
Síntese e caracterização de novos derivados benzoxazol e naftoxazol

Thainá Marques da Costa¹, Dione Silva Corrêa²

¹Acadêmica do Curso de Química Industrial da Ulbra - Bolsista CNPq, ²Professora-Orientadora do Curso de Química e PPGBioSaúde da Ulbra, dione.correa@ulbra.br

Resumo

O desenvolvimento de novos compostos da família dos benzazóis e naftazóis tem sido importante no campo de química médica devido a importante potencialidade farmacológica. Núcleos benzazólicos exibem uma gama de atividades biológicas tais como: antidepressivos, antibacteriano, antifúngico, anti-inflamatório, analgésica e antitumoral. O composto heterocíclico, benzoxazol tem sido usado na pesquisa como material de partida para a síntese de estruturas maiores, geralmente bioativas. A busca por compostos heterocíclicos benzoxazol e naftoxazol, diferentemente substituídos, a fim de obter propriedades e potencialidades de novos materiais com potencial farmacológico foi o alvo deste estudo. Os compostos ácido-2-(2'-hidroxifenil)naftoxazol-4-sulfônico, ácido-2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol-6-sulfônico e ácido-2-(5'-*p*-cinâmicosulfonamida-2'-hidroxifenil) benzoxazol foram sintetizados e isolados. Os compostos inéditos tiveram suas estruturas químicas elucidadas por técnicas espectroscópicas e os existentes na literatura foram confirmados através de seus pontos de fusão.

Palavras-chave: benzoxazol, naftoxazol, sulfonamida

Abstract

The development of new compounds from the family of benzazoles and naphthazoles has been important in the field of medical chemistry due to their important pharmacological potential. Benzazole nuclei exhibit a range of biological activities such as: antidepressant, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, analgesic and antitumor. The heterocyclic compound, benzoxazole, has been used in research as a starting material for the synthesis of larger, generally bioactive, structures. The search for heterocyclic compounds benzoxazole and naphthoxazole, differently substituted, in order to obtain properties and potentialities of new materials with pharmacological potential was the target of this study. The compounds 2-(2'-hydroxyphenyl)naphthoxazol-4-sulfonic acid, 2-(5'-amino-2'-hydroxyphenyl)benzoxazole-6-sulfonic acid and 2-(5'-*p*-cinnamiculfonamide acid - 2'-hydroxyphenyl)benzoxazole were synthesized and isolated. The unpublished compounds had their chemical structures elucidated by spectroscopic techniques and the existing ones in the literature were confirmed through their melting points.

Keywords: benzoxazole, naphthoxazole, sulfonamide

Introdução

O uso indevido e desenfreado de antibióticos, substâncias quimioterápicas que causam a morte ou inibem o crescimento de bactérias, é um problema de saúde pública mundial que vem se agravando. O uso indiscriminado desse tipo de fármaco torna os microrganismos alvos resistentes e de difícil combate, tornando necessário desenvolver novos compostos bioativos capazes de inibirem sua atividade (GUIMARÃES *et al.*, 2010). Os

compostos benzazólicos e naftoxazólicos em estudo, apresentam uma certa rigidez estrutural, que conjugada aos heteroátomos que compõem as moléculas, podem vir a interagir com sítios alvo, características essas que favorecem a uma resposta farmacológica específica (RANG, 2006).

Os compostos orgânicos fluorescentes da classe dos benzazóis e naftazóis têm se mostrado extremamente relevantes para a química medicinal

e são usados em programas de descoberta de medicamentos; são utilizados em sínteses de novas classes de fármacos antibacterianos e seus derivados possuem atividades quimioterápicas, como antibióticos, antimicrobianos, antiviral e atividade antitumoral (complexos metálicos) o que faz com que o desenvolvimento de novos compostos desta família seja promissor (FAGUNDES, 2017). Estudos recentes indicam que benzoxazol sulfonamidas apresentam elevada atividade antioxidante e biológica em vários graus (WIEDERKEHR, 2019). Ainda que há muito tempo conhecidas, essas moléculas não têm sido vastamente investigadas com relação as suas propriedades biológicas, sendo majoritariamente utilizadas por causa de sua fluorescência (SANTOS, 2021).

