

SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS 4-METOXINAFTALENO-1,3,5-TRIAZINA AMINO SUBSTITUÍDOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Paula Salamoni Francisco (PIBIC/UEM), Mateus Meira Nantes (PIBIC/UEM), Gisele de Freitas Gauze (Orientadora). E-mail: ra126835@uem.br

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

Centro de Exatas e da Terra: Química / Química Orgânica

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose; atividade antifúngica; 1,3,5-triazina.

RESUMO

A paracoccidioidomicose, também conhecida como PCM, é a principal micose sistêmica no Brasil. 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. Derivados contendo o núcleo 1,3,5-triazina se mostraram promissores no desenvolvimento de novos fármacos, pela ampla gama de atividade farmacológica tais como antiviral, antileishmania, antifúngica, antitubercular, entre outras. Considerando a promissora atividade antifúngica frente *P. brasiliensis* de compostos contendo o grupo 4-metoxinaftaleno relatada por nosso grupo de pesquisa, esse projeto teve como objetivo a síntese de novos híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3,5-triazina amino substituídos, a fim de avaliar seu potencial antifúngico frente *P. brasiliensis*.

INTRODUÇÃO

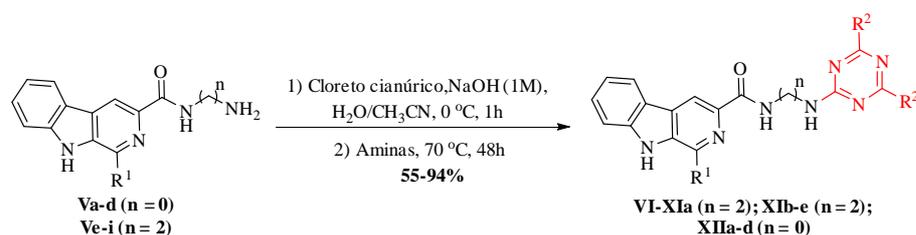
A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada por fungos *Paracoccidioides spp* e é endêmica na América Latina, sendo a segunda micose endêmica mais prevalente da região. Cerca de 80% dos casos são registrados em território brasileiro, onde anualmente são relatados de 1 a 3,7 casos a cada 100.000 habitantes, com índice de mortalidade de 1,65 por milhão de habitantes. Grande parte dos indivíduos acometidos pela PCM são trabalhadores rurais de áreas endêmicas aos fungos, havendo uma maior frequência entre homens. A principal via de contaminação é o trato respiratório, sendo os pulmões os órgãos mais afetados pela infecção. No Brasil o fungo *P. brasiliensis* é o principal responsável pela micose.

Não existem medicamentos de tratamento específico para a PCM, desta forma são utilizados fármacos antifúngicos de amplo espectro, como Anfotericina B e Itraconazol. Apesar de apresentar suscetibilidade aos fármacos mencionados, a adesão ao tratamento é baixa, pois se trata de uma terapia de longo prazo podendo levar a nefrotoxicidade e interação medicamentosa com outros fármacos, além de frequentemente serem observadas sequelas como fibrose pulmonar, mesmo após o fim do tratamento (QUEIROZ-TELLES et al., 2017; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017).

Considerando a escassez de fármacos específicos para a PCM e as dificuldades apresentadas para o tratamento da mesma, desde 2013 nosso grupo de pesquisa desenvolve projetos de triagem, seleção e síntese de moléculas com potencial farmacológico frente a PCM. A fim de explorar o potencial antifúngico apresentado pelo núcleo 4-metoxinaftaleno, Rozada et al. (2019) sintetizaram uma série de N-acilidrazonas através de reações de condensação de uma carbohidrazida contendo o núcleo 4-metoxinaftaleno com diferentes aldeídos. As N-acilidrazonas foram submetidas a ensaios de atividade antifúngica frente *P. brasiliensis* e dentre as moléculas sintetizadas, três compostos apresentaram potencial antifúngico, com valores de CIM de 4, 0,5 e 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Compostos heterocíclicos possuem ampla atividade biológica relatada na literatura e se caracterizam como uma das principais fontes de estruturas privilegiadas no desenho de moléculas potencialmente bioativas. A triazina é um heterociclo de seis membros que contém três nitrogênios em sua estrutura, possuindo assim três isômeros: 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina e 1,3,5-triazina. Verma et al. (2019) compilaram o vasto espectro de atividades biológicas apresentado por moléculas contendo os isômeros triazina em suas estruturas, outros trabalhos apresentaram mais especificamente dados referentes a 1,3,5-triazina, onde moléculas contendo este núcleo apresentaram atividade antiviral, antileishmania, antifúngica, antituberculosa, antibacteriana, anticâncer, anti-inflamatória e anti-alzheimer, entre outras.

