

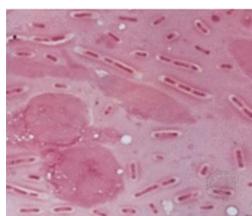
INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, o grupo Biolab vem desenvolvendo pesquisas com aplicabilidade em química medicinal e concomitantemente seguindo os preceitos da química verde¹. Seguindo essa linha de raciocínio, concebeu-se um projeto com enfoque voltado para duas estruturas privilegiadas no âmbito da química medicinal: indóis e oxadiazóis. Na literatura, essas duas estruturas distintas são conhecidas por suas ações antimicrobianas contra bactérias e fungos. No entanto, ainda não foi reportada na literatura essas duas estruturas consolidadas unicamente. O intuito deste projeto é sintetizar os 1,3,4-oxadiazóis-indóis e testá-los frente a patógenos do painel ESKAPE.

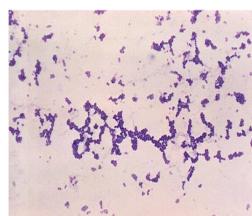
Painel ESKAPE

O painel ESKAPE, idealizado pela Agência Norte-Americana de Doenças Infecciosas, reúne os patógenos responsáveis por grande parte de doenças na saúde pública. Ao mesmo tempo, esses patógenos vem desenvolvendo resistência aos antibióticos comercialmente disponíveis, necessitando assim sintetizar novos antimicrobianos.

- E.faecium*;
- S.aureus*;
- K.pneumoniae*;
- A.baumannii*;
- P.aeruginosa*;
- E.species*.



K.pneumoniae



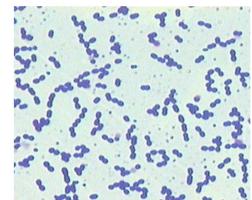
S.aureus



A.baumannii



P.aeruginosa



E.faecium



E.coli

OBJETIVOS

Ao longo deste projeto pretende-se ascender os seguintes objetivos:

- Sintetizar os 1,3,4-oxadiazóis-indóis e seus derivados;
- Realizar *screening* dos compostos frente a patógenos do painel ESKAPE;
- Realizar testes de hemólise nos compostos sintetizados, com o intuito de observar toxicidade (clivagem de hemácias).

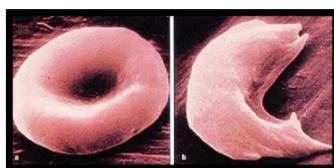
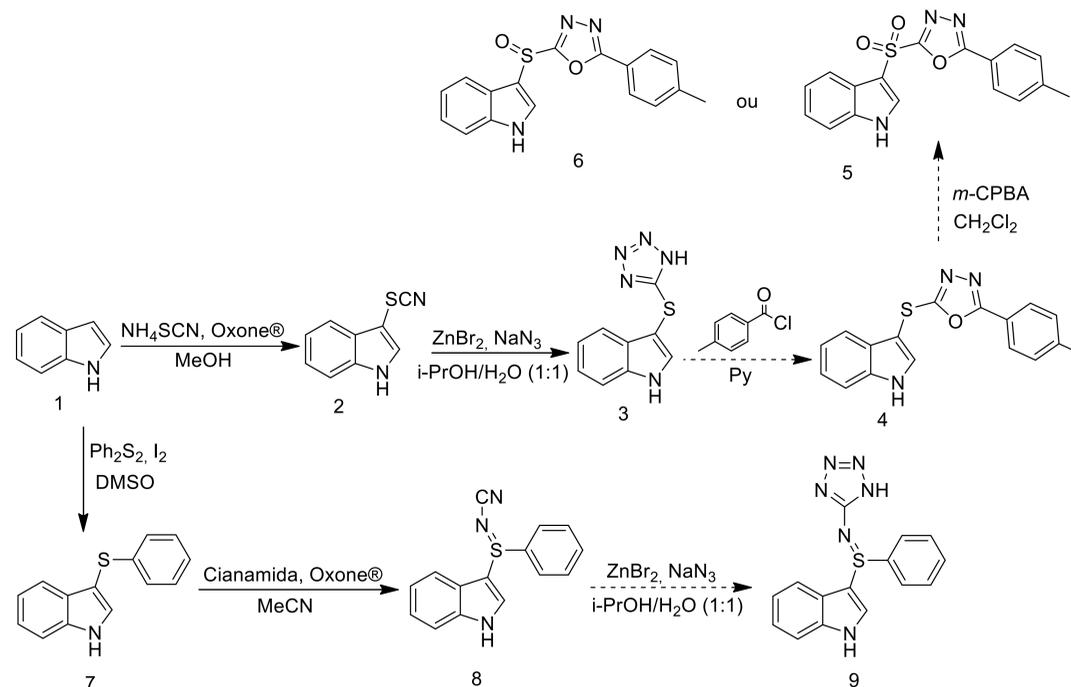


Figura 1 – A esquerda uma hemácia normal e a direita uma hemácia clivada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esquema reacional proposto para obtenção do 1,3,4-oxadiazol-indol através da reação de Huisgen.



Esquema 1 - Rota sintética para preparação de 1,3,4-oxadiazóis-indóis.

A primeira etapa da rota sintética consiste em reagir a temperatura ambiente o 1-*H*-indol **1** com tiocianato de amônio e Oxone® (85%) em metanol² até o consumo do material de partida, corroborado por CCD. Posteriormente, através de uma reação pericíclica, reagiu-se o tiocinato-indol **2** com brometo de zinco e azida de sódio em refluxo, durante 24 h (63%). No presente momento, está sendo realizada a reação para obtenção do 1,3,4-oxadiazol-indol. A primeira metodologia testada consiste em adicionar cloreto ácido ao indol-tetrazol **3** durante 24 h sob refluxo de piridina seca. Esta metodologia, entretanto, não resultou no produto desejado. Não obstante, existem diversas métodos a serem testadas, tais como: utilização de microondas ou uso de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida. Caso seja confirmada a formação do produto desejado **4**, o mesmo poderá ser oxidado a sulfóxido e sulfona, utilizando *m*-CPBA. Paralelamente, o indol **1** reagiu com o disulfeto de fenila e iodo molecular a 80 °C durante 12 h, formando o indol-sulfeto de fenila **7** (82%). Subsequentemente, o produto **7** em conjunto com cianamida e Oxone® em acetonitrila durante 4 h resultou no indol-cianamida **8** (36%). Através de uma reação de cicloadição, o indol **8** poderá ser transformado em indol-tetrazol **9** usando brometo de zinco e azida de sódio sob refluxo.

CONCLUSÃO

Até o presente momento, foi possível sintetizar os precursores para os compostos alvo 1,3,4-oxadiazóis-indóis **3** e também o indol-cianamida **8**, este ainda inéditos. As reações executadas neste projeto mostraram-se acessíveis, principalmente por não demandarem equipamentos sofisticados ou reagentes não disponíveis comercialmente. Como perspectiva futura, os 1,3,4-oxadiazóis-indóis poderão ser transformados em sulfonas, sulfóxidos e sulfilminas e a indol-cianamida poderá ter seu grupo ciano convertido em tetrazol e posteriormente em oxadiazol.

AGRADECIMENTOS



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹Cardozo, H. M.; Ribeiro, T. F.; Sá, M. M.; Sebrão, D.; Nascimento, M. G.; Silveira, G. P. J. *Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 755-764.
²Kuhn, B. L.; Fortes, M. P.; Kaufmann, T. S.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1648-1652.