

Síntese de 1,2,4-oxadiazóis derivados dos Ácidos Mirístico e esteárico

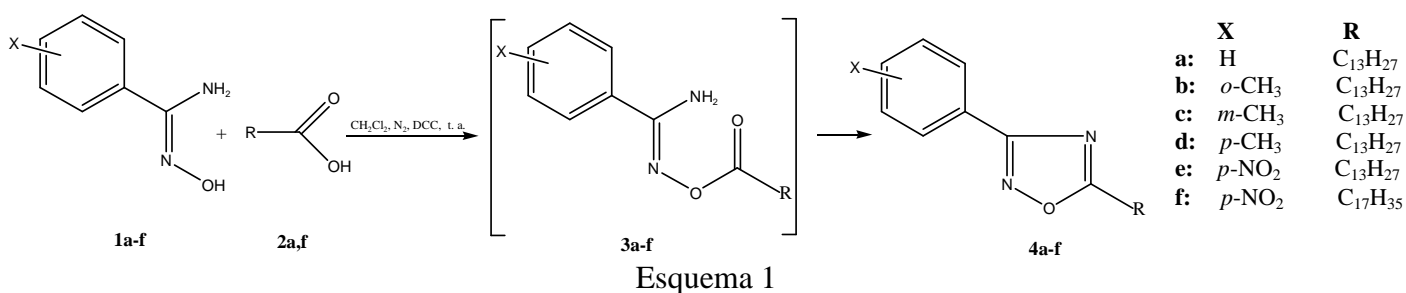
José Mário Guedes (IC), Natércia M^a M. Bezerra(PG), Rajendra Mohan Srivastava(PQ)*

Universidade Federal de Pernambuco, Dept^o de Química Fundamental, Recife, PE.

Introdução

Os 1,2,4-oxadiazóis-3,5-dissubstituídos são uma classe de compostos heterocíclicos importantes por apresentarem diversas atividades biológicas, tais como: analgésica e antiinflamatória¹, antibacteriana², entre outras. Dentre os 1,2,4-oxadiazóis conhecidos pelo menos três oxadiazóis, isto é, oxolamina^{3,4} e libexin^{5,6} (antitussivas) e irrigor⁷ (vasodilatador das artérias coronárias e também anestésico local) são utilizados como fármacos. Em 1998, Antunes e colaboradores⁸, relataram a síntese de sete derivados de 1,2,4-oxadiazóis ligados a ftalimida por uma função alquila, os quais apresentaram atividade analgésica muito superior a da aspirina. No nosso laboratório, relatamos à síntese e atividade antiinflamatória de vários 3-aryl-5-isopropil-1,2,4-oxadiazóis⁹ e 3-aryl-5-propil-1,2,4-oxadiazóis¹⁰. Dando continuidade a síntese e a avaliação farmacológica dos 1,2,4-oxadiazóis, sintetizamos seis novos 3-aryl-5-decapentil-1,2,4-oxadiazóis **4a-f**, a partir de arilamidoximas e o ácido palmítico com excelente atividade antiinflamatória¹¹. Dentre os resultados obtidos, os 3-*m*-toluil-5-decapentil-1,2,4-oxadiazol e 3-*p*-toluil-5-decapentil-1,2,4-oxadiazol apresentaram atividades antiinflamatórias superior a aspirina e similar ao ibuprofeno.

Baseado nos excelentes resultados farmacológicos obtidos anteriormente em nosso laboratório, sintetizamos cinco novos 3-aryl-5-decapropil-1,2,4-oxadiazóis e um 3-*p*-toluil-5-decaheptil-1,2,4-oxadiazóis (Esquema 1). Este trabalho teve como objetivo a síntese de seis compostos inéditos contendo uma cadeia longa de treze e dezessete carbonos na posição C-5 do anel oxadiazol, para posteriormente testarmos suas atividades biológicas.



Resultados e Discussão

Para obtermos os 1,2,4-oxadiazóis adicionou-se ao ácido graxo apropriado (1 mmol) o dicitlohexilcarboiimida [DCC] (1,25 mmol) em diclorometano seco (5 mL), após 5 minutos em agitação magnética, adicionamos à amidoxima apropriada (1,0 mmol). Deixando-se em agitação magnética até o término da reação, sob atmosfera inerte. O término da reação foi verificada através da cromatografia de camada fina (solvente: 9:1 cicloexano/acetato de etila). Em seguida foi feita uma filtração a vácuo do conteúdo da reação a fim de obter-se a solução sobrenadante, o sólido dicitloexiluréia [DCU] foi lavado com diclorometano (seco) e a fase líquida foi rotoevaporada e os compostos intermediários assim foram obtidos. Estes intermediários foram aquecidos individualmente a 110°C por aproximadamente 3 horas a fim de se efetuar a ciclização. A purificação foi feita através da cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como sistema de eluição 99:1 cicloexano/acetato de etila, obtendo-se assim os produtos desejados puros: os 1,2,4-oxadiazol (ver esquema 1).

