

OTIMIZAÇÃO ESTRUTURAL E SÍNTESE DE SÉRIES 1,2,4- OXADIAZOL-*N*-ACIL-HIDRAZONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Marcos Venicius Batista de Souza Castro¹; José Maurício dos Santos Filho²

¹Estudante do Curso de Química Industrial - CTG – UFPE; E-mail: mvbscastro@hotmail.com,

²Docente/pesquisador do Depto de Engenharia Química – CTG– UFPE. E-mail:
mauricio_santosfilho@yahoo.com.br.

Sumário: O planejamento, a síntese e a avaliação das propriedades antiparasitárias de séries 1,2,4-oxadiazol-*N*-acil-hidrazona têm sido o foco principal de pesquisa desenvolvida em nosso grupo. Como resultado, novos compostos com atividade tripanocida foram identificados, suscitando estudos para sua otimização estrutural e a compreensão de seu mecanismo de ação. Explorando a associação entre o heterociclo 1,2,4-oxadiazol e o grupo *N*-acil-hidrazona, uma ampla biblioteca de substâncias foi obtida e sua ação frente ao *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) foi investigada. Derivados 3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il-*N*-acilaril-hidrazona exibiram os melhores resultados na inibição do parasita e, conseqüentemente, passaram a ocupar papel central nos estudos de otimização molecular dessa classe de compostos.

Palavras-chave: *N*-acil-hidrazonas; modificação estrutural; 1,2,4-oxadiazóis

INTRODUÇÃO

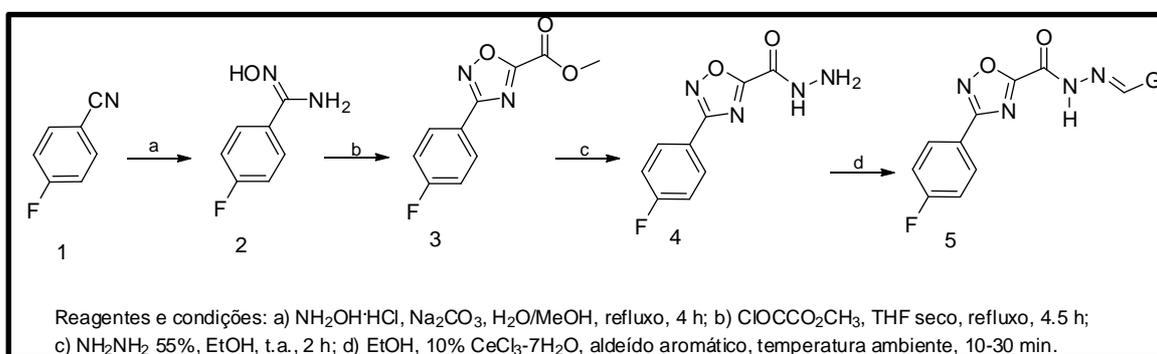
N-acil-hidrazonas (NAH) constituem uma classe de compostos intensamente estudada, sobretudo em Química Medicinal, uma vez que o esqueleto NAH é reconhecido como uma estrutura privilegiada, associada à resposta biológica dos compostos que o incorporam (DUARTE et al., 2007). Um dos resultados mais expressivos foi obtido em nosso grupo, ao se identificarem derivados 1,2,4-oxadiazol-*N*-acil-hidrazônicos com excelente atividade tripanocida em concentrações não-citotóxicas (DOS SANTOS FILHO et al., 2009). Com base nesses estudos, compostos análogos foram planejados, sintetizados e testados como potenciais agentes anti-*T. cruzi*, levando à otimização de uma nova série ativa *in vivo* nos estágios avançados do ciclo de vida do parasita (DOS SANTOS FILHO et al., 2012). Constatou-se que derivados 3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il-*N*-acilaril-hidrazona apresentam os melhores resultados anti-*T. cruzi*, colocando o padrão estrutural dessas moléculas em evidência. A fim de avaliar a relação estrutura-atividade (SAR) de compostos análogos frente à atividade antiparasitária, modificações moleculares na porção *N*-acilaril-hidrazonas foram propostas, a fim de se introduzir novos parâmetros de avaliação. Neste trabalho, os resultados obtidos na síntese de uma nova série de compostos contendo o anel 1,2,4-oxadiazol e a porção *N*-acil-hidrazona são descritos, enfatizando a variedade de modificações estruturais realizadas, possibilitando avaliar o papel de grupos aril substituídos em diferentes posições, grupos heterocíclicos e grupos não-aromáticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os produtos foram caracterizados por infravermelho (IV) em aparelho Bruker Tensor27. Os pontos de fusão foram determinados em fusiômetro digital Gehaka, sendo a faixa de variação de ± 2 °C. A 3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il-hidrazida **4**, intermediário-chave na síntese dos compostos planejados, foi obtida em 4 etapas de síntese, de acordo com a metodologia previamente descrita (DOS SANTOS FILHO et al.,

