

## SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS 4-METOXI-1-NAFTOIDRAZIDAS-N'-(2-SUBSTITUÍDOS-BENZILILIDENOS) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

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

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

**Ciências Exatas e da Terra, Química (1.06.00.00-0).**

**Palavras-chave:** Paracoccidioidomicose, atividade antifúngica, *N*-acilidrazonas

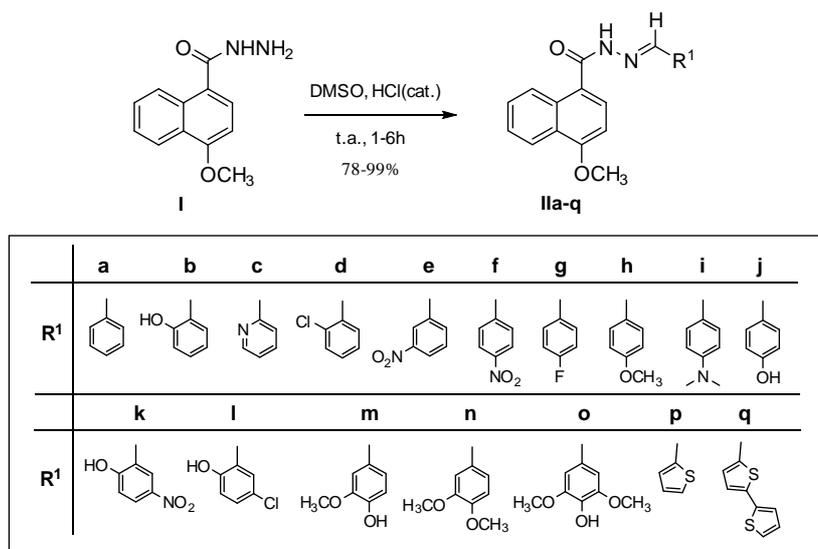
### Resumo:

A paracoccidioidomicose, também conhecida como 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 principalmente pelo 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, esse projeto teve como objetivo a síntese de novas *N*-acilidrazonas contendo o anel 4-metoxinaftaleno com modificações no substituinte da posição-2 do grupo arila ligado ao carbono vinílico da subunidade *N*-acilidrazona, a fim de avaliar seu potencial antifúngico frente *P. brasiliensis*.

### 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 na América do Sul (Martinez, 2015). No Brasil o principal agente etiológico da PCM é o fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (Restrepo, 2001). 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, essa umidade do solo torna propício o desenvolvimento do fungo (Bicalho, 2001). O termodimorfismo do fungo *P. brasiliensis* é considerado um fator de virulência, visto que em diferentes condições ambientais o fungo pode sobreviver e posteriormente infectar o hospedeiro (Santos 2011). A PCM é sensível a alguns fármacos antifúngicos como o Itraconazol em casos leves até moderados e anfotericina B ou cotrimoxazol em casos graves (Shikanai-Yasuda, 2018). Porém a desvantagem desses fármacos é que o tratamento é longo, o que leva muitas vezes ao abandono do tratamento e conseqüentemente à reincidência da doença associada à resistência do fungo. Com isso em mente, nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido estudos focando a triagem, seleção e síntese de estruturas químicas que apresentem atividade antifúngica. Em 2019, Rozada e col. sintetizaram dezessete novos híbridos 4-metoxinaftaleno-*N*-acilidrazonas (**Ila-q**) e avaliaram a atividade antifúngica frente *P. brasiliensis*. Os derivados **Ila**, **Ilb** e **Ilk** apresentaram resultados promissores, com valores de concentração inibitória mínima (CIM) de 4, 0,5 e 1 µg mL<sup>-1</sup>, respectivamente. As *N*-acilidrazonas (**Ila-q**) foram obtidas a partir do composto **I** através de reações de condensação com diferentes aril/heteroaril-aldeídos, utilizando catálise ácida de HCl em DMSO a temperatura ambiente (**Esquema 1**).

