

SÍNTESE DE DHPMS TRIAZOLADAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

GABRIEL OLIVEIRA DE AZAMBUJA*, VERA LUCIA EIFLER-LIMA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, FACULDADE DE FARMÁCIA,
AV. IPIRANGA, 2752, 90610-000
PORTO ALEGRE-RS, BRASIL *E-MAIL: GABRIEL_AZAMBUJA90@HOTMAIL.COM



Laboratório de Síntese
Orgânica Medicinal



INTRODUÇÃO

A incidência de infecções fúngicas vem crescendo nos últimos anos e tem se tornado um grande problema de saúde pública. Apesar de existirem muitos medicamentos antifúngicos disponíveis, na maioria dos casos não apresentam total eficácia na erradicação do microorganismo. Além disso, estes antifúngicos apresentam certo grau de toxicidade e rapidamente os patógenos desenvolvem resistência. Desta forma, é de extrema importância, identificar novos compostos eficazes em combater infecções fúngicas.

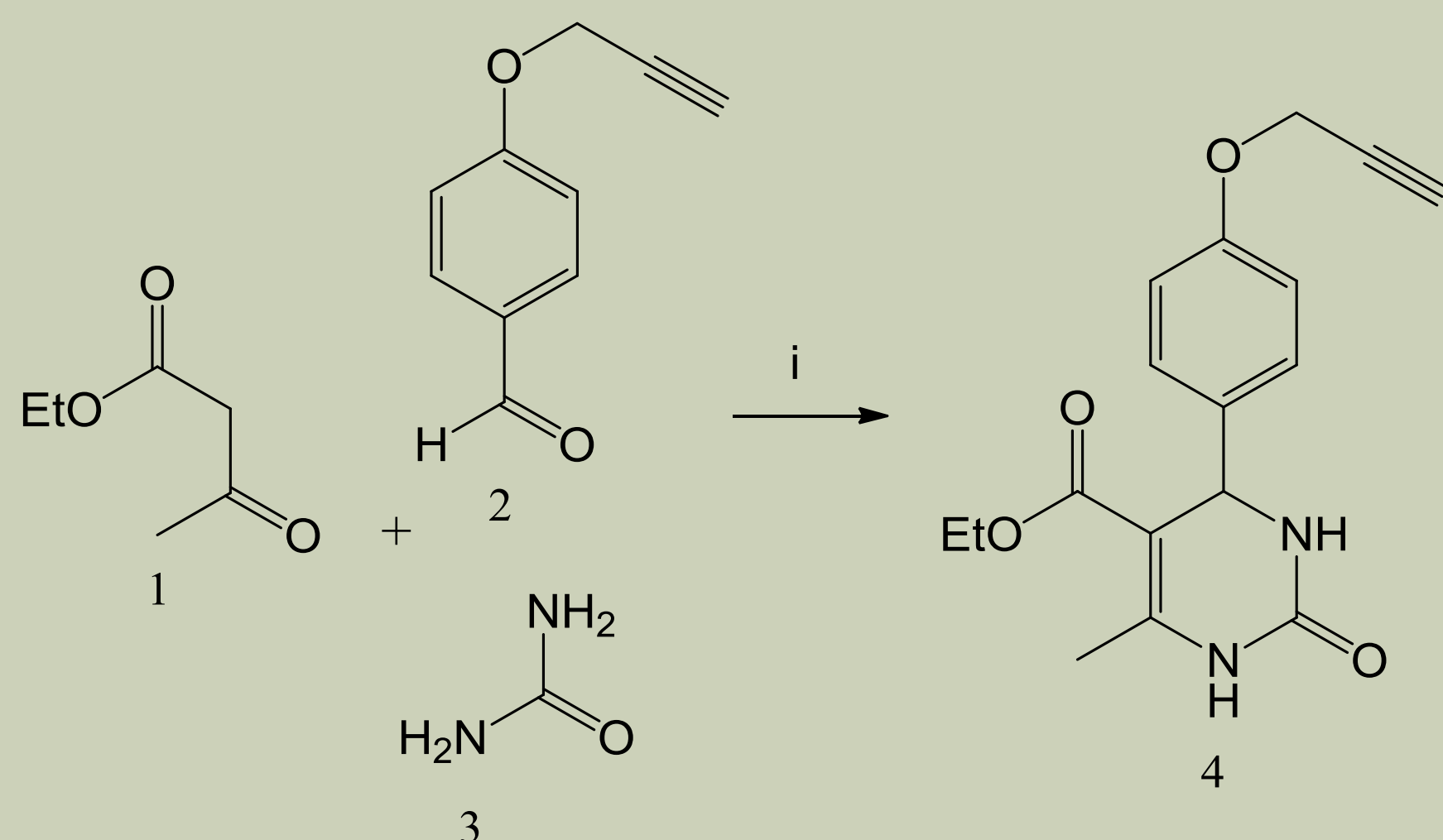
Diidropirimidinonas (DHPMs) são uma classe de heterocíclicos que apresentam diferentes atividades farmacológicas, sendo consideradas estruturas privilegiadas devido sua capacidade de interação em diferentes alvos biológicos. Estudos anteriores relataram atividade antifúngica de DHPMs contra *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*.

