

Atividade antifúngica de análogos sintéticos de piperolídeos e de cumarinas e pironas naturais

Alberto de Oliveira¹ (PG), Joaquim V. Marques¹ (PG), Cynthia Murakami² (TC),
Maria C. M. Young² (PQ) e Massuo J. Kato¹ (PQ). *e-mail: albertho.iq@gmail.com

¹Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, Brasil.

²Departamento de Fisiologia Vegetal e Bioquímica de Plantas, Instituto de Botânica, São Paulo – SP, Brasil.

Palavras Chave: *Piperolídeos, antifúngico, síntese.*

Introdução

Os butenolídeos **1** e **2**, denominados piperolídeos, foram isolados do extrato das folhas de *P. malacophyllum* e apresentaram potente atividade antifúngica frente à *C. cladosporioides* e *C. sphaerospermum* (Tabela 1).¹

Diante desse fato, o trabalho teve como objetivos sintetizar uma série de análogos sintéticos bem como avaliar suas atividades antifúngicas. Devido à semelhança estrutural entre os piperolídeos com cumarinas e pironas naturais, diversos representantes dessas últimas, disponíveis no banco de padrões do LQPN, foram avaliadas quanto à atividade antifúngicas visando estabelecer indicativos sobre relações estrutura-atividade.

Resultados e Discussão

Para o preparo dos butenolídeos a 4-metoxifuran-2(5H)-ona (**10**) foi tratada com diversos benzaldeídos na presença do *tert*-butildimetyl-sililtrifluorometanosulfonato (TBDMSOTf) e diisopropiletilamina (*i*-Pr₂EtN), seguida pela *b*-eliminação mediada pela adição do 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Foram obtidos os γ -arilidenobutenolídeos **3**, **4**, **5**, **6** e **7** com 28, 85, 48%, 60% e 61% respectivamente; e os butenolídeos **8** e **9** com 67 e 89% de rendimento, respectivamente. Todos os produtos foram caracterizados pela análise de seus espectros no IV e RMN de ¹H e de ¹³C, e EM.

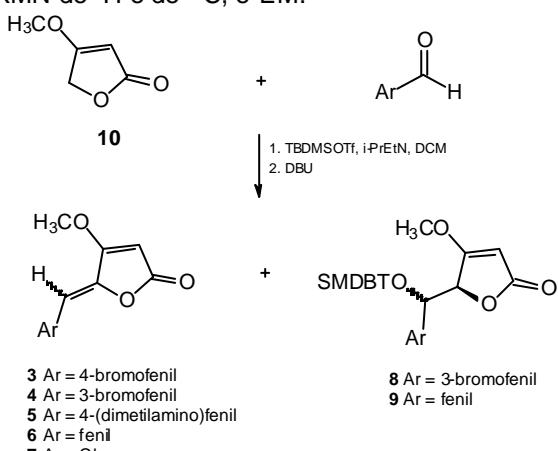
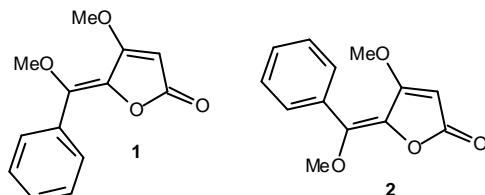


Figura 1. Reação para obtenção dos butenolídeos.



Os compostos sintetizados e os padrões foram submetidos a ensaio de atividade antifúngica por bioautografia contra *Cladosporium sphaerospermum* e *C. cladosporioides*, sendo determinadas doses mínimas efetivas.

Tabela 1. Atividade antifúngica contra *C. cladosporioides* e *C. sphaerospermum*.

Compostos	Atividade antifúngica (μg) [*]	
	<i>C. cladosporioides</i>	<i>C. sphaerospermum</i>
1	1	1
2	5	10
3	10	50
4	1	100
8	1	25
9	10	25
10	25	50
desidrometicina	1	1
desidrogoniotalamina	1	1
pirona	1	1
umbeliferona	1	1
aiapina	i	i
lapachol	1	1
4-metilesculetina	i	i
4-metóxi-6-estiril-a-pirona	1	1
4-metilaiapina	1	5
cis-5,6-desidrocavaína	i	i
Nistatina	1	5

*quantidade mínima requerida para a inibição do crescimento dos fungos nas placas CCDC. i = inativo.

Conclusões

A metodologia envolvendo apenas uma etapa e reagentes de baixo custo mostrou-se eficaz, permitindo a síntese dos compostos desejados. As atividades antifúngicas dos piperolídeos sintéticos foram variáveis, porém as kawalactonas, pironas e cumarinas foram bastante consideráveis.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPESP

¹ Lago, J. H.G. *et al.* *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 153.