

# SÍNTESE DE DERIVADOS DO ÁCIDO SALICÍLICO COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE

\*<sup>1</sup>Fernando H.S. Gama (PG), <sup>1</sup>José C. Torres (PQ), <sup>1</sup>Felipe R.C. Vicente (IC), <sup>2</sup>Maria C. Lourenço (PQ)

<sup>1</sup>Centro Federal de Educação Tecnológica de Química de Nilópolis – Unidade Nilópolis  
<sup>2</sup>Fundação Oswaldo Cruz – Instituto de Pesquisa Evandro Chagas \*[fs.gama@hotmail.com](mailto:fs.gama@hotmail.com)

Palavras Chave: ácido salicílico, atividade antimicrobiana, tuberculose.

## Introdução

O desenvolvimento de resistência às drogas representa um desafio a mais no tratamento quimioterápico da Tuberculose e de outras doenças microbianas. Assim, apesar do arsenal existente de quimioterápicos de combate à Tuberculose, o problema de resistência requer a busca constante por novas drogas eficazes no combate a essa doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>1</sup> Este trabalho relata a síntese, a caracterização e o estudo da atividade antimicrobiana de derivados do ácido salicílico.

## Resultados e Discussão

A primeira parte da síntese envolveu a conversão do ácido salicílico (**1a**) no ácido 3,5-diiodossalicílico (**1b**) através da reação com  $KICl_2$  (Figura 1). A reação do ácido 3,5-diiodossalicílico (**1b**) com cloreto de tionila e anilina, em diferentes solventes, não forneceu as amidas esperadas. Porém, observou-se a formação do tetraiodo-salsalato (**2a**) e da tetraiodo-disalicilida (**2b**), em 64% e 50% de rendimento, respectivamente.

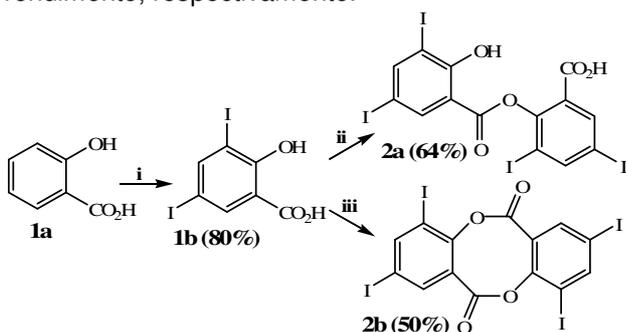


Figura 1. i)  $KICl_2$ / MeOH/; ii)  $SOCl_2$ / anilina/  $CH_2Cl_2$ / refluxo; iii)  $SOCl_2$ / anilina/ tolueno/ refluxo.

A substituição do  $SOCl_2$  por  $PCl_3$ <sup>2</sup> nas reações dos ácidos salicílicos **1a** e **1b** com diferentes anilinas, em tolueno, forneceu às respectivas salicilanilidas em 50 – 80% de rendimento (Figura 2). Por outro lado, o aquecimento de **1b** com a 2-iodo-4-nitro-anilina, em tolueno, não forneceu a amida esperada. Este resultado foi atribuído ao caráter fortemente elétron-atrator do grupo nitro, o que torna a anilina pouco nucleofílica.

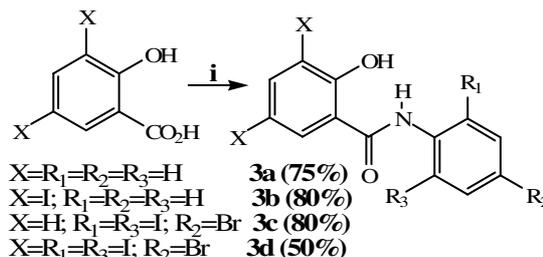


Figura 2– i  $PCl_3$ / anilinas/ tolueno/ refluxo/ 3-6h.

Das salicilanilidas **3a**, **3b**, **3c** e **3d** sintetizadas, apenas a diiodo-salicilanilida (**3b**), junto com as substâncias **2a** e **2b**, foram utilizadas nos testes microbiológicos. Um destes testes realizados é conhecido como MABA (*Microplate Alamar Blue Assay*), o qual a substância (**3b**) mostrou atividade biológica contra o microorganismo patogênico *Mycobacterium tuberculosis*, a micobactéria da Tuberculose, em uma concentração mínima inibitória (CMI) de 100 $\mu$ g/mL. No mesmo teste, a tetraiodo-salsalato (**2a**), mostrou um perfil bacteriostático em uma CMI de 100 $\mu$ g/mL.

No teste microbiológico conhecido como “análise de turvação do meio de cultura”, a diiodo-salicilanilida (**3b**) e os outros derivados sintetizados (**2a** e **2b**) também mostraram atividade biológica contra outros patógenos como *Staphylococcus aureus* (ATCC), *MRSA* (OC2089), e *Enterococcus faecalis* (OC3041), todas com um CMI mínimo de 6,25 $\mu$ g/mL.

## Conclusões

No teste MABA, apenas a diiodo-salicilanilida (**3b**) e o tetraiodo-salsalato (**2a**) obtiveram resultados positivos frente a micobactéria *mycobacterium tuberculosis*, ambas com um CMI de 100 $\mu$ g/mL. Entretanto, no teste de turvação do meio de cultura, todas as substâncias testadas mostraram atividade bactericida.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica.

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - *Overcoming antimicrobial resistance*. [www.who.int/en](http://www.who.int/en), acessado em dezembro de 2008. 2. HARINDRA, S. et al. *J. Med. Chem.*, 20, 826 – 829, 1977.