



PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DA AOX BASEADOS NA ESTRUTURA DOS PRODUTOS NATURAIS COLETACLORINA B & D

Gabriel S. A. Zamboni*, Paulo C. S. Costa, Silvana Rocco, Gonçalo Pereira e Paulo C. M. L. Miranda.

Resumo

Buscou-se desenvolver uma rota sintética para a formação de inibidores da AOX baseados nas estruturas das coletoclorinas B e D. O método envolve a adição de Michael do acetoacetato de etila sobre o 3-tosilcrotonato de etila formando uma 2-pirona como intermediário e sua posterior isomerização e derivatização.

Palavras-chave:

Inibidores da oxidase alternativa (AOX), Resorcilatos, Coletoclorinas.

Introdução

A oxidase alternativa (AOX) é uma enzima presente na membrana mitocondrial interna capaz de catalisar a oxidação do ubiquinol e a redução do oxigênio, fornecendo assim uma via alternativa à cadeia de transporte de elétrons, anterior à ação do complexo III. Desta forma, a AOX confere um mecanismo de produção de ATP resistente à ação de inibidores da via principal de respiração celular.¹ Sendo assim, possui grande importância na virulência de fungos de interesse agroecônômico, como o *Moniliphthora perniciosa*, agente etiológico da Vassoura-de-Bruca em cacauzeiros².

Tendo isso em vista, buscou-se sintetizar inibidores da AOX baseados em moléculas conhecidas por apresentarem atividade inibitória, como as coletoclorinas³ (**1**), com foco na estrutura da coletoclorina B (**1a**) e D (**1b**).

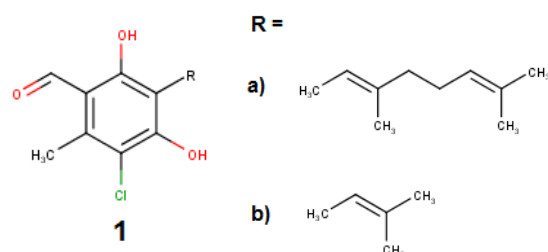


Figura 1. Estruturas da a) coletoclorina B e b) coletoclorina D.

Resultados e Discussão

A estratégia de formação dos resorcilatos partiu de uma adição de Michael entre o acetoacetato de etila e o 3-tosilcrotonato de etila (**2**), formando a 2-pirona (**3**), a qual foi isomerizada pelo uso de dois equivalentes de diisopropilamido de lítio obtendo o 2,4-diidroxi-6-metilbenzoato de etila (**4**).

Modificações da estrutura de **3** foram estudadas, entre elas a halogenação da posição 3 do anel (Cl e Br). O grupo terpênico seria inserido na molécula de acetoacetato de etila, já que **3** se apresentou inerte nas diversas condições testadas para a prenilação da metila da posição 6, através da reação do 1-bromo-3-metilbuteno com a 2-pirona desprotonada. A carboxietila seria posteriormente reduzida ao respectivo aldeído.

Estuda-se substituir a carboxietila de **3** por um grupo ciano, tendo como material de partida a cianoacetona ao invés do acetoacetato de etila. A 4,6-dimetil-2-oxo-2H-piran-5-carbonitrila já foi preparada pelo grupo, tendo

como objetivo diminuir o impedimento estérico do grupo presente na posição 5, facilitando o ataque de um nucleófilo que realize a abertura do anel para a posterior isomerização, e manter a ressonância com a dupla ligação, aumentando a acidez do hidrogênio da metila da posição 6 facilitando a alquilação desse carbono.

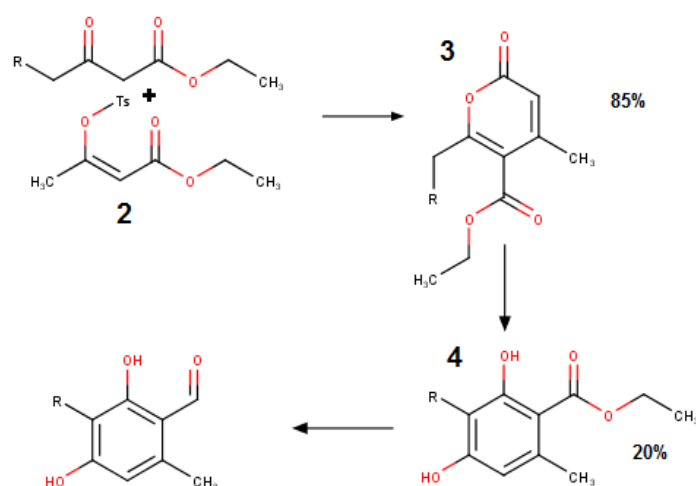


Figura 2. Rota sintética proposta para a preparação de compostos resorcilatos precursores das coletoclorinas B (R = geranyl) e D (R = prenil). Os rendimentos são indicados para R = H. O rendimento da produção de **2** foi de 90%.

Conclusões

Através dos estudos realizados foi possível o avanço na síntese das coletoclorinas B e D, obtendo-se intermediários importantes da rota sintética proposta.

Agradecimentos

Ao CNPq, pela bolsa concedida. Ao Paulo Costa, pela ajuda e paciência. Ao Prof. Dr. Paulo Miranda, pela oportunidade.

¹ McDonald A. E., Vanlerbergh G. C. *Comp Biochem Physiol - Part D GenomicsProteomics*, **2006**, *1*, 357.

² Meinhardt, L. W.; Rincones, J.; Bailey, B. A.; Aime, M. C.; Griffith, G. W.; Zhang, D.; Pereira, G. A., *Mol. Plant Pathol.* **2008**, *9*, 577.

³ Moore A. L., Shiba T., Young L., Harada S., Kita K., Ito K. *Unravelin G. Annu. Rev.Plant Biol.* **2013.**, *64*, 637.