

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS DO 2-(2-METOXINAFTALEN-1-IL)-1,3,4-OXADIAZOL COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

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

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

Ciências Exatas e da Terra / Química / Química Orgânica

Palavras-chave: 1,3,4-oxadiazóis, atividade antifúngica, paracoccidioidomicose.

Resumo:

A Paracoccidioidomicose é uma infecção fúngica que afeta diversos países, principalmente da América do Sul. Seu tratamento é feito com medicamentos de amplo espectro, porém, há uma alta toxicidade, longo tempo de tratamento e alta taxa de recidiva da doença associado a utilização desses fármacos. Por isso, visando a síntese de novas estruturas químicas com potencial atividade antifúngica, baseando-se nos estudos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa e considerando que compostos heterocíclicos da classe dos 1,3,4-oxadiazóis possuem relatos na literatura de atividade antimicrobiana, tem-se por objetivo a síntese, caracterização e avaliação da atividade antifúngica de novos derivados do 2-(4-metoxinaftalen-1-il)-5-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol, frente ao fungo *Paracoccidioides brasiliensis*.

Introdução

A Paracoccidioidomicose, mais conhecida como PCM, é uma infecção fúngica sistêmica, que afeta principalmente os pulmões e é adquirida pela inalação de fungos do complexo *Paracoccidioides* spp. Os países com maior número de casos são Argentina, Brasil, Colômbia e Venezuela, sendo considerada uma micose endêmica na América do Sul (MARTINEZ, 2015; WANKE, 2009). O tratamento é baseado em fármacos antifúngicos de amplo espectro, como anfotericina B, itraconazol e cotrimoxazol. No entanto, o uso desses medicamentos apresenta alguns aspectos negativos, como alta toxicidade, tempo prolongado de tratamento e frequência significativa de recidiva da doença (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006)

Nosso grupo de pesquisa vem trabalhando na triagem, seleção e síntese de novas estruturas químicas que apresentem potencial atividade antifúngica. Rozada e col. sintetizaram 17 novos híbridos *N*-acilidrazonas-4-metoxinaftaleno e avaliaram seu potencial frente a *P. brasiliensis*, sendo que 3 dos compostos foram promissores com CIM de 0,5-4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (ROZADA et al., 2019) Em um trabalho ainda em andamento do nosso grupo de pesquisa, a *N*-acilidrazona **IIIk** foi convertida em seu respectivo 1,3,4-oxadiazol **IIIk** (Figura 1), sendo avaliada a atividade antifúngica e antimicobacteriana.

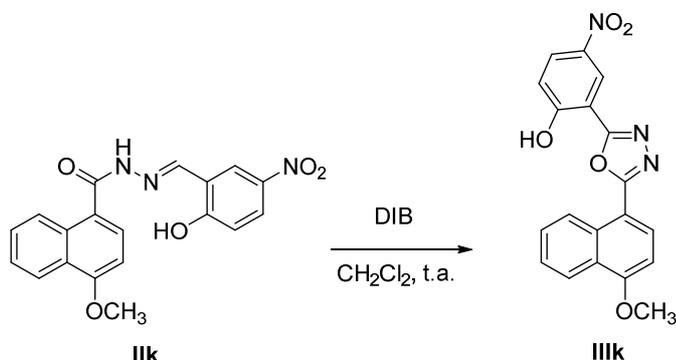


Figura 1. Rota sintética para obtenção do 1,3,4-oxadiazol **IIIk** a partir de uma N-acilidrazona.

O oxadiazol sintetizado apresentou atividade antifúngica frente a *P. brasiliensis* com CIM de 0,125 µg mL⁻¹ e atividade antimicobacteriana frente *M. tuberculosis* com CIM de 0,97 µg mL⁻¹, já a N-acilidrazona **IIk** apresentou valores de 1 µg mL⁻¹ e 7,8 µg mL⁻¹, respectivamente. É possível verificar uma diminuição em 3 vezes da CIM comparando o composto **IIIk** com seu precursor, ressaltando a importância de compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazólico em suas estruturas. Por isso, no presente trabalho, tem-se por objetivo a síntese, caracterização e avaliação da atividade antifúngica de novos derivados do 2-(4-metoxinaftalen-1-il)-5-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol.

Materiais e Métodos

Os 1,3,4-oxadiazóis (**7a-c**) foram obtidos de acordo com a rota sintética proposta na Figura 2. O material de partida foi o composto comercial 4-metoxinaftaldeído (**1**) e o mesmo foi convertido em um ácido carboxílico (**2**) através da reação com o agente oxidante H₂O₂ em meio básico. Em seguida, o composto **2** foi convertido em seu respectivo éster etílico (**3**) através da reação com SOCl₂ em EtOH. A carboidrazida **4** foi obtida através da reação de hidrazinólise do composto **3**. Para obtenção da N-acilidrazona **5a**, foi realizada a reação da carboidrazida **4** com o 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído, em reação de condensação, empregando-se catálise ácida de HCl. Posteriormente, o oxadiazol **6a** foi obtido a partir da ciclização oxidativa do composto **5a**, utilizando-se o agente oxidante diacetoxi-iodobenzeno (DIB). Por fim, os 1,3,4-oxadiazóis **7a-c** foram obtidos através da reação de O-acilação da hidroxila fenólica em reação com seu respectivo anidrido (**7a**) ou cloretos de ácidos (**7b e 7c**).

