

SÍNTESE DO *BIS*(4-METOXIFENILSELENO) ESTIRENO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA FRENTE À DIFERENTES ESPÉCIES DE *CANDIDA*

LIMA, David¹; GONÇALVES, Loren²; VICTORIA, Francine³; SAVEGNAGO, Lucielli⁴; LENARDÃO, Eder²

¹Universidade Federal de Pelotas-Curso de Química Bacharelado

²Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e Alimentos

³Universidade Federal de Pelotas, Departamento de Ciência e Tecnologia Agroindustrial

⁴Universidade Federal de Pelotas, Centro de Desenvolvimento Tecnológico- CDTec
davidborbalima@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

Os *bis*-calcogenetos vinílicos são compostos organocalcogênicos usualmente utilizados em diversos estudos e reações, onde se mostram úteis como moléculas versáteis na síntese de novos compostos orgânicos^{1,2}. Além disso, os compostos orgânicos de selênio e telúrio apresentam propriedades farmacêuticas e biológicas, o que gera maior interesse na síntese destes compostos em pesquisas³.

Os organocalcogênicos são alvos sintéticos atraentes devido à suas atividades biológicas como antioxidante⁴, antinociceptiva⁵, antifúngica⁶, entre outras.

Nas últimas décadas as infecções fúngicas tornaram-se uma das complicações infecciosas mais importantes e uma das principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos imunocomprometidos⁷.

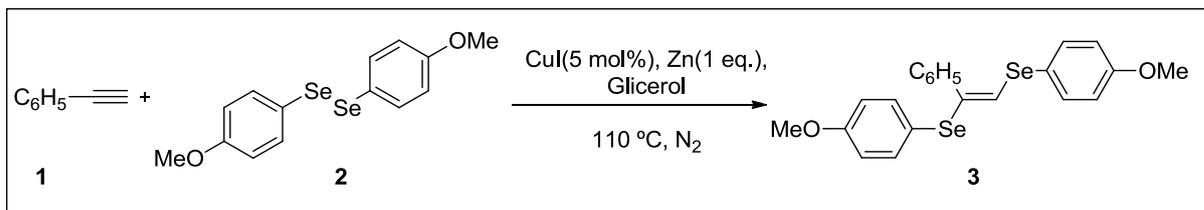
Com isso, a pesquisa e o desenvolvimento de agentes antimicrobianos efetivos representam um dos avanços terapêuticos mais importantes, no controle de infecções, na prevenção e no tratamento de algumas complicações infecciosas. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi sintetizar o composto (*E*)-1,2-*bis* (4-metoxifenilselênio) estireno **3** e avaliar a atividade antifúngica frente a seis cepas de *Candida*, uma levedura de importância clínica.

2 METODOLOGIA

2.1 Síntese do (*E*)-1,2-*bis*(4-metoxifenilselênio)estireno **3**

Para a síntese do bis-selênio-estireno **3** (Esquema 1), inicialmente agitou-se uma mistura de CuI (5 mol%; catalisador), Zn (1 equivalente; aditivo) e glicerol (1,5 mL; solvente reacional), durante um período de 30 minutos sob atmosfera inerte de nitrogênio, a uma temperatura de 110 °C. Após, adicionou-se o fenilacetileno (1, 0,6

mmol) e o disseleneto de 1,2-bis(4-metoxifenila) (**2**, 0,6 mmol) à mistura reacional que foi mantida sob as mesmas condições por um período de 3 horas.



Esquema 1 – Síntese do (*E*)-1,2-bis(4-metoxifenilseleno)estireno **3**.

2.2 Avaliação do potencial antifúngico do (*E*)-1,2-bis(4-metoxifenilseleno)estireno

A atividade antifúngica do composto **3** foi avaliada utilizando diferentes cepas de isolados clínicos de *C. albicans*, *C. guilhermondii*, *C. globosa*, *C. parapsilosis*, *C. lipolytica* e *C. laurenthi*, disponíveis no Laboratório de Micologia (IB/UFPEL). Os isolados foram avaliados quanto à suscetibilidade frente ao composto **3**, através da técnica de microdiluição em caldo descrita no documento do NCCLS-M-27A2⁸, utilizando o meio de cultivo Sabouraud líquido (NCCLS/CLSI, 2005). O inóculo fúngico assim como as concentrações do composto **3** (diluído em DMSO) foram distribuídos em microplacas de 96 cavidades, em meio sintético RPMI 1640 tamponado em MOPS, e incubadas por 48 horas a $36\text{ }^\circ C$.

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada como a menor concentração do composto capaz de produzir proeminente inibição do crescimento fúngico, após 48 horas de incubação. As concentrações do composto testadas variaram de $1,85 - 500\text{ }\mu M$.