Benzazol e naftazol pertencem a um grupo de compostos orgânicos heterocíclicos que possuem em sua estrutura um anel azólico condensado a um anel benzênico ou naftalênico respectivamente. O anel azólico é caracterizado por apresentar heteroátomos nas posições 1,3 em um anel de 5 membros, sendo um deles obrigatoriamente o nitrogênio. Este grupo abrange a família dos oxazóis, imidazóis e tiazóis que variam conforme o heteroátomo 1, respectivamente sendo eles O, N e S. Uma das vias de síntese dessas substâncias se dá por reação entre compostos aromáticos que possuem um substituinte doador de elétrons no anel aromático, levando a um anel azólico condensado em um anel benzênico conforme Figura 1 ou naftalênico conforme Figura 2 (CAMPO, 2003).

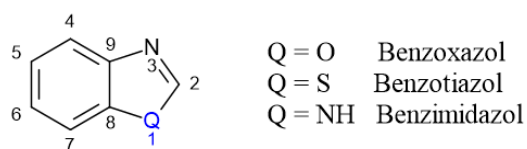


Figura 1. Estrutura química benzazol.

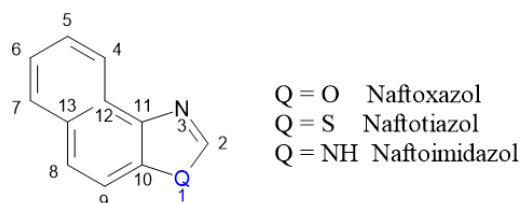


Figura 2. Estrutura química naftazol.

Os derivados 2-(2'-hidroxifenil)benzazol se destacam por apresentarem um mecanismo que realiza transferência protônica intramolecular no estado excitado (TPIEE), do inglês *excited state in the intramolecular proton transfer* (ESIPT) conforme apresentado na Figura 3, proporcionando propriedades fotofísicas importantes, como

elevada estabilidade térmica, fotoquímica e fluorescência com substancial desvio para comprimentos de ondas maiores, sendo aplicados como sondas fluorescentes e corantes a laser. Neste mecanismo, quando acontece a absorção de radiação UV, um elétron das insaturações que se encontram no orbital π HOMO (orbital molecular preenchido de mais alta energia) são excitados para orbital π^* LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia). Ao decair e voltar ao seu estado fundamental, ocorre uma emissão de fluorescência. Sabe-se que a maioria das espécies fluorescentes possuem um deslocamento de Stokes entre 50-80 nm, enquanto as que realizam transferência protônica variam de 150-250 nm (CAMPO, 2003).

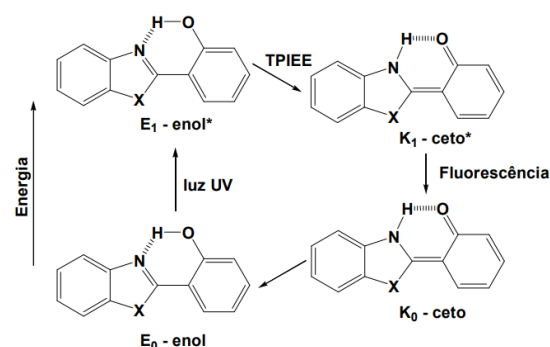


Figura 3. Mecanismo TPIEE para o 2-(2'-hidroxifenil)benzazol.

Sulfonamidas

As sulfonamidas, um grupo de antibióticos sintéticos, são caracterizadas pela presença de grupos $R-SO_2-NHR'$ conforme Figura 4, cuja variação dos grupos R produz compostos com propriedades físicas, químicas e farmacológicas diferentes. É relevante que no grupo $-SO_2NH_2$ o enxofre esteja diretamente ligado ao anel benzênico. As substituições feitas no grupo NH_2 possuem efeitos variáveis sobre a molécula, o que atribui a esta substância ação antibacteriana, antitumoral, antiparasitária, antiviral, anticonvulsivante e analgésica. Hoje, mais de 30 medicamentos com esse grupo funcional encontram-se em uso clínico (DE OLIVEIRA, 2005).

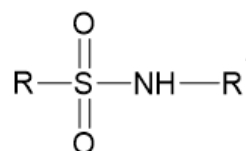


Figura 4. Estrutura química sulfonamida.

