

HÍBRIDOS DE TIOSSEMICARBAZIDAS E 1,2,4-OZADIAZÓIS COMO POTENTES AGENTES BIOLÓGICOS

Luan Crispim Gonçalves Ramos (1); José Maurício dos Santos Filho (2); Savio Moita Pinheiro (1)

(1) *Universidade Federal da Paraíba*; (2) *Universidade Federal de Pernambuco*.
luan_ramos20@hotmail.com

Introdução

O lançamento de um novo fármaco no mercado compreende uma série de etapas rigorosas que prezam pela eficácia na segurança terapêutica. Na fase de descoberta, se encontram atividades como isolamento, planejamento e síntese de moléculas potencialmente bioativas, fermentações, *screenings* e estudos da relação estrutura-atividade que são a base de sustentação de todo o processo. A Química Medicinal tem um papel de destaque ao definir os conceitos empregados nesse tipo de pesquisa. Nesse contexto, a combinação planejada de blocos estruturais com atividades biológicas bem estudadas, juntamente com o desenvolvimento de metodologias em síntese química, nos levou a selecionar os grupos farmacológicos 1,2,4-oxadiazol e tiossemicarbazida como fragmentos de moléculas biologicamente promissoras. O bloco heterocíclico 1,2,4-oxadiazol é relatado na literatura como agente antihelmíntico, antimicrobiano, neuroprotetora, antitumoral e antiinflamatória.^[1] Por outro lado, moléculas contendo o grupo tiossemicarbazida apresentam atividades bactericida, antifúngica e antituberculostática.^[2] O efeito sinérgico resultante da união desses fragmentos em híbridos moleculares estruturalmente complexos os coloca como alvos promissores em estudos químico e biológico.

Em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisas, uma série de híbridos de tiossemicarbazidas e 1,2,4-oxadiazóis foi sintetizada e submetida a testes de atividade antiinflamatória. Durante a síntese dos derivados do híbrido 2-(1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)tiossemicarbazida, observou-se a formação de um subproduto contendo um anel 1,3,4-oxadiazólico formado a partir de uma ciclização espontânea do grupo tiossemicarbazida. De acordo com a proposta de mecanismo, a conexão direta entre o anel 1,3,4-oxadiazol e o grupo tiossemicarbazida seria responsável por essa ciclização. O mais interessante foi que os subprodutos contendo o anel 1,3,4-oxadiazol apresentaram um perfil antiinflamatório melhor que os alvos moleculares iniciais.^[3] Partindo desse pressuposto, propôs-se sintetizar um portfólio de moléculas híbridas de 1,2,4-oxadiazóis e tiossemicarbazidas separados por 1 grupo etileno. Os produtos finais, derivados da 2-(3-(1,2,4-oxadiazol-5-

il)propanoil)tiossemicarbazida, assim como os seus intermediários, são de caráter inédito na literatura, o que suporta a proposta de síntese e a submissão a testes biológicos.

Metodologia

A rota sintética delineada para a obtenção dos derivados da *N*-fenil-2-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoil)tiossemicarbazida consistiu em 4 etapas, sendo a etapa-chave a síntese do anel 1,2,4-oxadiazol. O planejamento permitiu variações nos anéis benzênicos vizinhos ao anel 1,2,4-oxadiazol (*p*-substituído com H, CH₃, F, Cl, Br, NO₂, OCH₃, OH) e à tiossemicarbazida (*p*-substituído com H, CH₃, Cl, NO₂). Na primeira etapa, a reação de benzonitrilas *p*-substituídas com NH₂OH·HCl e K₂CO₃ em H₂O/etanol 1:1 sob refluxo forneceu as arilamidoximas correspondentes. Em seguida, os 1,2,4-oxadiazóis foram obtidos em bons rendimentos a partir do refluxo entre as arilamidoximas *p*-substituídas e o 4-oxo-4-cloro-butanoato de etila em THF anidro e sob atmosfera inerte e mediada por DIPEA e TBAF·3H₂O.^[4] Os oxadiazóis resultantes, contendo uma função éster, foram convertidos em hidrazidas após a reação com uma solução de NH₂NH₂/H₂O 1:1. Com 8 hidrazidas (*p*-substituídas), contendo o anel 1,2,4-oxadiazol, foram preparados vários derivados da *N*-fenil-2-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoil)tiossemicarbazida a partir da reação com isotiocianatos também *p*-substituídos (R = H, CH₃, Cl, NO₂). Uma solução da hidrazida com o isotiocianato de fenila em THF foi agitada a temperatura ambiente e resultou exclusivamente nos compostos alvos desse trabalho em rendimentos variando de moderados a bons. Os produtos finais e todos os intermediários foram caracterizados por espectroscopia de IV e RMN ¹H e ¹³C, além do ponto de fusão.

Resultados e Discussão

A etapa-chave na preparação das moléculas-alvo desse trabalho consiste na síntese do anel 1,2,4-oxadiazol. Sob atmosfera inerte, a reação entre as arilamidoximas *p*-substituídas e o 4-cloro-4-oxobutanoato de etila foi mediada por DIPEA na formação do intermediário (*Z*)-4-(amino(fenil)metileno-amino-oxi)-4-oxobutanoato de etila. A formação do anel 1,2,4-oxadiazol ocorreu após a adição TBAF·3H₂O e 18 horas sob refluxo.^[4] Com esse procedimento, foram obtidos 8 moléculas intermediárias contendo o anel 1,2,4-oxadiazol em rendimentos variando de bons a excelentes (87 a 99%), com exceção derivado *p*-substituído com o grupo NO₂ obtido com

39% de rendimento. De acordo com nossa proposta, esses intermediários foram convertidos nas hidrazidas correspondentes e essas, finalmente, transformadas em tiossemicarbazidas após reação com isotiocianatos *p*-substituídos ($R = H, CH_3, Cl, NO_2$). É salutar ressaltar que as tiossemicarbazidas foram detectadas como produtos exclusivos, o que corrobora com a hipótese de que a conexão direta entre o anel 1,2,4-oxadiazol e o grupo tiossemicarbazida seja responsável pela formação dos subprodutos contendo o anel 1,3,4-oxadiazol. Como resultado desse trabalho, foram sintetizadas 24 híbridos de tiossemicarbazidas e 1,2,4-oxadiazóis. De posse dos intermediários hidrazidas em escala de grama, um portfólio com maior variedade estrutural será finalizado. Os resultados dos testes antitumorais dos intermediários hidrazidas não foram relevantes, entretanto as moléculas-alvo estão em fase de avaliação.

Conclusão

A partir do planejamento de uma rota sintética eficiente, foram obtidos 24 híbridos de 1,2,4-oxadiazóis e tiossemicarbazidas com rendimentos globais variando de moderados a bons. Todos os produtos finais, assim como os seus intermediários foram caracterizados por métodos espectroscópicos. Os produtos finais foram submetidos a testes antitumorais para avaliação da sua atividade biológica.

Palavras-Chave: 1,2,4-oxadiazol; tiossemicarbazida; hibridização molecular; atividade antitumoral.

Referências

- [1] Boström, J. *et. al.* A. T. Journal of Medicinal Chemistry 2011, 55, 1817.
- [2] a) Pelosi, G. The Open Crystallography Journal 2010, 3, 16. b) Al-Amiery, A. A. *et. al.* Bioinorganic Chemistry and Applications 2012, 1.
- [3] Dos Santos Filho, J. M. *et. al.* Heterocyclic Chem. 2009, 46, 722.
- [4] Maingot, L. *et. al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 6213.