

## Semi-síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de derivados de benzofenona natural poliprenilada

Kris S.T. Dias (PG)<sup>1\*</sup>, Jéssica L. D'Dego<sup>1</sup> (IC), Amanda L.T. Dias (PQ)<sup>2</sup>, Marcelo H. dos Santos (PQ)<sup>1</sup>, Cláudio Viegas Jr. (PQ)<sup>1</sup>

\*krissimone@yahoo.com.br

<sup>1</sup>LFQM - Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Depto de Ciências Exatas, UNIFAL-MG

<sup>2</sup>Laboratório de Microbiologia e Imunologia básica, Depto de Ciências Biomédicas, UNIFAL-MG

Palavras Chave: *Rheedia*, Benzofenonas polipreniladas, derivados semi-sintéticos, antimicrobianos

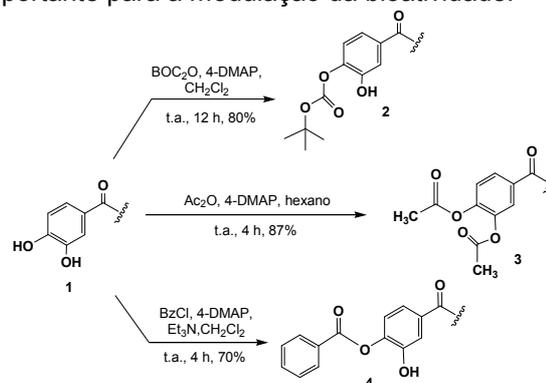
### Introdução

Os fármacos sintéticos utilizados atualmente na terapêutica de doenças infecciosas são responsáveis por diversos efeitos colaterais indesejados, além do desenvolvimento de resistência. Estes fatores atuam como limitantes na utilização clínica e exigem constantes esforços na busca por novos candidatos a fármacos, onde os produtos naturais podem se destacar como fontes de substâncias ativas, novos modelos moleculares ou matérias-primas úteis à descoberta de novos protótipos de fármacos. Como parte de um projeto de prospecção e desenvolvimento de novas substâncias bioativas, o gênero *Rheedia* foi eleito como fonte de benzofenonas polipreniladas<sup>1</sup> a serem utilizadas como substratos para obtenção de novos derivados úteis para estudos de relação estrutura-atividade (REA) e otimização de novos candidatos a protótipos de fármacos antibacterianos. Estudos realizados com algumas benzofenonas isoladas dos frutos de *Rheedia*, evidenciaram atividade significativa frente a *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Bacillus cereus*,<sup>2</sup> justificando o interesse no estudo de uma série de derivados semi-sintéticos, com o objetivo central de avaliar a atividade antimicrobiana, identificar grupos ou subunidades farmacofóricas e contribuir para o desenho de novos padrões moleculares úteis ao desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos eficientes e pouco tóxicos.

### Resultados e Discussão

A benzofenona natural **1** foi utilizada como matéria-prima para a preparação dos derivados semi-sintéticos **2-4**, com rendimentos de 80, 87 e 70%, respectivamente (Esquema 1). A avaliação da atividade antimicrobiana de **2-4** foi realizada por determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pelo método de difusão em ágar, em concentrações de 0,24 a 1000 µg/mL. A atividade antimicrobiana foi determinada pela medida dos halos de inibição ao redor das cavidades de inoculação, revelando o efeito inibitório de **2** e **3** contra as bactérias Gram positivas, *B. cereus* e *S. aureus*. Não foi observado efeito significativo sobre

bactérias Gram negativas e levedura *C. albicans*. A comparação das CIMs da benzofenona de partida **1** e dos derivados **2** e **3**, revelou que o derivado **3** foi mais potente que **1**, demonstrando que essa modificação estrutural potencializou a atividade antimicrobiana e que a subunidade 3,4-diidroxibenzoíla de **1** pode ser um farmacóforo importante para a modulação da bioatividade.



Esquema 1. Derivados semi-sintéticos **2-4** preparados a partir da benzofenona natural **1**.

### Conclusões

Até o momento, foram obtidos 5 derivados semi-sintéticos a partir de **1**, sendo que as substâncias **2-4** foram preliminarmente avaliadas frente a 4 cepas de bactérias Gram positivas e uma levedura patogênica. As substâncias **2** e **3** inibiram o crescimento de *S. aureus* e *B. cereus*, sendo **3** a substância mais ativa, superando o protótipo **1**. Diante destes resultados, outros derivados estão sendo preparados, visando o estudo da REA antimicrobiana da série e a identificação de subunidades estruturais que possam ser modificadas e contribuir ao desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos ativos e com padrão molecular inovador.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, CNPq, FAPEMIG, INCT-INOVAR e ao programa COPAES pelo auxílio financeiro e bolsas concedidas.

<sup>1</sup> Williams, R. B et al., *Planta Med.* **2003**, 69, 864

<sup>2</sup> Naldoni F.J. et al., *J. Med. Food.* **2009**, 12, 403