

Síntese sob irradiação de microondas de novos 1,2,4-oxadiazóis cinâmicos com potencial atividade tripanocida.

Paulo Pitasse Santos (IC), e Marco Edilson Freire de Lima (PQ).

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Instituto de Ciências Exatas - Departamento de Química; Email: paulopitasse@hotmail.com; marco@ufrj.br

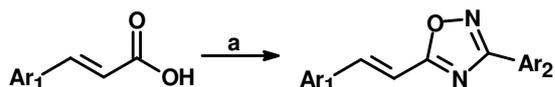
Palavras Chave: 1,2,4-oxadiazóis, irradiação de microondas, síntese em fase sólida.

Introdução

Em sua grande maioria, os fármacos usados no tratamento de pacientes portadores de infecções parasitárias provocam efeitos colaterais devido à sua toxicidez.¹ A amida piperina, isolada dos frutos de *Piper nigrum* (pimenta do reino), que possui diversas atividades biológicas descritas, vem sendo utilizada por nosso grupo como precursora, ou fonte de inspiração, na síntese de uma série de derivados e análogos sintéticos e semi-sintéticos para avaliação de suas atividades tóxicas contra o *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas.^{2,3} Encontramos na literatura vários exemplos da utilização do núcleo oxadiazólico como equivalente bioisostérico de amidas e ésteres,⁴ o que nos levou a propor a síntese de novos derivados da classe dos 1,2,4-oxadiazóis. Os resultados obtidos para o derivado cinâmico **1** (Cl_{50} = 9,07 μ M, contra epimastigotas de *T. cruzi* - cepa DW28),³ nos estimulou a preparar uma nova série de derivados cinâmicos, visando a potencialização do efeito tripanocida observado. Neste trabalho descrevemos a otimização da preparação dos derivados oxadiazólicos, através da utilização da irradiação de microondas em fase sólida (MW).

Resultados e Discussão

Os heterociclos foram obtidos a partir dos ácidos cinâmicos correspondentes, através de uma reação de ciclização em fase sólida (sílica gel), assistida por MW (Reator *Discovery-CEM Corp.*), de um intermediário que vem da reação dos respectivos cloretos de acila com uma benzamidoxima. Esta sequência de 3 reações foi realizada *one-pot*, gerando os produtos desejados em tempos e rendimentos satisfatórios. (Esquema 1).



Reagentes: (a) $(COCl)_2$, 30 min.; benzamidoxima adequada, CH_2Cl_2 , 30 min. remoção de voláteis; sílica gel (70-230 Mesh), MW, 10 min. (50-60%).

Esquema 1. Metodologia *one-pot* para a síntese dos oxadiazóis cinâmicos.

Na **Figura 1** vemos as estruturas dos 1,2,4-oxadiazóis cinâmicos, preparados através da abordagem desenvolvida. Os produtos obtidos foram caracterizados através da análise de seus espectros de RMN 1H e ^{13}C . Os espectros de massas apresentaram padrões de fragmentação característicos para a série.

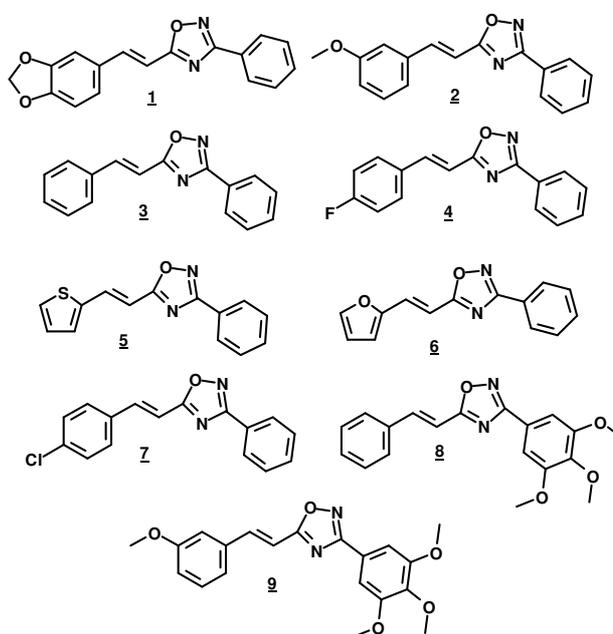


Figura 1. Oxadiazóis cinâmicos preparados.

Conclusões

A otimização da etapa de ciclização com a utilização do reator de microondas forneceu os nove oxadiazóis pretendidos em menor tempo e sem a utilização de solventes tóxicos. As moléculas obtidas foram enviadas para avaliação de suas atividades contra *T. cruzi* e frente a células de mamíferos. Novos derivados serão preparados através da mesma metodologia.

Agradecimentos

CNPq-PIBIC (UFRRJ), CAPES, FAPERJ

¹ Urbina, J. *Acta Tropica* **2010**, *115*, 55.

² Freire-de-Lima, L. *et al. Parasitol. Res.* **2008**, *102*, 1059.

³ Soares, B.A. **2009**, Dissertação (Mestrado em Química-Química Orgânica) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

⁴ Olesen, P.H., *et al. Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 1443.