

## SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE NOVOS HÍBRIDOS PIRAZOL 4-METOXINAFTALENO

Raquel Manzotti Ferreira (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Andrew Matheus Frederico Rozada (PG), Gisele de Freitas Gauze (Orientador), e-mail: ra107942@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas / Maringá, PR.

### Ciências Exatas e da Terra/Química Orgânica

**Palavras-chave:** *paracoccidioidomicose*, 4-metoxinaftaleno, antifúngico.

**Resumo:** A *paracoccidioidomicose* (PCM) é uma doença fúngica endêmica presente em países da América Latina, com alta ocorrência no Brasil, principalmente em áreas úmidas. É a maior causa de mortalidade entre as micoses sistêmicas no Brasil e a oitava causa de mortalidade por doenças infecciosas crônicas. Os agentes etiológicos são os fungos *Paracoccidioides brasiliensis* ou *lutzi*, sendo que o primeiro o maior causador da PCM no Brasil. O tratamento é longo e não é feito com fármacos antifúngicos específicos. Recentemente em nosso grupo de pesquisa, Bagatin e col. investigaram como alvo enzimático para o tratamento da PCM a enzima homoserina desidrogenase por *virtual screening*, e posteriormente sintetizaram os compostos contendo o núcleo 4-metóxi-1-naftaleno. Essas estruturas se mostraram bem promissoras como possíveis *leads* no desenvolvimento de novas moléculas para tratar a PCM. Desse modo, considerando também que os compostos heterociclos do tipo pirazóis apresentam atividade antifúngica relatada na literatura, nesse trabalho propõe-se a síntese e avaliação da atividade antifúngica *contra Paracoccidioides brasiliensis* de novos pirazóis contendo o núcleo 4-metoxinaftaleno.

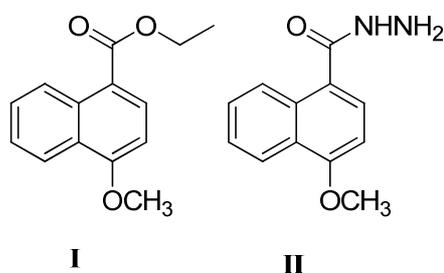
### Introdução

A *paracoccidioidomicose* (PCM) é uma micose sistêmica causada pelos agentes etiológicos fúngicos do gênero *Paracoccidioides*, do tipo *lutzi* ou *brasiliensis*, presente em países da América Latina, principalmente a América do Sul (Martinez, 2015). Solo úmido e ácido é o habitat destes fungos, em regiões com uma taxa significativa de chuva. A população mais atingida são trabalhadores rurais de baixa renda, com menor acesso aos serviços de saúde. No Brasil, de 1980 a 1995, 3.181 mortes foram associadas à PCM. No Paraná, de 1880 a 1998, foram 551 óbitos (Colombo, 2018). Já entre 1996 e 2006, o número de mortes por ano no país foi de 168. Em toda a América Latina, mais de 15.000 casos foram relatados, tendo o sudeste brasileiro uma média anual de 207 casos, ambos entre 1930 e 2012 (Martinez, 2015).

A PCM possui duas manifestações principais, sendo a forma aguda ou subaguda, que atinge indivíduos mais jovens, e a forma crônica, atinge principalmente homens

adultos. O tratamento da PCM comumente é prolongando, podendo durar até dois anos o que leva ao abandono do tratamento e, conseqüentemente, recaídas da doença associadas à resistência do fungo. O arsenal terapêutico para o tratamento da PCM não é específico e ainda se restringe derivados azólicos, como o fluconazol e o itraconazol, sulfonamidas e anfotericina B (Wanke, 2009)

Devido a estes fatos, se tem o interesse no desenvolvimento de fármacos eficazes para o tratamento específico da PCM. Nesse sentido, em um trabalho anterior do nosso grupo de pesquisa, Bagatin e col. avaliaram pela primeira vez a enzima homoserina desidrogenase como possível alvo metabólico do fungo *P. brasiliensis* (Bagatin, 2017). Em um trabalho posterior, os compostos **I** e **II** foram sintetizados e se mostraram promissores, com CIM de 64 e 16  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente, frente à cepa Pb18 de *P. brasiliensis* (**Figura 1**) e pode ser utilizados como *leads* no desenvolvimento de fármacos (Bagatin, 2019).

