

Design racional e síntese de nova aminonaftoquinona derivada da lausona 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 e Álvaro Cunha Neto (PQ)¹. *larissaroldi@hotmail.com

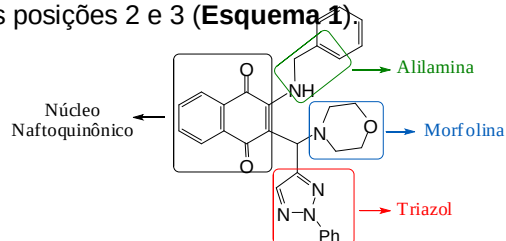
¹ Laboratório de Pesquisas em Química Orgânica, DQUI, UFES, Av. Fernando Ferrari, 514, 29075-910, Vitória, ES;

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

Introdução

As infecções fúngicas invasivas permanecem como causa significativa de morbidade e mortalidade, principalmente nos pacientes imunocomprometidos. 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, como o fenpropimorfe, os azóis que agem mediante inibição da enzima 14α -desmetilase, onde se pode destacar o fluconazol e as alilaminas que inibem a enzima *esqualeno epoxidase*, como a butemafina.¹

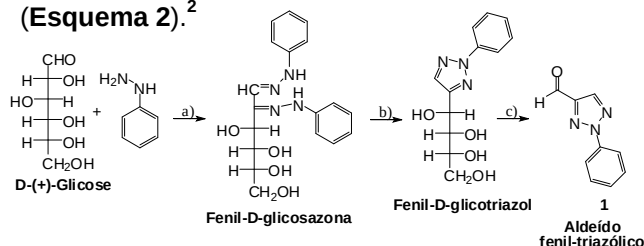
Visando a unificação e a sinergia das atividades biológicas destas três classes de substâncias, com o das naftoquinonas, o objetivo desse trabalho consiste na síntese de uma nova aminonaftoquinona derivada da lausona substituída nas posições 2 e 3 (**Esquema 1**).



Esquema 1: Design Racional da Molécula-alvo.

Resultados e Discussão

O aldeído fenil-triazólico **1** foi obtido em uma sequência sintética contendo três etapas a partir da D-glicose, conforme descrito na literatura (**Esquema 2**).²



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

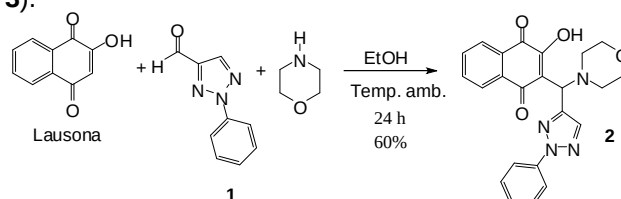
b) CuSO₄, H₂SO₄ (aq.) 1M, H₂O, isopropanol, Refluxo, 3 horas

c) NaIO₄, H₂O, 24 horas, Temp. Amb.

Esquema 2: Síntese do aldeído fenil-triazólico **1**.

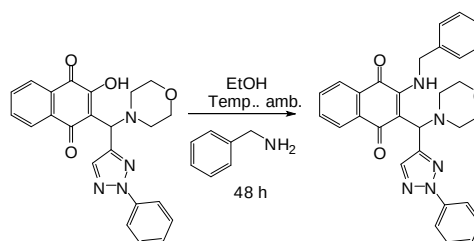
35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Através da reação multicomponente de Mannich efetuou-se o acoplamento dos anéis 1,2,3-triazólico e morfolínico à estrutura naftoquinônica (**Esquema 3**).³



Esquema 3: Obtenção do aduto de Mannich **2**.

Posteriormente foi realizada a substituição da hidroxila do aduto **2** mediante reação de adição/eliminação, usando a benzilamina como nucleófilo. Esta reação forneceu o produto final com rendimento de 45% após recristalização (**Esquema 4**).



Esquema 4: Substituições no aduto de Mannich **2**.

Todos os compostos sintetizados tiveram suas estruturas caracterizadas usando espectroscopia de IV e RMN de ¹H e ¹³C.

Conclusões

Nesse trabalho foi descrita a síntese de uma nova aminonaftoquinona em rendimentos aceitáveis. 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 Hann, R.M.; Hudson, C.S. *J. Org. Chem.* **1944**, 66, 735; ³ 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.