

# Síntese de novos derivados 1,3,4-oxadiazol e 1,3,4-tiadiazol com potencial atividade antiprotozoária.

Adriana O. Gomes (PG)<sup>1</sup>, Marilene M. Canto-Cavalheiro (PG)<sup>2</sup>, Leonor L. Leon (PG)<sup>2</sup>, Julio C. Borges (PG)<sup>1</sup>, Luiz Carlos S. Pinheiro (PG)<sup>1</sup>, César D. Oliveira (PG)<sup>1</sup>, Alice M. R. Bernardino<sup>1</sup> (PQ)\*

<sup>(1)</sup> Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica, Outeiro de São João Batista, s/nº - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ. [alice@rmn.uff.br](mailto:alice@rmn.uff.br)

<sup>(2)</sup> Departamento de Imunologia, IOC, FIOCRUZ

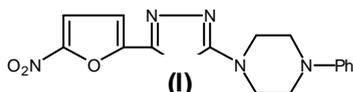
Palavras Chave: Leishmaniose, 1,3,4-oxadiazóis, 1,3,4-tiadiazóis

## Introdução

Doenças tropicais causadas por protozoários parasitários estão entre as mais caras da humanidade, ambos para as taxas de mortalidade altas envolvidas e a perda de economia que é o resultado de morbidez. Malária, tripanossomíase africana, tripanossomíase americana e leishmaniose, entre outros, são doenças que têm um impacto enorme na saúde global.<sup>1</sup>

1,3,4-Oxadiazóis e 1,3,4-tiadiazóis são uma classe de heterociclos que possuem interesse significativo em química medicinal além de demonstrarem uma gama extensiva de atividades biológicas inclusive antimicrobiana, anti-fúngica, antiinflamatória, antihipertensiva, além de ação antiprotozoária.<sup>2,3,4,5,6</sup>

Uma série de 2-(5-nitro-2-furil) e 2-(5-nitro-2-tienil)-1,3,4-tiadiazóis foram sintetizados e testados contra promastigotas de *Leishmania major*. Muitas substâncias mostraram atividade melhor que a droga usada como referência, que foi o Pentostam<sup>®</sup>. A mais ativa foi **(I)**, com uma IC<sub>50</sub> = 0,1µM.<sup>7</sup>



## Resultados e Discussão

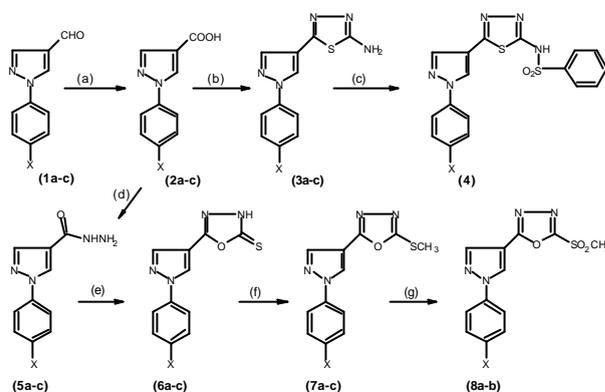
Neste trabalho foram sintetizados 12 novos derivados dos sistemas 1,3,4-tiadiazol e 1,3,4-oxadiazol, através de uma metodologia sintética que envolve um intermediário chave, o qual pode ser obtido a partir do aldeído substituído.<sup>1</sup> Todos os intermediários tiveram suas estruturas confirmadas através de métodos espectroscópicos de IV, RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C.

**Rota sintética 1:** Os derivados **(3a-c)** foram obtidos através da reação de **(2a-c)** com tiossemicarbazida, oxicloreto de fósforo. Em seguida, os derivados foram misturados com cloreto de benzeno sulfonila, com THF e trietilamina, gerando o derivado **(4)**.

**Rota sintética 2:** Os derivados **(5a-c)** foram obtidos a partir da reação de **(2a-c)** com hidrazina hidratado e etanol. Após o isolamento, reagiu-se com CS<sub>2</sub>, KOH em etanol, levando aos derivados **(6a-c)**, que através de uma alquilação com iodeto de metila, leva aos derivados **(7a-c)** em bons

rendimentos. Os derivados **(8a-c)** foram obtidos através de uma reação de **(7a-c)** com uma mistura 1:1 de ácido acético e água oxigenada 30%, em agitação por uma noite. Os rendimentos variaram de 62 a 78%.

**Figura 1.** Metodologia sintética para a obtenção dos derivados 1,3,4-tiadiazóis e 1,3,4-oxadiazóis.



X = H, NO<sub>2</sub>, Br

**(a)** CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; **(b)** POCl<sub>3</sub>, tiossemicarbazida; **(c)** THF, Et<sub>3</sub>N, cloreto de benzenosulfonila; **(d)** NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, EtOH, **(e)** CS<sub>2</sub>, KOH, EtOH, **(f)** CH<sub>3</sub>I, KOH, EtOH, **(g)** CH<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, overnight

## Conclusões

A metodologia utilizada neste trabalho demonstrou ser eficiente, sendo os derivados sintetizados em bons rendimentos. Foram sintetizados 12 novos derivados dos sistemas 1,3,4-tiadiazol e 1,3,4-oxadiazol, que foram caracterizados por métodos espectroscópicos de IV e RMN<sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C e encontram-se em fase de testes da atividade antileishmania *in vitro*.

## Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, CNPq, PROPP, Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica / UFF

<sup>1</sup> Reguera, R. M.. *Comparative Biochemistry and Physiology*, **2005** part C 140, 151-164

<sup>2</sup> Chen, C.; et al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3738–3741

<sup>3</sup> Holla, B. et al.. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 267–271.

<sup>4</sup> Crimmin, M. J. et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1989**, 1, 2047–2056.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>5</sup> Foroumadi, A. et al. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2005**, 15, 1983-1985

<sup>6</sup> Cottrell, D. M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2815-2824

<sup>7</sup> Bernardino, A. M. R., et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2006** 41, 80-87