

Vinicius Flores da Silva (IC) e Gustavo Pozza Silveira (PQ)

Departamento de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, 90040-060, Porto Alegre-RS, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Respostas complexas de defesa frente a ações microbianas para o estabelecimento de parasitismo é uma característica inerente dos organismos superiores. Em plantas, respostas de defesa são ativadas quando receptores da membrana celular ou citoplasma reconhecem moléculas (elicitors e/ou efetores). Neste trabalho, é apresentado a síntese de oxadiazóis e tetrazóis derivados do ácido salicílico (AS, **1**) para posteriormente avaliar a concentração inibitória mínima dessas moléculas frente a cepas de fungos e bactérias de interesse vegetal. Acredita-se que esses compostos possam também promover a ativação das respostas de defesa basal vegetal contra a invasão fitopatogênicos e consequentemente elevar a qualidade da uva para vinificação.

## OBJETIVO

Síntese tetrazóis e 1,3,4-oxadiazóis como bioisómeros do AS (**1**);

Avaliação da indução de resistência vegetal pelas moléculas sintetizadas;

Avaliação das moléculas sintetizadas frente a microrganismos importantes em medicina e agricultura. Determinação de suas concentrações inibitórias mínimas;

Melhoramento da qualidade da uva para vinho.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados de revalidação de 15 derivados do ácido salicílico contendo o núcleo 1H-tetrazol e 1,3,4-oxadiazol por docagem sugerem que o tetrazol **2a** resulte em interações mais efetivas com a proteína do que o AS deprotonado (salicilato), AS (**1**) e o salicilato de metila (Figura).

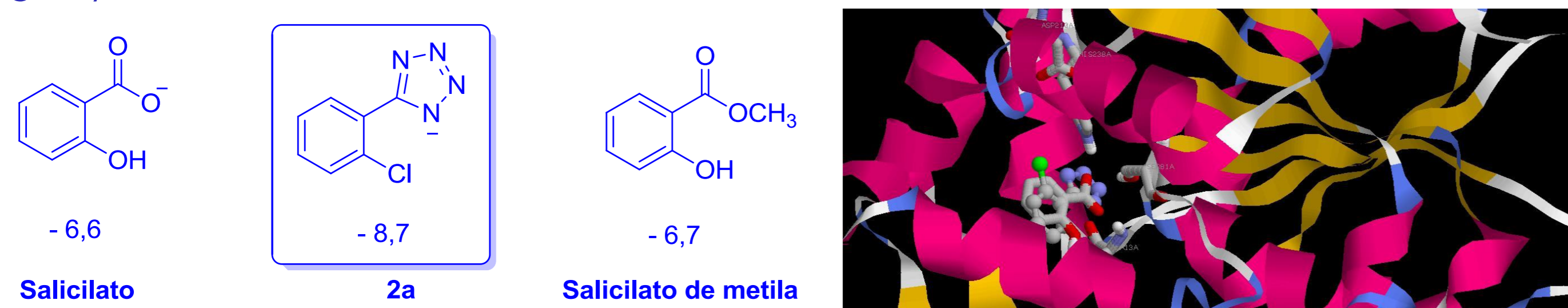
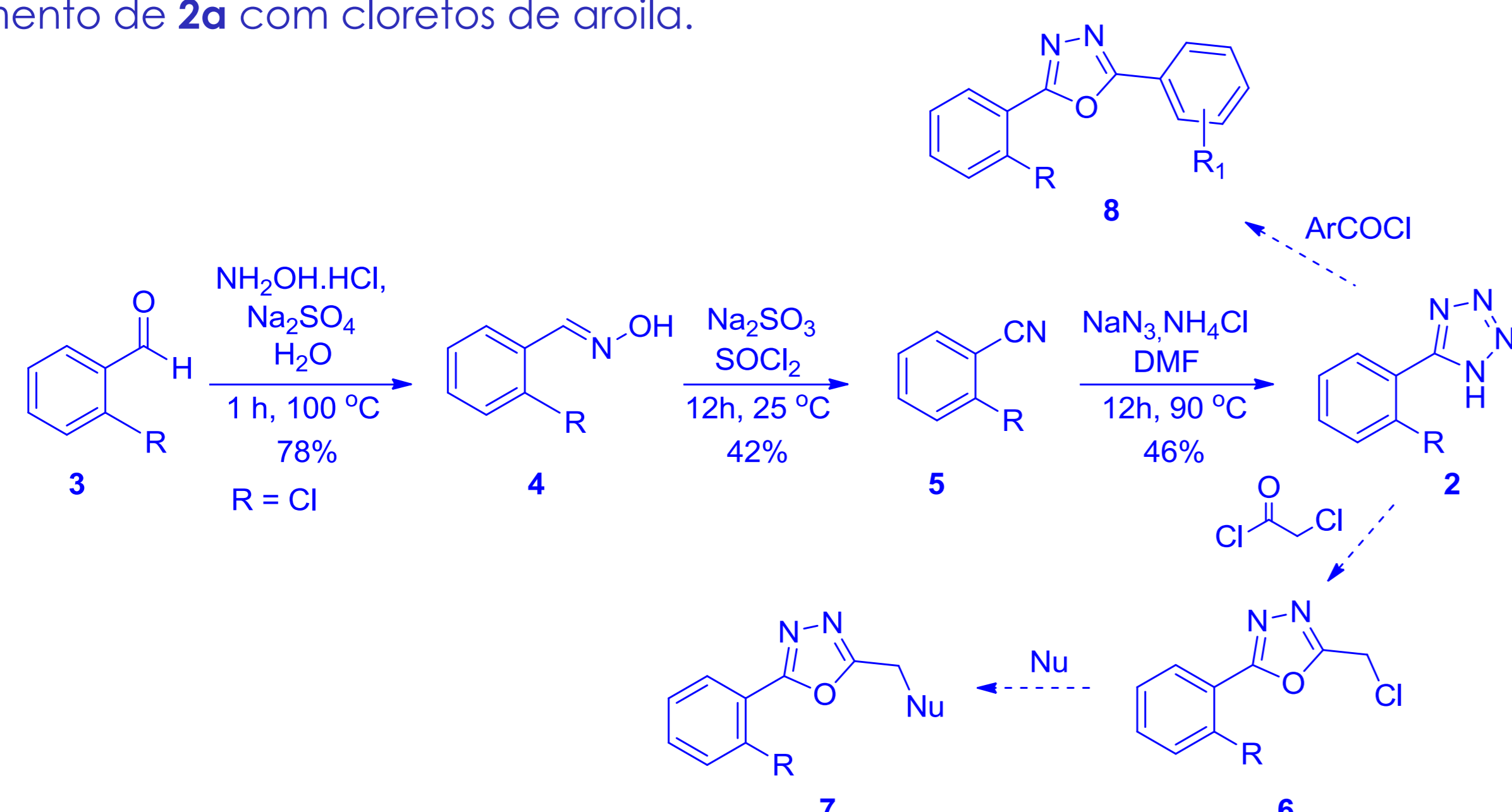


