

Síntese de Derivados Ácidos Diarilmetanóis Hidroxâmicos como Prováveis Inibidores da Enzima *Helicobacter pylori* Urease.

Lara P. S. Carrasco¹ (IC), Danielle B. Santos¹ (IC), Thalita G. Barros^{1, 2} (PG), Geraldo R. de Paula¹ (PQ), Nelilma Romeiro³ (PQ), Octavio A. C. Antunes⁴ (PQ), John S. Williamson⁵ (PQ), Estela Maris F. Muri^{1*} (PQ). *estela@vm.uff.br*

¹Laboratório de Química Medicinal (LQMed), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, ²Instituto de Química/Universidade Federal Fluminense, ³Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSbio), UFRJ, ⁴Laboratório de Catálise, Instituto de Química/UFRJ, ⁵Medicinal Chemistry Department, University of Mississippi/USA.

Palavras Chave: *Helicobacter pylori*, Ácidos hidroxâmicos, Diarilmetanol, urease.

Tabela 1. Dados Sobre Os Compostos Ácidos Hidroxâmicos.

Composto	X	Rendimento etapa final (%)	PF (°C)
4a	-H	60	120-121
4b	-Br	75	121-122
4c	-F	66	132-133
4d	-CH ₃	65	98-100
4e	-OCH ₃	85	85-86
4f	-CN	64	145-146

* os compostos foram recristalizados em EtOH a quente.

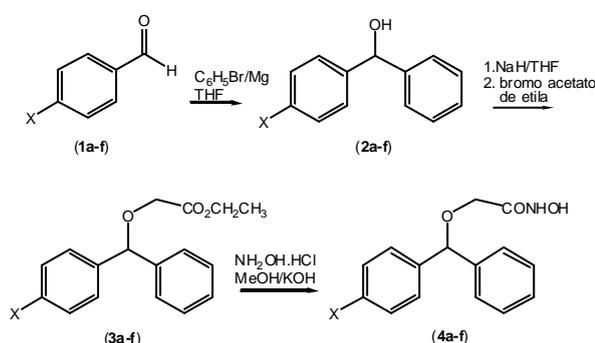
Os compostos finais foram submetidos a um *screening* biológico preliminar com a enzima urease de Jack Bean, apresentando bons resultados. O teste com a enzima urease de *H. pylori* está em fase final. Também estão em fase final os estudos moleculares de *docking* com FlexX⁶ usando a estrutura de raios-X da urease de *H. pylori* ligada ao ácido acetoidroxâmico (código PDB: 1E9Y).

Introdução

H. pylori é um microorganismo que coloniza a mucosa gástrica humana causando gastrites crônicas e úlceras pépticas¹. As drogas para o tratamento da infecção por *H. pylori*, inclui antibióticos, agentes bactericidas e agentes antiprotozoários; entretanto, a resistência a drogas e os efeitos colaterais são problemas comuns na utilização de tais medicamentos. *H. pylori* transforma a uréia em amônia através da ação da enzima urease, para neutralizar a acidez do estômago². Por analogia, a inibição dessa transformação cessaria esse mecanismo vital de neutralização, enfatizando a enzima *H. pylori* urease como um alvo terapêutico importante. Em geral, ureases são inibidas por derivados ácidos hidroxâmicos, sendo essa função descrita como um grupo farmacofórico que interage no sítio catalítico da enzima por interação com dois átomos de níquel³.

Resultados e Discussão

A nova série de derivados ácidos hidroxâmicos foi sintetizada de acordo com a metodologia descrita no esquema abaixo.



Os aldeídos *p*-substituídos (**1a-f**) foram transformados nos respectivos álcoois (**2a-f**) através de uma reação de Grignard com bromobenzeno e magnésio. Os álcoois foram alquilados com bromoacetato de etila e NaH como base. Os ácidos hidroxâmicos (**4a-f**) foram obtidos a partir dos respectivos ésteres (**3a-f**) por uma reação de substituição nucleofílica com hidroxilamina em metanol^{4,5}.

Conclusões

A rota sintética tem-se mostrado satisfatória para obtenção dos intermediários e compostos finais, apresentando bons rendimentos. Os compostos (**4a-f**) também serão obtidos em suas formas enantiomericamente puras através de métodos químicos e biocatalíticos de resolução.

Agradecimentos

CNPq PIBIC – UFRJ - UFF

¹ Marshall, B.J. *Am. J. Gastroenterol.* **1994**, *89*, S116.

² Mobley, H.L.T. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **1996**, *10*, 57.

³ Otake, S.; Morikawa, T.; Tsuchiya, M.; Imamura, L.; Kobashi, K. *Biol. Pharm. Bull.* **1994**, *17*, 1329.

⁴ Muri, E.M.F.; Mishra, H.; Avery, M.A.; Williamson, J.S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1977.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

⁵SYBYL molecular modeling software. Tripos associated LTd. St. Louis, MO.