

## Síntese de Novos Derivados *N*-substituídos do Núcleo 1,3,4-Oxadiazol com Potencial Atividade Tóxica contra o *Trypanosoma cruzi*.

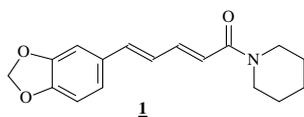
Luís Eduardo Gomes Dorneles (IC), Breno Almeida Soares (PG), Thiago Graça de Jesus (IC), Marco Aurélio Delfini de Oliveira (IC), Diego Pinheiro Dias (IC), Marco Edilson Freire de Lima\* (PQ). [marco@ufrj.br]

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – Dep. de Química. BR 465, km 07 – 23.890-000, Seropédica-RJ

Palavras Chave: piperina, *T. cruzi*, doença de Chagas, oxadiazol, bioisosterismo.

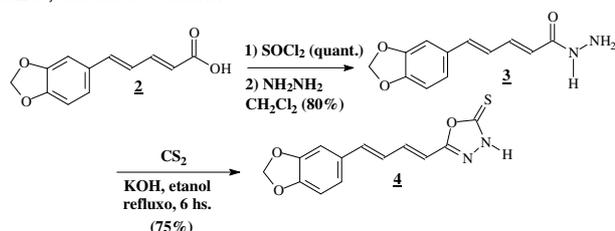
### Introdução

A amida natural piperina (**1**, Figura 1), componente majoritário das sementes de *Piper nigrum*, é extraída em alto grau de pureza e em elevados rendimentos (3-7%).<sup>1</sup> Esta amida possui uma variada gama de atividades farmacológicas, 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.<sup>2</sup>



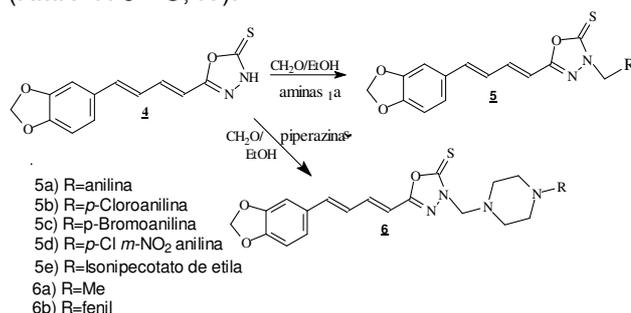
### Resultados e Discussão

Encontram-se na literatura dados sobre a relação bioisotérica entre o núcleo oxadiazol com amidas e ésteres. Baseados nestes trabalhos e tendo o bioisosterismo como estratégia de modificação estrutural, descrevemos recentemente a síntese de um novo derivado heterocíclico 1,3,4-oxadiazólico (**3**, Esquema 1), que apresentou atividade tóxica contra cepas amastigotas do *T. cruzi*.<sup>3</sup> Neste trabalho descrevemos a preparação de derivados *N*-substituídos, obtidos a partir do 1,3,4-oxadiazol 2(3H)-tione **3**. O ácido **2** pode ser preparado através de hidrólise alcalina de **1**, em bons rendimentos e elevado grau de pureza. A hidrazida **3** pode ser convenientemente preparada a partir da formação do respectivo cloreto de ácido, seguido de uma reação de  $SN_{AC}$  com hidrato de hidrazina. O oxadiazol **4** é obtido através do tratamento da hidrazida com dissulfeto de carbono em meio alcalino alcoólico, sob refluxo (Esquema 1).



Esquema 1. Preparação do intermediário 1,3,4-oxadiazol.

Os derivados *N*-substituídos foram preparados utilizando-se a reação de *Mannich*, tratando **4** com formaldeído e aminas nucleofílicas (Esquema 2). Os intermediários e produtos finais, obtidos em bons rendimentos, foram devidamente caracterizados através dos métodos convencionais de análise (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, IV).



Esquema 2. Preparação dos derivados *N*-substituídos.

### Conclusões

A metodologia sintética desenvolvida se mostrou bastante satisfatória, permitindo a preparação de uma família de novos compostos que serão avaliados frente ao *T. cruzi*. As informações obtidas neste estudo nos permitirá traçar um perfil de SAR para estes novos derivados.

### Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES

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

<sup>2</sup> Ribeiro, T.S.; Freire-de-Lima, L.; Previato, J.O.; Mendonça-Previato, L.; Heise, N.; Lima, M.E.F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 3555-3558, 2004.<sup>3</sup> Soares, B.A.; Silva-de-Oliveira, V. H. ; Barreto-Júnior, C. B.; Lima, M. E. F. 28<sup>th</sup>- Reunião Anual da SBQ, Poços de Caldas, MG, 2006, MD-052.