

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA FRENTE A PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS DE NOVAS N-ACILIDRAZONAS N-METILADAS CONTENDO O NÚCLEO 4-METOXINAFTALENO.

Mateus Meira Nantes (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Andrew Matheus Frederico Rozada (PG), Gisele de Freitas Gauze (Orientador).
e-mail: ra112282@uem.br

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

Ciências Exatas e da Terra, Química, Química Orgânica.

Palavras-chave: *paracoccidioidomycose*, *N*-acilidrazonas, *N*-metilação

Resumo:

A *paracoccidioidomycose* (PCM) é a principal micose sistêmica no Brasil. Essa doença representa uma das dez principais causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias, crônicas e recorrentes, no país. A PCM é sensível à maioria dos medicamentos antifúngicos disponíveis comercialmente, no entanto, o processo de cura da doença é dificultado por conta do acesso restrito aos fármacos, demora no início do tratamento e abandono do tratamento. O arsenal terapêutico para o tratamento da PCM não é específico e ainda se restringe à derivados azólicos, sulfonamídicos e anfotericina B. Sabe-se ainda que existem poucos estudos no desenvolvimento de candidatos a fármacos para o tratamento da PCM. As *N*-acilidrazonas se mostra como grupo promissor no desenvolvimento de novos fármacos, pela ampla gama de atividade farmacológica que apresenta, como antibacteriana, antiviral, antifúngica, dentre outras. Considerando a promissora atividade antifúngica frente *P. brasiliensis* das *N*-acilidrazonas contendo o grupo 4-metoxinaftaleno relatada por nosso grupo de pesquisa e a importância do grupo metila na potencialização da atividade farmacológica, esse projeto teve como objetivo a síntese de novas *N*-acilidrazonas *N*-metiladas contendo o núcleo 4-metoxinaftaleno a fim de avaliar seu potencial antifúngico frente *P. brasiliensis*.

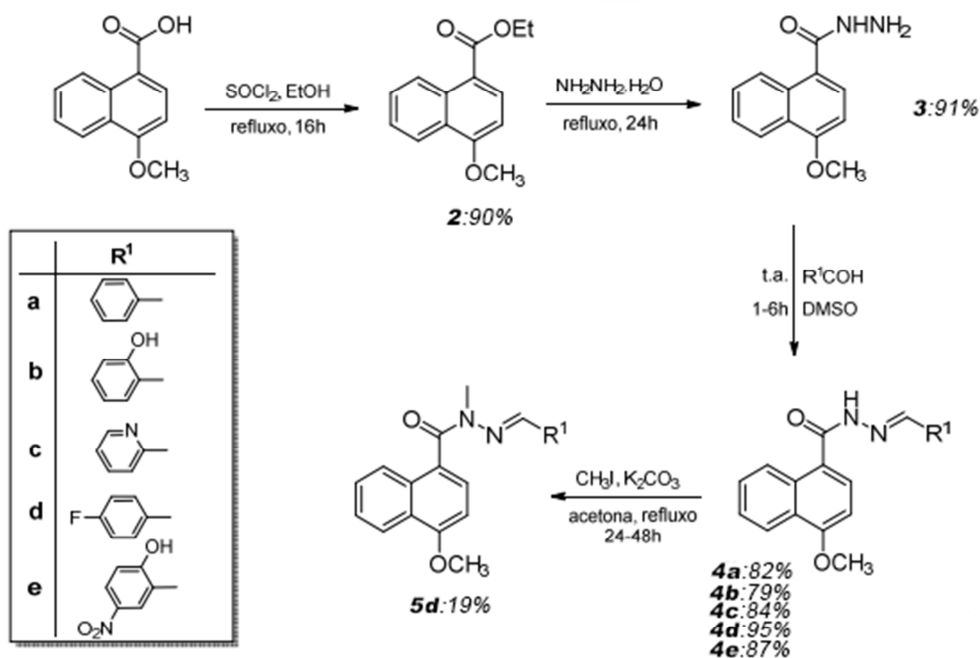
Introdução

A *paracoccidioidomycose* (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). No Brasil o principal agente etiológico da PCM é o fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Atinge, preferencialmente, pessoas do sexo masculino, em locais com menor possibilidade de acesso aos serviços públicos de saúde,

