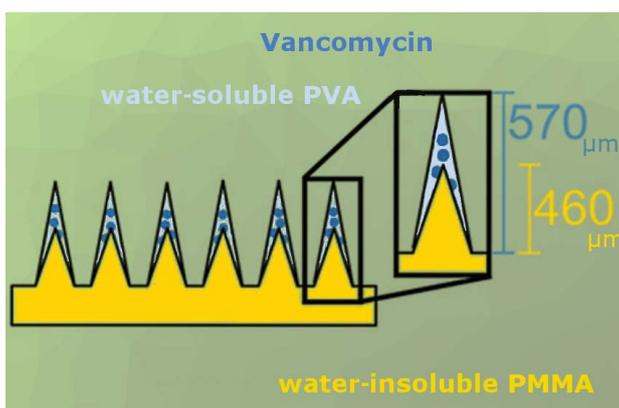


Georgios A. Sotiriou (Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia) e colegas produziram matrizes de microagulhas carregadas com vancomicina (VAN) para combater infecções cutâneas causadas por MRSA. As microagulhas têm a dimensão de 1  $\mu\text{m}$  e estão organizadas em matrizes que podem penetrar no *stratum corneum* (a camada mais externa da pele), permitindo administrar fármacos que habitualmente não são administrados de forma intradérmica. As pontas das matrizes contendo VAN são feitas de álcool polivinílico (PVA), um polímero solúvel em água (na imagem, a azul claro). As pontas das microagulhas são suportadas por uma camada de polimetilmetacrilato (PMMA), um polímero insolúvel em água (na imagem, a amarelo), na qual a VAN é pouco solúvel, permitindo a formulação precisa da dosagem do fármaco.

Os investigadores mostraram que as matrizes VAN-microagulhas podem penetrar efetivamente através da barreira dérmica da pele. A maior parte da dose administrada de VAN permanece na pele por 24 h. A VAN “entregue” localmente encontra-se na forma ativa e pode reduzir o crescimento bacteriano de MRSA quer *in vitro* quer *ex vivo*. Esta administração local de VAN reduz a exposição sistêmica a VAN, minimizando os efeitos colaterais e o surgimento de estirpes de MRSA resistentes a VAN em partes do corpo não infetadas. As matrizes VAN-microagulhas desenvolvidas podem ser alargadas a vários outros fármacos. De acordo com a equipa de investigação, este estudo estabelece as bases para a aplicação



Crédito: ChemistryViews

clínica futura de uma nova via de administração de VAN. Estudos futuros deverão avaliar as matrizes em modelos animais de infecção de pele *in vivo*.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

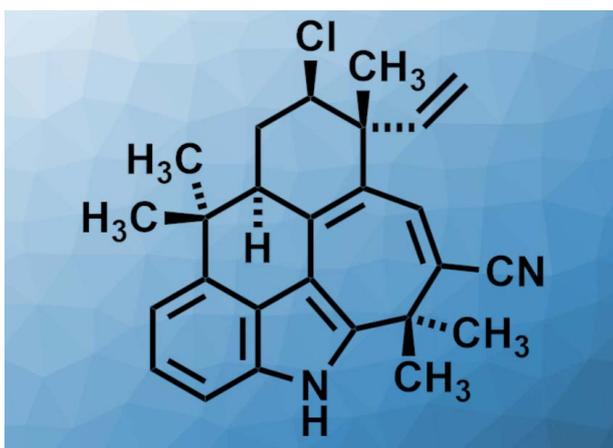
## Fontes

Microneedle Patch Delivers Antibiotics to the Skin, [chemistryviews.org/details/news/11300533/Microneedle\\_Patch\\_Delivers\\_Antibiotics\\_to\\_the\\_Skin.html](https://chemistryviews.org/details/news/11300533/Microneedle_Patch_Delivers_Antibiotics_to_the_Skin.html) (acedido em 09/06/2021).

J. Ziesmer, P. Tajpara, N. J. Hempel, M. Ehrström, K. Melican, L. Eidsmo, G. A. Sotiriou, *Adv. Mater. Technol.* **2021**, 2001307. DOI: 10.1002/admt.202001307.

## Síntese Total da (+)-Ambiguina G

As ambiguinas são alcaloides indólicos de ocorrência natural, isoladas pela primeira vez de cianobactérias (cianófitas terrestres *Fischerella ambigua*). Embora o perfil completo de atividade biológica destes alcaloides não tenha sido ainda totalmente avaliado, alguns destes compostos evidenciaram bioatividades interessantes, nomeadamente propriedades antibacterianas, antifúngicas e citotóxicas. Todas as ambiguinas contêm o núcleo tetracíclico dos hapalindoles (família de mais de 80 metabolitos de cianobactérias, da qual as ambiguinas são um subconjunto), mas 13 dos 18 compostos possuem um anel adicional de sete membros que estabelece ligação entre o indole e o anel de seis membros. Para além desta característica estrutural, mais de metade das ambiguinas possui um átomo



Crédito: ChemistryViews

de cloro em C-13. A estrutura policíclica complexa, aliada a uma reatividade imprevisível das ambiguinas pentacíclicas, constitui um desafio significativo na síntese total destes compostos.

