

NOVOS HÍBRIDOS 4-METOXINAFTALENO- 1,3-PIRIMIDINA COMO POTENCIAIS AGENTES ANTIFÚNGICOS.

Henzo Mamus Cândido (PIBIC/CNPq), Raquel Manzotti Ferreira (PIBIC/CNPQ), Gisele de Freitas Gauze Bandoch (Orientadora). E-mail:ra128248@uem.br.

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

Centro de Ciências Exatas e da Terra/Química Orgânica.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose, atividade antifúngica, pirimidina.

RESUMO

A Paracoccidioidomicose é uma infecção fúngica que afeta diversos países, principalmente da América do Sul. Seu tratamento é feito com medicamentos de amplo espectro, porém, há uma alta toxicidade e um longo período de tratamento associados à utilização desses fármacos. Por isso, visando a síntese de novas estruturas químicas com potencial atividade antifúngica, baseando-se nos estudos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa e considerando que compostos com o núcleo pirimidina possuem relatos na literatura de uma vasta gama de atividades biológicas, tem-se por objetivo a síntese, caracterização e avaliação da atividade antifúngica de novos híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3-pirimidina frente ao fungo *Paracoccidioides brasiliensis*.

INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção fúngica sistêmica adquirida pela inalação de fungos do complexo *Paracoccidioides spp.* que afeta principalmente os pulmões. Essa micose é endêmica, principalmente, na América do Sul, com maior incidência de casos no Brasil, Colômbia, Argentina e Venezuela. (Wanke *et al.* 2019). Os indivíduos mais atingidos são adultos, do sexo masculino, moradores de regiões rurais ou trabalhadores agrícolas. A PCM é causada pelo complexo de fungos termodimórficos *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*, sendo o primeiro o principal causador da doença no Brasil. O tratamento pode ser realizado com medicamentos antifúngicos de amplo espectro, como Anfotericina B, Trimetopim/Sulfametoxizol e Itraconazol. Entretanto, a utilização desses medicamentos apresenta problemas como alta toxicidade e longo período de tratamento (Shikanai-Yasuda *et al.* 2018).

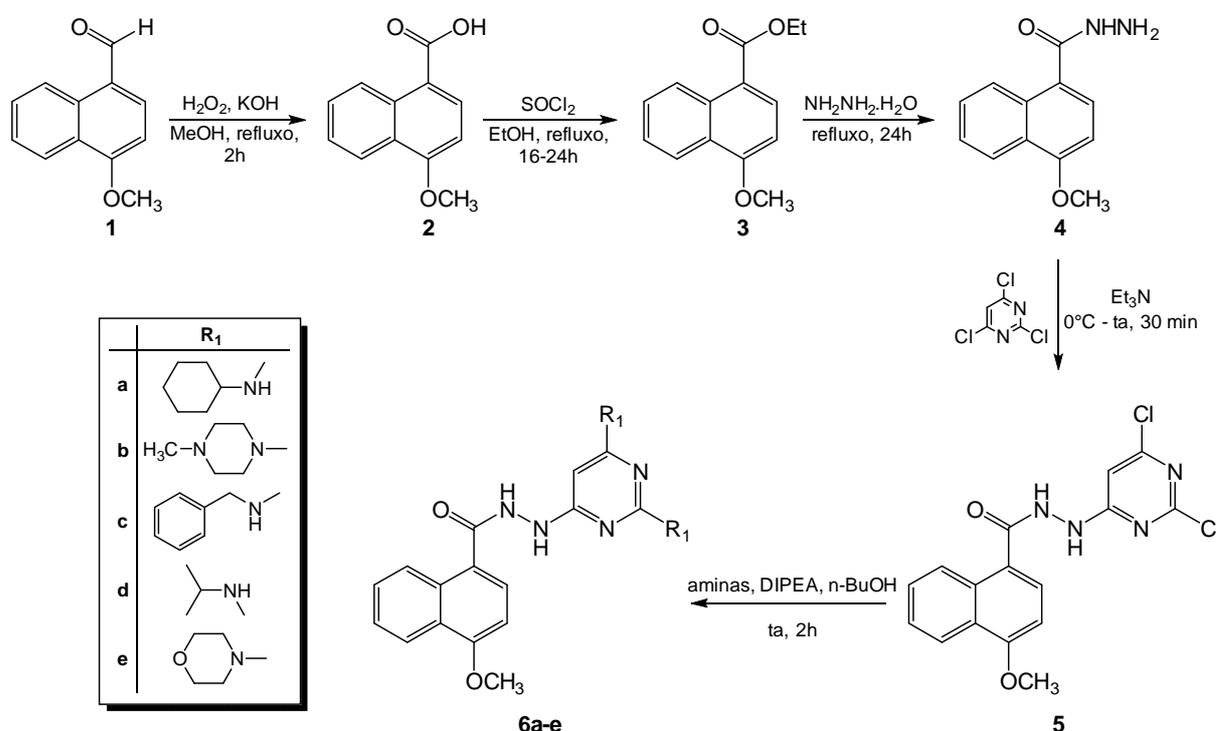
Moléculas contendo núcleo pirimidina vem sendo muito estudadas, devido às atividades biológicas apresentadas, como anticâncer, antiviral, antifúngica, entre outras. Um review publicado recentemente mostra várias moléculas com o anel pirimidínico que apresentaram atividades antifúngicas, principalmente contra *Candida albicans* (Kumar *et al.* 2018). Nosso grupo de pesquisa tem estudado a atividade antifúngica de moléculas contendo o núcleo 4-metoxinaftaleno. Rozada e col. (2019) sintetizaram 17 novos híbridos N-acilidrazonas-4-metoxinaftaleno e a

