

## Atividade antifúngica de ácido gálico e seus ésteres semi-sintéticos

Maicon Segalla Petrônio<sup>1\*</sup> (IC), Luis O. Regasini<sup>1</sup> (PQ), Vanderlan S. Bolzani<sup>1</sup> (PQ), Maria C. M. Young<sup>2</sup> (PQ), Maria J. M. Giannini<sup>3</sup> (PQ), Dulce Helena Siqueira Silva<sup>1</sup> (PQ)

\* mike\_petronio@yahoo.com.br

<sup>1</sup> NuBBE (Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais) – Dep. Química Orgânica, Instituto de Química, UNESP – Araraquara – SP; <sup>2</sup> Seção de Fisiologia e Bioquímica de Plantas, Instituto de Botânica, São Paulo – SP; <sup>3</sup> Dep. de Análise Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP – Araraquara – SP.

Palavras Chave: ácido gálico, antifúngico, galatos de alquila, síntese parcial

### Introdução

O ácido gálico (**1**) é um metabólito especial de ocorrência ampla no Reino Vegetal, o qual apresenta diversas atividades biológicas.<sup>1,2</sup> No presente estudo, esse ácido fenólico de estrutura molecular relativamente simples foi empregado como substrato para a obtenção de derivados antifúngicos com ação potencializada e para estudos de relação estrutura-atividade (REA). Assim sendo, uma série de oito ésteres (**2-9**) foram obtidos por síntese parcial e avaliados frente aos fungos patogênicos humanos, *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *Cryptococcus neoformans*, bem como frente aos fitopatógenos, *Cladosporium cladosporioides* e *C. sphaerospermum*.

### Resultados e Discussão

Os ésteres **2-9** foram obtidos através do emprego de metodologias já descritas na literatura.<sup>3</sup> Para a preparação dos galatos de alquila (**2-8**), 2 mmol de **1** foi dissolvido em 10 mol dos respectivos álcoois, na presença de catálise ácida (0,2 mmol de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Os rendimentos para este procedimento variaram entre 69 – 91 %, valores que decrescem com o aumento do volume apresentado pelo substituinte alquílico. O derivado **9** foi sintetizado através da solubilização de 0,5 mmol de **1** em 5,0 mmol de anidrido acético e 5,0 mmol de piridina (rendimento de 95 %).

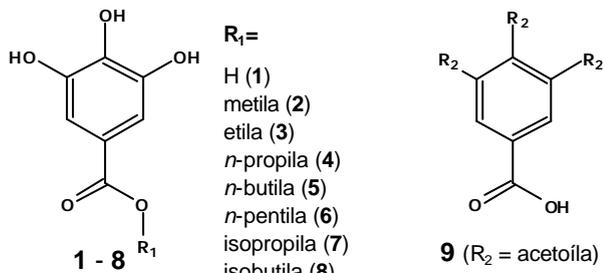


Figura 1. Estruturas moleculares de ácido gálico (**1**) e seus ésteres (**2-9**).

As substâncias **1-9** tiveram seu potencial antifúngico avaliado por dois ensaios: microdiluição em caldo para os fungos patógenos humanos e bioautografia para os fungos fitopatógenos. Os ésteres **2-9** apresentaram CIM (concentração inibitória mínima) iguais ou superiores a 125 µg/mL, frente aos fungos do gênero *Candida*, mostrando-se menos potentes que o ácido gálico (CIM = 62,5 µg/mL). A fungitoxicidade frente a *C. neoformans* apresentada por **1** (CIM = 15,6 µg/mL) mostrou-se inferior àquela observada para os ésteres **2-8** (CIM = 3,9 µg/mL). O derivado **9** (CIM = 15,6 µg/mL) apresentou ação antifúngica similar àquela exibida por **1**. Esses resultados sugerem que processos de esterificação reduzem a ação anti-*Candida* e por outro lado, a esterificação do grupo ácido carboxílico por substituintes alifáticos potencializam a ação sobre *C. neoformans*. Salienta-se que os galatos de alquila **2-9** apresentaram CIM similar ao controle positivo, fluconazol (CIM = 4,0 µg/mL) frente a *C. neoformans*. Os ensaios com fitopatógenos indicaram uma bioatividade baixa de **1**, o qual mostrou-se eficaz em LD (limites de detecção) superiores a 100 µg, enquanto os derivados **2-9** mostraram-se mais ativos (LD = 10 µg).

### Conclusões

Os derivados descritos no presente trabalho foram obtidos com bons a excelentes rendimentos e as esterificações das hidroxilas fenólicas e do ácido carboxílico permitiram dados importantes de REA. Nesse contexto, a obtenção dos galatos de alquila (**2-8**) exibiram fungitoxicidade similar ao fármaco antifúngico, fluconazol, configurando-se como valiosos modelos para o desenvolvimento de promissores agentes antimicrobianos.

### Agradecimentos

À Fapesp, BIOTA-FAPESP, Bioprospecta, CAPES, CNPq pelas bolsas e auxílios concedidos.

<sup>1</sup> Woodson, L. C. *Mol. Pharmacol.* **1983**, *24*, 471.

<sup>2</sup> Subeki, H. M. *J. Nat. Prod.* **1992**, *58*, 499.

<sup>3</sup> Foley, M. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *29*, 55.