

Síntese por ultrassom de uma Δ^2 -1,2,4-oxadiazolina bicíclica e um novo derivado semicarbazônico com atividade tripanossomicida

Charles C. D. B. Mendes¹ (PG), Ronmilson A. Marques¹ (PG), Juliana C. Silva¹ (PG), Jéssica A. B. Mesquita¹ (IC), Valéria R. A. Pereira² (PQ), Antônio Rodolfo de Faria^{1*} (PQ). rodolfo@ufpe.br

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas – LASOF, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco - CEP 50470-521 - Cidade Universitária, Recife - PE.

²Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), Universidade Federal de Pernambuco - CEP 50470-521 - Cidade Universitária, Recife – PE.

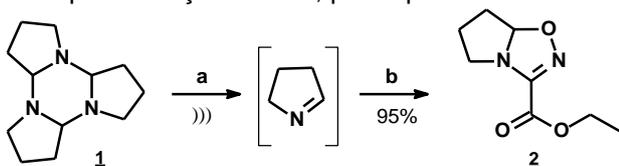
Palavras-chave: Oxadiazolina, cicloadição 1,3-dipolar, ultrassom, semicarbazona, atividade tripanossomicida

Introdução

Derivados semicarbazônicos são compostos extensamente relatados na literatura, no que concerne as suas atividades *in vivo* e *in vitro* contra formas amastigotas e tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*¹. Em um trabalho recente², Δ^2 -1,2,4-oxadiazolinas bicíclicas foram delineadas e sintetizadas por cicloadição 1,3-dipolar, utilizando-se refluxo. O sucesso deste método nos impeliu a submeter esta reação à radiação ultrassônica, almejando a sua otimização. Neste trabalho, uma nova Δ^2 -1,2,4-oxadiazolil-aril-semicarbazona foi sintetizada, utilizando-se o ultrassom na etapa de cicloadição, visando um estudo preliminar da sua atividade tripanossomicida *in vitro*.

Resultados e Discussão

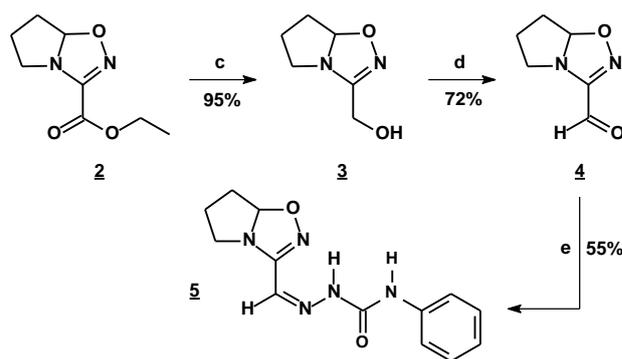
A síntese da Δ^2 -1,2,4-oxadiazolina **2** vinha sendo realizada utilizando-se refluxo² do trímico da 1-pirrolina **1** em THF, o que propiciava um rendimento de 75% na cicloadição 1,3-dipolar (etapa **b**). Após otimização, por uso do ultrassom, o rendimento desta reação foi elevado para 95%, além de diminuir o tempo de reação de 12h, para apenas 2h.



a) THF, ultrassom b) cloroxiimidoacetato de etila, Et₃N, THF

Figura 1: Síntese da Δ^2 -1,2,4-oxadiazolina bicíclica.

As etapas seguintes (**c** e **d**), que já foram pormenorizadas em outro trabalho³, são mostradas na figura 2. Além destas, é apresentada a etapa final que resultou na Δ^2 -1,2,4-oxadiazolil-aril-semicarbazona **5** (etapa **e**), produto da condensação do aldeído oxadiazolínico **4** com a 4-fenil-semicarbazida comercial, com rendimento de 55%. Este produto foi avaliado quanto à citotoxicidade e concentração inibitória de 50% (CI₅₀), onde formas epimastigotas da cepa Y de *Trypanosoma cruzi* foram cultivadas durante 11 dias. Os resultados dos testes, em que foram utilizados o Benznidazol e o Nifurtimox como controles, estão mostrados na tabela 1.



c) NaBH₄, metanol seco, d) cloreto de oxalila, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, e) 4-fenilsemicarbazida, etanol

Figura 2: Síntese da Δ^2 -1,2,4-oxadiazolil-aril-semicarbazona

Substâncias	Citotoxicidade (µg/mL)	CI ₅₀ (µg/mL)
Produto 5	>100	27,42
Benznidazol	25	1,73
Nifurtimox	1	0,54

Tabela 1: Citotoxicidade e CI₅₀ da semicarbazona frente aos controles Benznidazol e Nifurtimox.

Conclusões

A cicloadição por ultrassom mostrou-se um método bastante eficiente, no que concerne a economia de tempo e aquisição de um excelente rendimento da cicloadição proposta. A atividade tripanossomicida da nova semicarbazona incita-nos a planejar a síntese de novos derivados mais letais ao parasito e com baixa toxicidade como o derivado aqui exposto.

Agradecimentos

CNPq, CPqAM-Fiocruz e CA-DQF-UFPE.

¹ Cabrera, E.; Murguiondo, M. G.; Arias, M. G.; Arredondo, C.; Pintos, C.; Aguirre, G.; Fernández, M.; Basmadján, Y.; Rosa, R.; Pacheco, J. P.; Raymundo, S.; Di Maio, R.; González, M.; Cerecetto, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3909.

² Mendes, C. C. B. Síntese e avaliação das atividades antinociceptiva e antichagásica de hidrazonas e semicarbazona derivadas do novo heterociclo pirrolidina[1,2-*d*][1,2,4]-2-oxadiazolina. Recife, **2010**. [Dissertação de Mestrado, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco].

³ Mendes, C. C. B.; de Almeida, G. C.; de Faria, A. R. *33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2010**. <http://www.s bq.org.br/33ra/>