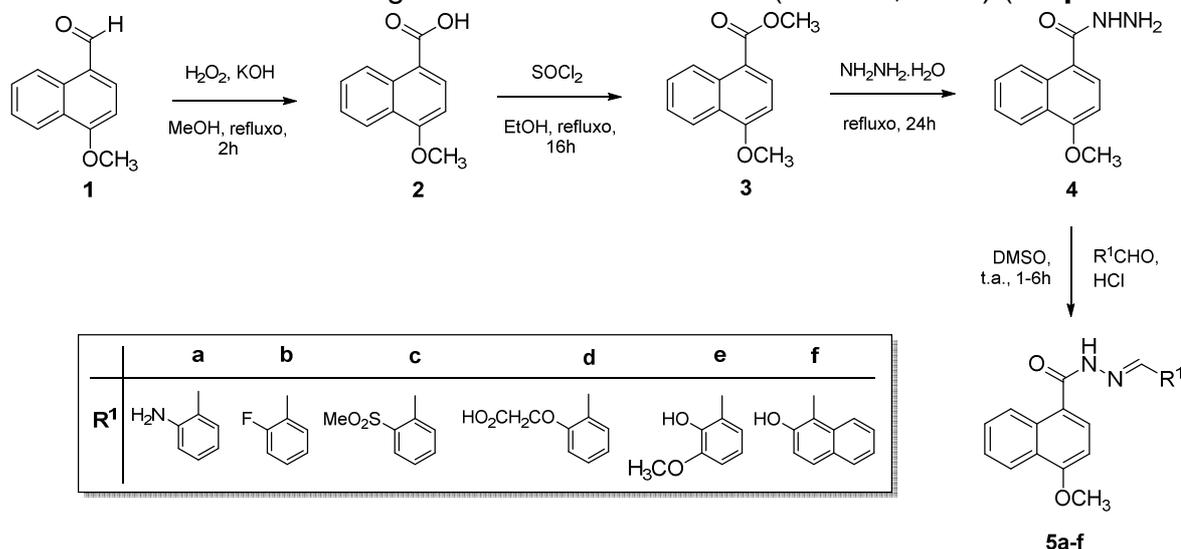


**Esquema 1.** Rota sintética para obtenção das *N*-acilidrazonas **Ila-q** por Rozada e col.

Considerando as poucas opções disponíveis no tratamento da PCM e esses resultados obtidos por nosso grupo de pesquisa, o trabalho teve como foco a síntese de novas *N*-acilidrazonas contendo o anel 4-metoxinaftaleno com modificações no substituinte da posição-2 do grupo arila ligado ao carbono vinílico da subunidade *N*-acilidrazona, no intuito de verificar se a inserção de diferentes grupos nessa posição leva à uma melhora na atividade antifúngica desempenhada por essa classe de compostos.

## Materiais e Métodos

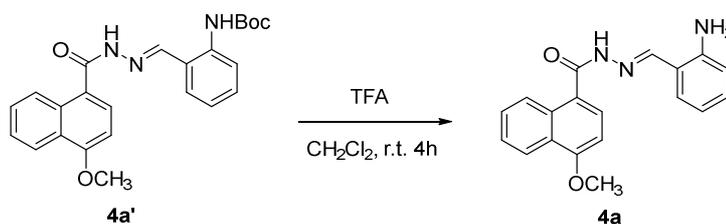
As novas *N*-acilidrazonas **5a-f** contendo o anel 4-metoxinaftaleno foram sintetizadas de acordo com as metodologias descritas na literatura (Rozada, 2019) (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Rota sintética para obtenção das *N*-acilidrazonas **5a-f** partindo do 2-metoxi-1-naftaldeído.

