

Síntese e Atividade Antimicrobiana de Derivados Ácido 2-[(Fenilmetileno)hidrazono]-3-fenil-4-oxo-5-tiazolidinoacético

Thiago Mendonça de Aquino (PG), André Pimentel Liesen (PG), Rosa Elvira Areias de Silva (PG), Vânia Teixeira Lima (PG), Janete Magali de Araújo (PQ), Antônio José Alves (PQ), José Gildo de Lima (PQ), Alexandre José da Silva Góes* (PQ)

Departamento de Antibióticos, CCB, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Av Professor Moraes Rego s/n - Cidade Universitária - CEP 50670-901. e-mail *:ajsg@ufpe.br

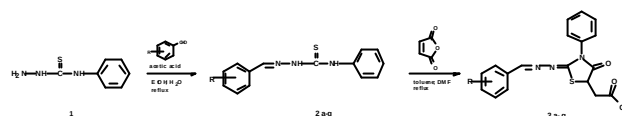
Palavras Chave: tiossemicarbazona, 4-tiazolidinona, atividade antimicrobiana.

Introdução

Compostos contendo o heterociclo 4-tiazolidinona freqüentemente possuem um largo espectro de atividade biológica, dentre elas antimicrobiana, anticonvulsivante, antiinflamatória e antiprotozoária^{1,2}. No intuito de descobrir novas substâncias com potencial interesse terapêutico, desenvolvemos a síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de novos derivados contendo em sua estrutura o anel 4-tiazolidinona.

Resultados e Discussão

Inicialmente, as tiossemicarbazonas (**2a-i**) foram sintetizadas a partir da condensação de 4-feniltiossemicarbazida (**1**) com benzaldeídos substituídos, utilizando-se ácido acético glacial como catalisador e etanol/água como meio reacional. Após, as 4-tiazolidinonas (**3a-i**) foram formadas a partir de reações entre **2a-i** com anidrido maléico em tolueno contendo gotas de DMF para completa solubilização³ (Esquema 1). Os produtos finais foram purificados por recristalizações em solventes apropriados, obtendo-se rendimentos entre 36% e 77%, e caracterizados estruturalmente por métodos espectroscópicos convencionais (RMN ¹H, RMN ¹³C e IV). Bandas de absorção existentes nos espectros de IV entre 1337 cm⁻¹ e 1360 cm⁻¹ (deformação angular; NCS) e entre 1606 cm⁻¹ e 1623 cm⁻¹ (amida I; C(=O)N), bem como a presença de picos em torno de 4,50 ppm nos espectros de RMN ¹H característicos para o hidrogênio na posição C5 do anel tiazolidínico são evidências confirmatórias para a formação deste heterociclo em **3a-i**. Por fim, todos os compostos ciclizados foram submetidos a ensaio *in vitro* de atividade antimicrobiana frente a fungos e bactérias. Os resultados biológicos foram expressos preliminarmente como Diâmetros de Inibição (DI) em mm. Os compostos que apresentaram DI maior ou igual a 18 mm foram selecionados para os ensaios de CMI (Concentração Mínima Inibitória).



Compostos	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	3-OH; 4-OCH ₃	4-N(CH ₃) ₂	4-CH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	2,4-diOC ₂ H ₅	3,4,5-triOC ₂ H ₅	3,5-di- <i>t</i> -but 2-OH	3-CH ₃

Esquema 1. Obtenção de 4-tiazolidinonas substituídas a partir de 4-feniltiossemicarbazida.

Os resultados preliminares de atividade antimicrobiana indicaram que alguns dos compostos testados apresentaram de moderada a boa atividade frente a *M. luteus* (**3g**- 25 mm; **3d**, **3h** e **3i**- 22 mm), *S. faecalis* (**3h**- 18 mm), *S. aureus* (**3h**- 26 mm), *M. smegmatis* (**3h**- 26 mm), *M. tuberculosis* (**3h**- 23 mm), e *Candida sp.* (4249) (**3d**- 18 mm; **3f**- 20 mm). Os valores de CMI dos compostos selecionados variaram entre 35 e 200 µg/mL.

Conclusões

Foram sintetizados e caracterizados estruturalmente novos derivados 4-tiazolidínicos. A atividade antimicrobiana foi determinada obtendo-se resultados satisfatórios, como a atividade dos compostos **3h** frente a *M. smegmatis* (DI=26 mm) e **3g** frente a *M. luteus* (DI=25 mm). Os resultados obtidos demonstraram que os compostos sintetizados possuem atividade antimicrobiana assim como outros que contêm este heterociclo, evidenciado uma futura aplicação de derivados 4-tiazolidínicos como agentes antimicrobianos.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a CAPES pelo incentivo financeiro.

¹ Tenório, R. P.; Carvalho, C. S.; Pessanha, C. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, A. J.; Melo, E. J. T. e Góes, A. J. S. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2575.

² Küçükgüzel, G.; Kocatepe, A.; Clercq, E.; Sahin, F. e Güllüce, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**. (No prelo)

³ Balasubramaniyan, V.; Balasubramaniyan, P. e Wani, M. *Indian J. Chem. Sec. B.* **1990**, 29, 1092.