

# Síntese de derivados pirazolônicos para avaliação da atividade antifúngica e antibacteriana.

**Julio C. Borges\*** (PQ)<sup>1</sup>, **Percilene F. Vegi** (PG)<sup>2</sup>, **César D. Oliveira** (PQ)<sup>2</sup>, **Marcos C. de Souza** (PQ)<sup>2</sup>, **Bruno Leal** (PQ)<sup>3</sup>, **Lais Cavalcanti** (PG)<sup>3</sup>, **Talita A. N. Santos** (PG)<sup>3</sup>, **Helena C. Castro** (PQ)<sup>3,4</sup>, **Marcos V. Kalil** (PQ)<sup>4</sup>, **Gabriela Saramago** (PG)<sup>4</sup>, **Alice M. R. Bernardino**(PQ)<sup>2</sup>

<sup>(1)</sup> Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – Campus Nilópolis - Rua Lucio Tavares, 1045 – CEP 26530-060, Nilópolis/RJ.

<sup>(2)</sup> Universidade Federal Fluminense – Dpto. de Química Orgânica – Instituto de Química – Outeiro São João Batista, s/n-Valonguinho, 24020-150, Niterói/RJ.

<sup>(3)</sup> Universidade Federal Fluminense - Programa de Pós-Graduação em Patologia – Faculdade de Medicina.

<sup>(4)</sup> Universidade Federal Fluminense – Instituto de Biologia – Programa de Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia.

[julio.borges@ifrrj.edu.br](mailto:julio.borges@ifrrj.edu.br)

Palavras Chave: Pirazóis, Síntese, Antifúngico, Antibacteriano.

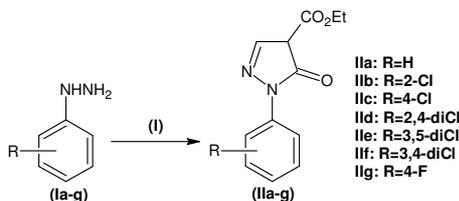
## Introdução

As doenças causadas por microorganismos, mais especificamente fungos e bactérias, constituem um grave problema de saúde pública em todo mundo.<sup>1,2</sup> A mortalidade associada a estas doenças é bastante elevada, principalmente em pacientes imunocomprometidos.<sup>3,4</sup> Dentre estes merecem destaque as espécies do gênero *Candida spp.*<sup>3</sup> e *Staphylococcus spp.*<sup>4</sup>, responsáveis por grande parte das infecções fúngicas e bacterianas, respectivamente. Outro fator preocupante é a crescente resistência apresentada por estes microorganismos aos fármacos atualmente em uso.<sup>5</sup> Dessa forma, a busca por novas moléculas candidatas a fármacos com atividade antifúngica e antibacteriana é de grande importância.

Existe um grande interesse na síntese de pirazóis e pirazonas, uma vez que estes apresentam uma ampla variedade de efeitos farmacológicos.<sup>6,7</sup> Anteriormente, nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de derivados contendo o anel pirazol que apresentaram atividade contra cepas resistentes de *Staphylococcus epidermidis*.<sup>8</sup> Assim, visando a obtenção de novos derivados pirazólicos, relatamos a síntese de 7 derivados do sistema 1-fenil-5-oxo-4,5-diidro-1H-pirazol para testar seu potencial como agente antifúngico e antibacteriano.

## Resultados e Discussão

As pirazonas (**Ila-g**) foram sintetizadas reagindo-se hidrazinas correspondentes (**Ia-g**) com etoximetilnomalonato de dietila por reação de condensação seguida de ciclização.<sup>9</sup> As matérias-primas (**Ic**) e (**Ig**) foram preparadas por redução de sal de diazônio de anilinas,<sup>10</sup> as outras (**Ia**, **Ib**, **Id**, **Ie** e **If**) foram obtidas comercialmente.



**Figura 1.** Síntese das pirazonas (**Ila-g**).

Todas as estruturas foram confirmadas por técnicas espectrométricas (IV-FT, <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN).

As substâncias sintetizadas foram enviadas aos Laboratórios de Antibióticos, Bioquímica e Modelagem Molecular (LABIEMOL) e de Microbiologia Oral, do Instituto de Biologia da Universidade Federal Fluminense para avaliação da atividade antimicrobiana, sob supervisão da Dra. Helena C. Castro e do Dr. Marcos V. Kalil. Destacam-se os derivados **Ilb** e **Ilc**, que apresentaram maior espectro de ação, inibindo o crescimento de cepas fúngicas e bacterianas, além de uma baixa toxicidade *in silico*.

## Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados 7 derivados pirozolônicos, sendo 3 deles, inéditos na literatura (**Ild**, **Ile** e **Ilf**). Estes foram avaliados quanto a sua atividade antimicrobiana. Destacam-se os compostos **Ilb** e **Ilc** que apresentaram excelente atividade e baixa toxicidade *in silico*.

## Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES, UFF.

<sup>1</sup>Alcazar-Fuoli, L.; Mellado, E. *Br. J. Haematol.* **2014**, *166*, 471.

<sup>2</sup>WHO. *The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.* **2012**.

<sup>3</sup>Richardson, J. P.; Moyes, D. L. *Virulence.* **2015**, *21*, 0.

<sup>4</sup>Brown, A. F.; Leech, J. M.; Rogers, T. R.; McLoughlin, R. M.; *Front. Immunol.* **2013**, *4*, 507.

<sup>5</sup>Lu, N.; Hu, Y.; Zhu, L.; Yang, X.; Yin, Y.; Lei, F.; Zhu, Y.; Du, Q.; Wang, X.; Meng, Z.; Zhu, B. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 4302.

<sup>6</sup>Borges, J. C.; Carvalho, A. V.; Bernardino, A. M. R.; Oliveira, C. D.; Pinheiro, L. C. S.; Marra, R. K. F.; Castro, H. C.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; Amaral, V. F.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Leon, L. L.; Genestra, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 980.

<sup>7</sup>Khloya, P.; Kumar, P.; Mittal, A.; Aggarwal, N. K.; Sharma, P. K. *Org. Med. Chem. Lett.* **2013**, *3*, 9.

<sup>8</sup>Leal, B.; Afonso, I. F.; Rodrigues, C. R.; Abreu, P. A.; Garret, R.; Pinheiro, L. C. S. Azevedo, A. R.; Borges, J. C.; Vegi, P. F.; Santos, C. C.; Silveira, F. C. A.; Cabral, L. M.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Bernardino, A. M. R.; Santos, D. O.; Castro, H. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8196.

<sup>9</sup>Faria, J. V.; Santos, M. S.; Vegi, P. F.; Borges, J. C.; Bernardino, A. M. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5748.

<sup>10</sup>Takayanagi. *J. Chem. Soc. Japan.* **1932**, *53*, 427.