

Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de derivados 3-(2-tio e 2-metiltio)-oxadiazolil- β -carbolínicos-1-benzossustituídos.

Anelise S. N. Formagio¹ (PG), Franciele Cristina Savariz¹ (PG), Flávia Percinoto Cardoso¹ (IC), Kelly Sivocy Sampaio Teixeira² (PG), Benetido Dias Prado Filho² (PQ), Willian Ferreira da Costa¹ (PQ), Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ). mhsarragiotto@uem.br

¹Departamento de Química – ²Departamento de Análises Clínicas - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá-PR.

Palavras Chave: síntese, β -carbolinas, atividade antimicrobiana

Introdução

A produção de novos agentes antimicrobianos é crescente e necessária, devido à decorrência de microorganismos multirresistentes.

Alcalóides β -carbolínicos naturais da classe das eudistominas e da manzamina, são relatados na literatura como potentes agentes antimicrobianos¹.

Uma série de eudistominas isoladas da espécie *Eudistoma sp.* exibiram significativo grau de atividade antibacteriana frente a *B. subtilis*, *S. cerevisiae*, *S. aureus* e *E. coli* e atividade antifúngica frente a *C. albicans*. Da classe da manzamina, a manadomanzamina A se mostrou ativa contra o fungo *C. albicans* com IC₅₀ de 20 μ g/mL. A manadomanzamina B e a xestomanzamina apresentaram atividade antifúngica frente a *C. neoformans*, com IC₅₀ de 3,5 e 6,0 μ g/mL, respectivamente².

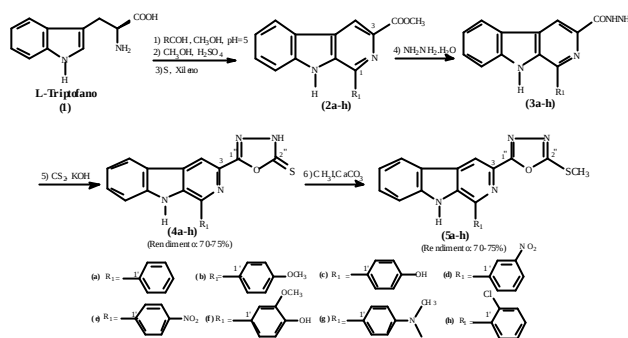
Devido à atividade relatada para compostos β -carbolínicos e à inexistência de dados na literatura envolvendo a síntese e atividade antimicrobiana de compostos β -carbolínicos contendo o núcleo oxadiazolil, neste trabalho, nos propusemos à síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de novos derivados 3-(2-tio e 2-metiltio-oxadiazolil)- β -carbolínicos-1-benzossustituídos.

Resultados e Discussão

Os derivados 3-(hidrazil)- β -carbolínicos-1-benzossustituídos (**3a-h**), foram preparados pela condensação do L-triptofano comercial com diferentes aldeídos aromáticos, via reação de Pictet-Spengler catalisada por ácido, seguida pela reação de esterificação, aromatização e substituição nucleofílica com hidrazina hidratada. A adição de dissulfeto de carbono aos compostos previamente preparados (**3a-h**), forneceu os derivados 3-(2-tio-oxadiazolil) (**4a-h**)³, estes após submetidos à reação com iodeto de metila⁴, resultaram nos derivados 3-(2-metiltio-oxadiazolil)- β -carbolínicos (**5a-h**) (Esquema 1).

A obtenção dos derivados inéditos (**4a-h**) foi confirmada pela presença dos sinais em δ_c 163,0 (C-1'') e 180,0 (C-2'') e a obtenção de (**5a-h**) foi confirmada pela presença dos sinais em δ_H 2,84/ δ_c 14,7, referentes ao grupo S-metil.

A atividade antimicrobiana dos derivados (**4a-h**)



e (**5a-h**) foi avaliada pelo teste de susceptibilidade

Esquema 1: Síntese dos derivados (**4a-h**) e (**5a-h**).

para determinação da concentração mínima inibitória (CMI)⁵. As bactérias utilizadas foram *S. aureus*, *B. subtilis* e *E. coli* e os antibióticos controle penicilina e vancomicina. Os fungos foram *C. albicans* e *C. parapsilosis* e a micostatina foi utilizada como referência.

Os ensaios mostraram que entre os derivados contendo o grupo 3-(2-tio-oxadiazolil) (**4a-h**), o derivado (**4a**) foi fortemente ativo frente a *B. subtilis* e ao fungo *C. albicans* com valores de CMI de 7,8 e 15,6 μ g/mL, respectivamente. O derivado (**4g**) demonstrou significativa atividade frente às bactérias *S. aureus* e *B. subtilis* com CMI de 31,2 μ g/mL.

Dentre os derivados da série 3-(2-metiltio-oxadiazolil) (**5a-h**), os compostos (**5a**) e (**5g**) foram os mais ativos com CMI de 15,6 μ g/mL frente a *S. aureus* e a *B. subtilis*, respectivamente.

Os demais compostos apresentaram CMI variando entre 125 e 500 μ g/mL.

Conclusões

Nesse trabalho realizamos a síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de 16 novos derivados β -carbolínicos contendo o grupo 3-tio-oxadiazolil. Os ensaios de atividade demonstraram que o derivado **4a** é potencial candidato a agente antimicrobiano.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, DQI_____

¹ Schupp, P.; et.al. *J.Nat.Prod.* **2003**, 66, 272.

² Peng, J.; et.al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13382.

³ Cao, R.; et. al.; *European J. Med. Chem.* **2005**, 40, 991.

⁴ Tan, T. M. C.; et.al. *Antiviral Research*. **2006**, 71, 7.

MD

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

⁵National Commite for Clinical Lab. Standards. M27-A, NCCLS.
1997.