Tendo em vista a importância das sulfonamidas e heterociclos contendo nitrogênio como estruturas privilegiadas para o desenho de agentes biologicamente ativos, neste trabalho foram propostas estruturas da família de sulfonamidas dos benzoxazóis e naftoxazóis como moléculas candidatas a fármacos.

O objetivo deste estudo é sintetizar e caracterizar novos derivados benzoxazol e naftoxazol.

Materiais e Método

Os procedimentos de síntese e caracterização foram conduzidos no Centro de Pesquisa em Produto e Desenvolvimento (CEPPED) na Universidade Luterana do Brasil (Ulbra/Canoas) e as análises espectroscópicas UV-Vis, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS/Porto Alegre). Os reagentes e solventes para esse projeto foram utilizados conforme recebido, ou purificados quando necessário, utilizando metodologias da literatura.

Os compostos heterocíclicos foram sintetizados a partir da condensação bimolecular, pela reação de adição, seguida da eliminação, de amins aromáticas *o*-substituídas, com compostos carbonilados na presença de um agente desidratante.

Síntese benzoxazol

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5 mmol de ácido 5-aminosalicílico e 10 mL de ácido polifosfórico (APF). A mistura foi aquecida a 120 °C e após 15 min efetuou-se a adição de 5 mmol de ácido 3-amino-4-hidroxibenzenossulfônico. A temperatura foi elevada para 160 °C e permaneceu sob agitação por 4 h. Após o tempo reacional a mistura foi vertida em água com gelo e ficou em repouso para completa precipitação. O produto foi filtrado, lavado com água destilada, neutralizado com solução de bicarbonato de sódio 5% e seco em temperatura ambiente. A Figura 5 apresenta a reação do composto.

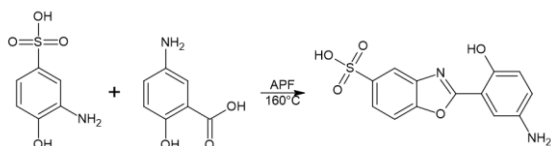


Figura 5: Reação do ácido 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol-6-sulfônico.

Síntese naftaxazol

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 5,5 mmol de ácido salicílico e 10 mL de ácido polifosfórico (APF). A mistura foi aquecida a 120 °C e após 15 min efetuou-se a adição de 5 mmol de ácido 1-amino-2-naftol-4-sulfônico. A temperatura foi elevada a 160 °C permanecendo sob agitação por 5 h. Decorrido este período, a mistura foi vertida em água com gelo e ficou em repouso para completa precipitação. O produto foi filtrado, lavado com água destilada, neutralizado com solução de bicarbonato de sódio 5% e seco em temperatura ambiente. A Figura 6 apresenta a reação do composto.

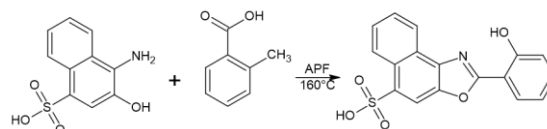


Figura 6. Reação do ácido 2-(2'-hidroxifenil)naftoxazol-4-sulfônico.

Síntese do ácido-3-(4-clorofenilsulfonila) prop-2-enoico

Em um balão de fundo redondo, em banho de gelo, foram adicionados 14 mL de ácido clorossulfônico e 27 mmol de ácido cinâmico. A mistura permaneceu em agitação por 6 h em temperatura ambiente. O material foi vertido em água com gelo e deixado em repouso até completa precipitação. Este foi filtrado sob vácuo e lavado com água destilada. Foi deixado secar em estufa a 40 °C. A Figura 7 apresenta a reação do composto.

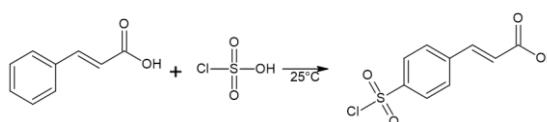


Figura 7. Reação do ácido-3-(4-clorofenilsulfonila) prop-2-enoico.