## Resultados e Discussão

Foi utilizado como bloco precursor o aldeído **1**, que foi oxidado ao seu respectivo ácido através da reação com o agente oxidante  $H_2O_2$  aquoso e meio básico de  $KOH$ , utilizando  $MeOH$  como solvente sob refluxo. A reação foi acompanhada por CCD e após 2h observou-se que o material de partido havia sido totalmente consumido. Após tratamento ácido da reação, o composto **2** foi obtido puro com um rendimento de 88%. Por meio da reação de esterificação do composto **2**, através da reação de substituição nucleofílica acílica utilizando  $SOCl_2$ , o composto **3** foi obtido puro, com rendimento de 90%. Para a síntese da carboidrazida **4** partiu-se do seu respectivo éster **3** em reação com  $NH_2NH_2.H_2O$  em refluxo de  $MeOH$ . A reação foi acompanhada por CCD e em um tempo reacional de 24h foi verificado todo o consumo do precursor sintético. O composto foi obtido puro com rendimento de 91%. Para a síntese das *N*-acilidrazonas **5b-5f**, reagiu-se a carboidrazida **4** com os respectivos aldeídos, utilizando-se  $DMSO$  como solvente e catálise ácida de  $HCl$ . As reações foram acompanhadas por CCD e o tempo reacional foi de 4 horas. Após a adição de água e correção do pH para 7, adicionando-se uma solução básica de  $NaHCO_3$ , as *N*-acilidrazonas **5b-5f** foram obtidas puras com rendimentos de 94%, 82%, 93%, 93% e 56%, respectivamente.



**Figura 1.** Desproteção da *N*-acilidrazona **4a'** para obtenção de **4a**.

Para a síntese da *N*-acilidrazona **5a**, seguiu-se a mesma metodologia das outras *N*-acilidrazonas, porém foi necessário a utilização do aldeído comercial contendo o grupo amino protegido por uma ligação com o grupo protetor Boc, formando a *N*-acilidrazona **5a'** pura, com rendimento reacional de 87%. Em seguida, a desproteção da *N*-acilidrazona **5a'**, utilizando-se ácido trifluoroacético levou a obtenção da respectiva *N*-acilidrazona (**5a**), que foi obtida pura, com rendimento reacional de 74% (**Figura 1**).

## Conclusões

Através da metodologia proposta foi possível obter o ácido **2**, éster **3**, carboidrazida **4** e todas as *N*-acilidrazonas inéditas (**5a-5f**), com rendimentos de bons a excelentes, variando de 56 a 94%. A obtenção das quatro *N*-acilidrazonas foi confirmada através de espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A potencial atividade antifúngica frente *P. brasiliensis* será investigada posteriormente.

## Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária e UEM.

## Referências

- BICALHO, R. N.; ESPÍRITO SANTO, M. F.; AGUIAR, M. C. F.; SANTOS, V. R. Oral Paracoccidioidomycosis: A Retrospective Study of 62 Brazilian Patients. **Oral Dis.** 2001, 60 (7), 56–60.
- MARTINEZ, R. Epidemiology of Paracoccidioidomycosis. **Rev. Inst. Med. Trop.** 2015, 57 (19), 11–20.
- RESTREPO, A.; MCEWEN, J. G.; CASTAN, E. The Habitat of Paracoccidioides Brasiliensis: How Far from Solving the Riddle? **Med. Mycol.** 2001, 39, 233–241.
- 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 Agents for the Treatment of Paracoccidioidomycosis and Tuberculosis Co-Infection. **Futur. Microbiol** 2019, 14 (7), 587–598.
- SANTOS, R. da S.; LIMA, P. de S.; De PAULA, L. B.; REIS, A. A. da S.; BARBOSA, M. S. The Human Pathogen Paracoccidioides Brasiliensis and Paracoccidioidomycosis: A Medical and Molecular Approach. **Rev. da Univ. Val. do Rio Verde** 2011, 9 (2), 281–295.
- SHIKANAI-YASUDA, M. A.; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; de QUEIROZ-TELLES, F.; KONO, A. S. G.; PANIAGO, A. M. M.; NATHAN, A.; do VALLE, A. C. F.; BAGAGLI, E.; BENARD, G.; FERREIRA, M. S.; TEIXEIRA, M. de M.; SILVA-VERGARA, M. L.; PEREIRA, R. M.; CAVALCANTE, R. de S.; HAHN, R.; DURLACHER, R. R.; KHOURY, Z.; de CAMARGO, Z. P.; MORRETI, M. L.;

31º Encontro Anual de Iniciação Científica  
11º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



10 e 11 de novembro de  
**2022**

MARTINEZ, R. Brazilian Guidelines for the Clinical Management of Paracoccidioidomycosis II. **Epidemiol. Serv. Saude** 2018, 27, 1–34.