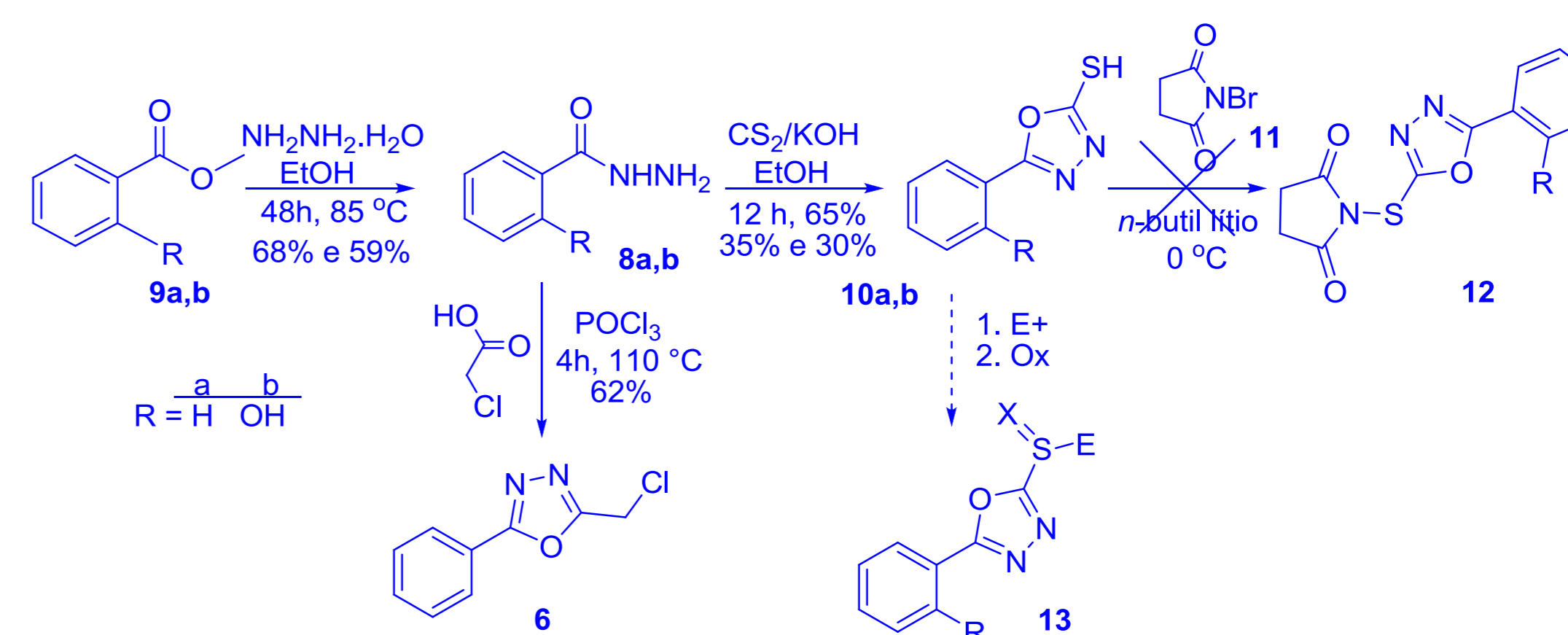
Figura – Revalidação por docagem mostrando o tetrazol **2a** ligado ao sítio ativo da enzima SABP2