Síntese sulfonamida

Em um balão de fundo redondo foram dissolvidos o composto 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol com diclorometano. Em seguida, adicionou-se piridina e o ácido-3-(4-clorofenilsulfonila) prop-2-enoico. A mistura permaneceu em agitação por 1 h a 40 °C. O solvente presente foi evaporado em rota vapor. O produto viscoso foi lavado com ácido clorídrico e água, para a remoção da piridina, e deixado em repouso por cerca de 48 h para decantar. O líquido sobrenadante foi removido e o produto transferido para uma placa de Petri que permaneceu aberta para secagem. A figura 8 apresenta a reação do composto.

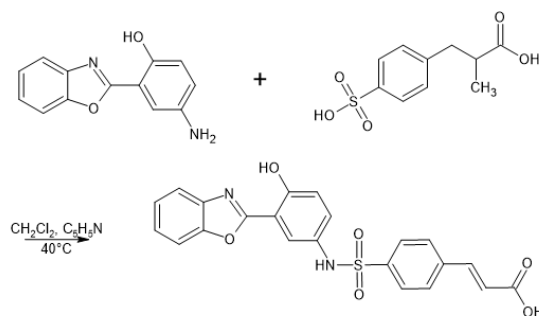


Figura 8. Reação do ácido 2-(5'-*p*-cinamic sulfonamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) empregando sílica-gel sobre placas de alumínio, utilizando gradientes de solvente adequados para cada síntese e as manchas observadas por luz negra.

Os precursores e derivados sintetizados foram isolados e purificados por cristalização/recristalização e/ou cromatografia em coluna, de forma a obter compostos com alto grau de pureza.

Os compostos fluorescentes sintetizados foram avaliados por espectroscopia de absorção e emissão no UV-Vis e tiveram seu ponto de fusão obtido experimentalmente.

Resultados e Discussão

Benzoxazol

O ácido 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol-6-sulfônico apresentou fluorescência verde, na avaliação do ponto de fusão, observou-se decomposição a 270 °C. Apresentou conforme figura 9 máximo de absorção em 300 nm, coeficiente de absorvidade molar (ϵ_{300}) de $1,89 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ e deslocamento de Stokes de 149 nm conforme figura 10. O produto obtido é cinza claro e teve rendimento de 40%.

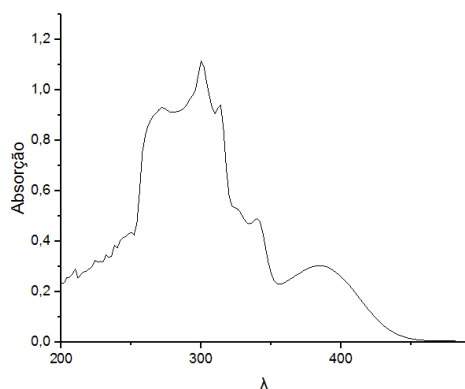


Figura 9. Espectro de absorção UV-Vis do ácido 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol-6-sulfônico

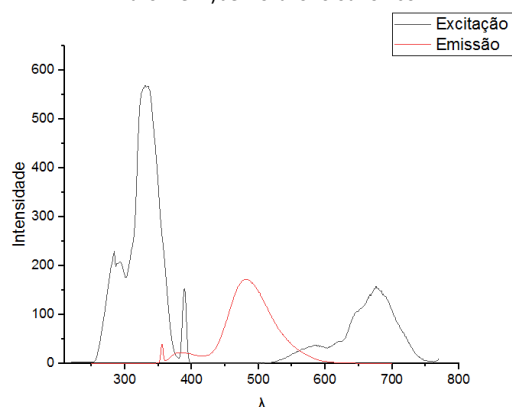


Figura 10. Espectro de excitação e emissão do ácido 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol-6-sulfônico

Naftoxazol

O ácido 2-(2'-hidroxifenil)naftoxazol-4-sulfônico possui fluorescência azul na luz negra e apresentou

conforme figura 11 máximo de absorção em 262 nm, coeficiente de absorvidade molar (ϵ_{262}) $1,54 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ e deslocamento de Stokes de 50 nm conforme figura 11. O produto obtido é preto e teve rendimento de 68%.