2.3 Análise Estatística

Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão e foram analisados por análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste de comparação múltipla de Newman-Keuls, quando necessário. Os valores foram considerados como significativos quando $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método empregado para a síntese do composto **3** possibilitou a formação preferencial do isômero de configuração *E* com rendimento de 85% (Esquema 1).

O composto **3** apresentou atividade antifúngica frente as cepas de *Candida* utilizadas neste estudo. Conforme os dados apresentados na Tabela 1, não houve diferença estatisticamente significativa da atividade antifúngica do composto entre as cepas de *Candida* utilizadas.

Tabela 1: Atividade antifúngica do composto **3**

Cepas	CIM (μM)*
<i>C. lipolytica</i>	208,3 \pm 41,7
<i>C. parapsilosis</i>	145,8 \pm 55,1
<i>C. guilhermondii</i>	156,3 \pm 31,2
<i>C. albicans</i>	140,6 \pm 39,3

*Os dados estão apresentados como média \pm erro padrão.

A candidíase caracteriza-se como a infecção fúngica mais comum, sendo *C. albicans* seu agente etiológico mais freqüente. Ainda, outras espécies inseridas no gênero *Candida* (e.g. *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*) também podem estar envolvidas na etiologia da candidíase. Os quadros clínicos mais reportados relacionados à candidíase são a do tipo cutâneo-mucosa, sistêmica/visceral e alérgica.⁹

Considerando a resistência das leveduras pertencentes ao gênero *Candida* frente aos antifúngicos atualmente utilizados, pode-se inferir que a pesquisa de busca de novos compostos antifúngicos mostra-se de relevante significância. Além disso, é necessária a realização de estudos toxicológicos e clínicos para explorar as propriedades do composto **3** no estudo de sua aplicação farmacológica.

4 CONCLUSÃO

O composto **3**, apresentou atividade antifúngica frente à *C. albicans*, *C. guilhermondii*, *C. globosa*, *C. parapsilosis*, *C. lipolytica* e *C. laurenthi*, porém mais estudos são necessários para avaliar a possível utilização deste composto como um agente antifúngico.

5 REFERÊNCIAS

1. SILVEIRA, C.; RINALDI, F.; GUADAGNIN, R.; BRAGA, A. Stereoselective Synthesis of Alkynyl Vinyl Chalcogenides via Horner–Wittig Reaction. **Synthesis**, 3, 469 - 473; 2009.
2. SILVEIRA, C.; CALIARI, V.; VIEIRA, A.; MENDES, S. J. **Braz.Chem.Soc.**, Synthesis of Organothioacrylonitriles and Organoselenoacrylonitriles by Reaction of 1-Halo-1-chalcogenoalkenes with CuCN, 18, 8, 1481-1485, 2007.
3. JESSE, C.; WILHELM, E.; BORTOLATTO, C.; NOGUEIRA, C. **Neurosci Lett.**, Role of different types of Potassium channels and peroxisome proliferator-activated receptors γ in the antidepressant-like activity of bis selenide in the mouse tail suspension test, 490, 205, 2011.
4. HASSAN, W.; PINTON, S. ; ROCHA, J.T.; DEOBALD, A. M. ; BRAGA, A. L.; NOGUEIRA, C. W. ; LATINI, A. S. ; ROCHA, J. B.T. Hydroxyl containing seleno-imine compound exhibits improved anti-oxidant potential and does not inhibit thiol-containing enzymes. **Chemico-Biological Interactions (Print)**, v 190, p. 35 - 44, 2011.
5. SAVEGNAGO, L., PINTO, L. G., JESSE, C. R., ALVES, D., ROCHA, J. B. T., NOGUEIRA, C. W., ZENI, G. Antinociceptive properties of diphenyl diselenide: Evidences for the mechanism of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 555, p. 129 - 138, 2007.
6. LÍBERO, F.; XAVIER, M. C. D.; VICTORIA, F. N.; NASCENTE, P.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; ALVES, D. Synthesis of novel selenium and tellurium-containing tetrazoles: a class of chalcogen compounds with antifungal activity. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 3091 - 3094, 2012.
7. TURAN-ZITOUNI, G.; KAPLANCIKI, Z. A.; YILDIZ, M. T.; CHEVALLET, P.; KAYA, D. Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 607 - 613, 2005.
8. NCCLS/CLSI. Método de Referência para testes de diluição em caldo para determinação da sensibilidade de leveduras à terapia antifúngica: Norma aprovada – 2a edição. (ANVISA, ed.), Vol. 22, n. 15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde, Brasil, 2005.

9. LACAZ, C. S., PORTO, E., MARTINS, J. E. C. Morfologia e biologia dos fungos de interesse médico. *In: Micologia Médica*, Sarvier, São Paulo, v. 2, p. 31 – 84, 1991.