Os compostos obtidos nesta série foram baseados no procedimento descrito por nós¹¹. Neste método, o ácido graxos adequados reage com a amidoxima apropriada na presença de DCC

produzindo *O*-acil-amidoxima (intermediário) a conseqüente ciclodesidratação forma os 3-aryl-5-decapropil-1,2,4-oxadiazóis e o 3-*p*-toluil-5-decaheptil-1,2,4-oxadiazol desejados. Desta forma, seis novos compostos foram sintetizados com bons rendimentos (Ver Tabela 1).

Tabela 1: Propriedades Físicas dos 1,2,4-OXADIAZÓIS

COMPOSTO	PF (°C)	RENDIMENTO (%)
4 a	Óleo	75%
4b	Óleo	70%
4c	Óleo	71%
4d	46-47	78%
4e	63-64	69%
4f	65-67	68%

As estruturas desses novos compostos foram verificadas através dos espectros de infravermelho e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹³C e ¹H. Nós escolhemos o composto **4d** para detalhar os dados espectrais:

4d: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃); δ 0.87 (3H, t, CH₃) 1.25-1.41 (20H, m, H-6, H-6' até H-17, H-17'); 1.85 (2H, q, H-7, H-7'); 2.40 (3H, s, CH₃-Ar); 2,92 (2H, t, H-6 e H-6'); 7.25-7.29 (2H, d, j=8,7Hz, Ar-H); 7.94-7.96 (2H, d, j= 8,4Hz, Ar-H). RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 14.12 (C-18); 21,55 (CH₃-Ar); 22.68, 26.67, 29.03, 29,34, 29.54, 29.62 (C-8, até C-17); 31.89 (C-6); 124.06 (C-1); 127,27 (C-3 e C-5); 128.50 (C-3' e C-5'); 141,34 (C-4'); 168,01 (C-3); 179,90 (C-5); INFRAVERMELHO (KBr): 3049 (ν C—H, aromático), 2922 (ν_{as} CH₂), 2926 (ν_s CH₂), 2846 (ν_sCH₂), 1576 (ν C=N) cm⁻¹.

Agradecimentos

Ao CNPq

Conclusões

As estruturas desses novos compostos foram verificadas através dos espectros de infravermelho e de RMN de ¹³C e ¹H.

Bibliografia

1. E. J. Barreiro, M. Fraga, A. L. P. Miranda, C. R. Rodrigues, *Quim. Nova*, **2002**, 25,129;
2. M. H Gezgince, A. R. Martin, S. G. Franzblau *J.med. Chem.*, **2001**,44, 1560;
3. M. De Gregório, *Panminerva Med.*, **1962**, 4, 90.
4. F. Eloy e R. Lenears, *Bull. Chim. Ther.*, **1966**, 347.
5. J. Sterne e C. Hirsch, *Therapie*, **1965**, 20, 89.
6. K. Harsanyi, P. Kiss, D. Korbonits e I. R. Malyata, *Arzneim.-Forsch.*, **1966**, 16,615; *Chem. Abstr.*, **1969**, 70, 37724.
7. R. M. Srivastava, M. B. Assunção, B. Viana e L. Bieber, *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, 21, 1193.
8. R. Antunes, H. Batista, R. M. Srivastava, G. Thomas, C. C. Araújo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3071.
9. R. M. Srivastava, L. P. F. de Moraes, M. T. J. A. Catanho, G. M. L. de Souza, G. M. Seabra, A. M. Simas e M. A. L. Rodrigues. *Heterocycl. Commun.* **2000**, 6, 41. E referências citadas nele;
10. R. M. Srivastava, A. de Almeida Lima, O. S. Viana, M. J. da Costa Silva, M. T. J. A. Catanho e J. O. F. de Moraes. *Bioorg. & Med. Chem.* **2003**,11,1821;
11. N. M. M. Bezerra, R. M. Srivastava, S. P. de Oliveira e J. R. da Silva, *Il Farmaco*, 60 , 11-12 , 955-960, **2005**.