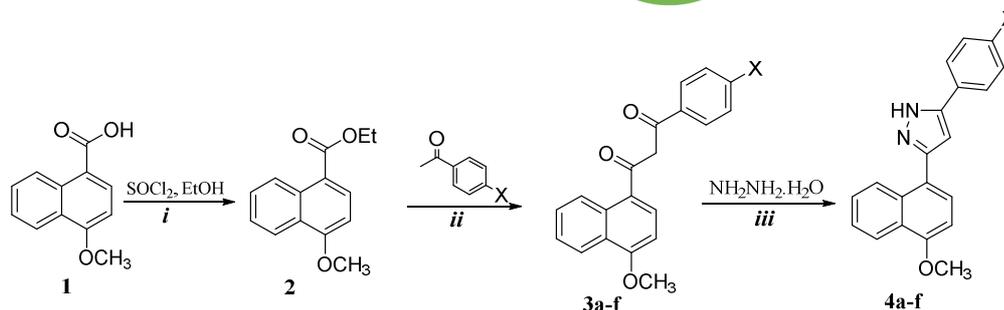


**Figura 1.** Estruturas dos compostos que apresentaram os melhores resultados contra *Paracoccidioides spp.*

Compostos heterocíclicos são uma das maiores fontes de fármacos e possuem elevada importância sintética. Estão presentes nas estruturas de diversos compostos que apresentam diversas atividades biológicas descritas na literatura. Os pirazóis, que são heterociclos de cinco membros contendo átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel, apresentam atividade antifúngica bem relatada. Tendo em vista os resultados obtidos em nosso grupo de pesquisa para os compostos **I** e **II** e a conhecida atividade antifúngica do núcleo pirazolínico, propõe-se nesse trabalho a síntese de novos híbridos 5-aryl-3-(4-metoxinaftil)-1*H*-pirazóis seguido da avaliação da atividade antifúngica dos compostos sintetizados.

## Materiais e métodos

Para a síntese dos compostos propostos, foi utilizado como reagente de partida o composto comercial ácido 4-metoxinaftóico (**1**). A partir dele, foi obtido o respectivo éster (**2**) através da reação de substituição nucleofílica acílica *one-pot* utilizando cloreto de tionila em etanol. Em seguida, o éster reagiu com acetofenonas-4-substituídas em meio básico através de uma reação de  $\alpha$ -acilação do carbono  $\alpha$ -carbonila da cetona, levando a formação dos compostos 1,3-dicarbonílicos (**3a-f**). Em seguida, os compostos **3a-f** através de uma reação de ciclocondensação com monidrato de hidrazina levam à formação dos pirazóis **4a-f** (**Esquema 1**).



X : H (a), Cl (b), NH<sub>2</sub> (c), NO<sub>2</sub> (d), OH (f), OCH<sub>3</sub> (g)

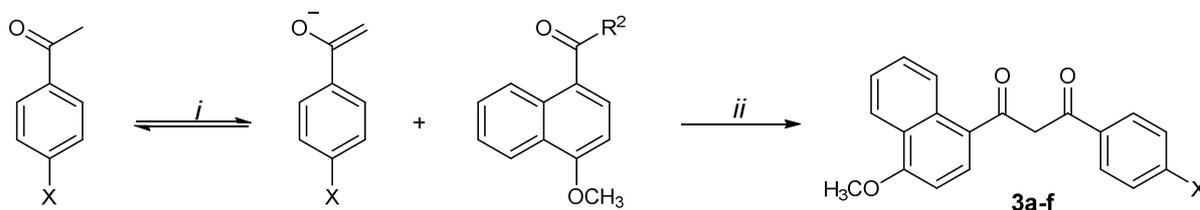
Condições reacionais: *i*) refluxo, 12h;  
*ii*) Na<sup>0</sup>, EtOH<sub>anidro</sub>, T: 0°;  
*iii*) EtOH, base, refluxo

**Esquema 1** - Rota sintética para obtenção dos novos pirazóis **4a-f**.

## Resultados e Discussão

Inicialmente, para obtenção dos compostos 1,3-dicarbonílicos **3a-f** foram realizadas tentativas reagindo-se o éster **2** e 4-cloroacetofenona (**Tabela 1**, entradas 1 e 2). Porém, nenhuma condição testada levou à obtenção dos produtos desejados.