Considerando o potencial da triazina, Baréa et al. (2018) sintetizaram novos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina a partir da reação dos intermediários β -carbolina **Va-i** com cloreto cianúrico em meio básico a 0 °C, utilizando água-acetonitrila 1:1 como solvente. Em seguida, elevando a temperatura da reação para 70 °C e adicionando diferentes aminas, foi possível realizar a trissubstituição da triazina em uma etapa *one-pot*, levando assim aos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina (**Esquema 1**). Posteriormente a atividade antileishmania dos compostos foi avaliada em ensaios *in vitro*, dentre os derivados sintetizados, **XIa** e **XIb** apresentaram resultados promissores.



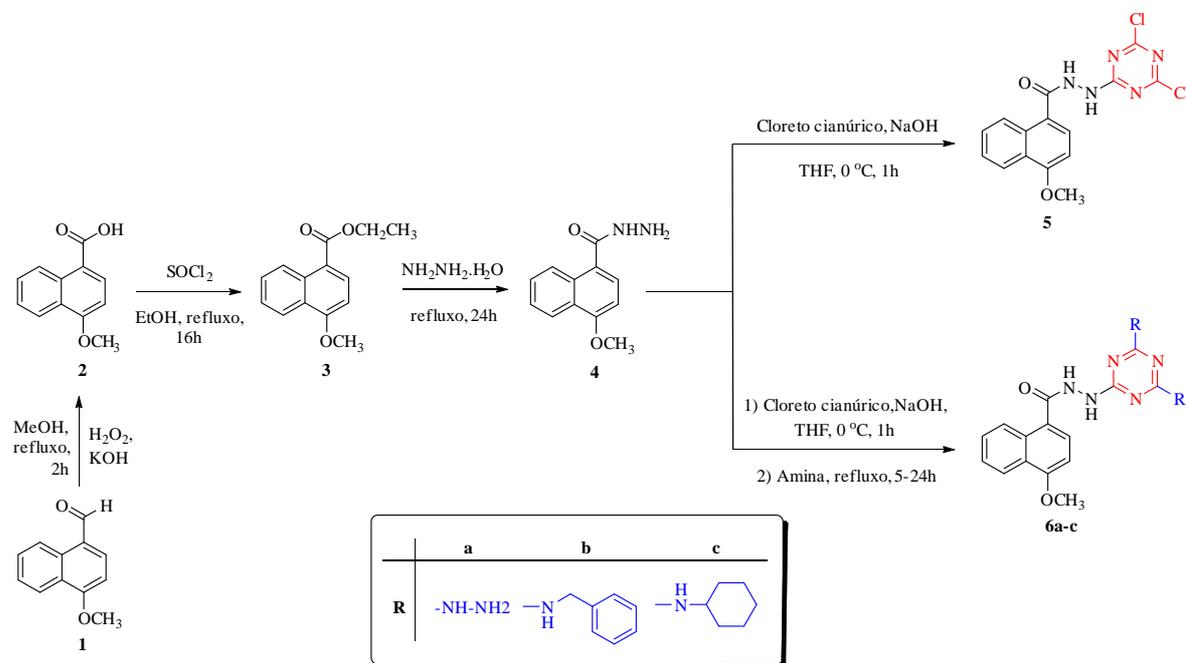
	R ¹	R ²		R ¹	R ²
VI	Ph	-NH-NH ₂	XIa, XIIa	Ph	-N(CH ₃) ₂
VII	Ph	-N(CH ₂) ₆	XIb, XIIb	4-OCH ₃ -Ph	-N(CH ₃) ₂
VIII	Ph	-N(CH ₂) ₂ -Ph	XIc, XIIc	4-F-Ph	-N(CH ₃) ₂
IX	Ph	-N(CH ₂) ₂ -N-CH ₃	XId, XIIId	2-Cl-Ph	-N(CH ₃) ₂
X	Ph	-N(CH ₂) ₂ -O	XIe ^a	3-NO ₂ -Ph	-N(CH ₃) ₂

^a Para XIe, a base utilizada foi K₂CO₃ e o solvente foi THF

Esquema 1. Rota sintética utilizada por Baréa et al. (2018) para sintetizar os híbridos β-carbolina-1,3,5-triazina.

