



Design e síntese quimioenzimática de análogos do tolnaftato

Samuel de Macedo Lourenço¹, Karine F. F. Monteiro¹, Brunno A. Salvatti¹, Cleiton M. da Silva¹, Amanda S. de Miranda^{1*}

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química/instituto de Ciências Exatas, Belo horizonte, Minas Gerais, Brasil, 31270-901.

*e-mail: demirandaas@gmail.com

RESUMO (Times New Roman, tam 12)

As micoses são infecções fúngicas comuns, geralmente não fatais, mas com poucas opções de tratamento. O tolnaftato, um tiocarbamato com ação antifúngica¹, atua inibindo a enzima esqualeno epoxidase, essencial para a síntese de ergosterol na membrana fúngica, levando à sua destruição. Além disso, mostra atividade leishmanicida. Diante da necessidade de novos fármacos, este trabalho propõe a síntese de carbamatos análogos ao tolnaftato, utilizando métodos mais seguros e sustentáveis, incluindo biocatálise. Foram obtidos intermediários regioisoméricos e sintetizados carbamatos via duas metodologias. A via utilizando CDI não foi bem-sucedida, formando principalmente ureias, enquanto a via com p-nitro-fenilcarbonato gerou carbamatos com rendimentos de até 60%. Os compostos serão avaliados quanto à atividade antifúngica e leishmanicida, visando contribuir com novos candidatos terapêuticos para essas doenças negligenciadas.

Palavras-chave: tolinaftato, antifúngicos, biocatálise, carbamatos, regioseletividade

Introdução

O tolinaftato é um tiocarbamato que apresenta ação antimicótica no tratamento de infecções fúngicas, como contra os dos gêneros *Microsporum* e *Trichophyton*, além de apresentar atividade leishmanicida contra as formas amastigotas e promastigotas de *L. (L.) amazonens*, *L. (V) braziliensis* e *L. (L.) infantum*. Neste trabalho, propusemos a síntese de O-aryl-N-aryl-carbamatos análogos ao tolinaftato (Figura 1) a partir de alcóxi-naftóis regioisoméricos sintetizados com o auxílio de reações biocatalíticas regioseletivas.

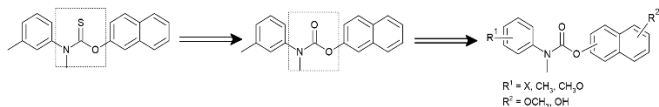


Figura 1. Planejamento de carbamatos análogos ao tolinaftato

Experimental

- As reações enzimáticas foram realizadas com lipases comerciais imobilizadas.
- As tentativas de sintetizar carbamatos usando CDI foram baseadas nos métodos descritos por Padiya e colaboradores (Org Lett. 2012, 14, 2814).
- As reações foram monitoradas por TLC.
- Os produtos isolados foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C.

Resultados e Discussão

➤ Synthesis of carbamates

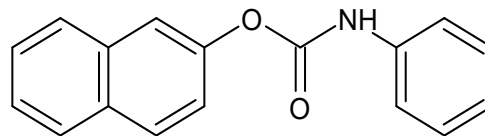
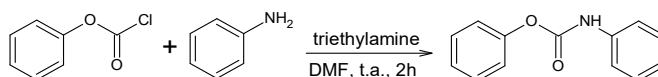


Figura 3: Tentativa de sintetizar naftil carbamatos a partir do phenil carbamato

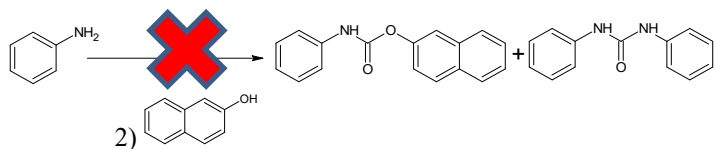


Figura 4: Tentativa de sintetizar o naftil carbamato usando carbonil dimidazol (CDI)

Tabela 1. Tentativas de sintetizar o naftil carbamato usando carbonil dimidazol (CDI)

Condições	Resultados
H ₂ O à temperatura ambiente	Obtenção de difenilurea
Tolueno seco, 35°C, 238 h	Sem reação
Hexano, 25° C, 125 h	Obtenção de difenilurea
DMF, temperatura ambiente, 216h	Sem reação

Conclusões

- Reações biocatalíticas forneceram o bloco de construção naftaleno que permite a síntese de uma série de compostos regioisoméricos de tolinaftato.
- Os métodos utilizados para a síntese de carbamatos não obtiveram sucesso.
- A síntese de carbamatos será tentada posteriormente, utilizando uma estratégia baseada na obtenção de carbamatos a partir de p-nitofenil carbamatos.

Agradecimentos



Referências

- François, I. E. J. A.; Aerts, A. M.; Cammue, B. P. A.; Thevissen, K. Currently Used Antimycotics: Spectrum, Mode of Action and Resistance Occurrence Curr Drug Targets 2005, 6, 895.
- Shen, J. J. ; Arendrup, M. C.; Verma, S.; Saunte, D. M. L. The emerging terbinafine resistant Trichophyton epidemic: what is the role of antifungal susceptibility testing? Dermatology 2022, 238, 60.
- Yamamoto, E. S.; Jesus, J. A.; Bezerra-Souza, A.; Brito, J. R.; Lago, J. H. G.; Laurentini, M. D; Passero, L. F. D. Tolnaftate inhibits ergosterol production and impacts cell viability of Leishmania sp. Bioorg Chem 2020, 102, 104056.
- Goodwin, N. C; Morrison, J. P.; Fuerst, D. E.; Hadi T. Biocatalysis in Medicinal Chemistry: Challenges to Access and Drivers for Adoption ACS Med Chem Lett. 2019, 10, 1363-1366.
- Mallakpour, S; Rafiee, R. Novel and Efficient Synthesis of 4-Substituted-1,2,4 triazolidine-3,5-diones from Anilines. Synthetic Communications. 2007, 37, 1927-1934.
- Padiya, K. J.; Gavade, S.; Kardile B.; Tiwari, M.; Bajare, S.; Mane, M.; Gaware, V.; Varghese, S.; Harel, D.; Kurhade, S. Unprecedented "In Water" imidazole carbonylation: paradigm shift for preparation of urea and carbamate Org Lett. 2012, 14, 2814.