

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

Welisson S. Ferreira^{1,2} (PG)*, Leonardo Freire de Lima³ (PQ), Julliana de Nazareth Sá Diniz³ (IC), Lucia Mendonça-Previato³ (PQ), José Osvaldo Previato³ (PQ), Marco E. Freire de Lima¹ (PQ) *.

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

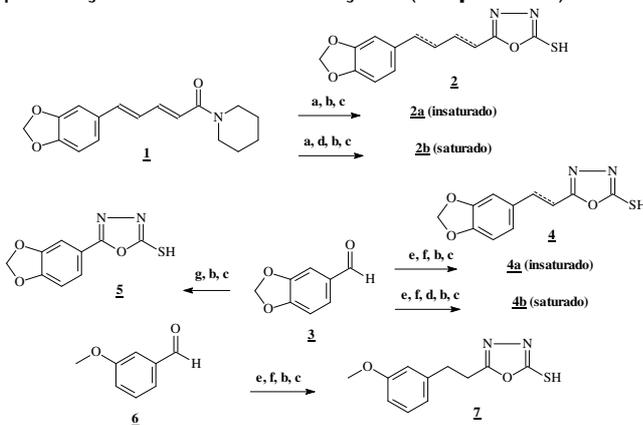
Palavras Chave: *Trypanosoma cruzi*, bioisosterismo, antiparasitários.

Introdução

A piperina **1** (**Esquema 1**) é um produto natural extraído dos frutos secos de *Piper nigrum*¹ popularmente conhecida como pimenta do reino. Inúmeras são suas atividades descritas na literatura, entre estas podemos destacar a tripanocida². 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 anualmente³.

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)₂, t. a., NH₂NH₂.H₂O em CH₂Cl₂, 0°C, 80%; (c) CS₂, KOH, 60-80%; (d) H₂(g), Pd/C, acetato de etila, t.a., 3h, 80%; (e) ác. malônico, piridina, piperidina, 80%; (f) HCl 10%, 75%; (g) CrO₃/H₂SO₄, 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 CS₂, em meio alcalino alcoólico⁴. 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 CI₅₀= 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.

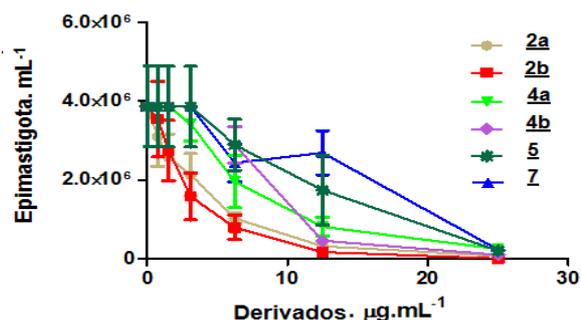


Figura 1: Resultados da inibição do crescimento de epimastigotas de *T. cruzi*.

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

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

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

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

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