2009). Conforme descrito no Esquema 1, o substrato de partida é a 4- fluorobenzonitrila **1**, convertida à arilamidoxima **2** correspondente por reação com cloridrato de hidroxilamina sob refluxo. A 4-fluorobenzamidoxima **2** sofre reação de heterocicloação ao ser refluxada com cloreto de metiloxalila em THF seco, dando éster metílico 1,2,4-oxadiazólico **3**. Esse produto é facilmente isolado por recristalização. Em seguida, o éster é convertido á 3-(4-fluorofenil)-1,2,4- oxadiazol-5-il-hidrazida **4** por reação com hidrato de hidrazina em etanol a 0 °C. A reação de **4** com os aldeídos adequados em presença de um catalisador especialmente desenvolvido em nosso grupo de pesquisa (DOS SANTOS FILHO, 2014) leva aos produtos planejados **5** em condições brandas. Todos os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e pela determinação de suas propriedades físicas.

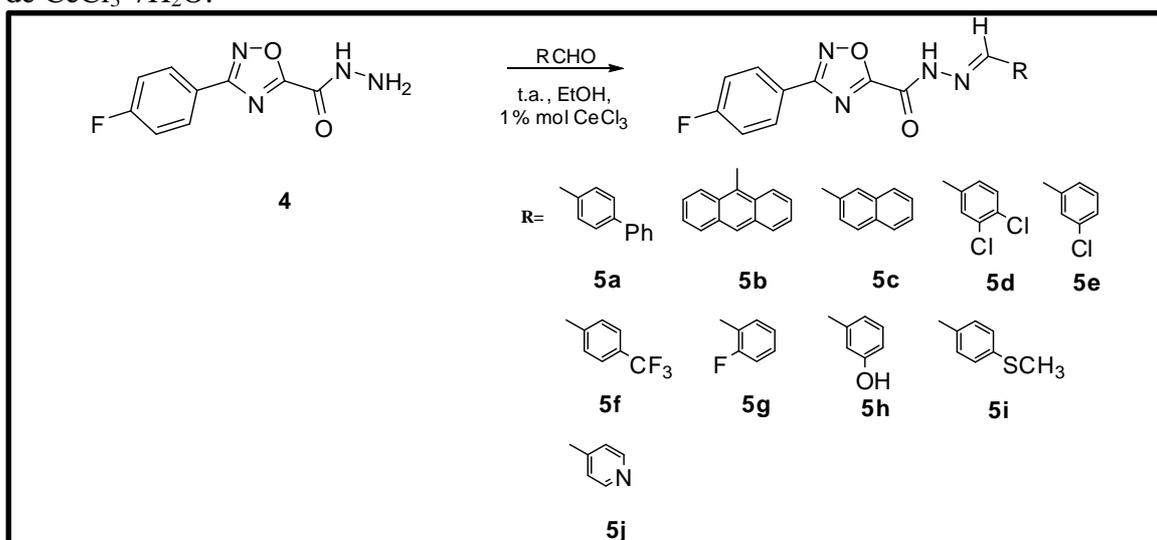
Esquema 1. Rota sintética para a obtenção de derivados 4-fluorofenil-1,2,4-oxadiazol-*N*-acil-hidrazona **5**.



RESULTADOS

Os derivados 3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il-*N*-acil-hidrazona **5a-j** foram obtidos conforme descrito no Esquema 2.

Esquema 2. Síntese de 1,2,4-oxadiazol-*N*-acil-hidrazonas **5a-j** via catálise estereoseletiva de $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$.



