH₂Cl₂, TEA, (CH₃CH₂O)₂POCl, t.a.; v - NaNO₂, DMF anidra, 60 °C; vi - Ce(NH₄)(NO₃)₆, CH₃CN/H₂O 4:1, 0 °C.

Figura 2. Esquema de síntese para a obtenção de **2**.

Alternativamente, reação de 3-aminofenol (**4**) com cloreto de dietilfosforila em presença de trietilamina levou ao derivado **12**. Reação de **12** com epiclorigrina em presença de hidróxido de potássio originou o éter glicídico **13**. As etapas seguintes foram a reação do derivado **13** com 4-metoxifenol em presença de hidróxido de potássio, que levou a **14**, e a mesilação da hidroxila de C-2 de **14** com cloreto de mesila que conduziu ao derivado **9**, com rendimento global de 13%. A partir do derivado mesilado **9**, obteve-se, por reação deste com azida de sódio em DMF, o derivado **10**. As etapas seguintes para a obtenção do derivado **2** são a desproteção da hidroxila primária por reação de **10** com nitrato cérico amoniacal e redução do grupo azido de **11** por hidrogenação catalítica.

Conclusões

O derivado fosforamídico **10**, intermediário-chave para a síntese do potencial agente antifúngico **2**, foi obtido em seis etapas a partir de **3**, ou em cinco, a partir de **4**, com rendimentos globais de 18,5% e 6,5%, respectivamente.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPEMIG.

¹ Borowski, E. *Il Farmaco* **2000**, 55 (3), 206.

