

Síntese de derivados do ácido quínico esterificados com grupos cafeoila ou galoila, candidatos a inibidores da enzima HIV-integrase.

Carlos A. M. Rezende^{1*} (IC), Celso O. R. Júnior¹ (PG), William caneschi¹ (IC), Mara R. C. Couri¹ (PQ), Mauro V. Almeida¹ (PQ)

¹ Depto de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora- MG, Brasil
*guto_rezende2@hotmail.com

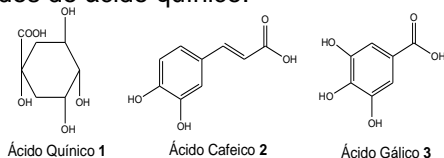
Palavras Chave: ácido quínico, esterificação, HIV-integrase.

Introdução

Os ácidos cafeico **2** e gálico **3** e seus derivados são compostos fenólicos amplamente distribuídos no reino vegetal, que exibem diversas propriedades biológicas, dentre elas, anti-oxidante, anti-viral, anti-bacteriana, anti-fúngica e anti-inflamatória.¹

Os ácidos cafeoilquínicos são formados pela esterificação do ácido quínico **1** com um ou mais equivalentes do ácido cafeico **2**. As principais propriedades desses ácidos são a inibição da replicação do vírus HIV-1 em concentrações não tóxicas e a potente e seletiva inibição da enzima HIV integrase, uma enzima que participa diretamente do ciclo de replicação do vírus HIV.² Outros derivados dos ácidos cafeico **2** e gálico **3** condensados com diferentes classes de substratos, especificamente carboidratos e ciclitois, também apresentam propriedades anti-HIV-integrase.³

Nesse trabalho é descrito a síntese de diesteres derivados dos ácidos cafeico ou gálico com ciclitois derivados do ácido quínico.

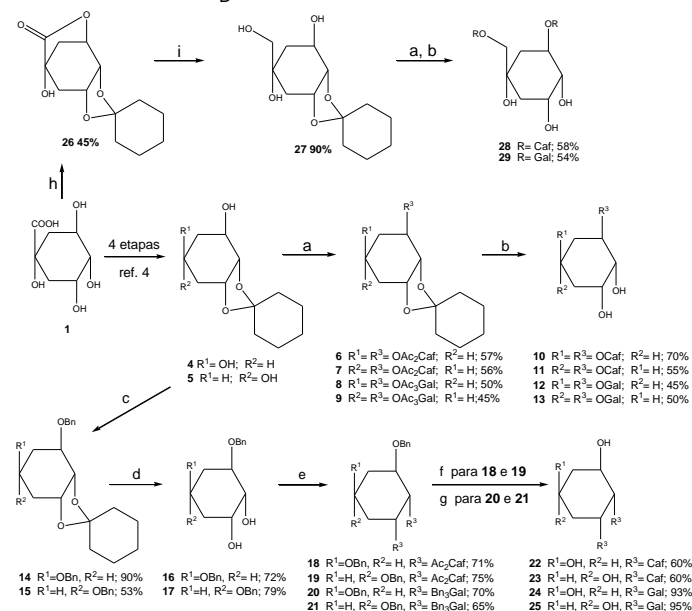


Resultados e Discussão

Os diois **4** e **5**,⁴ derivados do ácido quínico **1**, foram condensados com os cloretos de diacetilcafeoila ou triacetilgaloila em piridina, seguido da hidrólise ácida dos grupos acetila e cicloexilideno, conduzindo aos diesteres **10-13** (Esquema 1). Os compostos **16** e **17** foram obtidos pela benzilação dos diois **4** e **5**, respectivamente, seguida pela clivagem do anel cicloexilideno com ácido trifluoroacético. Os compostos **16** e **17** foram condensados com os cloretos de diacetilcafeoila ou tribenzilgaloila em piridina, conduzindo aos compostos **18-21**. Os compostos **18** e **19** foram tratados com paládio (0) em presença de metanol gerando os compostos **22** e **23**, respectivamente, enquanto **20** e **21** sofreram hidrogenólise conduzindo aos compostos **24** e **25**, respectivamente (Esquema 1).

O ácido quínico **1** foi transformado na γ -lactona **26** pela reação com ciclohexanona em presença de Amberlite IR120. A γ -lactona **26** foi reduzida com hidreto de lítio e alumínio (LAH) conduzindo ao triol

27. As hidroxilas primárias e secundárias de **27** foram condensadas com os cloretos de diacetilcafeoila ou triacetilgaloila em piridina, seguida pela hidrólise ácida dos grupos acetila e cicloexilideno gerando os compostos **28** e **29** (Esquema 1). Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, infravermelho e α_D .



a: Ac₂Caf-Cl ou Ac₃Gal-Cl, pi, tolueno, 0°C-t.a.; **b:** HCl (1 mol.L⁻¹), THF, t.a.; **c:** BnBr, *n*-Bu₄NBr, CH₂Cl₂, NaOH 50% (m/v), t.a.; **d:** CF₃COOH, H₂O, CH₂Cl₂, refluxo; **e:** Ac₂Caf-Cl ou Bn₃Gal-Cl, pi, tolueno, 0°C-50°C; **f:** Pd/C (10%), MeOH, refluxo para **18** e **19**; **g:** H₂, Pd/C (10%), EtOAc, t.a. para **20** e **21**; **h:** 1) ciclohexanona, tolueno, DMF, refluxo por 50 h; 2) Amberlite IR 120, refluxo; **i:** LiAlH₄, THF, t.a.

Esquema 1. Síntese dos compostos **10-13**, **22-25** e **28-29**.

Conclusões

Foram sintetizados 26 compostos, sendo 24 inéditos e 10 produtos finais. Os compostos finais foram enviados para testes anti-inflamatórios, anti-herpes, anti-oxidantes, anti-parasitario e anti-HIV.

Agradecimentos

UFJF, CNPq, FAPEMIG e CAPES

¹ Ximenes, V. F. et al.; *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 5355.

² Sefkow, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1137.

³ King, P. J. et al.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 497.

⁴ Cléophax, J. et al.; *Carbohydr. Res.* **1980**, *82*, 283.