

Síntese de 1,3,4-oxadiazóis, hidrazidas e hidrazonas para estudo da atividade antifúngica e tratamento de infecções fúngicas invasivas (IFIs)

Marina De Ávila-Costa¹ (PG), Claudio L. Donnici¹ (PQ)*, Ma. A. R. Stoianoff² (PQ), Viviane M. R. Santos³ (PQ), Larissa A. Corrêa¹ (IC), Carolina G. Furst¹ (IC), Luciana N. Kadooca¹ (IC), Sheila R. Oliveira¹ (PQ) – *cdonnici@ufmg.br

1-Depto. de Química/ICEX, 2-Depto. de Microbiologia/ICB – Univ. Fed. de Minas Gerais, Av. Ant. Carlos, 6627, 31270-901 – Pampulha, BH – MG; 3-ICEB - Universidade Federal de Ouro Preto, 35400-000 - Ouro Preto – MG.

Palavras Chave: atividade antifúngica, IFIs, 2-furanil-1,3,4-oxadiazóis, hidrazidas, hidrazonas.

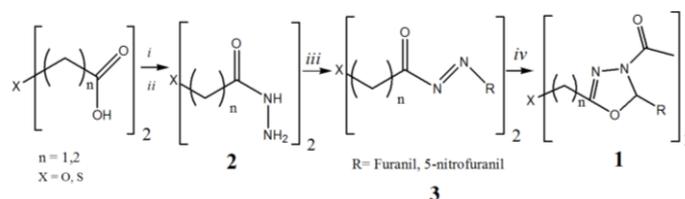
Introdução

A disseminação global, o ressurgimento de novas doenças infecciosas emergentes (DIEs, ou EIDs – *Emerging Infectious Diseases*) e o aparecimento de patógenos multiresistentes aos fármacos disponíveis no mercado (MDR–*Multidrug Resistant*) geram infecções cada vez mais graves. Entre as mais importantes DIEs, destacam-se as infecções fúngicas invasivas (IFIs) que também aumentaram muito com o uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, causando crescente incidência de casos de IFIs até em indivíduos saudáveis¹. As espécies mais comuns causadoras de IFIs caracterizadas pela grande resistência aos fármacos disponíveis são: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus*. A epidemiologia de fungos patogênicos invasivos mudou e a maioria destes fungos emergentes é resistente aos agentes antifúngicos clínicos usuais, mesmo aos mais eficazes antifúngicos atualmente no mercado, como a anfotericina B (AMB) e o fluconazol (FLC) que têm aplicações limitadas. Assim, o desenvolvimento de novos antifúngicos mais eficazes e menos tóxicos é um desafio urgente e importante para os cientistas que trabalham nas áreas de fármacos, síntese orgânica e relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR). Este trabalho mostra os resultados obtidos da síntese e do estudo da atividade antifúngica de novos derivados planejados bis-(2-furanil-1,3,4-oxadiazólicos) (**1**) obtidos através dos precursores análogos hidrazida **2** e hidrazona **3** correspondentes aos ácidos glicólico, tioglicólico e 3,3'-bis-tia-propanóico, como descrito na **Figura 1**.

Resultados e Discussão

No presente trabalho, os derivados funcionalizados bis-(1,3,4-oxadiazólicos) **1** de ácidos glicólico (X=O; n=1) e tioglicólico (X=S; n=1) e homólogos superiores (X=O,S; n=2) são preparados por rota sintética de procedimento que foi descrito recentemente² e mostrado na **Figura 1**. Partindo-se dos ácidos carboxílicos de partida comuns citados, os ésteres etílicos correspondentes são obtidos por esterificação e transformados nas correspondentes hidrazidas **2** por reação com hidrato de hidrazina em etanol sob refluxo. As hidrazonas **3** podem ser obtidas pela reação das hidrazinas **2** preparadas com furfural e

com 5-nitro-furfural em etanol a refluxo com ácido acético; os derivados bis-(1,3,4-oxadiazólicos) **1** são então obtidos por reação em anidrido acético a quente.



i) EtOH, H₂SO₄, refluxo; *ii*) NH₂NH₂.H₂O, EtOH, refluxo; *iii*) Furfural ou 5-nitrofurfural, EtOH, AcOH, refluxo; *iv*) Ac₂O a quente

1.1.1a: X=S, n=1, R=furano; **1.2.1a**: X=S, n=2, R=furano;

1.1.1b: X=S, n=1, R=5-NO₂-furano; **1.2.1b**: X=S, n=2, R=5-

NO₂-furano; **2.1.1a**: X=O, n=1, R=furano; **2.1.1b**: X=O, n=1,

R=5-NO₂-furano

Figura 1. Rota sintética para obtenção de derivados bis-(1,3,4-oxadiazóis-2-furanil)-substituídos **1** de ácidos glicólico (X=O, n=1) e tioglicólico (X=S, n=1) e ácido 3,3'-bis-tia-propanóico (X=S, n=2)

Todos os compostos são obtidos em bons rendimentos e depois caracterizados por espectrometrias no IV e de massas (ESI-MS), RMN de ¹H e de ¹³C e por análise elementar. Os estudos de atividade antifúngica estão em andamento, destacando-se que as hidrazidas **2** são ativas (CIM:64-128 μg.mL⁻¹ /3,6-7,2.10⁻⁴ mol.L⁻¹) contra todas as espécies de *Aspergillus* testadas (*A. flavus*, *A. clavatus*, *A. niger*, *A. tamarii*, *A. fumigatus* e *A. fumigatus* isolado clínico), contra *Cryptococcus neoformans* e *C. gatti*, e também mostram-se ativas contra quase todas as espécies de *Candida* testadas (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*) exceto contra *C. dubliniensis*.

Conclusões

Estes compostos mostram-se como promissoras novas entidades químicas bioativas (NCEs) com aplicabilidade para tratamento de IFIs.

Agradecimentos

FAPEMIG (PPM VII-208/13); CNPq

¹ Brown, G. D., Denning, D. W. e Levitz, S.M. *Science* **2012**, *36*, 647.

² Oliveira, C.S., Lira, B.F., Barbosa, J.M., Lorenzo, J.G.F., Menezes, C. P., Santos, J.M.C.G., Lima, E.O., Athayde, P. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 115.