

Atividade Bactericida de Espirocicloexadienonas Sintetizadas a partir de Adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Bruno R. Vilachã Ferreira¹ (PG), Rodrigo V. Pirovani¹ (PG), Marcelo Lancellotti² (PQ), Fernando Coelho¹ (PQ). bferreira@iqm.unicamp.br

¹ Instituto de Química – UNICAMP – Depto. de Química Orgânica – C. Postal 6154 – 13084-971 – Campinas, SP.

² Instituto de Biologia – UNICAMP – Depto. de Bioquímica – C. Postal 6109 – 13083-862 - Campinas, SP.

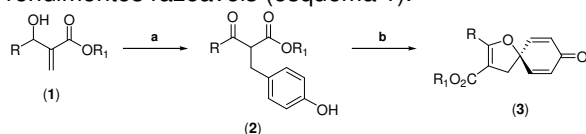
Palavras Chave: *Reação Morita-Baylis-Hillman, Reação Mizoroki-Heck, Espirocicloexadienonas, POC, bactericida.*

Introdução

Os anéis espiro com diferentes e variados padrões de substituição, podem ser encontrados em inúmeros produtos naturais e normalmente a presença desse arranjo está intimamente associada à atividade biológica exibida por esses produtos. Essa grande variedade de efeitos biológicos de grande interesse acadêmico e comercial estimulou e continua estimulando o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação de sistemas espiro. A cada ano o nosso grupo de pesquisa vem explorando o potencial e a versatilidade da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Visando a síntese de produtos naturais de uma maneira fácil e eficiente, mostramos a seguir uma sequência, que permite a preparação rápida de espirocicloexadienonas em duas etapas a partir de adutos de MBH e os resultados preliminares de atividade antibacteriana contra cepas Gram (+).

Resultados e Discussão

Nossa estratégia sintética se inicia com a preparação dos adutos de MBH **1**, através da reação dos aldeídos com um excesso de acrilato de metila, catalisada por DABCO e ultrassom, fornecendo rendimentos entre 70-96%.¹ Esses adutos foram então submetidos à uma reação de Mizoroki-Heck intermolecular com o 4-iodofenol, na presença de um paladacilo derivado de oximas (catalisador de Nájera I),² fornecendo o α -benzil- β -ceto-éster **2**, em bons rendimentos. Incorporamos intencionalmente a hidroxila fenólica, com o objetivo de efetuarmos um acoplamento fenólico oxidativo. Assim, o tratamento de **2** com [bis(trifluoroacetóxi)iodo]benzeno (PIFA), em acetonitrila anidra levou ao sistema espiro **3** em rendimentos razoáveis (esquema 1).³



Reagentes e condições: (a) iodofenol (1.2 eq.), Et₃N (2.8 eq.), catalisador de Nájera I (0,5 mol%), DMF, 110 °C, 3h; (b) PIFA (1.5 eq.), CH₃CN, - 10 °C, 15 min.

Esquema 1. Formação de espirocicloexadienonas.

A presença do padrão espirocicloexadienona nesse tipo de substância nos levou a realizar um *screening* biológico visando avaliar a atividade antibacteriana dessas moléculas. Os estudos estão em andamento, entretanto os resultados obtidos são ainda preliminares, mas são bastante promissores. As substâncias já avaliadas são apresentadas abaixo (Figura 1).

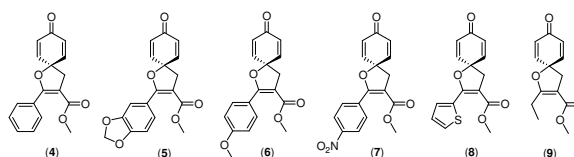


Figura 1. Espirocicloexadienonas avaliadas num *screening* de atividade anti-bacteriana.

Nos testes preliminares esses compostos apresentaram um perfil de bom à excelente contra várias cepas de microorganismos multi-resistentes. As substâncias **7** e **8** também mostraram atividades contra cepas Gram (+) (12,5 µg/L) (especificamente *Staphylococcus aureus* resistentes à metilcilina ou MRSA – Methicillin Resistant *S. aureus*). Esse resultado certamente está ligado à estrutura, já que devido às características da parede celular desses microorganismos, precisamos incorporar na estrutura grupos mais polares.

Conclusões

Em resumo, estudos sobre a concentração inibitória mínima estão em andamento e essas substâncias podem vir a serem usadas como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos, visto que as MRSA são apenas tratadas com antibióticos de última geração, como a vancomicina.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e UNICAMP.

¹ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7437. ² Ferreira, B. R.V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7712. ³ Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. *Synlett* **2009**, 2333.