

Síntese de Benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do α -Bisabolol

Alan P. da Silva¹ (PG), Manuele V. Martini¹ (IC), Paulo Siani¹ (IC), Cleuza C. da Silva¹ (PQ)*, Lúcio Cardozo Filho² (PQ), Cecília M. A. de Oliveira³ (PQ).

*e-mail: ccsilva@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá – ¹Departamento de Química, ²Departamento de Engenharia Química – 87020-900 - Maringá – PR. ³Universidade Federal de Goiás – Instituto de Química – Campus II – 74091-970 – Goiânia – GO.

Palavras-chave: α -bisabolol, tiossemicarbazonas, antiproliferativa.

Introdução

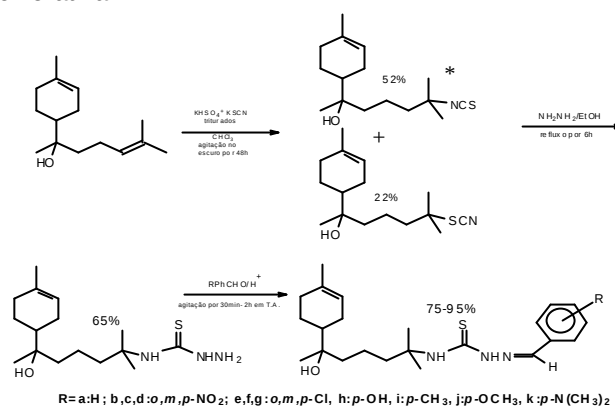
Há várias décadas a química medicinal vem estudando as tiossemicarbazonas devido à diversidade de atividades biológicas apresentada por esta classe de compostos, tais como antiproliferativa¹, antiviral², antimicrobiana³ e parasiticida^{4,5}. Tiossemicarbazonas derivadas de benzaldeídos também têm importantes atividades biológicas reportadas na literatura como antivirais⁶ e antibacterianas⁷.

Uma importante técnica de obtenção de moléculas potencialmente ativas tem sido a de combinar moléculas ativas individualmente, pois haveria, neste caso, um efeito cooperativo entre elas na atividade biológica. Seguindo esta estratégia, o nosso grupo de pesquisa tem sintetizado tiossemicarbazonas derivadas de terpenos naturais biologicamente ativos através dos isotiocianatos destes terpenos obtidos pela adição direta de HNCS a duplas ligações, metodologia esta desenvolvida por membros de nosso grupo de pesquisa^{8,9}. Em trabalhos anteriores, foram apresentadas as benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do monoterpene R-(+)-limoneno (29^a RASBQ – MD 074) e do diterpene natural ácido caurenóico (XV Encontro SBQSUL).

O presente trabalho relata a síntese da série de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do álcool sesquiterpênico natural (-)- α -bisabolol obtido do fracionamento do óleo de *Vanillos Mopsis Erytropapa*. Este substrato foi escolhido devido à grande diversidade de atividades biológicas apresentadas por ele, sendo as principais: antiproliferativa^{10,11,12}, inseticida¹³ e anti-inflamatória¹⁴. A síntese de seu isotiocianato é reportada na literatura⁹, mas não há relatos das sínteses de sua tiossemicarbazida e suas tiossemicarbazonas.

Resultados e Discussão

As benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do α -bisabolol foram preparadas a partir da reação deste com o HSCN que, por sua vez, é obtido no meio reacional pela reação entre KSCN e KHSO₄ secos e triturados em meio de clorofórmio. Desta forma, obtêm-se uma mistura de isômeros onde somente o isotiocianato derivado do α -bisabolol segue a rota, reagindo sob refluxo com hidrazina em etanol. Então, a tiossemicarbazida obtida reage com 11 derivados



Esquema 1: Rota sintética para as benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do α -bisabolol (a-k). (Esquema 1).

A obtenção dos derivados inéditos (a-k) foi confirmada pela presença dos sinais de RMN de ¹H em δ_H = 5,34, correspondente ao hidrogênio olefínico e em δ_H = 7,48 correspondente ao hidrogênio imínico, além dos sinais dos hidrogênios aromáticos cujo os deslocamentos químicos e multiplicidades variaram de acordo com os substituintes e suas posições no anel benzênico. Os sinais de hidrogênios ligados a nitrogênio ocorreram em δ_H = 7,80, correspondendo ao NH vizinho da cadeia lateral do α -bisabolol, e em δ_H = 9,33, ao NH vizinho da ligação imínica.

Conclusões

Nesse trabalho realizamos a síntese da tiossemicarbazida e de 11 benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do α -bisabolol. A próxima etapa de nosso trabalho será a realização dos ensaios de atividade antiproliferativa dos compostos sintetizados.

Agradecimentos

DQI/UEM, CNPq.

- Tarasconi, P. et al. *Bioorg. & Med. Chem.* **2000**, 88, 157.
- Kolocouris, A. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 723.
- Pirrung, M.C. et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3045.
- Tenório, R.P. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2575.
- Mosmann, T. J. *Immunological Methods* **1983**, 65, 56.
- Du, X. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2695.
- Fujii, N. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 121.
- Silva, C. C. et al. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6717.
- Silva, C. C. et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 661.
- Moreno, M. et al. *Toxicology Letters* **2006**, 164, S268-S268

¹¹Cavalieri, E.et al. *Neuro-oncology* **2005**, 7 (3), 378-379.

¹²Cavalieri, E.et al. *Biochem. & Biophys. Research Communications* **2004**, 315 (3), 589-594.

¹³Andrade, I.L. et al. *J. of Agric. And Foods Chem.***2004**, 52 (19), 5879-5881.

¹⁴Jakovlev, V. et al. *Arzneimittel-forschung* **1969**, 19 (4), 615.