

Síntese de novas Δ^2 -1,2,4-oxadiazolinas bicíclicas com potenciais atividades anti-inflamatória e antinociceptiva

Ronmilson Alves Marques¹ (PG), Juliana Cordeiro Silva¹ (PG), Charles Christophe Du Barriere Mendes¹ (PG), Natanael da Silva Bezerra Junior (IC), Antônio Rodolfo de Faria^{*1} (PQ).
rodolfo@ufpe.br

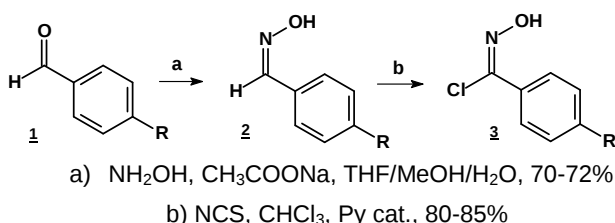
¹Departamento de Ciências Farmacêuticas – LASOF, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, CEP 50470-521, Cid. Universitária, Recife-PE.

Palavras Chave: 1,2,4-Oxadiazolinas, cicloadição 1,3-dipolar, oxima.

Introdução

A busca por novas drogas com atividade antiinflamatória nos tem levado ao desenvolvimento e síntese de novos heterociclos, entre eles novos derivados oxadiazolínicos. Apesar de pouco relato na literatura da obtenção de 1,2,4-oxadiazolinas, substâncias que contêm este heterociclo e análogos, segundo a literatura, apresentam interessantes atividades biológicas, incluindo antiinflamatória¹. Pretendeu-se obter novas 1,2,4-oxadiazolinas bicíclicas, derivadas de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre a imina Δ^2 -pirrolina e óxidos de nitrila derivados dos aldeídos benzóicos para substituídos e do furfuraldeído. Testes de atividades antiinflamatória e antinociceptiva serão realizados, visando a exploração biológica dessas novas substâncias.

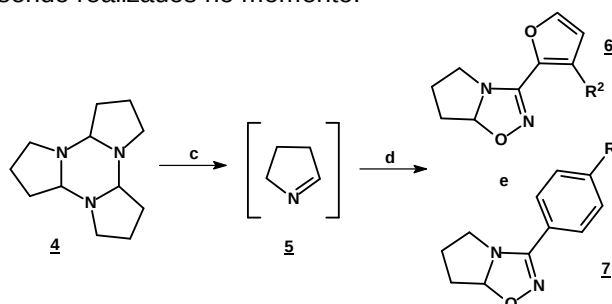
Resultados e Discussão



Esquema 1: Síntese dos cloretos de hidroxiiminoíla

As aril-oximas **2** foram obtidas pela condensação de hidroxilamina com aldeídos aromáticos (benzóico para substituídos **1** e furfuraldeído). Utilizou-se acetato de sódio anidro como base, em meio tetrahydrofurano/metanol/água, para que houvesse a solubilização de todos os reagentes. De posse das oximas, realizou-se uma reação de cloração, catalizada por piridina, utilizando-se *N*-clorosuccinimida.² Desta forma obteve-se os cloretos de hidroxiiminoílas **3** e análogos do furfuraldeído (esquema 1). De posse dos cloretos de hidroxiiminoílas, realizaram-se sequencialmente as reações de cicloadição 1,3-dipolar. O dipolarófilo utilizado foi a Δ^2 -pirrolina, que foi obtida pela destrimerização de seu respectivo trímero. A reação de cicloadição ocorre após a destrimerização do

trímero, sob refluxo em THF, por 30 min, onde posteriormente o precursor dos respectivos *N*-óxidos de nitrila, os cloretos de hidroxiiminoílas **3**, são adicionados ao meio reacional, convertendo-se, *in situ*, nos *N*-óxidos de nitrila, na presença de trietilamina (esquema 2). A reação permanece sob refluxo por 1 hora e à temperatura ambiente *over night*. As novas 1,2,4-oxadiazolinas bicíclicas foram obtidas com um rendimento de 80-87 %. Testes de atividades antinociceptiva e antiinflamatória estão sendo realizados no momento.



c) THF, refluxo; d) Cloretos de hidroxiiminoílas, Et_3N refluxo

Esquema 2: Síntese das novas Δ^2 -1,2,4-oxadiazolinas ($\text{R} = \text{Cl}$, OMe , F , CH_3)

Conclusões

As novas Δ^2 -1,2,4-oxadiazolinas bicíclicas ariladas foram obtidas com rendimentos consideráveis. Essa nova série de 1,2,4-oxadiazolinas nos permite planejar posteriormente várias outras modalidades de síntese, possibilitando a obtenção de outras moléculas com potencial biológico. As novas moléculas da série foram confirmadas por análise de RMN ^1H e ^{13}C , LC/MS-IT-TOF e IV.

Agradecimentos

CNPq e Central Analítica DQF-UFPE.

¹ Rajak, H.; Kharya, M. D.; Mishra, P., *The Pharm. Soc. of Japan*, **2007**, 10, 1757.

² De Almeida, V.M.; Dos Santos, R. J.; Da Silva Góes, A. J.; De Lima, J. G.; Correia, C. R. D.; De Faria, A. R., *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 684.