A síntese dos tetrazóis e oxadiazóis que serão utilizados nos primeiros estudos de relação estrutura e atividade está representado no Esquema 1. Reação entre os aldeídos aromáticos **3** com hidrocloreto de hidroxilamina na presença de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  em meio aquoso, por 1h a  $100^\circ\text{C}$ , levou a formação da oxima **4** em 78%, respectivamente. Subsequente tratamento da oxima **4** com cloreto de tionila e  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  por 12 h a temperatura ambiente gerou a respectiva nitrila **5** em 42%. Em seguida, reação de cicloadição (3+2) da nitrila **5a** com  $\text{NaN}_3$  fornece o 1-H-tetrazol **1** alvo **2a** após aquecimento reacional a  $90^\circ\text{C}$  em DMF por 12h. Posteriormente, os tetrazóis **2** a serem preparados poderão ser transformados em cloro-1,3,4-oxadiazóis **6** pela reação com cloreto-2 cloro acético que servirão como substratos para síntese de uma série de oxadiazóis inéditos e/ou de grande apelo biológico **7** por reação  $\text{S}_\text{N}2$ . E ainda, uma biblioteca de aril-1,3,4-oxadiazóis **8** podem ser sintetizados pelo tratamento de **2a** com cloretos de aroila.



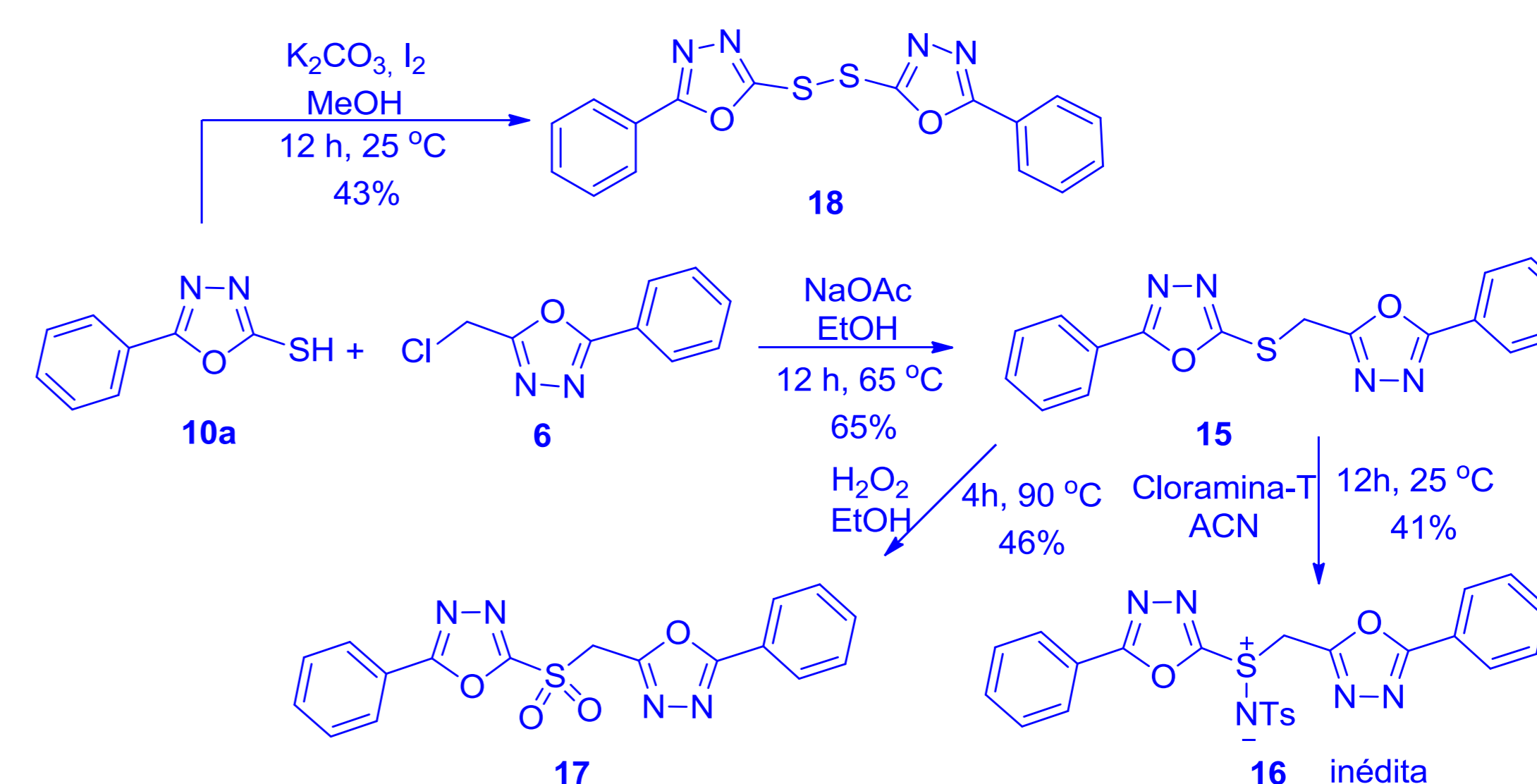
Esquema 1 - Rota sintética para preparação de 1,3,4-oxadiazóis a partir de tetrazóis.

