

Síntese de novas amidas graxas fluoradas: influência da variação estrutural na atividade antituberculose.

Tamara G. Marinho*¹ (PG), Daiane S. Santos¹ (IC), Marieli Rodrigues¹ (PG), Caroline Montes D'Oca¹ (PG), Pedro A. da Silva (PQ)² e Marcelo G. Montes D'Oca¹ (PQ). tamgmarinho@yahoo.com.br

¹Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS. ²Laboratório Micobacteriologia, Faculdade Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS.

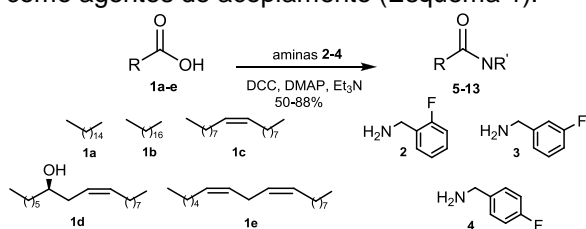
Palavras Chave: amidas graxas, tuberculose, lipídeos biologicamente ativos.

Introdução

Estudos demonstram o avançado desenvolvimento de novas moléculas bioativas contendo um ou mais átomos de flúor para uso medicinal.¹ Nosso grupo de pesquisa vem estudando a síntese e investigando a relação entre variações estruturais e atividade antituberculose das amidas graxas,² compostos considerados atualmente como uma nova família de lipídeos biologicamente ativos em função das importantes propriedades farmacológicas que apresentam.³ Em estudos anteriores, a inserção do átomo de Flúor nas moléculas foi capaz de melhorar a atividade bacteriostática das amidas graxas.⁴ Neste trabalho reportamos a síntese de novos compostos fluorados e a ação antimicobacteriana *in vitro* das amidas graxas fluoradas, frente à *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (**A**), *M. tuberculosis* resistente a Rifampicina (**B**) e *M. tuberculosis* resistente a isoniazida (**C**).

Resultados e Discussão

As amidas graxas **5-13** foram sintetizadas a partir da aminólise dos ácidos graxos **1a-e** com as aminas 2-fluorbenzilamina (**2**), 3-fluorbenzilamina (**3**) e 4-fluorbenzilamina (**4**), empregando DCC e DMAP como agentes de acoplamento (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese das amidas graxas **5-13**.

Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e submetidos à caracterização por I.V., CG-EM e RMN de ¹H e ¹³C. Em todos os espectros de RMN de ¹H foi possível observar o desdobramento dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, em função do acoplamento heteronuclear entre ¹H e ¹⁹F. Também foram observados sinais característicos em 5,7 ppm, na forma de um singlete largo referente a ligação N-H, dupletos em 4,4 ppm (*J* = 6Hz) referentes aos hidrogênios benzílicos e multipletos referentes à

posição α e β-carbonila, em 2,2 e 1,64 ppm respectivamente. Nos espectros de ¹³C, os acoplamentos C-F resultaram em dupletos facilmente identificáveis nos espectros em 164 ppm (*J*_{C-F} 245,2 Hz). Os ensaios de atividade antimicobacteriana foram realizados de acordo com procedimento descrito.² Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Atividade anti-Tb das amidas graxas

Amida	R	R'	CMI µg/mL		
			A	B	C
5			>100	25	>100
6			>100	>100	>100
7			>100	>100	>100
8			25	25	50
9			>100	50	>100
10			25	>100	>100
11			25	>100	>100

De maneira geral, amidas graxas derivadas de cadeias insaturadas se mostraram mais ativas que as saturadas, sendo o composto **8**, derivada do ácido oleico, o que apresentou a menor CMI para as três linhagens testadas. Neste estudo, os compostos **10** e **11**, derivados do ácido ricinoleico, mostraram-se menos efetivos que seus análogos não fluorados anteriormente estudados.²

Conclusões

De acordo com os objetivos propostos, as amidas graxas **5-13** foram sintetizadas em bons rendimentos. O composto **8** apresentou a menor CMI frente as linhagens testadas, embora os ensaios encontrem-se em andamento.

Agradecimentos

Ao CNPq e à Capes (PROCAD, 229/2007).

[¹] Ferreira, S. B.; *Rev. Virtual Quim.* **2009**, 1 (2), 160; [²] D'Oca, C. R. M. e colab. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5255; [³] Farrel, E. et al.; *Drug Discov. Tod.* **2008**, 13, 558; [⁴] Santos, D. S. e colab. *XVIII Encontro de Química da Região Sul, 11-13 novembro*, Curitiba, **2010**.