

SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS *N*-ACILIDRAZONAS E 1,3,4-OXADIAZÓIS CONTENDO O ANEL 6-METOXINAFTALENO COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA E ANTIMICROBIANA

Paula Salamoni Francisco (PIBIC/CNPq/UEM), Gisele de Freitas Gauze
(Orientadora). E-mail: giselegauze@yahoo.com.br

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

Centro de Exatas e da Terra: Química / Química Orgânica

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose; Tuberculose; *Paracoccidioides brasiliensis* e *Mycobacterium tuberculosis*.

RESUMO

A paracoccidioidomicose (PCM), é a principal micose sistêmica no Brasil. O tratamento medicamentoso é inespecífico e limitado à derivados azólicos, sulfonamídicos e anfotericina B. Além dos efeitos adversos o tratamento pode ser de longa duração e, ainda, podem ocorrer casos de coinfeção por tuberculose antes, durante ou após contágio da PCM. Nesse sentido, considerando os resultados promissores obtidos pelo nosso grupo de pesquisa com os híbridos *N*-acilidrazonas-4-metoxinaftaleno e o híbrido 2-(4-metoxinaftalen-1-il)-5-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol para atividade antifúngica e antimicrobiana, este projeto teve como objetivo a síntese dos novos híbridos *N*-acilidrazonas e 1,3,4-oxadiazóis contendo o núcleo 6-metoxinaftaleno, a fim de avaliar o potencial antifúngico frente a *P. brasiliensis* e antimicrobiano a *M. tuberculosis*, bem como a interferência da mudança de posição do grupo metoxila no anel metoxinaftaleno.

INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção fúngica sistêmica causada por fungos do complexo *Paracoccidioides* spp. e afeta principalmente os pulmões. Essa micose é endêmica na América do Sul, com uma maior incidência de casos no Brasil. (Wanke *et al.*, 2009). Os indivíduos mais atingidos são adultos do sexo masculino que moraram em regiões rurais ou se envolveram com o trabalho agrícola em uma parte da vida, já que a doença pode se manifestar após vários anos de contaminação. O tratamento da PCM pode ser realizado com uma limitada gama de medicamentos antifúngicos, alguns deles sendo a 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). Os sintomas de PCM podem ser confundidos com os de tuberculose (TB), dificultando o diagnóstico, além disso, casos de coinfeção podem ocorrer, sendo que a TB pode ser identificada antes, durante ou depois do diagnóstico da PCM (Belissimo-Rodrigues *et al.*, 2011).

Haja vista a escassez de fármacos específicos, nosso grupo de pesquisa desenvolveu estudos para a síntese de novas estruturas químicas com potencial atividade antifúngica. Assim, Rozada e col. (2020) sintetizaram 17 novos híbridos *N*-acilidrazonas contendo o núcleo 4-metoxinaftaleno (**Figura 1**). Os compostos **Ila**, **Ilb** e **Ilk** foram os mais promissores, apresentando valores de CIM de 4, 0,5 e 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Além disso, o composto **Ilk** apresentou atividade antimicobacteriana frente *M. tuberculosis*, com CIM de 7,8 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

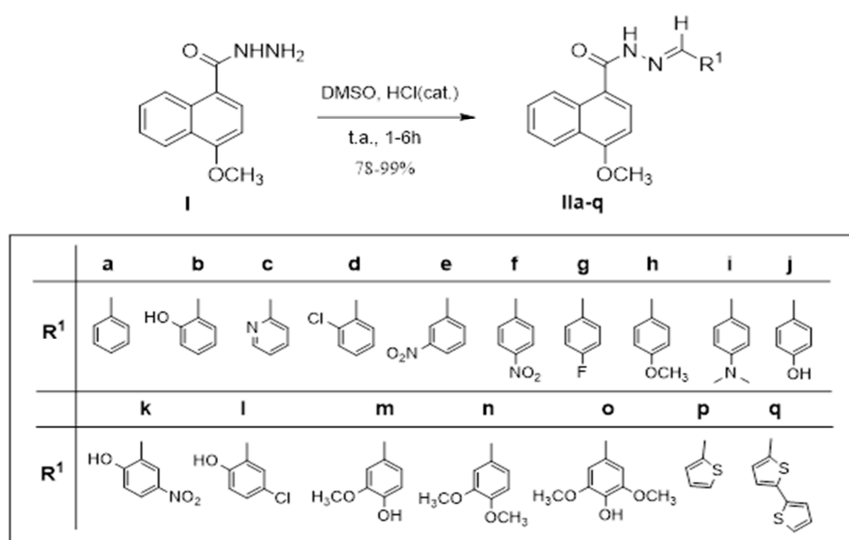


Figura 1. Rota sintética utilizada para obtenção das *N*-acilidrazonas **Ila-q** a partir do precursor carboidrazida **I**.

Considerando os resultados obtidos com os novos híbridos *N*-acilidrazonas, os compostos mais promissores (**Ila**, **Ilb** e **Ilk**) foram convertidos em seus respectivos 1,3,4-oxadiazóis. O composto **Ilk** resultou em uma melhora considerável da atividade antifúngica e antimicobacteriana com valores de CIM de 0,125 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 0,97 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, utilizando o agente oxidante diacetoxi-iodobenzeno (DIB). Desse modo, o núcleo 1,3,4-diazólico mostrou-se essencial no aumento da atividade antimicrobiana frente *M. tuberculosis* (Rozada *et al.*, 2023).

