

Síntese de nova aminonaftoquinona O-benzilada derivada da lausona contendo anel triazólico e morfolina com potencial atividade antifúngica.

Larissa Lopes Roldi (IC)¹, Sandro José Greco (PQ)^{1*}, Valdemar Lacerda Júnior (PQ)¹, Reginaldo Bezerra dos Santos (PQ)¹, Eustáquio V. R. de Castro (PQ)¹ *sandrogreco.ufes@gmail.com

¹ Laboratório de Pesquisas em Química Orgânica, DQUI, UFES, Av. Fernando Ferrari, 514, 29075-910, Vitória, ES;

Palavras Chave: Lausona, Aldeído Triazólico, Morfolina e Antifúngico.

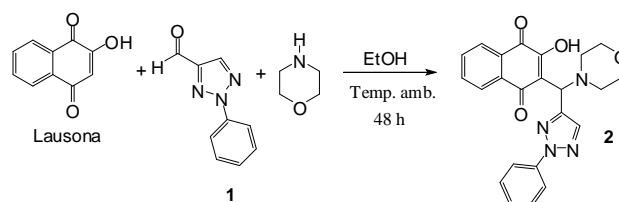
Introdução

Atualmente há um aumento constante na incidência de infecções fúngicas sistêmicas secundárias graves. Os fatores que contribuíram para a propagação desta doença são o aumento de indivíduos que apresentam redução das respostas imunológicas, causado pela AIDS ou por agentes imunossupressores ou, ainda, por quimioterápicos antineoplásicos, levando a um aumento na prevalência de infecções oportunistas. Dentre os fármacos que atuam nas infecções fúngicas os mais usados são os que afetam o ergosterol da membrana celular dos fungos, principalmente através da inibição de sua biossíntese. As classes de substâncias mais utilizadas são as que contêm o grupo morfolina, inibindo as enzimas $\Delta 14$ -redutase e $\Delta 8$ - $\Delta 7$ -isomerase e os azóis que agem mediante inibição da enzima 14α -desmetilase.¹

Assim como os triazóis e a morfolina, as 1,4-naftoquinonas, naturais e sintéticas, são uma classe de compostos de grande interesse, pois apresentam diversas atividades biológicas, dentre elas as ações fungistática e fungicida.²

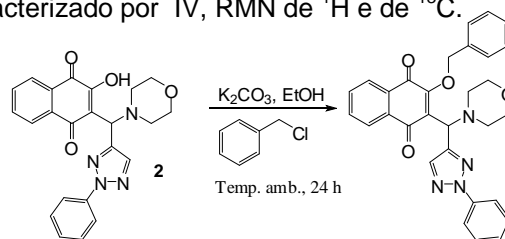
Visando a unificação e a sinergia das atividades destes três grupos de substâncias, o objetivo desse trabalho consiste na síntese de uma nova substância O-benzilada derivada da lausona contendo os anéis triazólico e morfolinico.

em uma etapa através de uma reação de Mannich (Esquema 2).⁴ O aduto de Mannich **2** foi obtido em 50% de rendimento e caracterizado por espectroscopia de IV, RMN de ¹H e de ¹³C.



Esquema 2: Reação de Mannich para formar **2**.

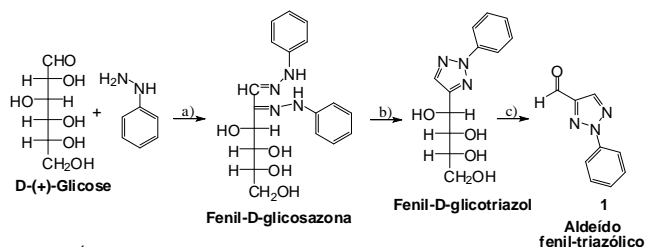
A base de Mannich foi então submetida à reação de benzilação em etanol à temperatura ambiente (Esquema 3). Este solvente foi usado, pois assim, há uma maior concentração de carga atômica no oxigênio hidroxílico do ânion lausonato.⁵ O produto O-benzilado foi obtido em 60% de rendimento e caracterizado por IV, RMN de ¹H e de ¹³C.



Esquema 3: Síntese do produto O-benzilado.

Resultados e Discussão

O aldeído fenil-triazólico **1** foi obtido a partir da D-glicose em uma sequência sintética de três etapas, conforme descrito na literatura (Esquema 1).³



a) Etanol, Ácido acético (aq.) 35%, 4 dias, Temp. Amb.

b) CuSO_4 , H_2SO_4 (aq.) 1M, H_2O , isopropanol, Refluxo, 3 horas

c) NaIO_4 , H_2O , 24 horas, Temp. Amb.

Esquema 1: Síntese do aldeído fenil-triazólico **1**.

O acoplamento dos anéis 1,2,3-triazólico e morfolinico à estrutura da naftoquinona foi realizado

Conclusões

Nesse trabalho foi descrita a síntese do novo aduto de Mannich **2** e, ainda, do seu derivado O-benzilado **3**, ambos em rendimentos moderados. A avaliação antifúngica contra *Candida krusei* e *Candida albicans* usando os métodos de difusão em meio sólido (AGAR) e por microdiluição, com posterior cálculo de MIC, está em andamento.

Agradecimentos

PIBIC/UFES, FAPES, LabPetro/DQUI/UFES

¹ Odds, F.C.; Brown, A.J.P.; Gow, N.A.R. *TRENDS in Microbiology* **2003**, 11(6), 272; ² de Souza, M.A.A; da Silva, A.R; Ferreira, M.A., de Lemos, M.J.; Ramos, M.G.; Ferreira, A.B.B.; de Souza, S.R. *Quim. Nova* **2008**, 31(7), 1670; ³ Hann, R.M.; Hudson, C.S. *J. Org. Chem.* **1944**, 66, 735; ⁴ Vargas, M.D.; Greco, S.J.; Neves, A.P.; Barbosa, C.C.; Visentin, L.C.; Pinheiro, C.B.; Mangrich, A.S.; Barbosa, J.P.; da Costa, G.L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20(4), 712-727; ⁵ Lamoureux, G.; Perez, A. L.; Araya, M.; Aguero, C. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 1022-1028.