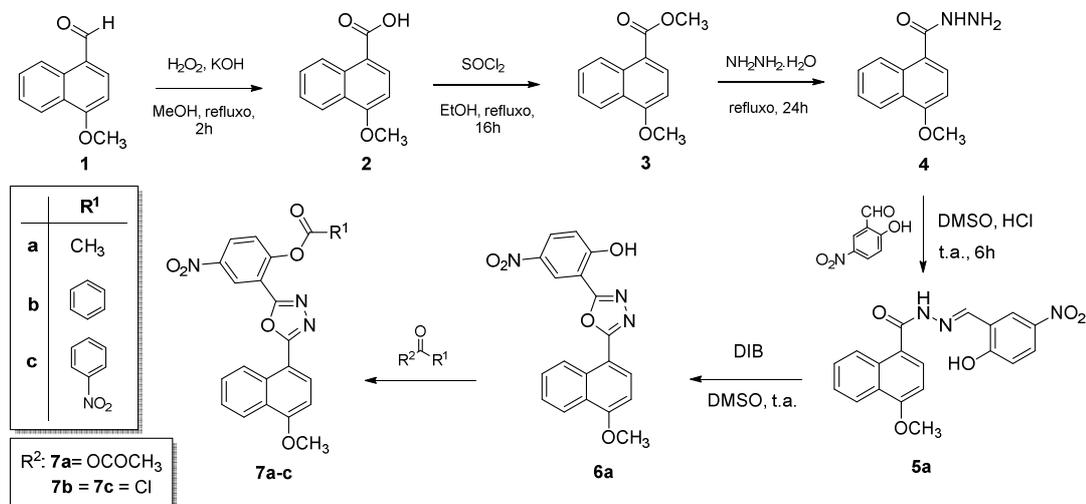


Figura 2 - Rota sintética para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis 7a-c.

Resultados e Discussão

Seguindo a rota sintética apresentada na Figura 2, o composto 4-metoxinaftaldeído (**1**) foi oxidado ao respectivo ácido **2**, utilizando como agente oxidante H₂O₂ (10 eq) em meio básico de KOH (8 eq). A reação foi feita em refluxo e acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). Após 2h observou-se que o material de partida havia sido totalmente consumido. O ácido **2** foi obtido de forma pura e o rendimento da reação foi de 94%.

Para a formação do éster **3**, foram utilizados 1,2 equivalentes de cloreto de tionila em etanol, sendo a reação feita em refluxo e acompanhada por CCD, com duração de 16h. O rendimento foi de 79%, justificado pelas etapas de extração realizadas com solução de NaHCO₃ 3% e solução salina saturada.

A carbohidrazida **4** foi sintetizada através de uma reação de hidrazinólise, feita com o composto **3** na presença de hidrazina (100 eq), durante 3h em refluxo. O rendimento da reação foi de 69%, sendo o produto caracterizado por RMN de ¹H. Através do espectro obtido foi possível confirmar que o sólido formado foi a carbohidrazida **4** pura.

A *N*-acilidrazona **5a** foi obtida através de uma reação de condensação da carbohidrazida **4** com o 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído, com catálise ácida de HCl, sendo realizada por 2h em temperatura ambiente. A metodologia levou a obtenção de um sólido puro, com 91% de rendimento. O produto foi caracterizado por RMN.

Uma reação de ciclização oxidativa do composto **5a** levou a obtenção do oxadiazol **6a**, utilizando-se como agente oxidante o diacetoxi-iodobenzeno (DIB) (2 eq) em temperatura ambiente, por 2 horas e com rendimento foi de 85%. O sólido foi obtido de forma pura e caracterizado por RMN.

Testes para a obtenção do composto **7c** foram realizados, com reações feitas em diferentes solventes, como acetona, acetonitrila e dimetilsulfóxido. Em acetona, o produto obtido se assemelhava ao de interesse, o que foi observado pelo espectro de ¹H, sendo realizadas etapas de purificação, como a cromatografia em coluna, que

não foram eficazes. O produto não pode ser purificado e, dessa forma, não foi possível concluir que se tratava do composto de interesse. Novas metodologias estão sendo testadas, a fim de se obter o composto **7c** e, posteriormente, os compostos **7a** e **7b**.

Conclusões

A rota sintética apresentada para síntese dos novos 1,3,4-oxadiazóis **7a-c** contendo o anel 4-metoxinaftaleno, utilizando como precursor o 4-metoxi-1-naftaldeído, apresenta grande parte de suas etapas concluídas e otimizadas. Os compostos 2 a 6 foram obtidos de forma pura, com metodologias simples e eficazes e foram caracterizados a partir dos espectros de RMN de ^1H . Os 1,3,4-oxadiazóis **7a-c** não foram obtidos com as metodologias adotadas, assim, novos testes estão sendo realizados.

Agradecimentos

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, Fundação Araucária, a UEM e aos membros do grupo ECO-DM.

Referências

MARTINEZ, R. Epidemiologia da Paracoccidiodomicose. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 57, n. 19, p. 11-20, 2015.

WANKE, B.; AIDÊ, M. A. Curso de Atualização – Micoses. **J Bras Pneumol** v. 35, n. 9, p 920-930, 2009.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; FILHO, F. de Q. T.; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; MORETTI, M. L. Consenso Em Paracoccidiodomicose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2006, 39 (3), 297–310

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 Paracoccidiodomycosis and Tuberculosis co-infection. **Future Microbiol**, 2019 *Accepted*.