MATERIAIS E MÉTODOS

O **Esquema 2** apresenta a rota sintética proposta para a obtenção dos compostos de interesse.



Esquema 2. Rota sintética para a obtenção dos híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3,5-triazina **5** e **6a-c**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos 1 a 4 foram obtidos a partir de metodologias previamente descritas por nosso grupo de pesquisa. (Rozada, 2019).

Foi utilizado como bloco precursor o aldeído **1**, que foi oxidado utilizando peróxido de hidrogênio (H₂O₂), meio básico de KOH e MeOH como solvente sob refluxo por 2 horas, levando a obtenção do ácido carboxílico **2** com 88% de rendimento. Posteriormente, em uma etapa *one-pot*, o ácido carboxílico foi convertido em cloreto de acila a partir da reação com cloreto de tionila (SOCl₂). A mistura permaneceu em refluxo por 16 horas, possibilitando assim a formação do éster **3** com 90% de rendimento por meio de uma reação de substituição nucleofílica com etanol. Na etapa seguinte, a carboidrazida **4** foi obtida 91% de rendimento, através da hidrazinólise do éster **3** em refluxo por 24 horas.

Os híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3,5-triazina foram então obtidos a partir da substituição nucleofílica do cloreto cianúrico em meio básico. A substituição da triazina foi controlada por meio da temperatura, de modo que o cloreto cianúrico foi apenas monossubstituído pela carboidrazida **4** em uma reação a 0 °C, levando a formação do composto **5**.

Os híbridos trissubstituídos (**6a-c**) foram obtidos a partir da reação *one-pot* do composto **5** com os nucleófilos selecionados (hidrazina, benzilamina e cicloexilamina) em refluxo de THF, resultando em rendimentos de 90%, 86% e 94% respectivamente. Para a obtenção dos híbridos trissubstituídos **6a** e **6b** foram necessárias 5 horas de refluxo, enquanto, para o híbrido trissubstituído **6c** foram necessárias 24 horas de refluxo.

Os compostos **5**, **6a**, **6b** e **6c** foram caracterizados por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C, utilizando como solvente DMSO-d₆ e foram testados *in vitro* frente *P. brasiliensis* apresentando valores de CIM de 128, 256, 256 e 256 µg mL⁻¹, respectivamente.

CONCLUSÕES

Mediante a metodologia apresentada, foi possível obter o composto **5** e os híbridos trissubstituídos (**6a-c**), com rendimentos variando de 86% a 94% evidenciando ótimos resultados. A caracterização dos compostos **5**, **6a**, **6b** e **6c** foi feita pelos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. Os ensaios de atividade antifúngica frente *P. brasiliensis* levaram a valores de CIM de 128 µg mL⁻¹ para o composto **5** e 256 µg mL⁻¹ para os compostos **6a**, **6b** e **6c**, mostrando baixa atividade para esse fungo. Assim, novos ensaios serão realizados com outros fungos.

AGRADECIMENTOS

CNPq, Fundação Araucária e UEM.

REFERÊNCIAS

BARÉA, P. et al. Synthesis, antileishmanial activity and mechanism of action studies of novel β -carboline-1,3,5-triazine hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 150, p. 579–590, 25 abr. 2018.

QUEIROZ-TELLES, F. et al. Neglected endemic mycoses. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e367–e377, 1 nov. 2017.

ROZADA, A. M. F. et al. Novel 4-methoxynaphthalene-N-acylhydrazones as potential agents for the treatment of paracoccidioidomycosis and tuberculosis co-infection. **Future Microbiology**, v. 14, n. 7, p. 587–598, 1 maio 2019.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]**, v. 50, n. 5, p. 715–740, 16 ago. 2017.

VERMA, T.; SINHA, M.; BANSAL, N. Heterocyclic Compounds Bearing Triazine Scaffold and Their Biological Significance: A Review. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 4–28, 2 dez. 2019.