



SÍNTESE DE BENZOSSELENAZOLONAS CONTENDO O ANEL 1,3,4-OXADIAZOL COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Dianny de Avila Nogueira (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Gisele de Freitas Gauze Bandoch (Orientador), Andrew Matheus Frederico Rozada (Co-orientador). E-mail: gfgbandoch@uem.br.

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

Centro de Exatas e da Terra: Química / Química Orgânica

Palavras-chave: antifúngicos; moléculas híbridas, oxadiazois.

RESUMO

Em todo o mundo, pessoas são afetadas por infecções fúngicas. No Brasil, devido ao clima tropical e as Doenças Negligenciadas Tropicais (DNTs), 1,8 % da população pode estar acometida por uma doença fúngica relativa a essa classe. Existem fármacos disponíveis para o tratamento, no entanto, vários deles apresentam efeitos adversos. No processo de busca por novas estruturas com atividade biológica, o reposicionamento de fármacos se mostra como uma técnica promissora. Nesse sentido, aplicando-se a técnica supracitada, o Ebselen, fármaco utilizado para o tratamento de transtorno bipolar, apresentou atividade antimicrobiana. Utilizando-se a estrutura desse fármaco, estruturas análogas híbridas do tipo benzosselenazolona contendo o anel heterocíclico 1,3,4-oxadiazol, outra subunidade conhecida e que apresenta atividade antifúngica relatada na literatura, foram propostas e sintetizadas no presente trabalho. A síntese utilizou como blocos precursores o ácido antranílico (**1**) e o cloridrato de semicarbazida (**4**), que, após cinco etapas de reação, foram convertidos nos híbridos **7a** e **7b**, obtidos com rendimentos baixos. Por fim, a atividade antifúngica frente *Paracoccidioides* spp, *Candida* spp e *Cryptococcus* spp ainda está sendo avalizada.

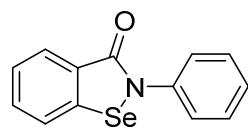
INTRODUÇÃO

No Brasil, estima-se que mais de 3,8 milhões de pessoas possam estar sofrendo por alguma infecção fúngica. Nesse contexto, essas infecções têm se tornando cada vez mais frequentes nos últimos anos, principalmente considerando um país com clima tropical no qual existem Doenças Negligenciadas Tropicais (DNTs) causadas por fungos (Giacomazzi *et al.*, 2016; Rodrigues; Nosanchuk, 2020). No que diz respeito



ao tratamento de infecções fúngicas, as opções terapêuticas estão restritas a algumas classes, que com muita frequência, estão associadas à resistência, toxicidade e altos custos.

Na busca de estruturas com atividade antifúngica, Sakita e col. estudaram o fármaco Ebselen, que contém a subunidade benzo[*d*][1,2]-selenazol-3(2H)-ona (**Figura 1**) e é indicado no tratamento do transtorno bipolar e na prevenção da perda auditiva induzida por ruído. Utilizando a técnica de reposicionamento de fármacos, o medicamento se mostrou promissor quando avaliado frente *Aspergillus fumigatus* através de modelo *in vivo* (Sakita *et al.*, 2021).



Ebselen

Figura 1. Estrutura química do fármaco Ebselen

Dentre os compostos da classe dos heterociclos, existem muitos relatos de atividade farmacológica em compostos que apresentam o anel 1,3,4-oxadiazólico, com isso, esse núcleo se torna muito interessante e promissor no desenvolvimento de novos fármacos (Patel *et al.*, 2014). Considerando as atividades biológicas descritas na literatura para o Ebselen, principalmente a atividade antimicrobiana, a relevância de compostos contendo anéis 1,3,4-oxadiazólicos em estruturas que apresentam atividade antifúngica no presente trabalho foi realizada a síntese de novos análogos ao Ebselen, contendo os anéis benzoselenazolona e 1,3,4-oxadiazois com potencial atividade antifúngica.

MATERIAIS E MÉTODOS

A rota sintética utilizada para obtenção das estruturas híbridas propostas está apresentada no esquema 1.(LUO *et al.*, 2012)



Figura 2. Rota sintética para obtenção dos híbridos benzoselenazolonas-1,3,4-oxadiazol **7a-d**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos híbridos **7a-c** foi iniciada partindo do reagente comercial ácido antranílico (**1**) (Luo *et al.*, 2012). O precursor **1** foi convertido em seu respectivo disseleneto através da reação com o disseleneto de sódio (Na_2Se_2) com rendimento reacional de 65,2%. Para obtenção do disseleneto de sódio *in situ*, foi utilizado o selênio elementar, em reação com o redutor NaBH_4 em meio básico de NaOH . Em seguida, o disseleneto (**2**) foi convertido em seu respectivo cloreto de ácido (**3**) através da reação SOCl_2 , que também promove a clivagem da ligação Se-Se, gerando o produto desejado contendo a ligação Se-Cl.

