

# Síntese e Avaliação Biológica de Nitroderivados Candidatos a Agentes Antifúngicos

Luciana de C. Nascente<sup>1\*</sup>(PQ), Luiz A. S. Romeiro<sup>1,2</sup>(PQ), Phellipe Norato Estrela Terra Theodoro<sup>2,3</sup>(PG), Laila S. Espindola<sup>2,3</sup>(PQ), E-mail: [lucianacn@ucb.br](mailto:lucianacn@ucb.br)

<sup>1</sup>Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília – DF, <sup>2</sup>Faculdade de Ciências da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília – DF, <sup>3</sup>Laboratório de Farmacognosia, Universidade de Brasília – DF.

Palavras Chave: Safrol, Antifúngicos, Nitroderivados

## Introdução

Nas últimas décadas, as infecções causadas por fungos e bactérias se tornaram um importante problema de saúde pública. A terapia para pacientes imunocomprometidos é de longo prazo e os fármacos disponíveis atualmente no mercado têm apresentado resistência à várias linhagens fúngicas. Assim, novos agentes antifúngicos, que sejam efetivos e apresentem um amplo espectro de ação, têm sido alvo de diversas pesquisas.

Nitrocompostos aromáticos são bem conhecidos por serem ativados *in situ* em espécies radicalares, as quais, por sua vez, induzem a formação de espécies reativas de oxigênio, especialmente hidroxilas radicalares. Neste sentido, descrevemos a síntese de nitro compostos baseados no metronidazol, planejados a partir do safrol bem como a avaliação da atividade biológica em leveduras.

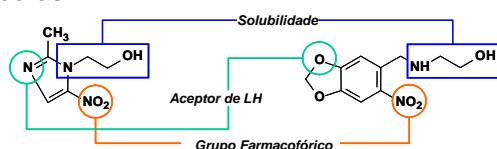


Figura 1. Planejamento Estrutural de Novos Nitroderivados do Safrol

## Resultados e Discussão

A metodologia sintética convergente empregada na síntese dos derivados-alvo **2-5** compreendeu reações de nitração do piperonal (**1**), 98%, cuja redução com NaBH<sub>4</sub>/MeOH forneceu o derivado **2** em 92% de rendimento. A conversão de **2** ao halogeneto **3** foi realizado por reação com cloreto de tionila (5 eq) sob refluxo por 3 horas, 97%. Por fim, o derivado clorado foi submetido à substituição nucleofílica com aminas como morfolina, piperidina e metilpiperazina sob radiação microondas em um forno doméstico, fornecendo os derivados-alvo **4** (86%), **5** (96%), **6** (85%), respectivamente.

Os derivados **7** e **8** foram obtidos a partir da reação do piperonal (**1**) com nitroalquilas na presença de acetato de amônio e ácido acético sob radiação microondas por 10'' fornecendo os β-nitroestirenos em 97% de rendimento. Os novos compostos foram caracterizados por espectroscopia de IV, <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-NMR. Os testes biológicos foram

realizados utilizando cepas de *T. rubrum* (**A**), *M. canis* (**B**), *T. mentagrophytes* (**C**), *C. albicans* ATCC 10231 (**D**) e *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (**E**).

Considerando o perfil biológico, **3** apresentou atividade moderada para **D**, enquanto **7** e **8** apresentaram significativa atividade para todas as linhagens comparadas aos controles **a** e **b**. Os demais compostos não apresentaram atividade significativa nas condições do teste realizado. Os resultados apontam para o sistema β-nitroestireno em **7** e **8** como característica estrutural relevante para atividade bem como o perfil alquilante de **3**. Considerando os derivados **2, 4-6**, a presença do grupo nitro não foi relevante para o perfil inibitório desejado, tanto em derivados mais hidrofílicos (**4-6**) quanto hidrofóbico e eletrofílico (**2**).

Tabela 1. Resultados da atividade biológica expressos em µg/mL.

Composto	A	B	C	D	E
<b>1</b>	NA	250	NA	250	500
<b>2</b>	NA	NA	NA	500	500
<b>3</b>	250	62,5	62,5	31,25	62,5
<b>4</b>	500	500	NA	500	500
<b>5</b>	NA	500	NA	NA	500
<b>6</b>	NA	NA	NA	NA	NA
<b>7</b>	< 0,97	< 0,97	3,9	< 0,97	< 0,97
<b>8</b>	< 0,97	15,62	3,9	15,62	< 0,97
<b>a*</b>	0,5	> 16	2	1	0,25
<b>b*</b>	16	> 64	32	16	2

NA = Nenhuma Atividade; \*a. Itraconazol e \*b. Fluconazol.

## Conclusão

Os compostos-alvo foram facilmente preparados explorando procedimentos clássicos da síntese orgânica. A avaliação *in vitro* mostrou que os derivados **7** e **8** possuem significativa atividade biológica para todos os tipos de leveduras utilizadas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB e UnB pelo auxílio financeiro.

<sup>1</sup> Nalu et. al., Resumos do 53º Congresso Brasileiro de Genética, Águas de Lindóia, 2007

<sup>2</sup> Ragsdale, S. W., Chem. Rev. 2003, 103, 2333–2346