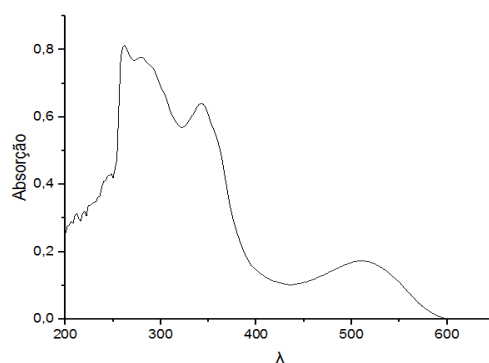


Figura 11. Espectro de absorção do ácido 2-(2'-hidroxifenil)naftoxazol-4-sulfônico

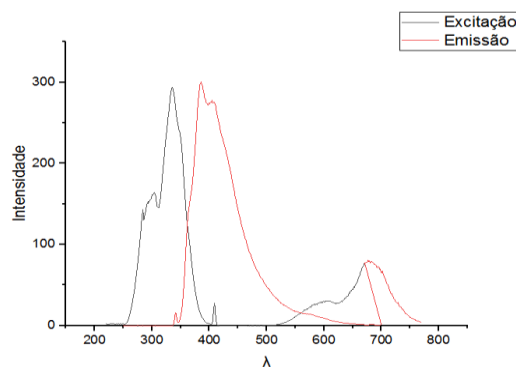


Figura 12. Espectro de excitação e emissão do ácido 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol-6-sulfônico

Benzoxazol sulfonamida

O ácido 2-(5'-p-cinamicosulfonamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol possui fluorescência verde e ponto de fusão de 176 °C e apresentou conforme figura 13 máximo de absorbância em 288 nm, coeficiente absorvidade (ϵ_{288}) $3,39 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ e seu deslocamento de Stokes foi 109 nm conforme figura 14. O produto obtido é rosa claro. A Figura 15 apresenta o espectro de ^1H -RMN e a Figura 16 o espectro de ^{13}C -RMN.

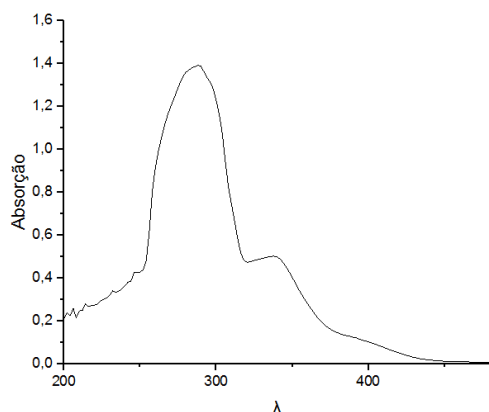


Figura 13. Espectro de absorção UV-Vis do ácido 2-(5'-p-cinamicosulfonamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol

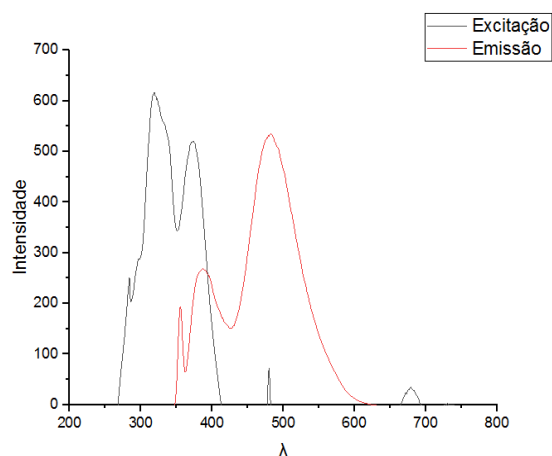


Figura 14. Espectro de emissão e excitação do ácido 2-(5'-p-cinamicosulfonamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol

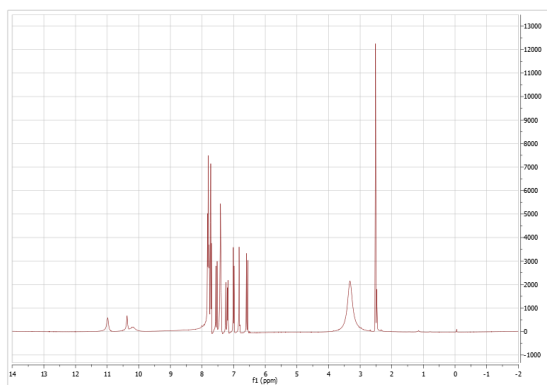


Figura 15. Espectro de ^1H -RMN do ácido 2-(5'-p-cinamicosulfonamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol

