

Atividade Antifúngica de Tioéteres bisfuncionalizados

Sheila Rodrigues Oliveira¹(PG)*, Claudio Luis Donnici¹(PQ), Maria Aparecida Resende²(PQ), Míriam Tereza Paz Lopes³ (PQ), Ana Candida Silva³(PG), Marina M. A. Coelho¹(IC), Marianne Sardenberg Costa¹(IC) - shetq@yahoo.com.br

1-Depto. de Química/ICEx- Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Ant. Carlos, 6627, 31270-901 – Pampulha, BH - MG.

2- Depto. de Microbiologia/ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Ant. Carlos, 6627, 31270-901 – Pampulha, BH - MG.

3- Depto. de Farmacologia/ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Ant. Carlos, 6627, 31270-901 – Pampulha, BH - MG.

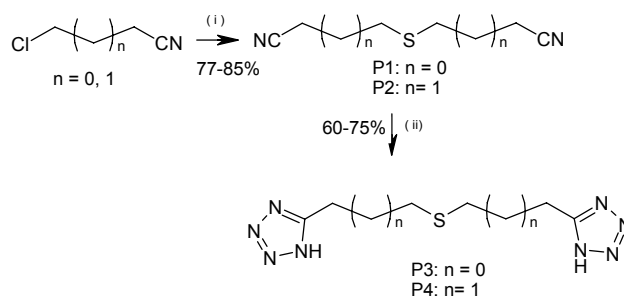
Palavras Chave: dinitrilas, ditetrazóis, tioéteres, MIC, *Candida spp.*

Introdução

Nas últimas décadas, a incidência de infecções causadas por fungos e consequentes casos de mortalidade e morbidade relacionados têm aumentado. Além disso, tem crescido o número de pacientes imunossuprimidos e a resistência de fungos patogênicos a antifúngicos usuais. Esses fatores têm contribuído para o surgimento de doenças infecciosas emergentes (DIEs) e infecções fúngicas invasivas (IFIs), um significativo fardo de bilhões de dólares para a saúde pública mundial. As espécies mais comuns causadoras de IFIs são *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus* que são fungos emergentes caracterizados pela grande resistência aos fármacos disponíveis. Porém, o fato que tem mais chamado a atenção da comunidade científica é que nos últimos anos tem aumentado muito a incidência de casos de IFIs até em indivíduos saudáveis. Assim, tendo em vista a necessidade de agentes antifúngicos mais potentes e menos tóxicos, neste trabalho foram investigados compostos tipo tioéteres ditetrazólicos (**P3** e **P4**) e seus precursores dinitrilas (**P1** e **P2**) com potencial atividade antifúngica contra quatro espécies de *Candida spp.*

Resultados e Discussão

Quatro compostos (**P1-P4**) foram preparados e caracterizados por RMN ¹H, ¹³C e DEPT, espectrometria na região do Infravermelho. **P1** e **P2** foram preparados a partir da reação de sulfeto de sódio com halonitrila correspondente. **P3** e **P4** (derivado inédito) foram preparados a partir de **P1** e **P2**, com azida de sódio. Além disso, os ditetrazóis (um deles, **P4**, inédito) foram submetidos a ESI-MS (espectrometria de massas por eletrospray). CIM (µg.mL⁻¹/µmol.mL⁻¹) para atividade antifúngica e citotoxicidade - meio de cultura com células de epitélio renal de hamster bebê (BHK) - foram determinados em placa de elisa. Os compostos preparados **P1-P4** apresentam baixa toxicidade e, além disso, mostraram atividade fungicida (em placas de Petri) em concentrações similares (até 2 x CIM).



(i) α -halo- ω -nitrila correspondentes (66,7 mmol), Na₂S.9H₂O (133 mmol), MeOH, dietiléter; refluxo, 24 h; ii) dinitrilas correspondentes (8,93 mmol), NaN₃ (34,3 mmol), LiF (8,48 mmol), NH₄Cl (33,3 mmol), DMF, 95°C, 90 h.

Figura 1. Preparação de tioéteres dinitril- e ditetrazólicos.

Tabela 1: CIM (Concentração Inibitória Mínima; µg.mL⁻¹ ou µmol.mL⁻¹) contra *Candida albicans*, *C.krusei*, *C.parapsilosis* e *C.tropicalis*.

Produto	CIM (µg.mL ⁻¹ / µmol.mL ⁻¹) <i>C.albicans</i>	CIM (µg.mL ⁻¹ / µmol.mL ⁻¹) <i>C.krusei</i>	CIM (µg.mL ⁻¹ / µmol.mL ⁻¹) <i>C.parapsilosis</i>	CIM (µg.mL ⁻¹ / µmol.mL ⁻¹) <i>C.tropicalis</i>
P1	64/0,46	64/0,46	64/0,46	64/0,46
P2	64/0,38	64/0,38	64/0,38	64/0,38
P3	64/0,28	64/0,28	128/0,57	32/0,14
P4	64/0,25	128/0,50	128/0,50	64/0,25
Fluc*	1,9/0,64	1,00/0,033	0,90/0,029	16/0,52

*Fluc: Fluconazol

Conclusões

Foram preparados quatro compostos (**P1-P4**), sendo **P4** inédito, que foram caracterizados pelas técnicas espectrométricas usuais. Todos os compostos se mostraram pouco tóxicos e potenciais agentes fungicidas.

Agradecimentos

FAPEMIG (CEX PPMIII 0207/09; PRONEX EDT 479/07) e CNPq.

Shao P.L. Huang, L.M. Hsue, P.R. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. *Journal of Antimicrobial Agents*, 30, 2007, 487–495.

Mitscher, L.A., Pillai, S.P., Gentry, E.J., Shankel, D.M., *Med. Res. Rev.*, 1999, 19, 477.