

## Síntese das novas isoxazolil-4-fenil-semicarbazonas e isoxazoil-4-fenil-tiossemicarbazonas com potencial antimicrobiano e anti-chagásico.

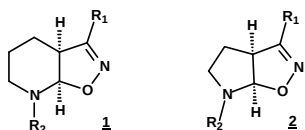
Gleybson Correia de Almeida<sup>1</sup>(PG), Charles Christophe Du Barriere Mendes<sup>1</sup> (PG), Hugo Marcelo Nascimento Carvalho<sup>1</sup> (IC), Antônio Rodolfo de Faria \*<sup>1</sup>(PQ), rodolfo@ufpe.br

<sup>1</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas – LASOF, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, 50740-521, Cid. Universitária, Recife-PE.

Palavras Chave: isoxazolinás, semicarbazonas, tiossemicarbazonas.

### Introdução

Substâncias contendo o núcleo 2-isoxazolina em suas estruturas apresentam variadas atividades biológicas<sup>1</sup>. Por sua vez, semicarbazonas e tiossemicarbazonas também tem sido relatadas, como híbridos com vários heterociclos, apresentando também interessantes atividades biológicas<sup>2</sup>. Diante destas considerações, pretendeu-se obter híbridos de novas isoxazolinás aza-bicíclicas **1** e **2**, obtidas em nosso laboratório<sup>3</sup>, contendo os farmacóforos semicarbazona e tiossemicarbazona, para posterior investigação de suas atividades biológicas, como antichagásica e antimicrobiana.



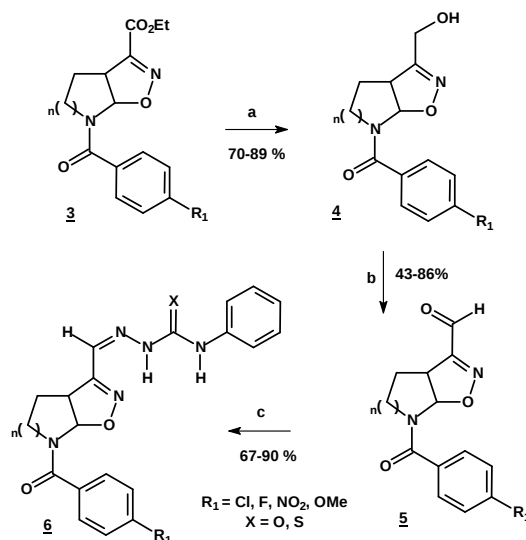
### Resultados e Discussão

Os cicloadutos isoxazolinícos **3** (n=1 pirrolidínicos e n=2 piperidínicos) foram obtidos através da reação de ciclização 1,3-dipolar em trabalhos anteriores<sup>3</sup>. Tentativas de obtenção do aldeído em C3, diretamente da redução do éster **3** com DIBAL-H foram infrutíferas. Uma alternativa plausível foi a redução do éster em C3 aos respectivos álcoois e posterior oxidação branda dos mesmos aos respectivos aldeídos. Utilizou-se NaBH<sub>4</sub> como redutor, obtendo-se os álcoois **4** em ótimos rendimentos. De posse dos álcoois **4** procedeu-se a oxidação de Swern<sup>4</sup>, resultando nos aldeídos **5**, em bons rendimentos.

Os novos aldeídos isoxazolinícos **5**, de ambas as séries, foram submetidos à reação de condensação com semicarbazidas e tiossemicarbazidas. As novas semicarbazonas e tiossemicarbazonas isoxazolinícas **6** foram obtidas em bons rendimentos. Quatro séries de semicarbazonas (X=O) e tiossemicarbazonas (X=S) foram sintetizadas, sendo duas pirrolidínicas e duas outras piperidínicas.

Testes de atividade antimicrobiana estão sendo realizados no momento para os dez novos derivados **6** contra cepas de bactérias gram-positivas e gram-negativas, assim como de fungos. A atividade

citotóxica em células de camundongos isogênicos também está sendo investigada no momento, tendo como perspectiva iminente a avaliação da atividade antichagásica das mesmas.



a) NaBH<sub>4</sub>, metanol; b) C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) semicarbazidas ou tiossemicarbazidas, HCl cat., etanol.  
**Figura 1.** Rota sintética das isoxazolil-semicarbazonas e tiossemicarbazonas **6**.

### Conclusões

As reações de condensações entre os aldeídos **5** e as semicarbazidas e tiossemicarbazidas foram brandas, rápidas e ofereceram bons rendimentos. Os novos aldeídos isoxazolinícos **5** apresentam boa estabilidade, podendo ser sintetizados em quantidades multi-gramas. Como perspectiva almejamos a obtenção futura de complexos metálicos de **6**, visando explorar ainda mais o potencial farmacológico desses novos compostos.

### Agradecimentos

CNPq, CAPES e Central Analítica-DQF-UFPE.

<sup>1</sup>Bal, G.; Van der Veken, P.; Antonov, D.; Lambeir, A.; Grellier, P.; Croft, S. L.; Augustyns, K.; Haemers, A.; *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 2875

<sup>2</sup>Tenório, R. P.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; De Faria, A. R. de; Alves, A. J.; Aquino, T. M., *Química Nova*, **2005**, 28, 1030-1037.

<sup>3</sup>Almeida, V. M.; Santos, R. J.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Correia, C. R. D.; De Faria, A. R.; *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 684.

<sup>4</sup>Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis*, **1981**, 165.