A reação de 4-fluorofenil-1,2,4-oxadiazol-hidrazida **4** com aldeídos em presença de $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, catalisador especialmente desenvolvido em nosso grupo de pesquisa (DOS

SANTOS FILHO, 2014), levou aos produtos planejados em condições brandas, exclusivamente na configuração *E*, com rendimentos de 88 a 96% após isolamento. Todos os compostos foram caracterizados por determinação do seu ponto de fusão e espectroscopia de infravermelho (IV), sendo suas bandas características descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Caracterização dos derivados 3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il-*N*-acil-hidrazona **5a-j**.

Comp.	Tempo (min)	PF (°C)	IV (cm ⁻¹)	Rend(%) ¹
5a	10	241-243	3263 (NH), 1689 (C=O), 1606 (C=C), 1532 (C=N)	92
5b	10	260-262	3454 (NH), 1679 (C=O), 1607 (C=C), 1533 (C=N)	90
5c	10	190-193	3447 (NH), 1690 (C=O), 1609 (C=C), 1532 (C=N)	90
5d	20	218-220	3420 (NH), 1692 (C=O), 1607 (C=C), 1547 (C=N)	88
5e	30	180-183	3312 (NH), 1710 (C=O), 1610 (C=C), 1566 (C=N)	89
5f	10	216-218	3168 (NH), 1682 (C=O), 1607 (C=C), 1544 (C=N)	94
5g	20	188-200	3216 (NH), 1695 (C=O), 1607 (C=C), 1569 (C=N)	96
5h	30	244-247	3500 (OH), 3312 (NH), 1686 (C=O), 1606 (C=C), 1549 (C=N)	95
5i	30	205-207	3250 (NH), 1688 (C=O), 1609 (C=C), 1592 (C=N)	90
5j	30	255-258	3136 (NH), 1719 (C=O), 1603 (C=C), 1546 (C=N)	88

¹Rendimento das hidrazonas isoladas. Fonte: Autor.

DISCUSSÃO

Tentativas preliminares para obtenção dos derivados 3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il-*N*-acil-hidrazona **5a-j** foram conduzidas sob catálise promovida por ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente, conforme descrito previamente (DOS SANTOS FILHO, 2009). Contudo, em todos os casos, o isômero *Z* pôde ser identificado. Aplicando-se cloreto de cério hepta-hidratado como catalisador (CeCl₃·7H₂O), uma metodologia recentemente desenvolvida em nosso grupo (DOS SANTOS FILHO, 2014), os produtos

foram obtidos exclusivamente como isômeros *E*, com excelentes rendimentos, garantindo a pureza necessária para submissão aos testes biológicos posteriores.

A caracterização dos compostos **5a-j** por IV apresentou bandas características de NH na região de 3400-3200 cm^{-1} , sinais de carbonila de 1719 a 1603 cm^{-1} e sinais de C=N de 1566-1544 cm^{-1} , associados aos principais grupos funcionais presentes nos derivados **5a-j**, bem como bandas específicas, quando pertinentes. Análise de cromatografia em camada fina (CCF) mostraram a presença de um único compostos, estando de acordo com os dados descritos para o efeito da catálise do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ na síntese de hidrazonas.

CONCLUSÕES

A síntese estereosseletiva de 3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il-*N*-acil- hidrazona **5a-j** comprovou o valor sintético da catálise promovida por CeCl_3 e seu papel decisivo no desenvolvimento de novas *N*-acil-hidrazonas. Os produtos foram isolados com excelentes rendimentos e submetidos a estudos de suas propriedades antiparasitárias. Os resultados advindos dessa investigação devem definir as próximas etapas no planejamento de novas *N*-acil-hidrazonas bioativas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à UFPE/Propesq e ao CNPq pela concessão da bolsa PIBIC. Os autores são especialmente gratos à equipe da Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da UFPE pelas análises espectroscópicas.

REFERÊNCIAS

- [1] Duarte et al., Nini-Rev. Med. Chem., 2007; 7, 1108-1119.
- [2] dos Santos Filho et al. Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 6682-6691.
- [3] dos Santos Filho et al., Bioorg. Med. Chem. 2012, 20, 6423-6433.
- [4] dos Santos Filho, J. M.; et al. Bioorg. Med. Chem. 2012, 20, 6423-6433.