Lingbowei Hu e Viresh H. Rawal (Universidade de Chicago, EUA) realizaram uma síntese total de (+)-ambiguína G, a primeira ambiguína pentacíclica clorada a ser sintetizada em laboratório. Estes investigadores iniciaram a síntese com o óxido de (S)-carvona, o qual foi convertido numa ciclo-hexanona clorada em duas etapas. Esta cetona foi convertida facilmente a um etoxi-dieno que, por reação de cicloadição com um éter de sililo indólico, permitiu introduzir a unidade indole e formar o anel de sete membros do composto alvo. O intermediário tetracíclico obtido originou um produto pentacíclico por reação intramolecular de Friedel-Crafts. Com o esqueleto pentacíclico de (+)-ambiguína G totalmente formado, a equipa de investigação usou uma sequência de passo único (*one-pot*) de redução-eliminação-oxidação que permitiu a transformação de uma enona num intermediário dieno hidroxilado, e posterior introdução de um grupo nitrilo por reação de acoplamento catalisada por

paládio para obter o composto alvo. A (+)-ambiguína G foi obtida mediante uma síntese enantioespecífica em dez passos, iniciada com óxido de (S)-carvona e usando uma estratégia de síntese convergente. Os investigadores acreditam que a via sintética que desenvolveram poderá ser útil para a síntese de outras ambiguínas pentacíclicas e seus análogos.

&gt;

**Ana Paula Esteves**

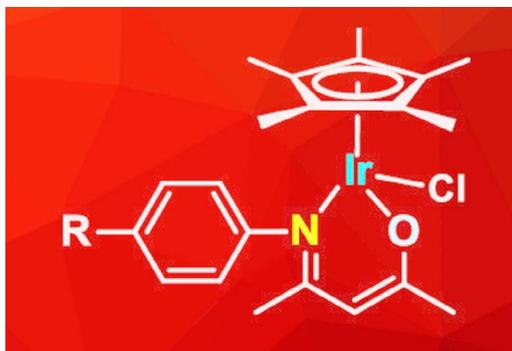
aesteves@quimica.uminho.pt

### Fontes

Total synthesis of (+)-ambiguine G, [chemistryviews.org/details/news/11310434/Total\\_Synthesis\\_of\\_-Ambiguine\\_G.html](https://chemistryviews.org/details/news/11310434/Total_Synthesis_of_-Ambiguine_G.html) (acedido em 25/07/2021).

L. Hu, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 10872-10875. DOI: 10.1021/jacs.1c05762.

## Síntese de Amidas Catalisada por Irídio



Crédito: ChemistryViews

A função amida é utilizada frequentemente em química sintética, apresentando as amidas e seus derivados uma ampla gama de aplicações, nomeadamente na área da medicina e na indústria. As vias sintéticas comuns de síntese de amidas requerem geralmente condições drásticas de reação ou reagentes tóxicos. Uma alternativa promissora para estas reações consiste na síntese a partir de aldeídos e hidroxilaminas, através de um intermediário aldoxima, catalisada por metais de transição. Muitos complexos de metais de transição são bastante sensíveis ao ar e à humidade, tornando a sua utilização em larga escala difícil e cara. Contudo, os complexos *half-sandwich* apresentam muitas vezes elevada estabilidade, possibilitando este tipo de utilização.

Zi-Jian Yao (Instituto de Tecnologia de Xangai e Universidade Normal de Anhui, Wuhu, China) e colegas desenvolveram uma série de complexos *half-sandwich* de irídio contendo ligandos  $\beta$ -cetoamínicos. Os ligandos foram sintetizados a partir de acetilacetona e de derivados de anilina, sob refluxo de etanol, e em presença de uma quantidade catalítica de ácido acético. As reações dos ligandos com  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  em metanol, na presença de  $\text{NaHCO}_3$ , levaram à formação dos complexos de irídio pretendidos com rendimentos de 60-70%. Estes complexos mostraram-se estáveis ao ar por várias semanas, quer em solução quer no estado sólido. A síntese de benzamida a partir de benzaldeído e cloridrato de hidroxilamina foi a reação modelo utilizada para otimizar a atividade do catalisador. Os melhores resultados foram obtidos com 0,1 mol% de catalisador, usando  $\text{NaHCO}_3$  como base e água como solvente, ao ar e a 50 °C durante 6 horas. Após a identificação das melhores condições experimentais, a equipa de investigação realizou uma série de reações envolvendo diversos aldeídos aromáticos substituídos com grupos eletrodoadores ou eletroatratores, de modo a estabelecer o âmbito de aplicabilidade desta síntese, tendo obtido bons rendimentos. Quando foram usados aldeídos heterocíclicos e alifáticos como substrato, a reação também foi bem-sucedida. O aumento de escala da reação (escala de grama) realizou-se com sucesso, tendo conduzido aos produtos desejados com rendimentos de compostos isolados superiores a 80%. Esta nova reação de síntese de amidas pode constituir uma alternativa promissora a outros procedimentos para aplicações industriais devido à sua eficiência, ao leque alargado