

Irradiação de microondas na síntese de novos 1,3,4-triazóis, derivados da amida natural piperina, com potencial atividade antiparasitária.

Tatiany Nunes Franklim¹ (PG)*, Marco Edilson Freire de Lima¹ (PQ). *tnfranklim@gmail.com

¹Departamento de Química - ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. BR-465, km-7 Seropédica – Rio de Janeiro.

Palavras Chave: Microondas, piperina, *Trypanosoma cruzi*.

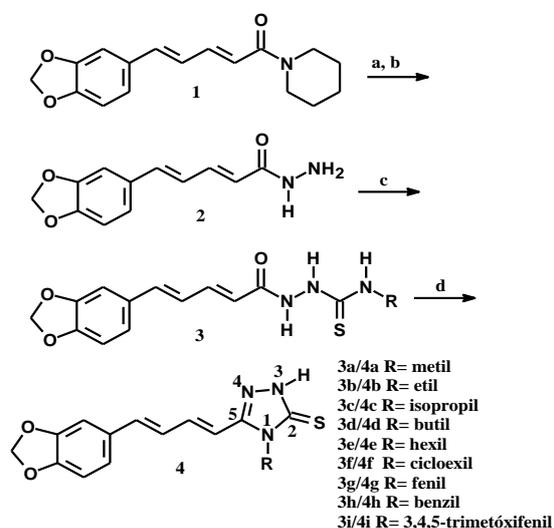
Introdução

A piperina é o principal constituinte químico de *Piper nigrum*, ocorrendo em maior proporção nos frutos. Encontram-se descritos diferentes atividades biológicas para esta amida natural, que vão desde sua atividade inseticida, antitumoral, antiinflamatória, entre outras¹. Além disso, a atividade da piperina e de seus derivados já foram comprovadas frente às formas epimastigota e amastigota do *Trypanosoma cruzi*, evidenciando-a como um modelo adequado para o desenvolvimento de novos fármacos antiparasitários². Neste trabalho foi preparada uma nova série de derivados triazólicos, fazendo uso de metodologias sintéticas clássicas e técnicas alternativas, como a irradiação de microondas (MW). Na síntese orgânica, a realização de reações sob irradiação de microondas tem se mostrado extremamente útil por fornecer os produtos desejados com rendimentos satisfatórios, em tempos reacionais menores e com economia de energia³.

Resultados e Discussão

A rota sintética para a obtenção dos derivados piperínicos contendo núcleo triazólico está ilustrada no **Esquema 1**. A parte inicial deste trabalho consistiu no isolamento do produto natural, tendo em vista o alcance de quantidades adequadas de piperina para a síntese de seus derivados. A metodologia proposta consiste inicialmente na hidrólise básica da função amida da piperina **1**. Nesta etapa foi utilizada a irradiação de microondas (MW), levando à redução do tempo de reação de 12 para 1h. A hidrazida **2** pode ser preparada a partir da formação do respectivo cloreto de ácido, seguida de uma reação com hidrato de hidrazina. Logo em seguida, a hidrazida **2** foi reagida com isotiocianatos adequados. Após o isolamento dos intermediários **3a-i**, estes foram reagidos com NaOH 10% em solução aquosa, sob refluxo. Tanto na etapa de obtenção dos intermediários **3a-i**, quanto para os triazóis **4a-i**, foi utilizada a irradiação de microondas, reduzindo o tempo de reação de 3h e de 5-12h, respectivamente, para 0,5h. Todos os compostos obtidos foram caracterizados pelos métodos convencionais de análises (RMN de ¹H e ¹³C, IV e EM). Como características principais, observadas na caracterização de todos os

derivados triazólicos, podemos citar o simpleto em torno de δ 14 ppm, no espectro de RMN ¹H, atribuído ao hidrogênio do anel heterocíclico (N-H). Já no espectro de RMN ¹³C, observa-se um sinal em torno de δ 166 ppm, característico do carbono 2, ligado ao átomo de enxofre e outro em torno de δ 149 ppm, referente ao carbono 5, do anel heterocíclico.



Esquema 1. Reagentes e condições: a) KOH, EtOH, refluxo, MW, 1h; HCl 10%, (pH~3), (92%); b) (COCl)₂, t.a., 30 min.; NHNH₂.H₂O, t.a., 30 min. (71%); c) Isotiocianato adequado, EtOH, refluxo, MW, 0,5h (60-90%) d) 10% NaOH, H₂O, refluxo, MW, 0,5h, (60-85%).

Conclusões

A rota sintética desenvolvida permitiu a obtenção de nove novos triazóis, diferentemente substituídos, em rendimentos adequados. Com a irradiação de microondas tivemos uma redução importante dos tempos de reação. Os derivados obtidos encontram-se em fase de avaliação de suas atividades tóxicas contra as formas evolutivas do *T. cruzi*.

Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, CNPq

¹Semler, U. e Gross, G. G. *Phytochemistry* **1988**, 27 (5): 1566-1567.

²Ribeiro, T. S.; Lima, L. F.; Previato, J. O.; Previato, L. M.; Heise, N. e Lima, M. E. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14: 3555-3558.

³Kappe, C. O. e Dallinger, D. *Molecular Diversity*, **2009**, 13(2): 71-193.