

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS HÍBRIDOS 2-METOXINAFTALENO-TIOSSEMICARBAZIDAS COM POTENCIAL ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

Mateus Meira Nantes (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Gisele de Freitas Gauze Bandoch (Orientador), e-mail: ra112282@uem.br

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

Ciências Exatas e da Terra, Química.

Palavras-chave: tiossemicarbazidas, 2-metoxinaftaleno, atividade antifúngica.

Resumo

As tiossemicarbazidas são compostos orgânicos que apresentam tanto comportamento eletrofílico quanto nucleofílico em sua estrutura, isso faz com que vários derivados heterocíclicos possam ser obtidos utilizando a tiossemicarbazida como bloco precursor. Além disso, seus derivados sintéticos contendo a subunidade tiossemicarbazida possuem diversas atividades biológicas relatadas na literatura, sendo elas, atividade antimicobacteriana, antitumoral, antimalária, antibacteriana, dentre outras. Considerando essa importância da subunidade tiossemicarbazida como precursora sintética para diversos derivados heterocíclicos e, também a atividade antifúngica relatada por nosso grupo de pesquisa para os derivados tiossemicarbazidas e para os derivados contendo o núcleo 2-metoxinaftaleno, esse trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização de novas tiossemicarbazidas contendo o anel 2-metoxinaftaleno a fim de avaliar seu potencial farmacológico.

Introdução

As tiossemicarbazidas são compostos orgânicos de cadeia aberta contendo átomos de nitrogênio nas posições 1, 2 e 4 e um grupo tiocarbonila na posição 3 (**Figura 1**), esses compostos apresentam comportamento eletrofílico na porção C=S e nucleofílico nas três porções nitrogenadas, sendo um bloco precursor muito versátil para síntese de derivados heterocíclicos.

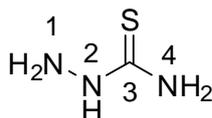


Figura 1. Estrutura geral das tiossemicarbazidas, com indicação das posições dos átomos constituintes do núcleo.

A síntese das tiossemicarbazidas pode ser realizada utilizando como material de partida a unidade carboidrazida em reação com diferentes

isotiocianatos substituídos (Molnar, 2013) ou tiocianato de potássio (Padhy, 2018), através de reações de adição nucleofílica.

Tanto compostos contendo a subunidade tiossemicarbazida como seus derivados sintéticos possuem diversas atividades biológicas relatadas na literatura. Especificamente para derivados contendo a subunidade tiossemicarbazida, são conhecidas atividade antimicobacteriana, antitumoral, antimalária, antibacteriana, dentre outras (Singhal, 2013). Além disso, a atividade antifúngica tem sido relatada, como no trabalho de Silva e col. que avaliaram a atividade antifúngica frente aos fungos *Paracoccidioides* spp. de uma tiossemicarbazida derivado do canfeno. O valor de concentração inibitória mínima (CIM) obtido foi de 79 μM para *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*. Com isso em mente, em um estudo recente ainda em andamento do nosso grupo de pesquisa, Rozada e col. sintetizaram derivados da tiossemicarbazida (I-IV) contendo a porção 4-metoxinaftaleno, que apresentaram valores de CIM de 32 a 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$ frente *P. brasiliensis*. Além disso, alguns derivados 2-metoxinaftaleno-*N*-acilidrazonas (V e VI), também, apresentaram atividade antifúngica para o mesmo fungo, com valores de CIM de 4 e 2 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente.

Materiais e métodos

As novas tiossemicarbazidas contendo o anel 2-metoxinaftaleno **5a-d** serão sintetizadas de acordo com as metodologias descritas na literatura (**Esquema 1**).

Esquema 1. Rota sintética para obtenção das tiossemicarbazidas **5a-d** partindo do 2-metoxi-1-naftaldeído.

