

Síntese e avaliação das atividades antifúngica e citotóxica *in vitro* de derivados 2-amino-3-ciano-cicloalquil[b]tiofenos.

Ryldene M. D. DA CRUZ (IC)^{1*}, Frederico F. RIBEIRO (IC)², Rodrigo S. A. de ARAÚJO (PG)¹, Rayssa M. D. da CRUZ (IC)^{1,2}, Jaismary G. B. de OLIVEIRA (IC)², Isley O. DINIZ (IC)², Ricardo O. de MOURA (PQ)², Edeltrudes O. LIMA (PQ)³, Francisco J. B. MENDONÇA JUNIOR (PQ)^{2**}. *ryldene@hotmail.com, **franciscojaime@pq.cnpq.br

¹ Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Prof. Delby Fernandes de Medeiros, Universidade Federal da Paraíba, Campus I, João Pessoa, PB, Brasil. ² Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas, Universidade Estadual da Paraíba, Campus V, João Pessoa, PB, Brasil. ³ Laboratório de Micologia, UFPB, Campus I, João Pessoa, PB, Brasil.

Palavras Chave: 2-aminotiofeno, citotoxicidade, *Artemia salina*, atividade antifúngica, *Cryptococcus neoformans*.

Introdução

Compostos derivados do tiofeno destacam-se por sua extensa gama de atividades biológicas associadas, dentre às quais se destaca a atividade antifúngica. O aumento do número de infecções ocasionadas por fungos oportunistas, associado ao número limitado de fármacos antifúngicos disponíveis nos estimulou a desenvolver novos derivados tiofênicos com potencial atividade antifúngica. Nesse trabalho descreve-se a síntese de derivados 2-amino-3-ciano-cicloalquil[b]tiofeno e a avaliação de suas atividades antifúngica *in vitro* frente a *Cryptococcus neoformans* e *Candida krusei*, assim como sua atividade citotóxica através de ensaios de letalidade frente à *Artemia salina* Leach.

Resultados e Discussão

Os derivados 2-amino-3-ciano-cicloalquil[b]tiofenos (5CN e 6CN) foram sintetizados em duas etapas, através da reação de Gewald¹, seguido pela condensação à aldeídos aromáticos, fornecendo os compostos finais abaixo (Figura 1).

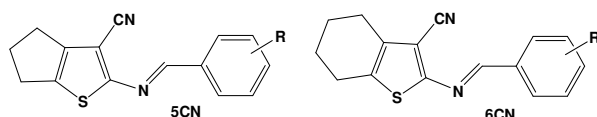


Figura 1. Estrutura geral dos derivados tiofênicos.

Após caracterização e comprovação estrutural, os compostos tiveram suas atividades antifúngicas avaliadas através de testes de sensibilidade antifúngica *in vitro* frente à *Candida krusei* (LM08) e *Cryptococcus neoformans* (LM 0310) oriundos da Coleção e Cultura do Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas, da UFPB. As Concentrações Mínimas Inibitórias (CMI) foram determinadas (em duplicata) de acordo com o método de microdiluição em caldo descrito pelo protocolo M27-A2 do CLSI². Os testes de citotoxicidade foram realizados de acordo com o método descrito por Meyer *et al.*³ modificado. Os ensaios foram realizados em quintuplicata e os valores de CL₅₀ foram obtidos através da equação da reta obtida através do método PROBIT. Os dados referentes aos valores das CMI's e das CL₅₀ encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de CMI e CL₅₀ dos derivados 2-amino-3-ciano-cicloalquil[b]tiofênicos.

Série	R	CMI*		Cl ₅₀ *
		<i>C. neoformans</i> LM 0310	<i>C. krusei</i> LM08	
5CN04	2,3-Cl	312	78	0,42
5CN05	3,4-Cl	78	78	>1000
5CN06	2,6-Cl	78	78	>1000
5CN08	3,4,5-OMe	156	156	>1000
5CN09	2-OMe,5-Br	156	312	>1000
6CN05	3,4-Cl	2500	5000	>1000
6CN07	2,4-Cl	2500	10000	369,65
6CN08	3,4,5-OMe	5000	2500	>1000
6CN09	2-OMe,5-Br	5000	1250	0,628

*Valores de CMI e CL₅₀ dados em µg/ml

Todas as cepas mostraram-se sensíveis aos compostos estudados. Diferenças significativas podem ser observadas entre as duas séries. Enquanto os compostos da série 5CN apresentaram boa atividade antifúngica para ambos os fungos avaliados (CMI entre 78 e 312 µg/mL) os derivados 6CN foram de 8 a 128 vezes menos ativos, com intervalo da CMI entre 2500 a 10000 µg/mL. Em relação à atividade citotóxica não foram evidências diferenças significativas entre as duas séries e todos os compostos testados, com exceção do 5CN04, 6CN07 e 6CN09 (com valores de CL₅₀ respectivamente de: 0,42, 369,65 e 0,628 µg/ml), apresentaram-se atóxicos (Cl₅₀ > 1000 µg/ml).

Conclusões

Nove compostos foram facilmente sintetizados e purificados através da rota escolhida (rendimentos entre 85%-99%). Os resultados da avaliação antifúngica demonstraram que os derivados 5CN são promissores agentes antifúngicos, devido aos seus baixos valores de CMI (78-312 µg/mL) e sua baixa ou nula toxicidade (Cl₅₀ > 1000 µg/ml).

Agradecimentos

CNPq, PRPGP/UEPB, PIBIC/UEPB

¹Gewald, K.; Schinke, E.; Bottcher, H. *Chem Ber.* **1966**, 94.

²CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute. **2002**. "Reference Method for Broth Dilution Testing of Yeast: Approved standard-second edition M27-A2" Wayne, PA.

³Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnam, L. B.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J. L. *J. Med. Plant. Res.*, **1982**, 45, 31.