

Síntese de γ -alquilideno- γ -lactonas análogas aos rubrolídeos e seus derivados γ -hidroxi- γ -lactamas e γ -alquilideno- γ -lactamas.

Ulisses A. Pereira (PG), Luiz C. A. Barbosa (PQ)*, Célia R. A. Maltha (PQ), Antônio J. Demuner (PQ).
lcab@ufv.br

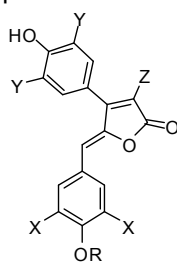
Departamento de Química – Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) – Universidade Federal de Viçosa. Av. PH. Rolfs s/n – Viçosa – MG. CEP: 36570-000.

Palavras Chave: lactonas, rubrolídeos, lactamas.

Introdução

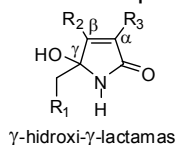
Produtos naturais contendo a unidade γ -alquilidenolactona apresentam diversas atividades biológicas¹. Dentre esses produtos se destacam os rubrolídeos, isolados de ascídias marinhas, que apresentam atividades antibióticas e citotóxicas^{2,3}.

Outros produtos naturais contendo as unidades γ -hidroxi- γ -lactamas e γ -alquilideno- γ -lactamas também se mostraram biologicamente ativos, despertando o interesse da comunidade química⁴.

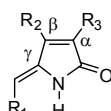


Rubrolídeo A (R=Z=H; X=Y=Br)

Rubrolídeo B (R=H; X=Y=Br; Z=Cl)



γ -hidroxi- γ -lactamas



γ -alquilideno- γ -lactamas

Diante das atividades biológicas apresentadas por essas classes de compostos, objetivou-se nesse trabalho sintetizar novas moléculas com essas unidades estruturais e avaliar suas capacidades de inibição da formação de biofilme bacteriano.

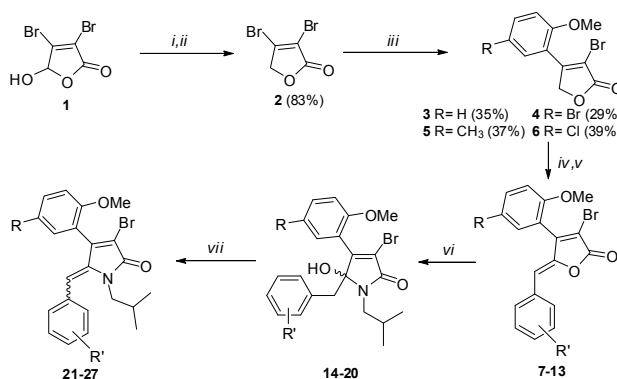
Resultados e Discussão

Inicialmente fez-se a redução do ácido mucobromico (**1**) com NaBH₄. Pelo acoplamento de Suzuki-Miyaura entre a 3,4-dibromofuranona (**2**) e diferentes ácidos borônicos na presença de Ag₂O, AsPh₃ e quantidade catalítica de PdCl₂(MeCN)₂ preparou-se as 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-onas⁵ **3-6** (Esquema 1).

No preparo dos compostos **7-13**, uma solução da 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-ona foi tratada com TBDMSOTf, DIPEA e aldeído aromático sob agitação por uma hora. Em seguida adicionou-se DBU e fez-se refluxo por três horas⁵. Os produtos obtidos foram solubilizados em DCM a 0 °C e tratadas com excesso de isobutilamina⁶ para o preparo das γ -hidroxi- γ -lactamas **14-20**.

Finalmente as γ -hidroxi- γ -lactamas foram solubilizadas em clorofórmio anidro e tratadas com

p-TsOH em quantidade catalítica⁶ para gerar as γ -alquilideno- γ -lactamas **21-27** nas formas *Z* e *E*.



i) 1,5 equiv. NaBH₄, MeOH, 0 °C; ii) H₂SO₄ conc., MeOH, 0 °C; iii) ácido borônico, AsPh₃, PdCl₂(MeCN)₂, Ag₂O, THF, 65 °C, 24h; iv) aldeído, TBDMSOTf, DIPEA, DCM; v) DBU, refluxo; vi) isopropilamina, DCM, 0 °C, 3h; vii) *p*-TsOH, CHCl₃, refluxo, 2h.

R	R'	Composto*	Composto*	Composto	Composto *
H	<i>p</i> -CF ₃	7 (63)	14 (85)	21Z (36)	21E (39)
Br	<i>m</i> -Cl	8 (44)	15 (78)	22Z (28)	22E (31)
Br	<i>p</i> -Br	9 (45)	16 (85)	23Z (23)	23E (33)
CH ₃	<i>m</i> -Cl	10 (63)	17 (84)	24Z (35)	24E (45)
CH ₃	<i>o</i> -Cl	11 (68)	18 (84)	25Z (29)	25E (39)
Cl	<i>o</i> -Br	12 (58)	19 (76)	26Z (29)	26E (43)
Cl	<i>m</i> -OCH ₃	13 (65)	20 (76)	27Z (41)	27E (35)

*(Rendimento)

Esquema 1. Síntese dos compostos

Todos esses compostos foram caracterizados por espectroscopia no IV, RMN de ¹H, ¹³C e espectrometria de massas.

Conclusões

Foram preparados sete análogos aos rubrolídeos, sete γ -hidroxi- γ -lactamas e quatorze γ -alquilideno- γ -lactamas. Estes compostos serão avaliados quanto às capacidades de inibir a formação de biofilme bacteriano.

Agradecimentos

CAPES, UFV, CNPq, FAPEMIG

¹ Barbosa, L. C. A. Teixeira, R. R.; Pinheiro, P. F.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J. *Quim. Nova* **2010**, 33, 1163.

² Miao, S.; Andersen R. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6275.

³ Ortega, M. J. Zubía, E.; Ocaña, J. M.; Naranjo, S.; Salvá, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3963.

⁴ Nay, B.; Riache, N.; Evanno, L. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1044.

⁵ Bellina, F. ; Anselmi, C.; Viel, S.; Mannina, L.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9997.

⁶ Goh, W. K.; Iskander, G.; Black, D. S.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2287.