**Tabela 1.** Condições reacionais empregadas na síntese dos precursores 1,3-dicarbonílicos **3a-f**



Entrada	<i>i</i>	X	R <sup>2</sup>	<i>ii</i>	Rend. <sup>a</sup>
1	NaH; THF; refluxo; 3h	Cl	OEt	Refluxo; 16h	-
2	NaH; C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ; refluxo; 24h	Cl	OEt	Refluxo; 24h	-
3	NaH; THF; CDI; t.a; 3h	Cl	OH	t.a.; 16h	-
4	LDA; THF; 0°C → t.a.; 30min	Cl	Cl	t.a.; 16h	-
5	EtONa; EtOH; 0°C; 3h	Cl	Cl	Refluxo; 16h	-
6	EtONa; EtOH; 0°C; 3h	Cl	Cl	t.a.; 16h	-
7	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; t.a; 30min	Cl		t.a.; 16h	-
8	<i>t</i> -BuONa; <i>t</i> -BuOH; t.a; 3h	NO <sub>2</sub>		t.a.; 16h	-

<sup>a</sup> Recuperado o material de partida

Posteriormente, foram realizados testes com outros solventes e bases na etapa de formação do enolato e, também, testes com outros derivados carbonílicos do núcleo 4-metoxinaftaleno, o ácido (**Tabela 1**, entradas 3), o cloreto de ácido (**Tabela 1**, entradas 4-6), e o derivado imidazólico (**Tabela 1**, entradas 7 e 8) a fim de aumentar a reatividade da carbonila para reação de C-acilação. No entanto, novamente o produto desejado não foi obtido. Diante de todas as tentativas realizadas, podemos considerar a baixa reatividade da carbonila do derivado 4-metoxinaftaleno como sendo um fator importante para esse tipo de reação de C-acilação. Possivelmente o efeito eletrônico do grupo  $-OCH_3$  na posição *para* do anel diminui a reatividade (eletrofilicidade) da carbonila.

## Conclusões

Foi obtido o precursor éster 2 conforme metodologia descrita na literatura. Porém, devido à baixa reatividade do grupo carbonila, mesmo com todas as tentativas realizadas, não foi possível obter os compostos 1,3-dicarbonílicos **3a-f**. Novas metodologias serão avaliadas para obtenção dos compostos desejados, pois acredita-se no potencial dos híbridos de pirazóis contendo núcleo 4-metoxinaftaleno.

## Agradecimentos

Agradecemos aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, Fundação Araucária e a UEM.

## Referências

- BAGATIN M.C., PIMENTEL A.L., BIAVATTI D.C., BASSO E.A., KIOSHIMA E.S., SEIXAS F.A.V., GAUZE G.F. Targeting the Homoserine Dehydrogenase of *Paracoccidioides*. **Antimicrob Agents Chemother.**; v.61, n.9, p. 1-13, 2017.
- COLOMBO A.L., TOBÓN A., RESTREPO A., QUEIROZ-TELLES F., NUCCI M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. **Med Mycol Novemb**, v. 49, n. 8, p. 785-798, 2011.
- MARTINEZ, R. Epidemiologia da Paracoccidioidomicose. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 57, n. 19, p. 11-20, 2015.
- BAGATIN M.C., ROZADA A.M.F., RODRIGUES F.A. V., BUENO P.S., CANDURI J.L., KIOSHIMA E.S., SEIXAS F.A.V., BASSO E.A., GAUZE G.F. New 4-methoxy-naphthalene derivatives as promisor antifungal agents for paracoccidioidomycosis treatment. **Future Microbiology** v.14, n.3, 235 – 245, 2019.
- WANKE B., AIDÊ M.A. Curso de Atualização – Micoses. **J Bras Pneumol** v. 35, n. 9, p 920-930, 2009.