Resultados e Discussão

Para obtenção da carboidrazida **4**, utilizado-se como bloco precursor o aldeído **1**, que foi oxidado ao seu respectivo ácido através da reação com o agente oxidante H_2O_2 aquoso, meio básico de KOH, utilizando MeOH como solvente sob refluxo. A reação foi acompanhada por CCD e após 2h observou-se que o material de partido havia sido totalmente consumido. Após tratamento ácido da reação, o composto **2** foi obtido puro com um rendimento de 84%. Para a obtenção do éster **3** foi utilizado como precursor seu respectivo ácido carboxílico **2**. Inicialmente foi realizada uma tentativa de obter o éster através da esterificação de Fisher, utilizando meio ácido de H_2SO_4 em refluxo de EtOH. Além disso, um teste de esterificação foi feito utilizando $SOCl_2$ em refluxo de EtOH em um tempo reacional de 24h. No entanto, o produto foi obtido com baixo rendimento e necessitou-se de etapas posteriores de purificação. No intuito de aumentar o rendimento reacional, testes de metilação utilizando-se CH_3I em meio básico foram empregados (**Tabela 1**).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para obtenção do éster **3**

Entrada	CH_3I (eq.)	Tempo (h)	Rendimento bruto (%)
1	2	1	40
2	2	2	53
3	2	4	89
4	3	1	68
5	3	2	75
6	3	4	82*

Foram variadas as quantidades equivalentes do agente metilante e o tempo reacional sendo que a quantidade de K_2CO_3 foi mantida constante. Verificou-se que as melhores condições para obtenção do produto foram as utilizadas nas entradas 3, 5 e 6, indicando que além da quantidade equivalente de CH_3I , o tempo reacional é importante para o aumento do rendimento. No entanto, os produtos de reação das entradas 3 e 5 necessitaram de purificação por coluna cromatográfica e utilizando-se as condições da entrada 6 o composto **3** foi obtido puro, com rendimento de 82%. Para a síntese da carboidrazida **4** partiu-se do seu respectivo éster **3** em reação com $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ em refluxo de MeOH. A reação foi acompanhada por CCD e em um tempo reacional de 24h foi verificado todo o consumo do precursor sintético. O composto foi obtido puro com rendimento de 66%. Os produtos foram caracterizados por RMN de 1H .

Conclusões

Através da metodologia proposta foi possível obter o ácido **2**, o éster **3** e a carboidrazida **4**. A carboidrazida **4** foi obtida pura com um rendimento de 66%. As obtenções do ácido **2**, éster **3**, e carboidrazida **4** foram confirmadas através de espectros de RMN ¹H. Devido aos atrasos causados pela pandemia de COVID-19, as tiossemicarbazidas **5a-d** não puderam ser sintetizadas

Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária, UEM.

Referências

Šarkanj B, Molnar M, Čačić M, et al. 4-Methyl-7-hydroxycoumarin antifungal and antioxidant activity enhancement by substitution with thiosemicarbazide and thiazolidinone moieties. **Food Chem.** 2013;139(1-4):488-495.

Padhy GK, Panda J, Raul SK, et al. Synthesis of Some New Benzimidazole Acid Hydrazone Derivatives as Antibacterial Agents. **Indian J Heterocycl Chem.** 2018;28(4):447-451.

Singhal S, Arora S, Agarwal S, et al. A review on potential biological activities of thiosemicarbazides. **World J Pharm Pharm Sci.** 2013;2(6):4661-4681.

Silva L do C, Ossa DPT, Castro SV da C, et al. Transcriptome Profile of the Response of *Paracoccidioides* spp. to a Camphene Thiosemicarbazide Derivative. **PLoS One.** 2015;10(6):1-25.

Silva KS e, Neto BR da S, Zambuzzi-Carvalho PF, et al. Response of *Paracoccidioides lutzii* to the antifungal camphene thiosemicarbazide determined by proteomic analysis. **Future Microbiol.** 2018;13(13):1473-1496.

Rozada AM, Rodrigues FA V, Sampiron EG, et al. Novel 4-methoxynaphthalene-N-acylhydrazones as potential agents for the treatment of *Paracoccidioidomycosis* and Tuberculosis. **Future Microbiol.** 2019;14(7):587-598.