OBJETIVOS

Sintetizar novas híbridos DHPM-triazol objetivando potencializar atividade farmacológica, uma vez que esta estrutura é comum em fármacos antifúngicos, além de também aumentar o log P, que é importante para penetração da molécula no ergosterol, componente estrutural das membranas dos fungos.

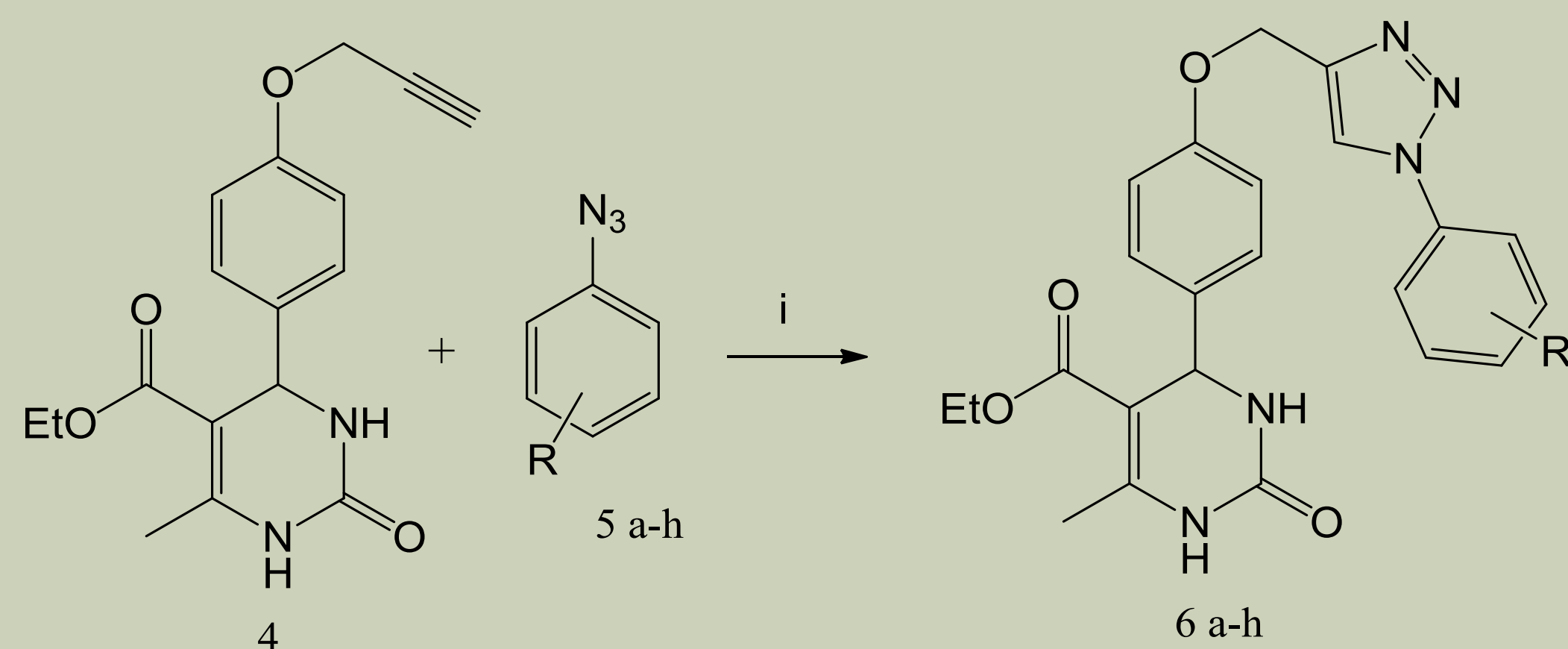
RESULTADOS E DISCUSSÕES

A diidropirimidinona (4) foi sintetizada através da reação de Biginelli, a qual consiste na ciclocondensação de um β -acetoéster (1) com um benzaldeído (2) e uma ureia (3) conforme descrito no Esquema 1.



Esquema 1. Síntese de diidropirimidin-2-onas. (i) 60°C, ácido p-toluenosulfônico, etanol. 24-48h.

As 8 moléculas (Tabela 1) foram sintetizadas através da reação de *click chemistry*, que é uma reação entre um alcino terminal (3) e uma azida (5), catalisada por cobre, conforme o Esquema 2.



Esquema 2. Síntese de diidropirimidin-2-onas com anel triazólico. (i) Microondas, P18W, 70°C, ascorbato de sódio, CuSO₄, tec-butanol e água (8:2), em dois ciclos de 15 minutos.

Tabela 1. Compostos sintetizados

Composto	R	Rendimento
6a	H	88%
6b	4-Br	91%
6c	4-COOH	84%
6d	4-NO ₂	77%
6e	3-CF ₃	60%
6f	3,4(CH ₃) ₂	85%
6g	4-OME	96%
6h	3-Cl	94%

CONCLUSÕES e PERSPECTIVAS

Foi possível obter com bons rendimentos uma série inédita de 8 diidropirimidin-2-onas triazoladas, com alto grau de pureza.

Os compostos estão sendo testados para avaliação da atividade antifúngica, contra *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*.