

## Síntese e avaliação da atividade tripanocida de novos heterocíclicos 1,3,4-oxadiazol-5-tióis, análogos da piperina

Welisson S. Ferreira<sup>1,2</sup> (PG)\*, Leonardo Freire de Lima<sup>3</sup> (PQ), Julliana de Nazareth Sá Diniz<sup>3</sup> (IC), Lucia Mendonça-Previato<sup>3</sup> (PQ), José Osvaldo Previanto<sup>3</sup> (PQ), Marco E. Freire de Lima<sup>1</sup> (PQ) \*.

<sup>1</sup>UFRRJ-Dep. de Química –ICE–Rod. BR 465, Km 7 Seropédica; <sup>2</sup>CEFET/RJ – UnED Nova Iguaçu – Est. Adrianópolis 1.317, Santa Rita, Nova Iguaçu. <sup>3</sup>UFRJ-IBCCF–Lab. de Glicobiologia [wesife@bol.com.br](mailto:wesife@bol.com.br), [marco@ufrj.br](mailto:marco@ufrj.br)

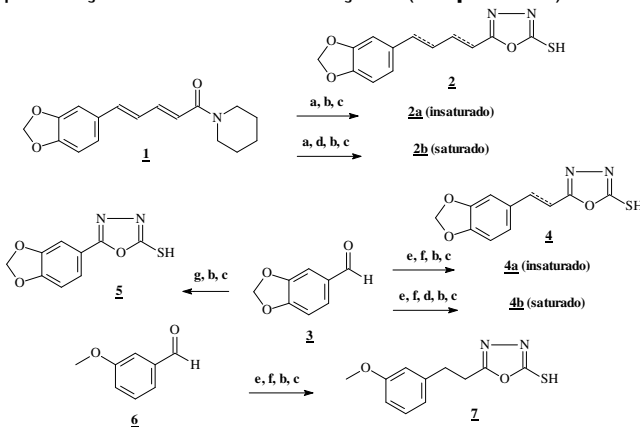
Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, bioisosterismo, antiparasitários.

### Introdução

A piperina **1** (**Esquema 1**) é um produto natural extraído dos frutos secos de *Piper nigrum*<sup>1</sup> popularmente conhecida como pimenta do reino. Inúmeras são suas atividades descritas na literatura, entre estas podemos destacar a tripanocida<sup>2</sup>. A Doença de Chagas é uma parasitose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Segundo dados da OMS entre 8-11 milhões de pessoas no mundo encontram-se infectadas pelo *T. cruzi*, e destas, aproximadamente 50 mil morrem anualmente<sup>3</sup>.

### Resultados e Discussão

Para preparação dos derivados foram utilizadas duas estratégias: a incorporação do heterociclo 1,3,4-oxadiazol-5-tiol, que é bioisótero de amidas e ésteres, sendo mais resistentes a hidrólise; além da variação do tamanho da cadeia interna, e da presença ou não de insaturações (**Esquema 1**).

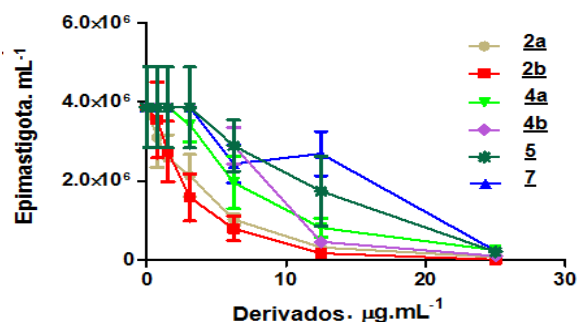


**Reagentes:** (a) Etanol/KOH, 20%, refluxo 1h (MW, 92°C, 50W), HCl, 90%; (b) (COCl)<sub>2</sub>, t. a., NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 80%; (c) CS<sub>2</sub>, KOH, 60-80%; (d) H<sub>2</sub>(g), Pd/C, acetato de etila, t.a., 3h, 80%; (e) ác. malônico, piridina, piperidina, 80%; (f) HCl 10%, 75%; (g) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acetona, 0°C, 78%.

**Esquema 1:** Síntese dos heterocíclicos 1,3,4-oxadiazol-5-tióis, derivados e análogos da piperina.

O núcleo 1,3,4-oxadiazol-5-tiol, presente em **2a**, **2b**, **4a**, **4b**, **5** e **7** foi preparado pela reação das respectivas hidrazidas com CS<sub>2</sub>, em meio alcalino alcoólico<sup>4</sup>. A hidrazida foi obtida a partir do cloreto dos ácidos carboxílicos adequados (**Esquema 1**).

Os produtos obtidos foram avaliados frente a epimastigotas de *T. cruzi* (cepa Y). Os resultados de inibição do crescimento dos parasitas (**Figura 1**) mostraram que os derivados **2a** e **2b**, semelhantes estruturalmente à piperina, foram os mais ativos, apresentando valores de CI<sub>50</sub>= 11,84 μM e 10,02 μM, respectivamente. Estes resultados demonstram a importância do tamanho da cadeia espaçadora de quatro carbonos para a atividade tripanocida. Observamos ainda que o aumento da flexibilidade molecular, presente no derivado saturado **2b**, levou a um discreto incremento na atividade tripanocida.



**Figura 1:** Resultados da inibição do crescimento de epimastigotas de *T. cruzi*.

### Conclusões

Os seis derivados foram obtidos com rendimentos globais na faixa de 60%. Os resultados de inibição de epimastigotas mostraram que os heterocíclicos obtidos diretamente da piperina (**2a** e **2b**) foram os mais ativos, confirmando o potencial do produto natural como precursor na síntese de moléculas com atividade antiparasitária. Encontra-se em andamento a avaliação da citotoxicidade frente a células do hospedeiro, bem como testes de inibição frente às demais formas evolutivas do parasito.

### Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES-PROCAD

<sup>1</sup> Semler, U.; Gross, G. G. *Phytochemistry* **1998**, 27 (5): 1566-1567.

<sup>2</sup> Ferreira, W. S., Franklim, T. N., Lopoés, N. D., Freire-de-Lima, M. E. *Rev. Virt. Quím.* **2012**, 4 (3), 208-224.

<sup>3</sup> WHO-World Health Organization. Chagas disease: control and elimination. *Tech. Rep. Ser.* **2009**, A62/17.

<sup>4</sup> El-Emam, A., Al-Deeb, O. A., Al-Omar, M., Lehman, J. *Bioorg. Med Chem.* **2004**, 12, 5107-5113.