

Utilização da piperina na síntese de novos derivados 1,3,4-oxadiazólicos com potencial atividade tripanocida

Luís Eduardo Gomes Dorneles (IC) & Marco Edilson Freire de Lima (PQ)*

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Exatas - Departamento de Química. Km 7 da BR 465, 23.890-000, Seropédica, RJ. Email: marco@ufrj.br

Palavras Chave: *Piper nigrum*, piperina, oxadiazol, *Trypanosoma cruzi*, bioisosterismo.

Introdução

A amida natural piperina (**1**, **Figura 1**), extraída de *Piper nigrum* em alto grau de pureza e elevados rendimentos (6-7%)¹ possui diversas atividades biológicas relevantes descritas na literatura, como exemplo destacamos sua atividade leishmanicida e antitumoral. Recentemente nosso grupo de pesquisas descreveu a atividade tóxica desta amida natural e de uma série de derivados sobre formas epimastigotas e amastigotas do *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. Os resultados obtidos demonstraram que alguns fatores estruturais são importantes para a atividade tóxica exibida, dentre os quais destacam-se a presença da função nitrogenada, além da cadeia lateral insaturada com cinco átomos de carbono.²

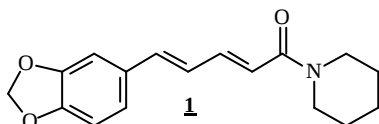
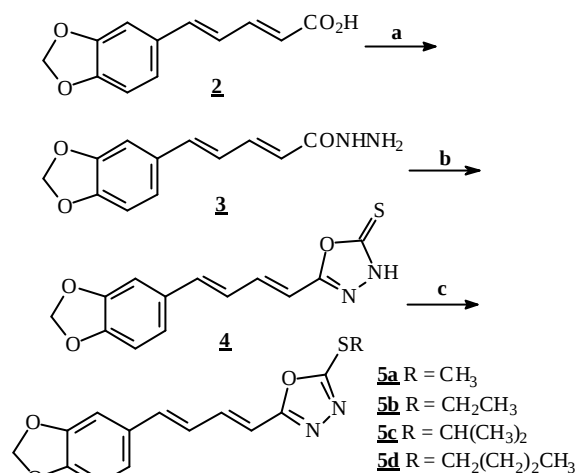


Figura 1. Estrutura da amida natural Piperina.

Resultados e Discussão

Baseados em trabalhos da literatura que evidenciam a relação bioisotérica entre o núcleo oxadiazol com amidas e ésteres,³ descrevemos recentemente a síntese de um novo derivado heterocíclico 1,3,4-oxadiazólico **4**,⁴ preparado a partir do ácido **2**, que é facilmente obtido através da hidrólise alcalina de **1**². O oxadiazol **4** apresentou atividade tóxica contra formas amastigotas do *T. cruzi*.⁴ Dando continuidade a esta linha de pesquisa, neste trabalho descrevemos a preparação de uma série homóloga de derivados S-alquilados, obtidos a partir do 1,3,4-oxadiazol 2(3H)-tione **3** (**Esquema 1**), com o objetivo de avaliarmos suas atividades tóxicas contra o *T. cruzi* e obtermos informações de SAR para esta família de compostos.

Os derivados **5a-d**, foram obtidos em bons rendimentos e devidamente caracterizados através dos métodos convencionais de análise (RMN ¹H e ¹³C, IV, EM).



Reagentes: a. SOCl₂; NH₂NH₂.H₂O (95%); b. CS₂, etanol, refluxo (75%); c. KOH, etanol, refluxo; RX (80-90%).

Esquema 1. Preparação dos derivados S-alquilados..

Conclusões

A metodologia sintética desenvolvida nos permitiu a preparação de uma série de novos compostos, estruturalmente relacionados à piperina, variando o eletrófilo utilizado na etapa de alquilação. Outra abordagem em andamento no laboratório envolve a reação de funcionalização do nitrogênio do anel heterocíclico, utilizando a reação de Manich.

A avaliação da atividade destes novos derivados contra formas epimastigotas de *T. cruzi* encontra-se em andamento.

Agradecimentos

CNPq, CAPES-PROCAD, FAPERJ, PIBIC/UFRRJ

¹ Ikan, R. In: Natural Products: A Laboratory Guide. Academic Press, 2nd Edition, pp. 233-238, 1991.

² Ribeiro, T.S.; Freire-de-Lima, L.; Previato, J.O.; Mendonça-Previato, L.; Heise, N.; Lima, M.E.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3555.

³ Olesen, P.H.; Tonder, J.E.; Hansen, J.B.; Holger, C.H.; Rimvall, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1443.

⁴ Soares, B.A.; Silva-de-Oliveira, V. H. ; Barreto-Junior, C. B.; Lima, M. E. F. In: 28^a RASBQ, **2006**, trabalho MD-052.