Os 1,3,4-oxadiazois **6a-c** e foram obtidos partindo do cloridrato de semicarbazida (**4**) em reação de condensação com diferentes aldeídos, levando a obtenção das semicarbazonas **5a-c** com rendimentos de 90,3-95,1%. Utilizando os precursores **5a-c**, a ciclização oxidativa intramolecular promovida pelo agente oxidante Br_2 e utilizando meio básico levou a obtenção dos 1,3,4-oxadiazois **6a-c** com rendimentos de 39,0-80,6%. Para obtenção dos compostos **7a-c**, os precursores **6a-c** foram submetidos ao meio fortemente básico de *n*-BuLi, seguida da adição do precursor **3**. Até o momento somente os compostos **7a** e **7b** (**Figura 2**) foram obtidos puros com rendimentos de 1,0-3,2%, respectivamente, após purificação por eluição em coluna cromatográfica utilizando-se gradiente de polaridade na fase móvel. Os rendimentos baixos indicam que as condições metodológicas ainda precisam de mais otimização ou o emprego de metodologias de síntese alternativas.

Além disso, uma busca na literatura evidenciou que a reação de anéis do tipo metoxibenzeno e metoxinaftaleno com bases provenientes de organometálicos contendo lítio, como por exemplo o *n*-BuLi, é preferencial para reação de ortolitiação do anel em questão. Com isso, pode-se inferir que a reação do precursor **7b** com a referida base é preferencial para ortolitiação que para reação de desprotonação do grupo NH_2 para substituição nucleofílica acílica no cloreto de ácido e subsequente substituição nucleofílica no selênio contendo a ligação Se-Cl. Assim, pode ser justificado o menor rendimento verificado para o composto **7b**.

Todas as reações foram acompanhadas por CCD e os compostos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C). A atividade antifúngica dos compostos **7a** e **7b** está sendo avaliada frente aos fungos *Paracoccidioides* spp, *Candida* spp e *Cryptococcus* spp.



CONCLUSÕES

Sabendo da relevância do fármaco Ebselen e de compostos heterocíclicos 1,3,4-oxadiazólicos, no presente trabalho foi proposta a obtenção dos híbridos benzosselenazolona-1,3,4-oxadiazois **7a-c**, cujos compostos **7a** e **7b** foram sintetizados ainda com baixos rendimentos, entre 1,0 e 3,2%. Assim, há a necessidade de otimização das condições reacionais ou troca de metodologia de reação visando o aumento do rendimento reacional. Por fim, os ensaios de atividade antifúngica ainda estão sendo realizados frente *Paracoccidioides* spp, *Candida* spp e *Cryptoccocus* spp.

AGRADECIMENTOS

CNPq, Fundação Araucária, grupo ECO e UEM.

REFERÊNCIAS

- GIACOMAZZI, J.; BAETHGEN, L.; CARNEIRO, L. C.; MILLINGTON, M. A.; DENNING, D. W.; COLOMBO, A. L.; PASQUALOTTO, A. C. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, v. 59, p. 145–150, 2016.
- LUO, Z. H.; HE, S. Y.; CHEN, B. Q.; SHI, Y. P.; LIU, Y. M.; LI, C. W.; WANG, Q. S. Synthesis and in vitro antitumor activity of 1,3,4-oxadiazole derivatives based on benzisoselenazolone. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 60, n. 7, p. 887–891, 2012.
- PATEL, K. D.; PRAJAPATI, S. M.; PANCHAL, S. N.; HITESH, D. Review of Synthesis of 1 , 3 , 4-Oxadiazole Derivatives. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 13, p. 1859–1875, 2014.
- RODRIGUES, M. L.; NOSANCHUK, J. D. Fungal diseases as neglected pathogens : A wake-up call to public health officials. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 14, n. 2, p. 1–9, 2020.
- SAKITA, K. M.; REGINA, I.; CAPOCI, G.; CRISTINA, P.; CONRADO, V.; RODRIGUES-VENDRAMINI, F. A. V.; FARIA, D. R.; ALEXANDRINO, C. Eficiacy of Ebselen Against Invasive Aspergillosis in a Murine Model. **Front. Cell. Infect. Microbiol.**, v. 11, n. June, p. 1–6, 2021.