

## Síntese de novos 4,5-diidroisoxazóis derivados de eugenol com potencial atividade terapêutica

Julia M. G. de Queiroz<sup>1,2</sup> (IC), Erika M. de Carvalho<sup>2</sup> (PQ), \*Alcino P. de Aguiar<sup>3</sup> (PQ).

<sup>1</sup> Centro de Tecnologia, Bloco A, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Athos da Silveira Ramos 149 - CEP: 21941-909, Rio de Janeiro – RJ.

<sup>2</sup> Laboratório de Análise e Identificação de Compostos com Potencial Terapêutico. Departamento de Síntese Orgânica. Farmanguinhos / Fundação Oswaldo Cruz, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Química, Instituto Militar de Engenharia, Praça Gen. Tibúrcio, 80, Praia Vermelha, 22.290-070, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Palavras Chave: 4,5-Diidroisoxazol, Eugenol, Cicloadição, Bioatividade, Óxido de nitrila.

### Introdução

A literatura reporta que derivados de aril-4,5-diidroisoxazóis possuem diferentes bioatividades (antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e antitumoral)<sup>1,2</sup>. Com o objetivo de desenvolver novos protótipos com ação farmacológica, nosso grupo de pesquisa vem investigando a síntese de 4,5-diidroisoxazóis empregando o conceito de hibridação molecular. A estratégia de síntese envolve a cicloadição de óxidos de nitrila (dipólo) a eugenol (dipolarófilo). A seleção do eugenol foi associada as diferentes atividades deste na literatura (antibacteriana, antifúngica, antitumoral e antioxidante)<sup>2,3</sup>. Assim, este resumo reporta a síntese de dois derivados contendo diferentes substituintes com propriedades eletrônicas diferenciadas (nitro e cloro).

isolados por cromatografia flash empregando uma mistura de solventes (hexano/acetato de etila – 5:2, 5:3 e 5:4) como eluente. Os heterociclos foram caracterizados por IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e apresentaram pontos de fusão de 113-115°C (**7**) e 96-99°C (**8**). A formação do heterociclo foi evidenciada, no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, pelo aparecimento de um sinal a 38,6 ppm (**7**) e 39, 2 (**8**) referente ao metileno do anel.

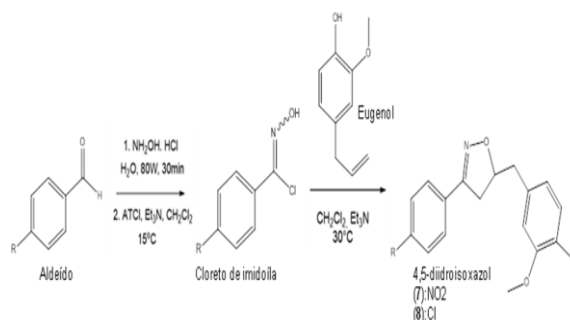


Figura 1. Esquema de síntese dos heterociclos.

### Resultados e Discussão

A síntese dos heterociclos foi realizada através de reações de cicloadição de dois diferentes óxidos de nitrila ao eugenol. Esta metodologia priorizou o emprego de aldeídos *para*-substituídos. Esta seleção teve como foco, em uma etapa posterior, comparar a eficiência antibiótica destes derivados com compostos anteriormente sintetizados pelo grupo de pesquisa, os quais apresentam fenila *meta*-substituídas ligada ao C-3 do heterociclo<sup>4</sup>. Assim, as reações empregaram como reagente *p*-nitro e *p*-cloro-benzaldeídos (Figura 1).

Os aldeídos (**1** e **2**) foram tratados com cloridrato de hidroxilamina em etanol produzindo as respectivas aldoximas (**3** e **4**) com rendimentos de 15 e 84 %. Os cloretos de imidóila (**5** e **6**) foram obtidos pelo tratamento das aldoximas com ácido tricloroisocianúrico em diclorometano. Os heterociclos **7** e **8** foram sintetizados *in situ* pela inserção de eugenol ao meio reacional, os quais foram obtidos em rendimentos de 43 e 95 %, respectivamente. Todos os heterociclos foram

### Conclusões

Ainda que algumas etapas de reação tivessem seu rendimento influenciado pela natureza do substituinte, a metodologia mostra-se promissora em função do baixo custo do reagente empregado (ácido tricloro-isocianúrico), bem como pela simplicidade do procedimento adotado.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e CNPQ pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Bhosale, A.; Chavan, R.; Pawar, S. *J. Chem.*, **2012**, 9, 4, 1760-72

<sup>2</sup> Basappa, M., Sadashiva, M. P., Mantelingu K., Swamy S. N., Rangappa, K. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, 11, 4539-4544.

<sup>3</sup> Magalhães, D. V. Dissertação de pós-graduação em Ciências veterinárias. **2009**.

<sup>4</sup> Putarov, N. B. Dissertação de mestrado em Química do Instituto Militar de Engenharia, **2014**.