

Desenvolvimento de Novos Agentes Antimicrobianos para Tratamento de Doenças Causadas por Patógenos do Painel ESKAPE



Nathália Henrich Correia (IC) e Gustavo Pozza Silveira (PQ)



Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS 91501-970, Porto Alegre-RS, Brasil.

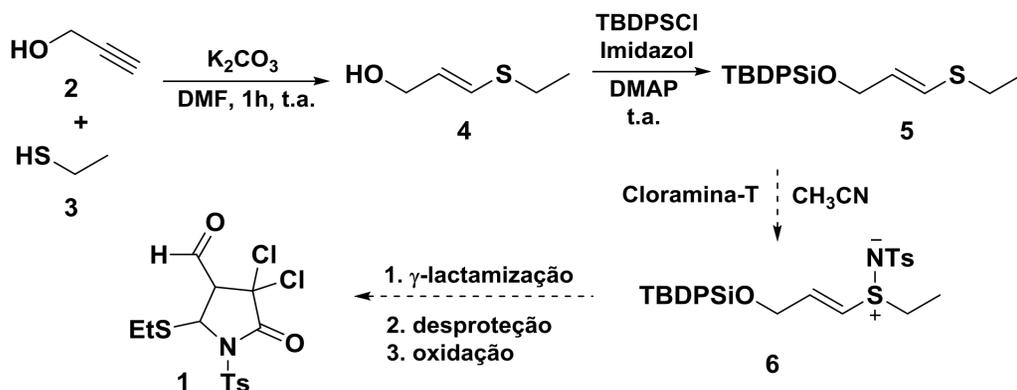
Introdução

Pirrolidonas são estruturas encontradas em inúmeras moléculas com atividade biológica. Este projeto tem como objetivo a síntese da aldeído-pirrolidona **1** por reação de γ -lactamização¹.

Posteriormente pensa-se na utilização de **1** como precursora de compostos contendo a porção lactama que apresentem atividade antibacteriana frente ao painel ESKAPE.

Síntese

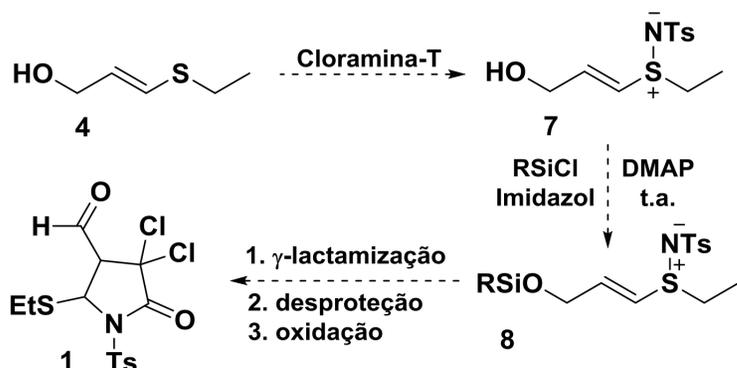
A primeira rota sintética para obtenção do composto alvo **1** consiste na reação entre o álcool-alílico (**2**) e o tiol **3** na presença de carbonato de potássio em DMF formando o sulfeto-álcool vinílico **4**, seguida pela proteção da hidroxila com TBDPSCI, o qual é um grupo de proteção volumoso que permite deixar a molécula **5** menos volátil.



Esquema 1: Rota sintética para obtenção da aldeído-pirrolidona **1**.

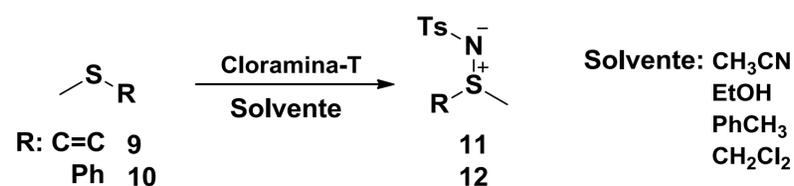
A molécula protegida **5** é então reagida com cloramina-T para formar a sulfilimina **6** que serve como material de partida para a reação de γ -lactamização. Subsequente desproteção do grupo hidroxila e oxidação do mesmo a aldeído resultaria na aldeído-pirrolidona **1** (Esquema 1).

Porém, devido à dificuldade de obtenção do composto **5** encontrada pelo grupo, surgiu a necessidade de uma rota alternativa (esquema 2), onde a etapa de proteção aconteceria após a formação da sulfilimina **7** permitindo o emprego de grupo protetor menos volumoso e mais barato, sendo obtido o composto **8**.



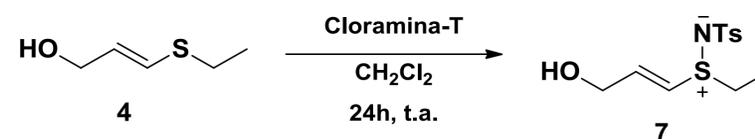
Esquema 2: Rota alternativa para a síntese da aldeído-pirrolidona **1**.

Para identificar as melhores condições para preparação de sulfiliminas, utilizou-se fenil-metil-sulfeto (**9**) e metil-vinil-sulfeto (**10**)^{2,3} (esquema 3). Assim, tratamento dos sulfetos comerciais **9** e **10** com cloramina-T por 24h, à temperatura ambiente, resultou nas respectivas sulfiliminas **11** e **12** sendo os melhores rendimentos obtidos utilizando-se diclorometano como solvente.



Esquema 3: Reações teste e variação do solvente empregado.

Desta forma, foi realizada a reação do sulfeto-vinílico **4** e obtida a vinil-álcool-sulfilimina (**12**) a partir das condições identificadas através das reações modelo (esquema 4).



Esquema 4: Reação de formação da sulfilimina **7**.

Testes Microbiológicos

Paralelamente, foram realizados prospecções antibacterianas de amostras de colaboradores. A metodologia utilizada para os testes foi a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) por microdiluição em caldo, onde os compostos são testados em diferentes concentrações utilizando antibióticos comerciais como controle.

Após incubação das bactérias nos poços com os compostos testados, a determinação da CIM é feita visualmente, sendo que a solução límpida sem formação de precipitado significa a morte das bactérias. Já formação de precipitado nos poços indica que o composto não possui atividade antibacteriana.

Conclusões

Foram desenvolvidas e otimizadas etapas de reação na rota sintética para obtenção da aldeído-pirrolidona **1**. Foi proposta uma rota alternativa e mais econômica, a qual também teve otimização da primeira etapa. Por fim, foram realizados testes de CIM em compostos fornecidos por colaboradores.

Agradecimentos



1. Silveira, G.P.; Marino, J.P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3379.

2. Celentano, G.; Colonna, S.; Gaggero N.; Richelmi C.; *Chem. Commun.* **1998**, *6*, 701.

3. Johnson, C. R.; Mori, K.; Nakanishi, A.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 13, 2065.