ÁREA DE SUBMISSÃO: PRODUTOS NATURAIS E QUÍMICA MEDICINAL –
PNQM27

SÍNTESE DE NOVAS TIOSSEMICARBAZONAS ISOXAZOLÍNICAS AZA-BICÍCLICAS DE SEIS MEMBROS, COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA

J. A. B. MESQUITA¹, E. K. SOUZA¹, F. N. COUTINHO¹, M. S. De ARAÚJO NETA¹, L.
N. De BARROS¹, M. C. Q. De ARAÚJO¹, A. C. Da SILVA Jr.¹, D. R. Da SILVA¹, A. R.
De FARIA^{1*}

¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de
Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos – LASOF.

E-mail para contato: mesquita22@live.com, * rodolfo.ufpe@gmail.com

RESUMO – Utilizando o método de hibridização molecular, inéditas tiossemicarbazonas-isoxazolínicas aza-bicíclicas de seis membros foram sintetizadas. As enamidas endocíclicas de 6 membros, utilizadas como material de partida, foram obtidas a partir da acilação da 1-piperideína (trímero da 1-piperideína). Posterior cicloadição 1,3-dipolar das enamidas encocíclicas com o N-óxido de nitrila - CEFNO, isoxazolininas aza-bicíclicas de 6 membros foram obtidas como cicloadutos, tendo a função éster em posição C3. Subsequente redução do éster com NaBH₄ ao respectivo álcool e posterior oxidação do álcool em C3, via Swern, os aldeídos isoxazolínicos foram obtidos. A última etapa consistiu na condensação dos aldeídos isoxazolínicos com diferentes tiossemicarbazidas adquiridas comercialmente. As moléculas híbridas finais, assim como intermediários inéditos foram caracterizados através de espectroscopia de RMN ¹H, RMN ¹³C e IVFT e tiveram também algumas de suas propriedades físico-químicas determinadas.

Palavras Chaves: tiossemicarbazonas, isoxazolininas aza-bicíclicas, antichagásicos

ABSTRACT–. Unpublished six-membered thiosemicarbazones-aza-bicyclic isoxazolines were synthesized using the molecular hybridization method. The 6-membered endocyclic enamides, used as starting material, were obtained from the acylation of 1-piperidine (1-piperidine trimer). 1,3-dipolar cycloaddition of the endocyclic enamides with the nitrile oxide - CEFNO, 6-membered aza-bicyclic isoxazolines were obtained as cycloadducts, showing ester function in the C3 position. Subsequent reduction of the ester with NaBH₄ to the respective alcohol and following oxidation of the alcohol at C3 via Swern, the isoxazoline aldehydes were obtained. The last step consisted of condensation of the isoxazoline aldehydes with different, commercially acquired thiosemicarbazides. The final hybrid molecules, thiosemicarbazone / isoxazoline, as well as novel intermediates were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and IVFT spectroscopy and also had some of their particular physicochemical properties

Keywords: thiosemicarbazones, aza-bicyclic isoxazolines , antichagasic

1. INTRODUÇÃO

A hibridização molecular, uma importante ferramenta na química medicinal, consiste na junção de fragmentos bioativos (farmacóforos) em uma única estrutura química, sendo uma estratégia clássica e eficiente para o desenho de novos protótipos (BARREIRO, et al., 2003). A conjugação de características estruturais de duas ou mais classes distintas de compostos em uma nova molécula, é a essência da seção química deste trabalho.

Existe a necessidade da síntese de novas moléculas com potencial atividade antichagásica, já que só existem dois fármacos (Benznidazol e Nifurtimox) com aplicabilidade clínica comprovada e ambos apresentam atividade significativa apenas na fase aguda da doença, com até 80% de cura parasitológica, na fase crônica a eficácia é relativa. Estima-se que a doença afete cerca de 8 a 10 milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente na América Latina, tornando-se um sério problema global (COURA; J. R.; DIAS, J. C. P, 2009).

Logo, este trabalho tem por objetivo a síntese de novas moléculas híbridas, contendo o núcleo 2-isoxazolina aza-bicíclica de seis membros e tiossemicarbazonas, com potencial atividade antichagásica, que estão sendo avaliadas.

