# SÍNTESE DE TIOURÉIAS CONTENDO O NÚCLEO CUMARÍNICO E AVALIAÇÃO DE SEU POTENCIAL ANTIBACTERIANO FRENTE A BACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFECÇÕES HOSPITALARES

Michel Pedro Batista (PIBITI/Fundação Araucária/Universidade estadual de Londrina), Marcelle de Lima Ferreira Bispo, Gerson Nakazato, gersonakazato@yahoo.com.br.

Universidade Estadual de Londrina/Departamento de Microbiologia

**Microbiologia. Sub-área: Patogenicidade Bacteriana**

Palavras Chave: *Tiouréias, antibacterianos, infecções hospitalares, cumarinas).*

## Introdução

O ambiente hospitalar apresenta uma grande variedade de micro-organismos, especialmente bactérias. Embora normalmente não-patogênicas, as bactérias são capazes causar infecções em pacientes internados, aproveitando-se de seus debilitados sistemas imunológicos. Portanto, tais ambientes são propícios para o desenvolvimento de infecções hospitalares (IH). O impacto das IH se *torna* ainda maior quando essas bactérias se tornam resistentes aos fármacos disponíveis no mercado.

## Problema

Nesta perspectiva, se torna fundamental o desenvolvimento de novos fármacos com potencial atividade antibacteriana. Sendo assim, a busca por novas classes de substâncias com diferentes mecanismos de ação é extremamente importante, visando a diminuição da possibilidade de resistência cruzada com outros antibióticos.

## Solução e Benefícios

Primeiramente, obteve-se o ácido cumarínico, que é o precursor sintético das cumariltioureias. Tal substância foi sintetizada a partir de uma reação de condensação do tipo Knovenagel entre o salicilaldeído e o ácido de Meldrum em meio aquoso, sob refluxo por 3h. Depois desse tempo, o produto foi filtrado e lavado com água gelada, obtendo-se o produto como um sólido branco em 87% de rendimento.

O ácido cumarínico foi então devidamente caracterizado por RMN de $^{1}H$ e $^{13}C$ e ponto de fusão. O espectro de RMN de $^{1}H$ mostrou a presença de do sinal referente ao hidrogênio cumarínico em 8,60 ppm como um simpleto. Já o espectro de RMN de $^{13}C$ mostrou 10 sinais na região entre 116 e 156 ppm, correspondentes aos carbonos do anel cumarínico, bem como o sinal em 166 ppm relativo ao carbono carboxílico. O ponto de fusão também foi determinado experimentalmente, obtendo-se um valor de 188 °C, que está de acordo com o relatado na literatura. Depois de devidamente caracterizado, o potencial antimicrobiano do ácido cumarímico foi avaliado frente a cepas padrão de *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Escherichia coli ATCC25922 e Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853. Para tal, foram determinadas as concentrações inibitórias mínimas (CIM) através do método de microdiluição em caldo, conforme padronizado pelo CLSI (2018. Sendo que para três primeiras cepas testadas, a CIM igual a 1000 µg/mL e para quarta foi maior do que 1000 µg/mL.

Posteriormente, serão sintetizadas as cumariltioureias desejadas a partir do ácido cumarímico preparado. Esta substância será convertida no seu cloreto de acila, que será submetido à reação com KSCN em acetona seguido da adição *one pot* de uma solução de amina em acetona para gerar as cumariltiuréias pretendidas.

## Potencial de Mercado e Diferencial Competitivo

Quando devidamente obtidas as cumariltioureias podem representar uma nova alternativa para o combate a micro-organismos causadores de IH. A rota sintética para a obtenção dessas substâncias é simples e de baixo custo, além de fornecer as substâncias em altos rendimentos.

## Considerações Finais

A reação de obtenção do ácido cumarínico foi obtimizada e o mesmo foi obtido com excelente grau de pureza e rendimento. Essa substância foi também avaliada frente a diferentes cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, mas não apresentou atividade significante. A síntese das cumariltiouréias será realizada em breve e espera-se conseguir sintetizá-las com sucesso, assim como avaliar o potencial das mesmas frente a bactérias sensíveis e resistentes causadoras de IH.

## Estágio de Desenvolvimento da Tecnologia

(x) Laboratório
( ) *Scale-up* (mudança de escala)
( ) Mercado
( ) Protótipo

## Agradecimentos

PIBITI/Fundação Araucária/Universidade Estadual de Londrina. Ao Laboratório de Síntese de Moléculas Medicinais (LaSMMed) e ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (LABSPEC).

## Contato Institucional

Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid – Pr 445 Km 380 - Campus Universitário Londrina – PR 86057-970
www.uel.br
(43) 3371-4396