como as áreas rurais, que comumente são úmidas, com alta precipitação de chuva e solos ácidos. No Brasil, a taxa de hospitalização referente à PCM varia de 1,6 a 8,3/100.000 habitantes e a taxa de mortalidade entre 0,2 e 2,1/1.000.000 de habitantes (Coutinho, 2015), dependendo da região do país, sendo as regiões Sul e Centro-Oeste as mais afetadas. Com isso em mente, um estudo recente do nosso grupo de pesquisa, Rozada e col. (2019) sintetizaram novas *N*-acilidrazonas contendo o núcleo 4-metoxinaftaleno a partir do lead carboidrazida e avaliaram frente a cepa Pb18 de *P. brasiliensis*. Os resultados de atividade antifúngica obtidos se mostraram promissores, sendo os valores de concentração inibitória mínima (CIM) encontrados variando de 64 a 0,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Comparando os compostos mais ativos da série ao composto precursor, houve uma redução de 2, 5 e 4 vezes na CIM, respectivamente, mostrando que a conversão do grupo carboidrazida em derivados *N*-acilidrazônicos levou a obtenção de compostos mais ativos que o composto lead. De acordo com a literatura (Barreiro, 2011), a inserção de grupos metila em uma molécula bioativa pode levar a um aumento da sua lipofilicidade, o que aumenta sua permeabilidade em biomembranas, podendo levar a um aumento da atividade biológica pela maior facilidade em permear a membrana celular do patógeno. Silva e col. (2005) sintetizaram e avaliaram a atividade vasodilatadora de *N*-acilidrazonas contendo o núcleo 3,4-metilenodioxibenzoila. O composto *N*-metilado se mostrou mais ativo que o seu precursor *N*-acilidrazona.

Materiais e métodos

As novas *N*-acilidrazonas *N*-metiladas foram sintetizadas de acordo com a metodologias (**Esquema 1**) estabelecidas com base em outros trabalhos já relatados na literatura.



Esquema 1. Rota sintética para obtenção das *N*-acilidrazonas **5a-e**.

Resultados e Discussão

Foi utilizado como bloco precursor o composto comercial ácido 4-metoxinaftoico **1** que foi convertido no seu respectivo éster **2** a partir da reação de substituição nucleofílica acílica, utilizando SOCl_2 e etanol. Em seguida, a reação do éster com monohidrato de hidrazina levou a formação da carboidrazida **3**, também por meio de uma substituição nucleofílica acílica. Na etapa posterior, o composto **3** foi colocado para reagir com diferentes aldeídos levando a formação das *N*-acilidrazonas **4a-e** por meio da reação de condensação. Com bons rendimentos (79-95%). A *N*-acilidrazona *N*-metilada **5d** foi obtida a partir da reação de metilação do composto **4d** utilizando o iodeto de metila, como agente metilante, na presença de carbonato de potássio em refluxo de acetona por 24h. O composto foi purificado por eluição em coluna cromatográfica clássica, utilizando sílica gel 60 como fase estacionária, e hexano – acetato de etila (30:70) como fase móvel, obtendo-se o composto **5d** puro com 19% de rendimento. O composto foi caracterizado a partir do espectro de RMN de ^1H (**Figura 1**), que mostra o sinal da metila ligada ao nitrogênio em δ 4,1ppm.

