

## SÍNTESE DE NOVAS N-ACILIDRAZONAS CONTENDO O NÚCLEO 2-METOXINAFTALENO COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA FRENTE *P. BRASILIENSIS*.

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

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

### Ciências Exatas e da Terra/Química

**Palavras-chave:** *paracoccidioidomycose*, N-acilidrazonas, antifúngico.

**Resumo:** A *paracoccidioidomycose* (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. Porém, compostos nitrogenados apresentam diversas atividades farmacológicas relatadas na literatura, como as N-acilidrazonas, estruturas promissoras no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos, por apresentarem atividades relatadas como antibacteriana, antiviral, antifúngica, dentre outras. Considerando isso, propõe-se nesse trabalho sintetizar e avaliar a atividade antifúngica frente *P. brasiliensis* de novas N-acilidrazonas contendo o núcleo 2-metoxinaftaleno.

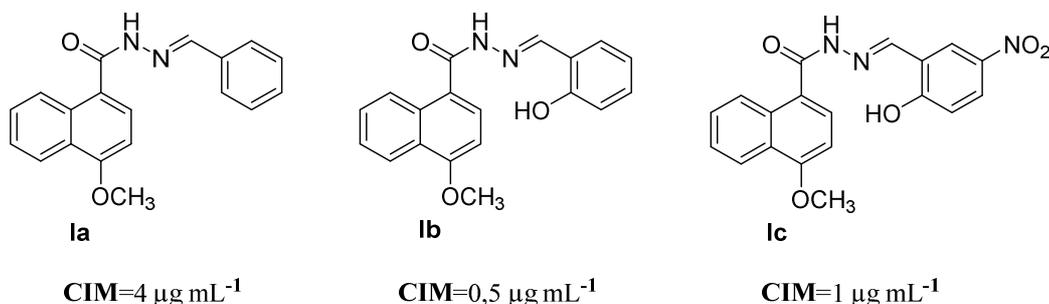
### Introdução

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). 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 Paraná, de 1880 a 1998, foram 551 óbitos associadas à PCM (Colombo, 2011). 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: a forma aguda ou subaguda, que atinge indivíduos mais jovens, e a forma crônica, que atinge principalmente homens adultos. O tratamento é prolongado, podendo durar até dois anos, o que leva ao abandono e, conseqüentemente, recaídas da

doença associadas à resistência do fungo. O arsenal terapêutico para o tratamento da PCM não é específico e se restringe a 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. Compostos nitrogenados apresentam diversas atividades farmacológicas relatadas na literatura. Dentre eles, podem-se destacar as *N*-acilidrazonas como estruturas promissoras a novos fármacos, por apresentarem atividades antibacteriana, antiviral, antifúngica, dentre outras (Oliveira, 2012). Os compostos **la-c**, sintetizados por Rozada e col., são *N*-acilidrazonas contendo o núcleo 4-metoxinaftaleno ativas frente a *P. brasiliensis* (Rozada, 2019). O composto **lb** foi o mais ativo da série, exibindo valor de CIM comparável aos fármacos de referência no tratamento da PCM (**Figura 1**).



**Figura 1.** Estruturas das *N*-acilidrazonas mais ativas frente a *P. brasiliensis* estudadas por Rozada e col.

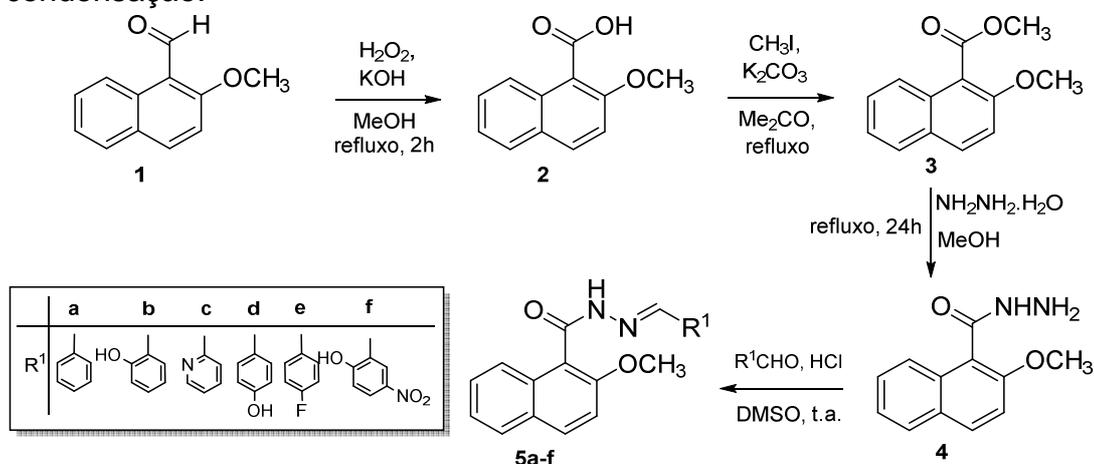
Ao levar em consideração os resultados relatados por nosso grupo de pesquisa, propõe-se a síntese e a avaliação da atividade antifúngica frente a *P. brasiliensis* de novas *N*-acilidrazonas contendo agora o núcleo 2-metoxinaftaleno, com o intuito de verificar a influência da posição do grupo metoxila ligado ao anel naftalênico na atividade antifúngica.