Figura 1 - Molécula híbrida contendo os núcleo 2-isoxazolina azabíclica de seis membros e a tiossemicarbazona.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O **Esquema 1** apresenta a rota de síntese das novas tiossemicarbazonas isoxazolínicas de seis membros (**7**). A piperidina (**1**), obtida comercialmente, é oxidada à 1-piperideína, através da eliminação da *N*-cloropiperidina em meio básico. Por apresentar instabilidade, a 1-piperideína, trimeriza no meio reacional, formando o trímero da 1-piperideína (**2**). A partir da destrimerização do trímero da 1-piperideína (**2**) e adição dos agentes acilantes (cloretos de benzoila) obteve-se as enamidas endocíclicas de seis membros (**3**), que são os dipolarófilos na etapa seguinte. A reação de cicloadição 1,3-dipolar das enamidas endocíclicas (**3**) com o óxido de carboetoxiformonitrila (CEFNO), propiciou a obtenção dos cicloadutos isoxazolínicos de seis membros (**4**), que sofreram subsequente redução do grupamento éster em C3, via borohidreto de sódio (NaBH₄), obtendo-se os álcoois isoxazolínicos de seis membros (**5**). Estes por meio da reação de Swern sofreram oxidação branda, produzindo os respectivos aldeídos isoxazolínicos de seis membros (**6**). (REIS; DE FARIA, 2011)

Por fim, foram realizadas as condensações dos aldeídos isoxazolínicos (**6**) com diferentes tiossemicarbazidas, obtidas comercialmente, produzindo as inéditas tiossemicarbazonas isoxazolínicas de seis membros (**7**). Nesta última etapa, foi utilizado o etanol (P.A.) como solvente e o ácido clorídrico concentrado como catalizador da reação.

Esquema 1: Rota sintética para obtenção das novas tiossemicarbazonas isoxazolínicas aza-bicíclicos de seis membros **7**. **a)** i) AcOH glacial, ii) *N*-clorosuccinimida/KOH **b)** cloretos de benzoíla, Et₃N, THF, **c)** Et₃N, Cloroxiimidoacetato de etila, THF **d)** NaBH₄, MeOH, **e)** DMSO, TEA, C₂O₂Cl₂, CH₂Cl₂, **f)** Tiossemicarbazidas

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 apresenta algumas propriedades físico-químicas das inéditas tiossemicarbazonas isoxazolínicas aza-bicíclicas de seis membros **7**, como rendimentos e fator de retenção em cromatografia em camada fina. As tiossemicarbazonas isoxazolínicas foram devidamente caracterizadas por meio das espectroscopias de RMN de ¹H, de RMN ¹³C e IVFT. Os espectros de ¹H RMN de **7a** e **7b** são apresentados representativamente nas figuras 2 e 3, mostrando, entre outros, os sinais “diagnósticos” da formação dos heterobícclos isoxazolínicos, que são os hidrogênios dos metinos da junção dos anéis, ligado aos átomos de oxigênio e nitrogênio, com deslocamentos químicos próximos de 6,00 ppm e 4,00 ppm respectivamente, assim como os hidrogênios HN-N em torno de 12 ppm e HN-ph em torno de 10 ppm, confirmando as estruturas propostas no planejamento das novas moléculas. Os espectros de ¹³C RMN e no IVFT também corroboram as análises feitas em ¹H RMN.

Tabela 1 – Identificação e dados físico-químicas das semicarbazonas isoxazolínicas.

Código	R ₁	R ₂	Fórmula	Aspecto	R _f AcOEt:Hex (3:2)	P.F.	Rendimento %
7a (AJ04)	OCH ₃	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	pó amarelado	0,51	207°C - 208°C	54
7b (AJ03)	CH ₃	H	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	pó amarelado	0,59	213°C - 216°C	62

Figura 2 - Espectro de RMN ¹H (300Hz, DMSO, DMSO, 35°C) de **7a**.

Figura 3 - Espectro de RMN ^1H (300Hz, 35°C) de **7b**.

4. CONCLUSÃO

As novas tiossemicarbazonas isoxazolinicas aza-bicíclicas de seis membros **7** foram sintetizadas e elucidadas quimicamente, assim como tiveram suas características físico-químicas determinadas. O estudo antichagásico *in vitro* está em andamento.

5. REFERÊNCIAS

- 1- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES, C. R.; *Química Nova*, 25, 129, 2003.
- 2- COURA; J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its Discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 104, p. 31-40, 2009
- 3- REIS, S. L. G. B.; DE ALMEIDA, V. M., DE ALMEIDA G. C.; BOAVIAGEM, K. M.; MENDES, C. C. B.; GÓES, A. J. S.; MAGALHÃES, L. R.; DA SILVA, T. G.; DE FARIA, A. R.; *Química Nova*, 34, 76, 2011.

6. AGRADECIMENTOS