atividade antifúngica frente a *P. brasiliensis* foi avaliada, sendo que três destas moléculas se mostraram promissoras para o desenvolvimento de compostos para o tratamento de PCM.

Por esse motivo, no presente trabalho, tem-se por objetivo a síntese, caracterização e avaliação da atividade antifúngica de novos híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3-pirimidina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3-pirimidina 6a-e serão obtidos seguindo a rota sintética apresentada no Esquema 1, abaixo:



Esquema 1. Rota sintética proposta para obtenção dos híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3-pirimidina.

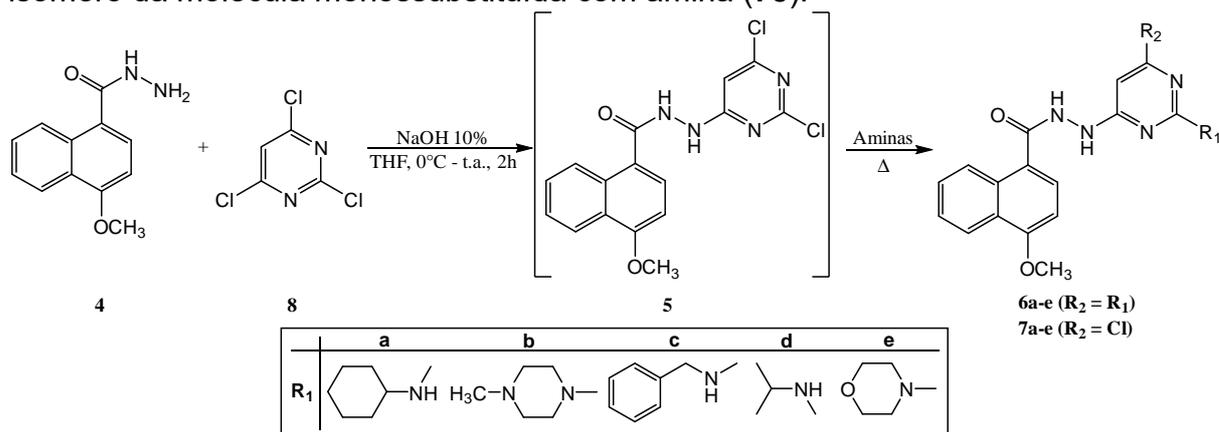
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a obtenção dos compostos 2, 3 e 4, da rota sintética apresentada no Esquema 1, uma metodologia já explorada em nosso grupo de pesquisa foi adotada. Utilizando as condições descritas por Rozada e col. (2019) os rendimentos obtidos foram de 94%, 79% e 69%, respectivamente.

O próximo passo, consistiu em adicionar o anel pirimidina à carbohidrazida 4, para obter o composto 5 e, em seguida, a adição dos substituintes amina nas posições remanescentes no anel resultando nos compostos 6a-e. Foram realizadas várias tentativas de obter o produto 5 a partir da monossustituição na 2,4,6-tricloropirimidina com a carbohidrazida 4 (Esquema 2). No entanto, todas elas levaram a obtenção de uma mistura dos isômeros 2 e 4-monossustituídos que foram de difícil separação.

Sendo assim, uma nova rota foi proposta para a formação dos produtos desejados, dessa vez uma rota *one-pot*, dispensando a necessidade de purificação do intermediário da reação (Esquema 2).

As primeiras tentativas de realização da rota foram feitas com a morfolina como amina e, após diversas modificações de condições reacionais, ainda não foi possível obter a molécula **6e**, entretanto, foi observada a formação de apenas um isômero da molécula monossustituída com amina (**7e**).



Esquema 2. Rota sintética proposta para obtenção dos híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3-pirimidina.