MATERIAIS E MÉTODOS

A **Figura 2** apresenta a rota sintética proposta para a obtenção dos compostos de interesse.

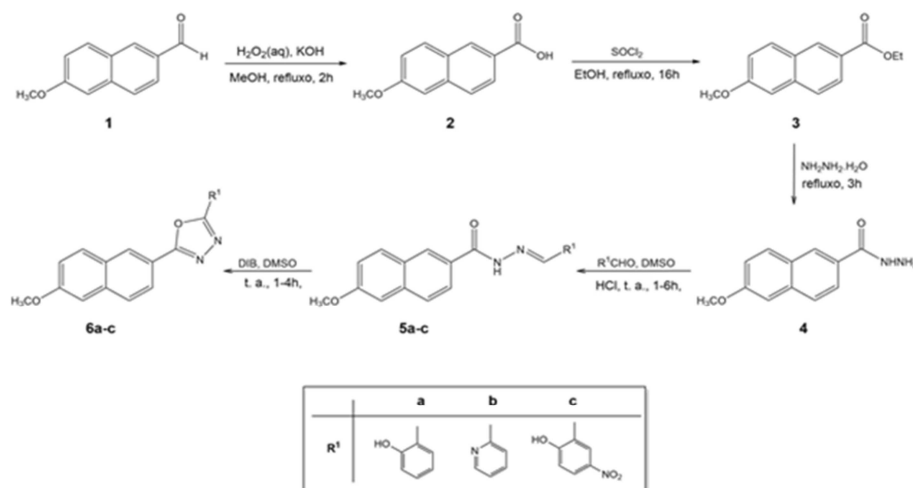


Figura 2. Rota sintética proposta para a obtenção das novas *N*-acilidrazonas **5a-c** e dos novos oxadiazóis **6a-c**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme a rota sintética explicitada na **Figura 2**, o ácido carboxílico (**2**) foi obtido a partir da oxidação do respectivo aldeído (**1**), utilizando meio básico e o H₂O₂ como agente oxidante, com rendimento de 95%. Em seguida, o ácido (**2**) foi convertido em seu éster etílico (**3**) com rendimento de 91% através da reação com cloreto de tionila (SOCl₂), e etanol. Posteriormente, a carbohidrazida (**4**), foi obtida a 87% de rendimento, através da reação de hidrazinólise do éster (**3**). Os novos híbridos de *N*-acilidrazonas **5a-c** foram obtidos a partir do composto (**4**) pela reação de condensação com diferentes aldeídos, sob catálise ácida com ácido clorídrico (HCl), com rendimento entre 88 e 93%. Os compostos **5a**, **5b** e **5c** foram caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e testados *in vitro* frente *P. brasiliensis* e *M. tuberculosis*, cujos compostos **5a** e **5b** apresentaram valores de CIM de 1 µg mL⁻¹ e 4 µg mL⁻¹, respectivamente, frente *P. brasiliensis*. Os testes para atividade antimicobacteriana estão em andamento e no processo de conclusão. A síntese dos oxadiazóis **6a-c** não resultou na formação dos produtos desejados com a condição reacional empregada. Portanto, essa etapa ainda precisa ser investigada.

CONCLUSÕES

As novas *N*-acilidrazonas **5a-c** foram obtidas de forma pura e com bons rendimentos, variando entre 88% a 93%. No entanto, ainda não foi possível a obtenção dos derivados 1,3,4-oxadiazólicos. Dos ensaios de atividade biológica já realizados, foram verificados valores para atividade antifúngica de CIM de 1 µg mL⁻¹ para o **5a**, 4 µg mL⁻¹ para **5b** e para **5c** não houve atividade considerável.

AGRADECIMENTOS

CNPq, Fundação Araucária, grupo ECO e UEM.

REFERÊNCIAS

BELISSIMO-RODRIGUES, F.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis Epidemiological Features of a 1,000-Cases Series from a Hyperendemic Area on the Southeast of Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 85 (3), p. 546–550, 2011. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0084>

ROZADA, A. M. F.; RODRIGUES-VENDRAMINI, F. A. V.; GONÇALVES, D. S.; ROSA, F. A.; BASSO, E. A.; SEIXAS, F. A. V.; KIOSHIMA, E. S.; GAUZE, G. F. Synthesis and antifungal activity of new hybrids pyrimido [4,5-d] pyridazinone-*N*-acylhydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, v. 30, p. 1-6, 2020.

ROZADA, A. M. F.; RODRIGUES-VENDRAMINI, F. A. V.; KIOSHIMA, E. S.; SAMPIRON, E. G.; SCODRO, R. B. L.; FERRACIOLI, K. R. C.; SEIXAS, F. A. V.; BASSO, E. A.; GAUZE, G. F. Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles with 4-methoxynaphthalene ring: discovering new compounds with antimicrobial activity. *Future Medicinal Chemistry*, v. 11, p. 1, 2023.

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. S.; HAHN, R.; DURLACHER, R. R.; KHOURY, Z.; DE CAMARGO, Z. P.; MORETTI, M. L.; MARTINEZ, R. Brazilian Guidelines for the Clinical Management of Paracoccidioidomycosis II. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 27, p. 1–34, 2018.

33º Encontro Anual de Iniciação Científica
13º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



10 e 11 de Outubro de 2024

WANKE, B.; AIDÊ, M. A. Curso de Atualização – Micoses. J. Bras. Pneumol, v. 35 (12), p. 1245–1249, 2009.

