

Síntese assistida por micro-ondas e atividade leishmanicida de derivados de 3-metoxi-carbonil-gama-butirolactona

Marcos Felipe P. Botelho¹ (PG), Paulo Marcos Donate^{1,*} (PQ), Antonio E. Miller Crotti¹ (PQ), Julia M. de Souza² (PG), Lizandra G. Magalhães² (PQ)

¹ Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes 3900, CEP 14040-901, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Núcleo de Pesquisa em Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade de Franca, Avenida Dr. Armando Salles de Oliveira 201, CEP 14404-600, Franca, SP, Brasil.

* pmdonate@usp.br

Palavras Chave: Reação multicomponente, Síntese orgânica, Micro-ondas, Butirolactona, *Leishmania amazonensis*.

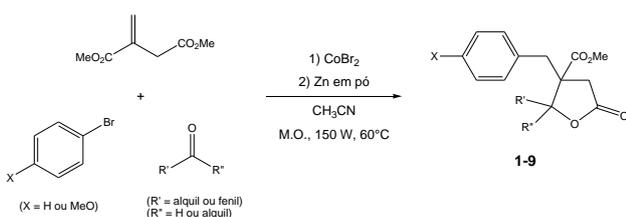
Introdução

Gama-butirolactonas fazem parte da estrutura de diversos produtos naturais e estão associadas a diversos tipos de atividades biológicas.¹

Apresentamos aqui o uso de irradiação por micro-ondas como fonte de energia para promover a síntese rápida e eficiente de uma série de derivados de gama-butirolactona tri- e tetra-substituídas, baseada em uma reação multicomponente desenvolvida por Le Floch *et al.*² Os compostos sintetizados foram submetidos a ensaios biológicos visando avaliar as suas propriedades leishmanicida.

Resultados e Discussão

Os compostos de interesse foram obtidos pela reação multicomponente mostrada no esquema 1.



Esquema 1. Preparação dos compostos 1-9 por reação multicomponente.

As reações foram realizadas em atmosfera de argônio com 5 mL de acetonitrila, zinco em pó (12 mmol), itaconato de metila (13 mmol), um aldeído ou uma cetona (2,5 mmol) e um brometo de arila (4 mmol). Após breve agitação dessa mistura à temperatura ambiente, foram sucessivamente adicionados brometo de cobalto (0,6 mmol), ácido trifluoroacético (0,03 mL) e 1,2-dibromoetano (0,05 mL). A mistura reacional foi irradiada por 10-20 minutos em um reator CEM Discovery®, com o forno de micro-ondas regulado a 60 °C e 150 W.

37^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Os resultados obtidos nessas reações e os valores de IC₅₀ obtidos nos ensaios biológicos estão resumidos na tabela abaixo.

Tabela 1. Rendimentos (RR) obtidos na síntese e avaliação da atividade leishmanicida dos compostos 1-9.

Composto	X	R'	R''	Tempo de reação	RR (%)	IC ₅₀ * (µM)
1	H	Ph	H	20 min.	85	412
2	MeO	Ph	H	10 min.	96	415
3	MeO	Ph	Me	20 min.	82	467
4	MeO	CiHx	CiHx	20 min.	80	402
5	MeO	Me	H	10 min.	81	170
6	MeO	i-Pr	H	10 min.	88	416
7	MeO	Et	Et	10 min.	86	452
8	MeO	i-Bte	Me	10 min.	85	405
9	MeO	Bz	H	20 min.	90	179

Obs.: Ph: fenil, CiHx: ciclo-hexil, i-Pr: isopropil, i-Bte: isobutenil, Bz: benzil.

* Avaliação *in vitro* da atividade leishmanicida contra formas promastigota de *Leishmania amazonensis* (MHOM/BR/PH8). Controle positivo (Anfotericina B): IC₅₀ = 14 µM.

Conclusões

Apesar dos compostos 1-9 testados não terem apresentado atividade leishmanicida tão elevada quanto a da anfotericina B (IC₅₀ = 14 µM), usada como controle positivo, novos derivados dos compostos 5 e 9, que mostraram ser os mais ativos (IC₅₀ = 170 e 179 µM, respectivamente), deverão ser preparados e testados futuramente, visando completar um estudo de relação estrutura-atividade.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq.

¹ Ayreas, D. C.; Loke, J. D.; *Chemistry & Pharmacology of Natural Products: Lignans, Chemical, Biological and Clinical Properties*, Cambridge University Press: New York, 1990.

² Le Floch, C.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Koubaa, J.; Martens, T.; Retailleau, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *1*, 5279.