

# Síntese de derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)-tiosemicarbazidas como potenciais agentes antibacterianos e antiparasitários.

Rafael Carvalhaes Machado<sup>1\*</sup> (PG), Richard Michael Grazul<sup>1</sup> (PQ)

\*e-mail: carvalhaes.rafael@gmail.com

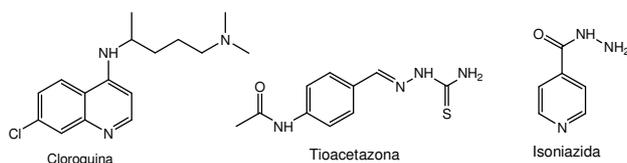
<sup>1</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário Martelos, Juiz de Fora-MG, 36036-900, Brasil

Palavras Chave: malária, tuberculose, cloroquina, isoniazida e tiossemicarbazida.

## Introdução

Devido ao surgimento de cepas resistentes aos agentes terapêuticos convencionais e aos efeitos colaterais associados com as terapias padronizadas, há necessidade de desenvolver novas drogas eficazes contra a malária e tuberculose. No tratamento da malária, derivados da quinolina têm sido amplamente pesquisados e empregados<sup>1</sup>. Cita-se como exemplo a cloroquina.

No tratamento da tuberculose a isoniazida e a tiazocetona são empregados (Figura 1). Devido aos grupos funcionais presentes nos agentes terapêuticos atualmente empregados, almejamos a preparação de uma série de 1-(7-cloroquinolin-4-il) tiosemicarbazidas com a estrutura geral (2) com o intuito de investigar sua atividade biológica.



**Figura 1.** Estruturas de alguns agentes empregados no tratamento da malária e tuberculose.

## Resultados e Discussão

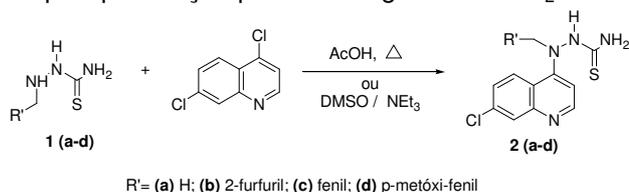
As tiossemicarbazidas (1b-d) foram obtidas através da redução das respectivas tiossemicarbazonas, previamente descritas, com amálgama de sódio em etanol aquoso<sup>2</sup>. A obtenção dos derivados da 1-(7-cloro-4-quinolinil)-tiossemicarbazidas (2a-d) foi realizada pela reação de S<sub>N</sub>Ar entre a 4,7-dicloroquinolina com as tiossemicarbazidas em ácido acético<sup>3</sup>. (Esquema 1).

A reação entre tiossemicarbazida e 4,7-dicloroquinolina prosseguiu facilmente em HOAc a quente para render o produto (2a) com 90% de rendimento na forma de seu cloridrato.

Quando as mesmas condições foram empregadas com as tiossemicarbazidas N-substituídas (1b-d), observamos a formação de misturas complexas resultante da desalquilação do substituinte no N-1.

Para superar esta dificuldade, examinamos a reação em DMSO na presença de NEt<sub>3</sub> baseado

na metodologia de Monti<sup>4</sup>. Assim foi possível obter os produtos desejados com maior facilidade após simples purificação por cromatografia em SiO<sub>2</sub>.



**Esquema 1.** Síntese das 1-(7-cloroquinolin-4-il) tiossemicarbazidas.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, todos os compostos apresentaram sinais correspondentes aos hidrogênios do núcleo quinolinico entre δ 8,83-6,40 ppm e os da tiossemicarbazida que aparecem com simples largos entre δ 10,20-4,13 ppm. Nos espectros (2b-d), sinais adicionais atribuíveis aos prótons aromáticos (δ 8,36-6,48 ppm) e um par de dupletos que correspondem aos hidrogênios diastereotópicos do grupo metilênico (δ 4,73-4,26 ppm), são também observados. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C, é possível atribuir todos os sinais presentes.

A observação da banda da tioamida entre 880-820 cm<sup>-1</sup> no espectro de infravermelho confirma que a reação ocorreu no nitrogênio da tiossemicarbazida e não ocorreu no enxofre.

## Conclusões

O presente trabalho demonstra uma metodologia geral para a síntese de 1-(7-cloro-4-quinolinil)-tiosemicarbazidas N-substituídas com o objetivo de criar uma biblioteca de compostos para ensaios biológicos.

## Agradecimentos

Agradeço ao Departamento de Química, a UFJF e a Capes pela bolsa concedida.

<sup>1</sup> Schalkwyk, D. A., Egan, T. J. *Drug Resistance Updates*, **2006**, *9*, 211.

<sup>2</sup> Hoggarth, E., Young, E.H.P. *Journal of the Chemical Society*, **1950**, 1582.

<sup>3</sup> Loewe, K., Urbanietz, J. Patente Alemão 1174780, **1964**.

<sup>4</sup> Melato, S., Coghi, P., Basilico, N., Prospero, D., Monti, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 6118-6123.