

Síntese e investigação da atividade antifúngica de novos derivados quinolínicos.

Moacir G. Pizzolatti¹ (PQ), Mara E. F. Braibante² (PQ), Hugo T. S. Braibante² (PQ), Luciana de C. Tavares¹ (PG), Lizandra C. Bretanha¹ (PG), Leandro Espindola¹(PG), Susana Johann³ (PG), Patrícia Silva Cisalpino³ (PQ)

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis-SC, Brasil. ²Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria-RS, Brasil. ³Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais- MG, Brasil.

ludctavares@yahoo.com.br

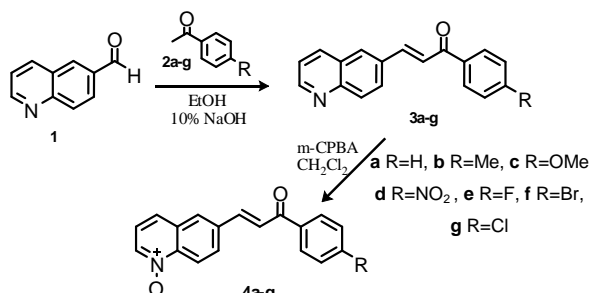
Palavras Chave: quinolinas, atividade antifúngica.

Introdução

Os núcleos quinolínicos são uma classe de compostos heterocíclicos aromáticos de grande impacto farmacológico que tem sido alvo de muitas pesquisas no meio científico por décadas. Neste trabalho realizamos o estudo de obtenção e investigação da atividade antifúngica de duas séries de quinolinas α,β -insaturadas (**3a-g** e **4a-g**).

Resultados e Discussão

As quinolinas α,β -insaturadas foram obtidas a partir da condensação de Claisen-Schmidt¹ de 6-quinolina carboxialdeído **1** com diferentes acetofenonas comerciais **2a-g**. (Esquema 1). O precursor **1** foi obtido conforme descrito na literatura². As quinolinas funcionalizadas foram obtidas com 51-73% de rendimentos. Como alvo do nosso estudo de obtenção de novos e biopotências derivados de quinolinas, realizamos a reação dos compostos obtidos **3a-g** com o agente oxidante *m*-CPBA em CH₂Cl₂ gerando os N-óxidos **4a-g** em bons rendimentos de 65-91%, conforme o Esquema 1.



Esquema 1. Obtenção das quinolinas **3a-g** e **4a-g**.

Os derivados quinolínicos **3a-g** e **4a-g** foram submetidos ao ensaio antifúngico *in vitro* para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo método de microdiluição frente a cinco diferentes fungos patogênicos (três espécies de *Candida*, *Cryptococcus gattii* (*Crypt.g*) e *Paracoccidioides brasiliensis* (*P.b*). Os resultados observados dessa análise antifúngica, Tabela 1, indicaram que os isolados de *Candida spp* foram mais resistentes a todos os compostos das duas séries **3a-g** e **4a-g** (CIM > 500 $\mu\text{g/mL}$).

Tabela 1. Resultados da análise antifúngica.

	CIM ($\mu\text{g/mL}$) contra cinco fungos				
	<i>P.b</i>	<i>C.a</i>	<i>C.t</i>	<i>C.p</i>	<i>Crypt.g</i>
3a	7,8	>500	>500	>500	125
3b	7,8	>500	>500	>500	>500
3c	62,5	>500	>500	>500	>500
3d	500	>500	>500	>500	>500
3e	7,8	>500	>500	>500	500
3f	>500	>500	>500	>500	>500
3g	62,5	>500	>500	>500	>500
4a	62,5	>500	>500	>500	250
4b	125	>500	>500	>500	500
4c	15,6	>500	>500	>500	>500
4d	500	>500	>500	>500	>500
4e	1,9	>500	>500	>500	62,5
4f	62,5	>500	>500	>500	62,5
4g	15,5	>500	>500	>500	250
P1	0,0062	1,0	0,25	0,5	1,2
P2	300	-	-	-	-

* *Candidas* (*C.a*=*C.albicans*, *C.t*=*C.tropicalis*, *C.p*=*C.parapsilosis*);
 P1= Amfotericina B, P2= Trimetoprim- sulfametoxazol

Frente ao fungo *C.gattii* os compostos que apresentaram melhor perfil antifúngico foram os da série N-óxido **4a-g**. Observamos que os melhores resultados para essas séries de compostos investigados foram frente ao fungo *P. brasiliensis*, onde apenas o **3f** (R=Br) não foi ativo. O derivado quinolínico N-óxido **4e** (R=F) foi o mais significativo com CIM=1,9 $\mu\text{g/mL}$. Foi possível verificarmos através da comparação das atividades antifúngicas das drogas controles usadas P1 e P2 com os compostos analisados, que somente para o fungo *P. brasiliensis* esses derivados foram mais potentes.

Conclusões

Obtivemos com sucesso os sistemas quinolínicos α,β -insaturados funcionalizados em bons rendimentos. O biopotencial destes compostos foram significativos para o fungo *P. brasiliensis*.

Agradecimentos

CNPq, UFSC/UFSM.

¹ Herencia, F.; Ferrandiz, M.L.; Ubeda, A.; Dominguez, J.N.; Charris, J.E.; Lobo, G.; Alcaraz, M.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1174.

² J.K. Lynch patent 2005/0187387.