Paralelamente, 1,3,4 oxadiazóis e seus derivados vem sendo preparados pela rota sintética representada no Esquema 2. As hidrazidas **8a,b** foram sintetizadas a partir da reação entre o éster **9** (previamente preparados pela esterificação do respectivo ácido utilizando-se metanol e ácido sulfúrico como catalisador) e hidrazina hidratada por 48h a  $85^\circ\text{C}$ , com rendimento de 68% e 59% respectivamente. Subsequente reação de **8** com  $\text{CS}_2$  e KOH por 12 h a  $65^\circ\text{C}$  gerou o tiol-1,3,4 oxadiazol **10a,b** com rendimento de 35% e 30%. Infelizmente, tratamento do tiol **10a** com NBS **11** e *n*-butil lítio a  $0^\circ\text{C}$  não levou ao produto **12** desejado. A hidrazida **8a** foi deixada reagir com ácido 2-cloro acético na presença de  $\text{POCl}_3$  como agente desidratante por 4h a  $110^\circ\text{C}$  para resultar no oxadiazol clorado **6** em 62% de rendimento. Posteriormente, os tioles **10** serão transformados nos respectivos sulfetos, sulfóxidos, sulfonas e sulfilinas **13**.



Esquema 2- Rota sintética alternativa para preparação de 1,3,4-oxadiazóis.

A síntese dos derivados de oxadiazóis contendo enxofre está representada no Esquema 3. Para a síntese do dissulfeto **18**, o respectivo tiol **10a** foi tratado com carbonato de potássio e iodo molecular, usando a técnica de ultrassom, sendo obtido um rendimento de 43%. Posteriormente, o tiol **10a** reagiu com o oxadiazol clorado **14** por 12 h a  $65^\circ\text{C}$  na presença de acetato de sódio, para obtenção do sulfeto **4** **15** com rendimento de 65%. A sulfona **17** foi preparada pela oxidação do sulfeto **15** com peróxido de hidrogênio em excesso por 4 h a  $90^\circ\text{C}$  com rendimento de 46%. A sulfilimina **16** foi obtida por nitrogenação do sulfeto **15** com cloramina-T por 12 h a  $25^\circ\text{C}$  sob atmosfera inerte, fornecendo o composto **16** com rendimento de 41%.



Esquema 3 - Rota sintética dos derivados de 1,3,4-oxadiazóis contendo enxofre.

## CONCLUSÃO

Foram preparados uma série de 1,3,4-oxadiazóis e tetrazóis derivados do ácido salicílico (**1**) através de reações simples, reagentes de baixo custo e comercialmente disponível. A revalidação por docagem dessas estruturas mostrou que o tetrazol **2a** apresenta interações mais efetivas com a enzima SABP2 do que o **1** e **salicilato de metila** os quais são seus ligantes naturais. Testes preliminares *in vivo* com os compostos **2** e **10** mostraram que os tetrazóis e oxadiazóis sintetizados são promissores para a ativação do mecanismo de defesa vegetal em resposta ao ataque de patógenos.

## AGRADECIMENTOS



### Referências

- Yang, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4209.
- Stabile, A.; Castoldi, D.; Guercio, G.; Curcuruto, O. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4801.
- Silveira, G. P.; Marino, J. P. J. *Org. Chem.* **2013**, 78, 3379.
- Mohammad, A.; Chhavi, A. *Int.J.of ChemTech.Res.* **2009**, 1, 1200.