

SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS 2-(2-METOXINAFTALEN-1-IL)-5-ARIL-1,3,4-OXADIAZÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

Raquel Manzotti Ferreira (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Andrew Matheus Frederico Rozada (PG), Gisele de Freitas Gauze (Orientador), e-mail: ra107942@uem.br

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

Ciências Exatas e da Terra/Química

Palavras-chave: compostos heterocíclicos, 1,3,4-oxadiazóis, 2-metoxinaftaleno.

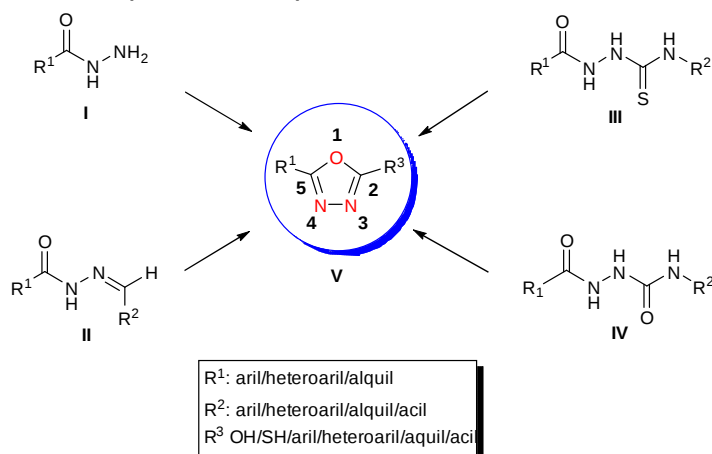
Resumo:

Compostos heterocíclicos são de grande importância biológica, principalmente de cinco e seis membros. Cerca de 80% dos medicamentos vendidos nos Estados Unidos são constituídos por heterociclos, sendo que alguns deles possuem o anel 1,3,4-oxadiazólico como parte constituinte do respectivo fármaco, como o raltegravir, fenadiazol, nesapidil, zibotentano e furamizol. Devido a essa aplicação de compostos contendo a subunidade 1,3,4-oxadiazólica e levando em conta os resultados promissores obtidos por nosso grupo de pesquisa com híbridos 4-metoxinaftaleno-*N*-acilidrazonas e 2-metoxinaftaleno-*N*-acilidrazonas, no presente trabalho propõe-se a síntese de novos híbridos 2-(2-metoxinaftalen-1-il)-5-aril-1,3,4-oxadiazóis com potencial atividade farmacológica.

Introdução

Compostos heterocíclicos são unidades cíclicas contendo ao menos um heteroátomo (O, S e N) em sua estrutura. São de grande importância biológica, principalmente o heterociclos de cinco e seis membros, pois são constituintes das bases purínicas e pirimidínicas da estrutura do DNA e RNA. Além disso, são constituintes da hemoglobina, algumas vitaminas e aminoácidos (Almulla, 2017). Atualmente é estimado que 80% dos medicamentos vendidos nos EUA são constituídos por heterociclos. (Gomtsyan, 2012). Os oxadiazóis são heterociclos aromáticos de cinco membros, que contém em suas estruturas um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio. A combinação das posições relativas dos átomos de nitrogênio com o átomo de oxigênio dá origem à quatro núcleos oxadiazólicos distintos (regiosômeros). Os 1,3,4-oxadiazóis (V) podem ser sintetizados a partir de diferentes blocos precursores (Esquema 1), como carboidrazidas (I), *N*-acilidrazonas (II), tiosemicarbazidas (III) e

semicarbazidas (IV), levando a diferentes substituições das posições 2 e 5 do anel oxadiazólico. (Patel, 2014)



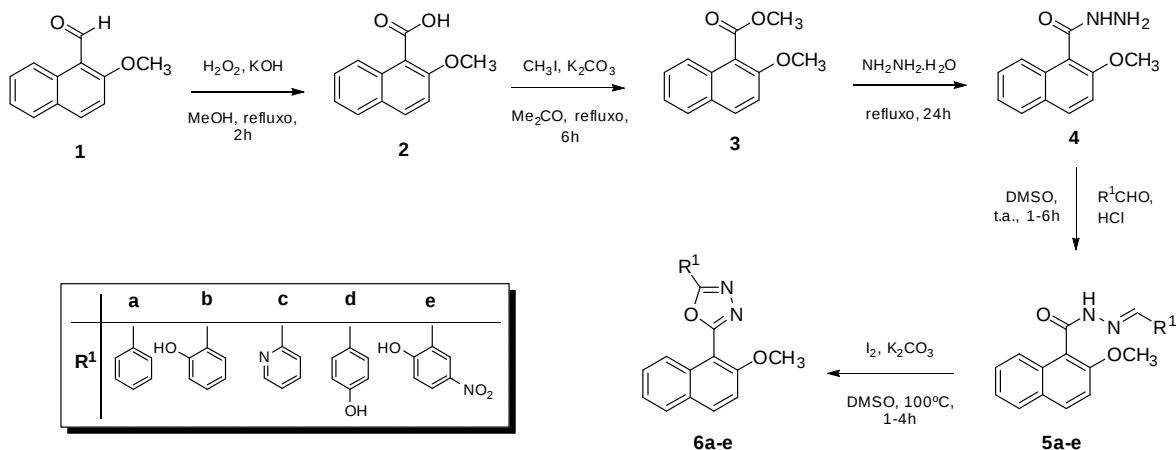
Esquema 1. Blocos precursores para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis com diferentes substituições nas posições 2 e 5 do anel.

