

# Derivados de 5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-tiona e seus complexos de Sn(IV) obtidos através da ciclização de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas

Isolda C. Mendes<sup>1</sup> (PQ), Fernanda B. Costa<sup>1</sup> (IC), Nayane F. Silva<sup>1</sup> (IC), Heloisa O. Beraldo<sup>1</sup> (PQ)  
hberaldo@ufmg.br

<sup>1</sup>Departamento de Química, ICEx, UFMG, 31270-901, Belo Horizonte, Brasil

Palavras Chave: triazóis, estrutura cristalina, atividade antifúngica, complexos de estanho.

## Introdução

Nos últimos 20 anos a frequência de infecções fúngicas tem crescido, principalmente aquelas decorrentes de espécies de *Candida*<sup>1</sup>. Hoje os azóis são os antifúngicos mais usados na clínica<sup>1</sup>. Eles bloqueiam a biossíntese do ergosterol, o principal componente da membrana dos fungos<sup>1</sup>. A ampla utilização dos azóis provocou o aparecimento de cepas resistentes e a necessidade de desenvolvimento de novos antifúngicos<sup>1</sup>.

Neste trabalho foram sintetizados: 4-metil-5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-tiona (HPTMe), 4-etil-5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-tiona (HPTEt) e 4-fenil-5-piridin-2-il-1,2,4-triazol-3-tiona (HPTPh), a partir de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas. Um screening de atividade antifúngica dos compostos frente a *Candida albicans* foi realizado.

## Resultados e Discussão

A microanálise dos produtos mostra uma proporção C:N menor do que as das tiossemicarbazonas, sugerindo a perda de uma molécula de amônia com ciclização das tiossemicarbazonas (Fig. 1).

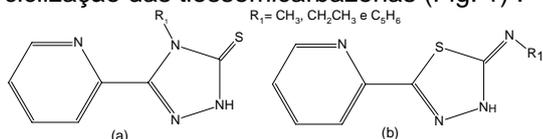


Figura 1 – Possíveis produtos de ciclização de derivados 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas.

Os espectros de <sup>1</sup>H RMN das tiossemicarbazonas (Fig. 2) apresentam sinais para N4-H e N5-H em δ<sub>H</sub> 9,9-7,9 e 7,1-6,9, respectivamente.<sup>2</sup> A ausência desses sinais nos espectros dos produtos confirma a ciclização. As análises de RMN 1D e 2D não foram suficientes para elucidar qual seria o produto, Fig. 1: (a) ou (b). O problema foi solucionado pela determinação da estrutura de HPTEt por difração de Raios-X (Fig.3) e a posterior comparação dos dados de RMN dos três compostos. Assim, propusemos o esquema de síntese da figura 2.

Reações de N(4)-fenil-2-piridinoformamida e N(4)-etil-2-piridinoformamida tiossemicarbazona

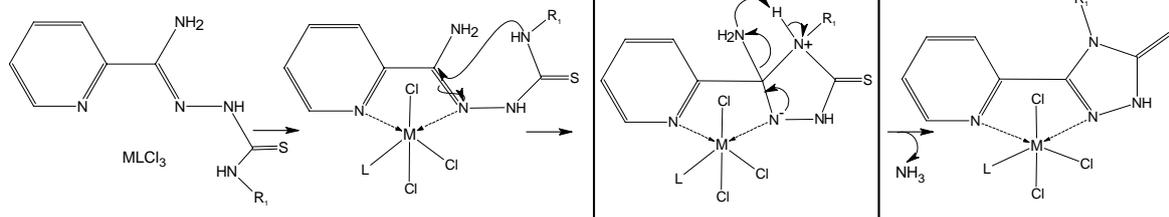


Figura 4 – Proposta de mecanismo para ciclização de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas por metais.

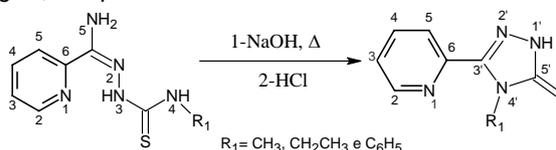


Figura 2 – Esquema geral de síntese de triazóis a partir 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas.

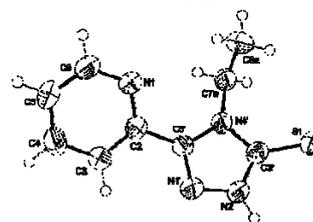


Figura 3 – Diagrama ortep de HPTEt com SnCl<sub>4</sub> e (n-but)SnCl<sub>3</sub>, levaram à formação de complexos contendo o ligante ciclizado (triazol) coordenado através do sistema Npy-N, como indicado pelos espectros de RMN. O metal poderia agir como catalisador da ciclização, coordenando-se aos nitrogênios N<sub>py</sub> e N<sub>2</sub> de tiossemicarbazona (ver Fig.4).

O composto de menor concentração inibitória mínima frente a *C. albicans* foi HPTMe (31 μM), com valor próximo ao do fluconazol, usado como controle e na clínica (12 μM).

## Conclusões

Em meio básico ocorreria a desprotonação da tiossemicarbazona em N3 seguida do ataque nucleofílico de N4 ao carbono imínico, com perda de NH<sub>3</sub>. Na presença de HCl ocorreria a reprotonação de N3. A ligação do metal a Npy-N tornaria o carbono imínico mais positivo e susceptível ao ataque nucleofílico (ver Fig.4).

## Agradecimentos

Fapemig e Instituto do Milênio (IM-INOFAR).

1 Ferrer, S.; Ballesteros R.; Sambartolomé, A.; González, M.; Alzuet, G.; Borrás, J.; Liu, M., J. Inorg. Bioch. 98 (2004) 1436–1446.

2 Mendes, I.C.; Moreira, J.P.; Ardisson, J.D.; Santos, R.G.; Silva, P.O.; Garcia, I., Castiñeiras, A., Beraldo, H., Eur. J. Med. Chem. 43 (2008) 1454-1461.