

## Síntese, Avaliação Antibacteriana e Antioxidante de Derivados Isoxazolínicos

Amanda R. R. Vicentino<sup>1</sup> (PG), Giseli Capaci Rodrigues<sup>1</sup> (PG), Alcino Palermo de Aguiar<sup>1</sup> (PQ)\*, Joaquim Fernando Mendes da Silva<sup>2</sup> (PQ).

<sup>1</sup>Instituto Militar de Engenharia – IME, Departamento de Engenharia Química (alcino@ime.eb.br).

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Departamento de Química Orgânica (joaquim@iq.ufrj.br).

Palavras Chave: isoxazolina, ciclo-adição, ácido tricloroisocianúrico

### Introdução

As isoxazolininas são anéis heterocíclicos que podem ser sintetizados através da reação de ciclo-adição 1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e sistemas insaturados (dipolarófilos)<sup>1,2</sup>. Um método usual e eficaz para a obtenção de óxidos de nitrila é a desidroalogenação oxidativa de aldoximas, a qual vem sendo investigada em nosso grupo com emprego de ácido tricloro-isocianúrico (ATCI) como agente oxidante<sup>2</sup>.

Derivados isoxazolínicos podem apresentar diferentes bioatividades, por exemplo, atividade antimicrobiana<sup>3</sup>. Esse trabalho tem como objetivo sintetizar e avaliar a atividade antibacteriana e antiradicalar de duas isoxazolininas, ressaltando que a última vem sendo pouco explorada com esse heterociclo.

### Resultados e Discussão

A preparação das isoxazolininas foi conduzida de acordo com a rota sintética apresentada na Figura 1. O benzaldeído foi utilizado como precursor do dipolo, sendo brometo de alila ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{Br}$ ) e 4-vinil-piridina (4-vinil-py) os respectivos dipolarófilos.

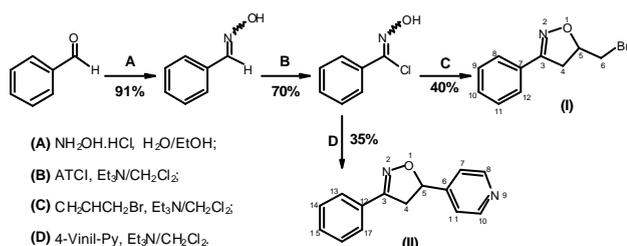


Figura 1. Rota sintética empregada

O aldeído foi convertido na aldoxima (etapa A), após 30 min de reação via radiação microondas, utilizando  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ . A aldoxima tratada com ATCI e  $\text{Et}_3\text{N}$  por 24h à 25°C, forneceu o cloreto de imidoila (etapa B). Ao brometo de alila foram adicionados  $\text{Et}_3\text{N}$  e o cloreto de imidoila em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A reação permaneceu em agitação por 15h à 25 °C (etapa C). A respectiva isoxazolinina foi isolada por cromatografia *flash* em coluna utilizando hexano e acetato de etila como eluentes (10:1). Ao final foi obtido um sólido amarelado (pf 60°C). De forma semelhante foi obtida a isoxazolinina derivada da 4-vinil-piridina (etapa D) como um sólido castanho (pf 85 °C).

30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

As isoxazolininas foram caracterizadas por CG/EM, RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ . As isoxazolininas (I) e (II) apresentaram íons moleculares com valor de m/z igual a 240 e 224, respectivamente. O anel heterocíclico em ambos os casos foi caracterizado pelo sinal próximo a  $\delta$  156,  $\delta$  40 e  $\delta$  80 atribuídos ao C3, C4 e C5 respectivamente. No RMN  $^1\text{H}$  foi observada uma multiplicidade de duplo-duplete para os hidrogênios H4a e H4b com  $\delta$  3,2 ( $^3J_{\text{H-H}} = 17,3\text{Hz}$  e  $^4J_{\text{H-H}} = 7,0\text{Hz}$ ) e 3,6 ( $^3J_{\text{H-H}} = 17,3\text{Hz}$  e  $^4J_{\text{H-H}} = 10,7\text{Hz}$ ) para a isoxazolinina (I) e  $\delta$  3,2 ( $^3J_{\text{H-H}} = 16,6\text{ Hz}$  e  $^4J_{\text{H-H}} = 7,4\text{Hz}$ ) e  $\delta$  3,8 ( $^3J_{\text{H-H}} = 16,6\text{Hz}$  e  $^4J_{\text{H-H}} = 11,2\text{Hz}$ ) para a isoxazolinina (II). O H5 na isoxazolinina (I) foi caracterizado como um multiplete em  $\delta$  5,0 e na isoxazolinina (II) um duplo-duplete em  $\delta$  5,7 ( $^3J_{\text{H-H}} = 11,2\text{ Hz}$  e  $^4J_{\text{H-H}} = 7,4\text{Hz}$ ).

Foi realizado um ensaio de bioatividade frente ao *S. aureus*, *S. mutans*, *E. faecalis*, *Serratia* sp., *E. coli*, onde não foi observada atividade para as concentrações de 2,0; 8,0 e 64,0  $\mu\text{g/mL}$ .

Um ensaio qualitativo e quantitativo da atividade antiradicalar (AAR) frente ao DPPH (2,2-difenil-1-picrilidazila)<sup>4</sup> para as isoxazolininas (I) e (II) foi conduzido. O descolorimento da isoxazolinina (I) foi observado em 24h, enquanto (II) apresentou um descolorimento imediato. A análise quantitativa demonstrou AAR apenas em concentrações (> 200  $\mu\text{g/mL}$ ).

### Conclusões

Embora a rota sintética não esteja otimizada tal metodologia mostrou-se promissora visto os resultados obtidos para as isoxazolininas - I (40%) e II (35%) - sendo a última um composto inédito. As isoxazolininas apresentaram resultados pouco expressivos frente aos testes realizados.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, a CAPES e a FAPERJ pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Shang, Y.; Jim, J. e Wang, Y. *Reactive & Functional Polymers* **2006**, *66*, 447.

<sup>2</sup> Rodrigues R. C., *Synthetic Communications*. **2001**, *31*, 3075.

<sup>3</sup> Andrés, J. I. e Alcázar, J. *Biorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 3679.

<sup>4</sup> Queiroz, M. P.; Ferreira, I. C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 1788.