## Materiais e métodos

Para a síntese das novas *N*-acilidrazonas contendo o núcleo 2-metoxinaftaleno **5a-f** foi utilizada a rota sintética apresentada no Esquema 1.

A síntese dos compostos **5a-f** foi realizada a partir do composto comercial 2-metoxi-1-naftaldeído **1**. O aldeído **1** é oxidado a seu respectivo ácido **2**, que em seguida, é convertido no éster **3** por reação de metilação com iodeto de metila. O éster **3**, em reação com monohidrato de hidrazina, leva à formação da carboidrazida **4** através de uma reação de substituição nucleofílica acílica. A carboidrazida **4** em reação com diferentes aldeídos

leva a formação das *N*-acilidrazonas **5a-f** através de uma reação de condensação.



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

## Resultados e Discussão

De acordo com o Esquema 1, o aldeído **1** foi oxidado ao respectivo ácido **2**, que foi obtido puro, com 84% de rendimento, em um tempo reacional de 2h. Já para a formação do éster **3** a partir do ácido **2**, foram realizados diferentes testes para otimização das condições reacionais, de acordo com a Tabela 1. A esterificação através da ativação da carbonila (utilizando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou SOCl<sub>2</sub>) também foi testada. No entanto, a obtenção através de metilação (utilizando CH<sub>3</sub>I) levou a melhores rendimentos e sem a necessidade de etapa posterior de purificação.

**Tabela 1.** Testes realizados para síntese do éster **3**

Entrada	CH <sub>3</sub> I (eq.)	Tempo (h)	Rendimento bruto (%)
<b>1</b>	2	1	40
<b>2</b>	2	2	53
<b>3</b>	2	4	89
<b>4</b>	3	1	68
<b>5</b>	3	2	75
<b>6</b>	3	4	82*

\*produto foi obtido puro

A carboidrazida **4** foi obtida pura e com 66% de rendimento, através da hidrazinólise do composto **3**. Em seguida, as *N*-acilidrazonas **5b** e **5f** foram obtidas puras e com rendimentos de 80% e 83%, respectivamente, de acordo com a metodologia descrita no **Esquema 1**, com tempo reacional de 2h para ambas.

## Conclusões

Tanto o composto **2**, o composto **3**, o composto **4** e seus derivados *N*-acilidrazonas **5b** e **5f** foram obtidos de forma pura, utilizando metodologias simples, eficazes e com bons rendimentos. As demais *N*-acilidrazonas não puderam ser obtidas devido à pandemia de Covid-19.

## Agradecimentos

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

## Referências

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.

OLIVEIRA C. S., LIRA B. F., FALCÃO-SILVA V.S. S., SIQUEIRA-JUNIOR J. P., BARBOSA-FILHO J. M., ATHAYDE P. F. Synthesis, Molecular Properties Prediction, and Anti-staphylococcal Activity of *N*-Acylhydrazones and New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. **Molecules**, v.17, n. 5, p. 5095–5107, 2012.

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-*N*-acylhydrazones as potential for Paracoccidioidomycosis and Tuberculosis-infection. **Future Microbiol**, 2019 *Accepted*.

WANKE B., AIDÊ M.A. Curso de Atualização – Micoses. **J Bras Pneumol** v. 35, n. 9, p 920-930, 2009.