

Síntese, avaliação da atividade antimicrobiana e toxicidade de derivados da ftalimida

Fábio F. Barbosa¹(IC)*, Ana C. A. de Siqueira¹(IC), Cristiane M. S. Santos¹(IC) Dalci J. Brondani¹(PQ), Arquimedes F. M. Melo²(PQ), Graziella S. Marques²(IC), Janete M. de Araújo³(PQ), Adriana N. de Lima³(PG) Raphael Conti³(PG) Ana C. L. Leite¹(PQ)

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas – Laboratório de Planejamento Avaliação e Síntese de Fármacos – LABSINFA, ² Laboratório de Pesquisas Toxicológicas – LAPETOX, ³ Departamento de Antibióticos – Laboratório de Genética de Microrganismos. Recife, PE, Brasil. CEP: 50740-520 Fone: (81) 2126-8510. e-mail: faferb@yahoo.com.br

Palavras Chave: ftalimida, tiosemicarbazida

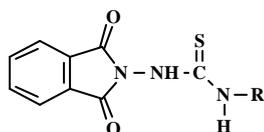
Introdução

Diversas classes de compostos orgânicos despertam especial interesse devido à versatilidade estrutural de suas moléculas, modificações estruturais podem torná-las mais e ativas e menos tóxicas que os compostos protótipos. A Talidomida, derivado ftalimidico, foi introduzida como hipnótico e sedativo, revelando propriedades antiinflamatórias e teratogênicas. Ftalimidas em geral, têm apresentado atividades analgésicas¹, hipolipidêmicas² e anticonvulsivantes³. Verificamos ainda, que derivados da tiosemicarbazida⁴ apresentam atividade antimicrobiana, antiprotzoária e antitumoral. Almejando a síntese de novas moléculas bioativas, nosso grupo de pesquisa, sintetizou derivados ftalimidicos e realizou testes frente a microrganismos patogênicos além de testes de concentração letal em micro-crustáceos (*Artemia salina* L.) no intuito de traçar um perfil biológico dessas substâncias.

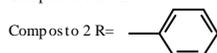
Resultados e Discussão

1. SÍNTESE

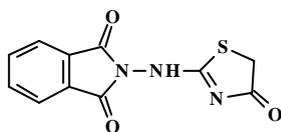
As ftalimidas são imidas cíclicas, compostos que contém o grupo –CO-N(R)-CO-, sendo R um átomo de hidrogênio grupo alquila ou grupo arila, podem ser preparadas a partir da condensação de anidrido ftálico com aminas apropriadas. Para síntese do composto (1) condensa-se o anidrido ftálico com a tiosemicarbazida em presença de ácido acético sob refluxo (110 – 120°C). O composto (2) é sintetizado utilizando-se a amina feniltiosemicarbazida, também em meio ácido e refluxo (110 – 120°C). Obtém-se o composto (3) com a ciclização do composto (1), para isso, utiliza-se ácido cloroacético em presença de acetato de sódio e metanol.



Composto 1 R= H



Composto 2 R=



Composto 3

2. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Os microrganismos submetidos às drogas foram: *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Stafilococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Escherichia coli* e *Cândida albicans*. Nenhum dos compostos revelou importante atividade frente aos microrganismos testados. Este resultado sugere que a incorporação do núcleo ftalimidico, suprime a atividade antimicrobiana inerente à porção tiosemicarbazida.

3. AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO LETAL

Os ensaios de Concentração Letal foram realizados conforme a literatura descrita na referencia 5. Os resultados revelaram que os derivados 2 e 3, foram menos tóxicos que o composto 1 (Ftalil-tiosemicarbazida). Supõe-se que a presença de grupos substituintes volumosos em N¹ da porção tiosemicarbazida, provoca redução da toxicidade dos

Substâncias	1	2	3
CL ₅₀ (µg/mL)	328,01	684,61	507,65

derivados obtidos. Os resultados são expostos na tabela abaixo:

Conclusões

Os testes preliminares de atividade biológica demonstram que, os novos derivados da ftalimida não foram ativos frente a microrganismos Gram positivos, negativos, fungos e leveduras. Consta-se ainda que, a presença de grupamentos volumosos reduz consideravelmente a toxicidade dos derivados ftalil-tiosemicarbazida.

Agradecimentos

CNPq, FACEPE.

¹ Antunes, R.; Batista, H.; Srivastara, R. M.; Thomas, G.; Araujo, C. C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3071.

² Chapman, J. M.; De Lucy, P.; Wong, O.; Hall, I. H.; *Lipids* **1990**, 25, 391.

³ Poupaert, J. H.; Gaetane, H.; Barbeaux, P.; Lambert, D.; Henichart, J.; *Pharmacology* **1995**, 47, 89.

⁴ Leite, A. C.; Santos, L. M. F.; Lima, R. S.; Cardoso, M. V. O. Moreira, D. R.M.; Brito, A. C. G.; Hernandes, M. Z.; Kiperstok, A., Lima, R. S.; Soares, M. B. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, in press.

⁵ Matthews, R. S., *Free radical biology e medicine* **1995** *5*, 989-922.