Utilizando como bloco precursor a subunidade *N*-acilidrazona (II), os respectivos 1,3,4-oxadiazóis podem ser obtidos através de uma ciclização oxidativa do tipo 5-exo-trig utilizando um agente oxidante, como iodo molecular (I₂) ou algum derivado de iodo hipervalente como o diacetoxiidobenzeno (PhI(AcO)₂) (YU, 2013). Nosso grupo de pesquisa tem estudado alguns compostos derivados do anel 4-metoxinaftaleno. Em um trabalho recente, Rozada e col. sintetizaram dezessete novos híbridos 4-metoxinaftaleno-*N*-acilidrazonas (ROZADA, 2019). Além disso, em um trabalho que ainda está em andamento, tem estudado os derivados *N*-acilidrazônicos do núcleo 2-metoxinaftaleno.

Materiais e métodos

Os novos 1,3,4-oxadiazóis **6a-e** serão sintetizados de acordo com a rota sintética proposta no Esquema 1, partindo do precursor comercial **1**. Na primeira etapa o aldeído **1**, será oxidado na presença de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) utilizando meio básico de KOH, levando a formação do ácido carboxílico **2**. Em seguida, o éster **3** será obtido pela reação de metilação da porção ácido carboxílico do composto **2**, através de reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), utilizando meio básico de carbonato de potássio (K₂CO₃). Posteriormente, a carboidrazida **4** será obtida através da reação de hidrazinólise do éster **3**, em reação como monohidrato de hidrazina (NH₂NH₂·H₂O). Os intermediários sintéticos *N*-acilidrazonas **5a-e** serão obtidos através da reação de condensação com diferentes aldeídos, utilizando catálise ácida de HCl. Por fim, os 1,3,4-oxadiazóis **6a-e** serão obtidos através da reação de ciclização oxidativa

intramolecular dos compostos **5a-e**, utilizando como agente oxidante I_2 e meio básico de K_2CO_3 .



Esquema 2. Rota sintética para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis **6a-e** partindo do precursor aldeído **1**.

Resultados e Discussão

De acordo com a rota sintética apresentada, o aldeído **1** foi oxidado ao respectivo ácido **2**, utilizando a metodologia proposta. A reação foi acompanhada por CCD e após 2h observou-se que o material de partida havia sido totalmente consumido. O rendimento da reação foi de 84%, não necessitando de etapas para purificação do mesmo. O produto foi caracterizado por RMN de 1H .

Já para a formação do éster **3**, a partir do ácido **2**, foram realizados diferentes testes para otimização das condições reacionais. Testes de metilação foram feitos, com diferentes equivalentes de iodeto de metila, assim como variação no tempo da reação. Tanto com 2 e 3 equivalentes, por 4 horas, apresentaram bom rendimento. No entanto, com 3 equivalente de iodeto de metila não há necessidade de purificação por coluna, ao contrário da reação com 2 equivalentes na qual o produto foi obtido em mistura.

Entrada	CH ₃ I (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*

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

*produto foi obtido puro

Utilizando as condições da entrada 6, o éster **3** foi obtido de forma pura, sendo um líquido viscoso amarelado, com rendimento de 82%. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H .

Na terceira etapa, a carboidrazida **4** foi obtida pura, com 66% de rendimento, através da hidrazinólise do composto **3**. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H . Em seguida, as *N*-acilidrazonas **5b** e **5e** foram obtidas a partir da condensação da carboidrazida **4** com os respectivos aldeídos, com tempo reacional de 2h e com rendimentos de 80% e 83%, respectivamente. As *N*-acilidrazonas **5b** e **5e** foram caracterizadas por RMN de ^1H .

Conclusões

Os compostos **2**, **3** e **4** foram obtidos de forma pura, utilizando metodologias simples, eficazes e com bons rendimentos. Testes para a otimização da reação para a obtenção das demais *N*-acilidrazonas e dos 1,3,4-oxadiazóis **6a-e** foram interrompidos devido a pandemia atual, impossibilitando a formação dos mesmos.

Agradecimentos

Agradecemos aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, Fundação Araucária e a UEM.

Referências

- ALMULLA AF. A Review : Biological Importance of Heterocyclic Compounds. Der Pharma Chem. 2017;9(13):141-147.
- GOMTSYAN A. Heterocycles in drugs and drugs discovery. Chem Heterocycl Compd. 2012;48(1):12-15.
- PATEL KD, PRAJAPATI SM, PANCHAL SN, et al. Review of Synthesis of 1 , 3 , 4-Oxadiazole Derivatives. Synth Commun. 2014;44(13):1859-1875.
- ROZADA A. M. F., RODRIGUES F. A. V., SAMPIRON E. G., SEIXAS F. A. V., BASSO E. A., SCODRO R. B. L., KIOSHIMA E. S., GAUZE G. F. Novel 4-methoxynaphthalene-*N*-acylhydrazones as potential for Paracoccidioidomycosis and Tuberculosis co-infection. **Future Microbiol.** (2019) 14(7), 587-598

YU W, HUAN G, ZHANG Y, et al. I 2 - Mediated Oxidative C – O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides. J Org Chem. 2013;78:10337-10343.