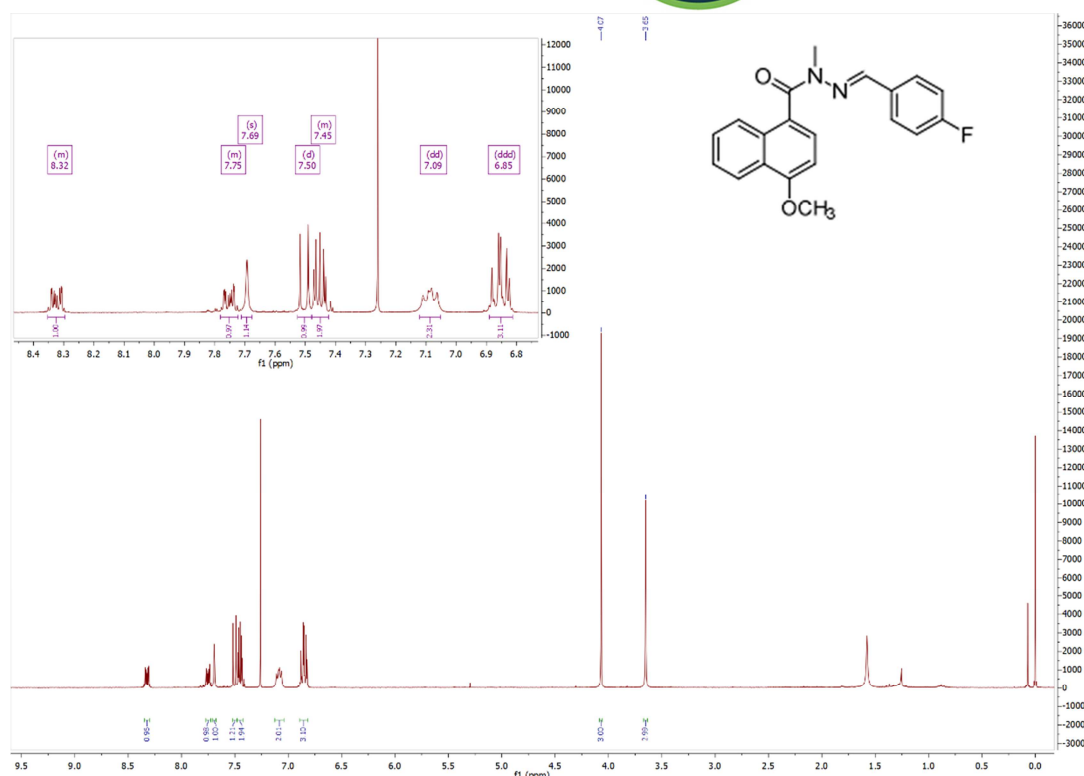


Figura 1 –Espectro de RMN de ¹H da *N*-acilidrazona **5d** em CDCl₃ a 300 MHz.

Conclusões

A *N*-acilidrazona *N*-metilada **5d** foi obtida através de metodologia simples, porém com um baixo rendimento. Dessa forma, tanto as condições reacionais quanto a etapa de purificação precisariam ser otimizadas para obtenção da mesma com maiores rendimentos e também das outras quatro *N*-acilidrazonas *N*-metiladas propostas no trabalho. Contudo devido as restrições impostas pela pandemia de COVID-19 não foi possível concluir o projeto do modo esperado.

Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária, UEM.

Referências

BARREIRO, E. J., KÜMMERLE, A. E., FRAGA, C. A. M. The Methylation Effect in Medicinal Chemistry. **Chem. Rev.** v. 111, p. 5215–5246, 2011.

COUTINHO, Z. F., WANKE B., TRAVASSOS C., OLIVEIRA R. M., XAVIER D. R., COIMBRA C. E. A. Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998 – 2006). **Trop. Med. Int. Heal.** v. 20, p. 673–680, 2015.

MARTINEZ, R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. **Rev. Inst. Med. Trop.** v. 57, p. 11– 20, 2015.

ROZADA, A. M. F., RODRIGUES, F. A. V., SAMPIRON, E. G., SEIXAS, F. A. V., BASSO, E. A., SCODRO, R. B. L., KIOSHIMA, E. S., GAUZE, G. F. Novel 4-methoxynaphthalene-Nacylhydrazones as potential for Paracoccidioidomycosis and Tuberculosis coinfection. **Future Microbiol.** 2019 Accepted.

SILVA, A. G., ZAPATA-SUDO, G., KUMMERLE, A. E., FRAGA, C. A. M., BARREIRO, E. J., SUDO, R. T. Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone derivatives. **Bioorg. Med. Chem.** v. 13, p. 3431–3437, 2005.