

Tiossemicarbazonas derivadas de piridina e seus complexos de Sn(IV) com elevada atividade antifúngica frente a *Candida* spp.: estudos SAR

Gabrieli L. Parrilha^{1*} (PG), Jeferson G. da Silva¹ (PG), Roberta P. Dias¹ (PG), Ludmila F. Gouveia² (IC), Alan K. Gasparoto² (PG), Willian R. Rocha¹ (PQ), Daniel A. Santos² (PQ), Nivaldo L. Speziali³ (PQ), Heloisa Beraldo¹ (PQ) *gabilparrilha@ufmg.br

1. Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

2. Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

3. Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

Palavras Chave: tiossemicarbazonas, complexos de estanho(IV), atividade antifúngica, estudos SAR

Introdução

Espécies de *Candida* podem viver em seres saudáveis como microorganismos comensais. Porém elas podem causar infecções caso haja uma predisposição do hospedeiro, como em casos de transplante de órgãos, quimioterapia e AIDS.¹

Tiossemicarbazonas apresentam atividade como agentes antitumorais, antiparasitários e antimicrobianos. Por sua vez, compostos de estanho são bem conhecidos por suas inúmeras aplicações como agentes citotóxicos, biocidas e antifúngicos.²

Neste trabalho, foram preparados complexos de *n*-butilestanho(IV) com 2-acetilpiridina-*N*-(4)-*o*-clorofenil tiossemicarbazona (H2Ac4oCIPh), seus análogos *N*(4)-*o*-fluorfenil (H2Ac4oFPh) e *N*(4)-*o*-nitrofenil (H2Ac4oNO₂Ph) e os correspondentes derivados de 2-benzoilpiridina (H2Bz4oCIPh, H2Bz4oFPh e H2Bz4oNO₂Ph) (Figura 1). A atividade antifúngica dos compostos foi determinada frente diferentes espécies de *Candida* (Tabela 1). Estudos SAR foram realizados para os compostos.

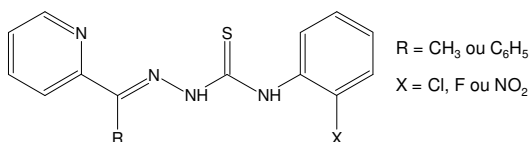


Figura 1. Estrutura genérica das tiossemicarbazonas.

Resultados e Discussão

Os complexos [(*n*-Bu)Sn(2Ac4oCIPh)Cl₂] (1), [(*n*-Bu)Sn(2Ac4oFPh)Cl₂] (2), [(*n*-Bu)Sn(2Ac4oNO₂Ph)Cl₂] (3), [(*n*-Bu)Sn(2Bz4oCIPh)Cl₂] (4), [(*n*-Bu)Sn(2Bz4oFPh)Cl₂] (5) e [(*n*-Bu)Sn(2Bz4oNO₂Ph)Cl₂] (6) foram obtidos. Monocristais adequados para difração de raios X foram obtidos para os complexos (1-4) e (6).

Todos os compostos estudados apresentaram elevada atividade antifúngica. Em muitos casos, a atividade dos compostos foi similar ou superior à do fármaco de referência, fluconazol. Estudos SAR das tiossemicarbazonas revelaram uma correlação inversa entre o momento dipolo e a atividade

antifúngica. Correlação inversa foi também verificada para os complexos, entre a energia do HOMO e a atividade.

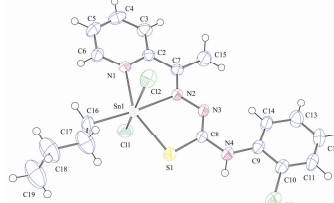


Figura 2. Diagrama ORTEP do complexo [(*n*-Bu)Sn(2Ac4oCIPh)Cl₂] (1).

Tabela 1. Atividade antifúngica dos compostos (CIM, μM)

Compound	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
H2Ac4oCIPh	13.12	13.12	13.12	26.24
Complexo (1)	29.06	29.06	14.53	58.13
H2Ac4oFPh	13.87	13.87	6.94	27.74
Complexo (2)	7.49	14.98	3.74	14.98
H2Ac4oNO ₂ Ph	6.34	6.34	6.34	6.34
Complexo (3)	7.13	7.13	7.13	7.13
H2Bz4oCIPh	21.81	21.81	21.81	43.62
Complexo (4)	26.12	26.12	26.12	52.24
H2Bz4oFPh	45.66	45.66	11.42	45.66
Complexo (5)	26.84	53.68	13.42	107.4
H2Bz4oNO ₂ Ph	21.20	21.20	21.20	42.40
Complexo (6)	6.42	6.42	3.21	6.42
(<i>n</i> -Bu)SnCl ₃	>907.3	>907.3	>907.3	>907.3
Fluconazol	6.53	104.5	6.53	6.53

Conclusões

Todos os compostos estudados apresentaram alta atividade antifúngica. Em alguns casos, a complexação promoveu um aumento de atividade, sendo o melhor caso verificado para o complexo (6). Correlações distintas entre as propriedades físico-químicas e as atividades das tiossemicarbazonas e dos complexos de estanho(IV) sugerem que os mecanismos de ação antifúngica são diferentes.

Agradecimentos

CNPq, INCT-INOVAR, FAPEMIG

¹ Pfäller, M. A.; Diekema, D. J. *Clin. Microbiol. Rev.* **2007**, *20*, 133.

² Mendes, I. C.; Costa, F. B.; De Lima, G. M.; Ardisson, J. D.; Garcia-Santos, I.; Castiñeiras, A.; Beraldo, H. *Polyhedron* **2009**, *28*, 1179.