

Síntese, propriedades químicas e atividade anti-inflamatória de 1,2,4-oxadiazóis acoplados às porções tiossemicarbazida e 1,3,4-oxadiazol

José Maurício dos Santos Filho¹(PQ)*, José G. de Lima²(PQ), Lúcia F. C. C. Leite³(PQ)

¹Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Pernambuco; ²Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Química, Universidade Católica de Pernambuco. *mauricio_santosfilho@yahoo.com.br

Palavras Chave: 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, tiossemicarbazida, atividade anti-inflamatória, ciclização espontânea

Introdução

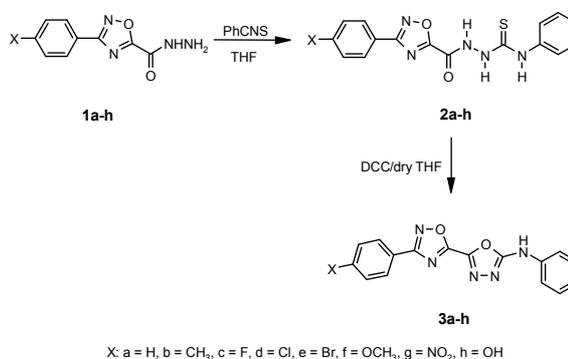
Drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (NSAIDs) têm sido amplamente empregadas no tratamento de dor, febre e doenças inflamatórias, em especial na artrite reumatóide. No entanto, efeitos colaterais severos como ulceração gastro-intestinal (GI), sangramento e nefrotoxicidade estão associados ao seu uso crônico. Com base no interesse em se obter novas NSAIDs isentas dos efeitos nocivos descritos, nosso grupo tem investigado a associação do anel 1,2,4-oxadiazol com porções tiossemicarbazida e 1,3,4-oxadiazol, as quais têm sido descritas na literatura como grupos farmacofóricos ligados à atividade anti-inflamatória. Assim, duas séries de compostos foram planejadas, sintetizadas e submetidas a estudos preliminares de atividade anti-inflamatória. Aspectos inesperados da química dos compostos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol associado à porção tiossemicarbazida foram observados, estando seus mecanismos possivelmente relacionados a efeitos eletrônicos oriundos da conjugação entre o anel heterocíclico 1,2,4-oxadiazol e o grupo aril a ele ligado.

Resultados e Discussão

Os derivados 1,2,4-oxadiazol-hidrazida **1a-h** são intermediários-chave para a obtenção dos compostos de cadeia heterogênea e dos heterociclos planejados, sendo obtidos em três eficientes etapas¹.

A preparação dos derivados tiossemicarbazida **2a-h** (Figura 1) não pôde ser conduzida pela usual condensação de **1a-h** com isotiocianatos apropriados em meio polar prótico sob refluxo, uma vez que esta metodologia levou a misturas complexas de produtos. O uso de THF seco como solvente e curtos períodos de refluxo forneceram a metodologia ideal à obtenção dos derivados **2a-h**, os quais, além de constituírem uma série de interesse biológico, também são edutos na síntese de compostos contendo os anéis 1,2,4- e 1,3,4-oxadizólicos **3a-h**. A ciclização de tiossemicarbazidas ao anel 1,3,4-oxadiazol tem sido reportada exclusivamente sob condições oxidativas em presença de iodo em meio alcalino ou sob a

ação de reagentes como DCC sob refluxo. Entretanto, observou-se a formação dos derivados **3a-h** como produtos secundários na síntese de **2a-h**, com rendimentos variando de 2-10%, o que constituiu um resultado inesperado.



X: a = H, b = CH₃, c = F, d = Cl, e = Br, f = OCH₃, g = NO₂, h = OH

Figura 1. Síntese de derivados **2a-h** e **3a-h**.

Os produtos isoladas foram devidamente caracterizados e testadas para sua atividade anti-inflamatória. Os melhores resultados foram observados para os compostos tetracíclicos **3a-h**. O derivado **3h** exibiu 59% de inibição da inflamação, enquanto que a droga-padrão inibe 75%².

Conclusões

Os resultados obtidos na síntese de **2a-h** sugerem que as características estruturais dessas tiossemicarbazidas favorecem sua ciclização espontânea aos derivados **3a-h**, a qual nunca havia sido reportada antes. Estudos para a elucidação do mecanismo da ciclização e do papel das características estruturais de **2a-h** estão em andamento.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e Institut für Biologie und Chemie der Universität Bremen, Alemanha.

¹ Santos-Filho, J. M.; de Lima, J. G.; Leite, L. F. C. C.; Ximenes, E. A.; da Silva, J. B. P.; Lima, P. C.; Pitta, I. R. *Heteroc. Comm.* **2005**, 11, 29.

² dos Santos Filho, J. M.; de Lima, J. G.; Leite, L. F. C. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, 46, 722.