Os testes de reação realizados são exibidos na Tabela 1, sendo que a entrada 1 é a condição utilizada atualmente para a obtenção do composto **7e**, sendo necessário a purificação por coluna. O aumento da temperatura usando *n*-butanol (entrada 2) tinha o objetivo de aumentar a taxa de conversão do produto **7e**, mas levou a formação de uma mistura complexa de produtos.

Tabela 1. Condições reacionais testadas para a rota sintética proposta.

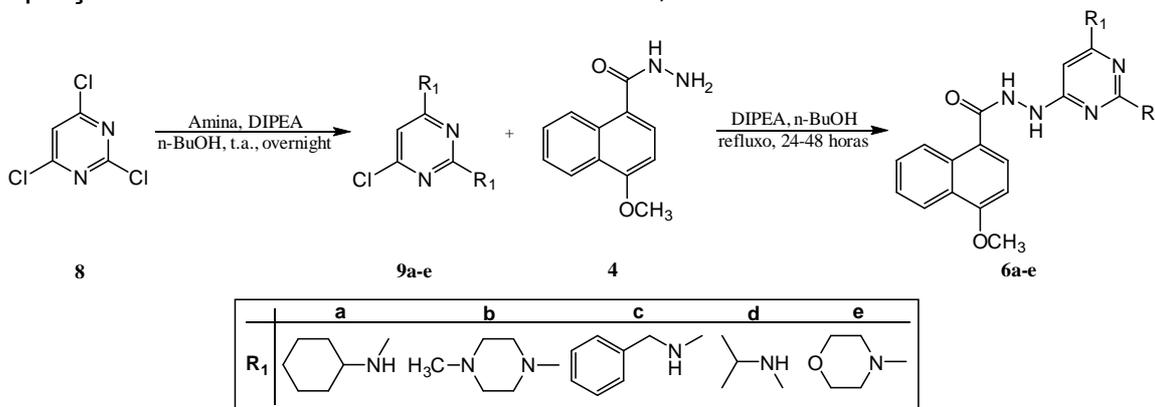
Entrada	Temperatura	Solvente	Tempo	Resultado
1	60	THF	24h	Formação de 7e em mistura com precursores
2	100	<i>n</i> -butanol	24h	Formação de mistura complexa de produtos

Considerando que não foi possível obter os compostos da série **6** nas diversas condições testadas e a confirmação da formação de somente um dos isômeros das moléculas monossustituídas por meio de análises de RMN uni e bidimensionais, foi decidido realizar a mudança das moléculas alvo do trabalho para os compostos **7a-e**.

Já foram realizados testes com os demais substituintes na condição da entrada 2, porém não foi possível a purificação de nenhum deles devido à grande quantidade de subprodutos e impurezas no produto bruto da reação, dificultando a separação por coluna cromatográfica.

Paralelamente as metodologias anteriores, foram realizados testes utilizando uma rota de síntese convergente (Esquema 3), onde a pirimidina **8**, seria primeiramente, substituída com as aminas em duas posições do anel e, em seguida,

a porção 4-metoxinaftaleno **4** seria adicionada, formando as moléculas **6a-e**.



Esquema 3. Rota sintética proposta para a síntese convergente.

Todos os substituintes propostos foram testados, não sendo possível obter os precursores da série **8**, com exceção de **8e**, que foi obtido, mas uma condição de reação para a formação do produto **6e** não foi encontrada.

CONCLUSÕES

A rota sintética apresentada originalmente para síntese dos novos híbridos 4-metoxinaftaleno-1,3-pirimidina **6a-e** contendo o anel 4-metoxinaftaleno, utilizando como precursor o 4-metoxi-1-naftaldeído, não levou aos produtos desejados, entretanto, com a mudança dela foi possível obter o produto **7e** puro por meio de uma rota *one-pot* que se mostrou seletiva na formação de somente um isômero. Mais testes e modificações precisam ser realizados na tentativa de obtenção dos demais produtos.

AGRADECIMENTOS

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, Fundação Araucária, a UEM e aos membros do grupo ECO-DM.

REFERÊNCIAS

KUMAR, S.; NARASIMHANA, B. Therapeutic potential of heterocyclic pyrimidine scaffolds. **Chemistry Central Journal**. 2018, 12, 1-29.

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 Paracoccidiodomycosis and Tuberculosis co-infection. **Future Microbiol**, 2019, v. 14, n. 7, p. 587–598, 2019.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; FILHO, F. de Q. T.; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; MORETTI, M. L. Consenso Em Paracoccidiodomycose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2006, 39 (3), 297–310

32º Encontro Anual de Iniciação Científica
12º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



23 e 24 de Novembro de 2023

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