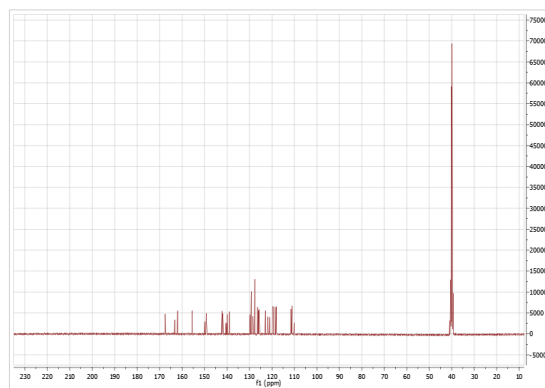


Figura 16. Espectro de ^{13}C -RMN do ácido 2-(5'-p-cinamicosulfonamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol

Considerações finais

Dentre os resultados parciais obtidos verificou-se que as novas moléculas apresentam intensa fluorescência, máximo de absorção na região UV-Vis entre 260 e 300 nm e o coeficiente de absorvidade superior a $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, o que indica que os mesmos estão de acordo com a literatura e têm alta capacidade de absorver luz na região UV-Vis. Um único sinal presente nas placas de CCD indica que os produtos foram isolados sem a presença de subprodutos. Os compostos benzazólicos e naftazólicos foram sintetizados com rendimentos de 40% e 68%, respectivamente, e a sulfonamida de 57%. Novos estudos deverão ser realizados para otimizar a síntese dos naftazóis. A caracterização espectroscópica e a investigação da atividade biológica encontram-se em andamento. A síntese de compostos novos faz-se necessário hoje em dia diante da rápida adaptação dos microrganismos aos medicamentos presentes no mercado, sendo fundamental a pesquisa de novas moléculas bioativas que sejam resistentes. Embora a literatura contemple muitos trabalhos sobre heterociclos, ainda há muito para ser investigado tanto sintética quanto biologicamente para os compostos sintetizados neste trabalho.

Agradecimentos

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pela bolsa de iniciação científica e ao Centro de Pesquisa em Produto e Desenvolvimento – CEPED/ULBRA pela infraestrutura.

Referências

CAMPO, L. F. **Síntese de materiais fotossensíveis baseados em corantes fluorescentes como meio ativo para dispositivos ópticos**. 2003. 202 p. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

DE OLIVEIRA, K. N. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de sulfonamidas e sulfonilidrazonas.** 2005. 129 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Físicas e Matemáticas - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

RANG, H. P. The receptor concept: pharmacology's big idea. **Br. J. Pharmacol.** 147 Suppl, S9-16 (2006).

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova.** 2010. vol. 33, No. 3, p. 667-679.

ABDELHAMID, G *et al.* Blue-emitting nanocrystals, microcrystals, and highly oriented nanofibers prepared by reprecipitation and solvent drop-casting of 2-phenyl-naphthoxazoles. **ChemPlusChem.** 2013, 78, p. 185 – 191

FAGUNDES, T. **Ação antitumoral de complexos metálicos de cobalto e derivados do 2-(2'-hidroxifenil) benzoxazol;** 2017. 60 p. (Monografia de Conclusão do Curso de Química Industrial) – Universidade Luterana do Brasil, Canoas, 2017.

DE SOUZA, M. B. M.; RIBEIRO, J. F.; SALDANHA, D. M. S. O uso indiscriminado dos antibióticos: uma abordagem narrativa da literatura. **Revista Interfaces da Saúde.** 2018. ano 5, No. 1, p. 12-37.

WIEDERKEHR, C. **Síntese, atividade antimicrobiana e estudos *in silico* de derivados 2-(2'-hidroxifenil) benzoxazol;** 2019. 64 p. (Monografia de Conclusão do Curso de Química Industrial) – Universidade Luterana do Brasil, Canoas, 2019.

SANTOS, V. L. A *et al.* Naftoimidazóis como potenciais componentes teranósticos fluorescentes: síntese e avaliação; Livro digital - **Trabalho nas Áreas de Fronteira da Química.** 2021. cap. 16. p. 196-208.