

Síntese e atividade antimicrobiana de derivados tiazolínicos

*Ivanildo Manguiera da Silva^{1,2} (PG) ivanmangue@hotmail.com, Micalyne Soares do Egito¹ (IC), Rosilma de Oliveira Araujo^{1,2} (PG), Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena² (PQ), Julianna Ferreira Cavalcanti de Albuquerque^{1,2} (PQ)

1. Departamento de Farmácia; Universidade Federal de Pernambuco; Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária; 50670-901; Recife – Pe – Brasil.
2. Departamento de Antibióticos; Universidade Federal de Pernambuco; Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária; 50670-901; Recife – Pe – Brasil.

Palavras Chave: tiazol, atividade antimicrobiana, síntese orgânica, heterocíclico

Introdução

O núcleo tiazol e seus derivados compõem uma classe de heterociclos que tem revelado grande potencial na síntese orgânica, podendo ser utilizada em reações de condensação, oxidação, transformação de grupos funcionais e formação de ligação carbono-carbono. De acordo com os métodos sintéticos empregados para obtenção de tiazóis substituídos, a síntese desses compostos pode ser baseada na condensação de compostos α -halocarbonílicos com tioamidas ou tiouréias substituídas ou não¹. Estes compostos apresentam amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas, tais como antimicrobiana, anti-inflamatória, anti-tuberculose, antiviral e citotóxica, entre outros^{2,3}. Este trabalho teve o objetivo de sintetizar e avaliar a atividade antimicrobiana dos novos derivados tiozolínicos contra nove germes.

Resultados e Discussão

Os compostos 4-(4-cloro-fenil)-2-amino-tiazol (**3a**) e 4-(4-fluor-fenil)-2-amino-tiazol (**3b**) foram obtidos por reação de ciclização da tiouréia (**1**) com 2-bromo-4'-cloroacetofenona (**2a**) e 2-cloro-4'-fluor acetofenona (**2b**) respectivamente, em meio ácido a pH 5 e metanol, sob agitação a 90 °C. (Fig.1). As reações foram realizadas com quantidades equimolares dos reagentes e acompanhadas por cromatografia de camada delgada até seu término. A seguir o material foi submetido a banho de gelo até precipitação do produto e filtrado. Os compostos foram cristalizados em metanol. A atividade antimicrobiana foi verificada pelo método qualitativo de difusão em disco³ frente a quatro microrganismos Gram-positivos, três Gram-negativos, um álcool-ácido resistente e uma levedura. Os testes foram realizados em triplicata.

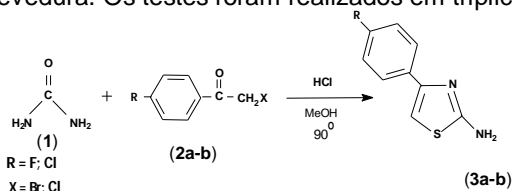


Fig.1. Esquema de síntese dos compostos obtidos

O teste controle foi com discos embebidos em DMSO, a droga padrão utilizada foi canamicina.

34^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 1: Halo de inibição dos compostos frente aos microrganismos testados

| Microrganismo-teste | Derivados 300µg (X ± δ) | | Padrão |
|---------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| | (3a) | (3b) | Can |
| 1 | 12 ± 0.82 | 11.0±0.82 | 23 |
| 6 | 21.5±0.81 | 20.5±0.50 | 28 |
| (G+) | 138 | 11.4±0.80 | 0 |
| 16 | 9.0±0.82 | 13.0±0.82 | 14 |
| 39 | 0 | 0 | 20 |
| (G-) | 224 | 12.1±0.09 | 15 |
| 398 | 0 | 11.3±0.47 | 15 |
| (AAR) | 71 | 17.3±0.47 | 35.0±0.82 |
| (Lev.) | 1007 | 9.5±0.81 | 20.9±0.19 |
| | | | nt |

1 Staphylococcus aureus, **6** Micrococcus luteus, **138** Enterococcus faecalis, **16** Bacillus subtilis, **39** Pseudomonas aeruginosa, **224** Escherichia coli, **398** Serratia marcescens, **71** Mycobacterium smegmatis, **1007** Candida albicans, **nt** = não testado; **Can** = Canamicina; **3a**=4-(4-cloro-fenil)-2-amino-tiazol; **3b**=4-(4-fluor-fenil)-2-amino-tiazol; **(G+)** Gram-positivo; **(G-)** Gram-negativo; **(AAR)** Álcool-ácido Resistente; **(Lev.)** Levedura; **(X±δ)** Média ± Desvio-padrão.

Os compostos sintetizados apresentam os seguintes dados físico-químicos: **3a**, Rd. 90%, Rf 0.52 (Hex/AcOEt; 0.7:0.3) e PF. 183-184 °C. **3b**, Rd. 90%; PF. 213-214°, Rf 0.48 Hex/Acet (0.7:0.3). As estruturas químicas foram comprovadas por (RMN¹H; RMN¹³C), IV e Massas. O tempo reacional do **3a** foi 2:40h e do **3b** 24h. Entre os microrganismos testados os compostos **3a** e **3b** apresentaram atividade para os microrganismos **(G+)**, **(AAR)**, com destaque para *M. luteus* e *M. smegmatis* com halos de 21 e 20 mm e de 17 e 35 mm respectivamente. Os microrganismos **(G-)**, e **(Lev.)** foram inibidos apenas pelo composto **3b** (Tabela 1).

Conclusões

O método de síntese utilizado diminuiu o tempo reacional do **3a** e elevou o rendimento dos produtos obtidos. Os compostos sintetizados revelaram amplo espectro de ação com destaque para **3b** com espectro maior que o padrão testado e halos significativos para levedura.

Agradecimentos

A equipe técnica da Central Analítica da UFPE pelos espectros realizados.

¹Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Quím. Nova.* **2005**, 28, 77-84.

²Oh, C. H.; Cho, H. W.; Baek, D.; Cho, J. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 743.

³Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 313.