

11ª Jornada Científica e Tecnológica do IFSULDEMINAS & 8º Simpósio de Pós-Graduação

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADO ACILHIDRAZÔNICO

Cindy S. COIMBRA¹; Maria C. R. SIMÕES^{*2}

RESUMO

O estudo atual de fármacos tem avançado tanto na busca por novas formas farmacêuticas mais eficazes quanto por novos protótipos ativos. Diversos trabalhos relatam que derivados acilhidrazônicos se mostram como uma importante classe de compostos químicos a serem estudados devido a suas diversas ações biológicas, assim se mostrando um potencial grupo para geração de novas moléculas ativas. Este trabalho visa a síntese e caracterização de um derivado acilhidrazônico. Para isso partiu-se do planejamento racional sintético do derivado, seguida da síntese dos intermediários e produto final, que foram caracterizados por cromatografia em camada delgada (CCD), espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e ponto de fusão (PF), que indicaram a obtenção do produto puro.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios; Acilhidrazona; Atividade.

1. INTRODUÇÃO

O grupo farmacofórico acilhidrazona é uma importante classe de compostos, obtida normalmente pela condensação de hidrazidas com cetonas ou aldeídos. A utilização de catálise ácida através dos ácidos sulfúrico, clorídrico e/ou acético, é frequentemente citada para este tipo de reação, uma vez que o tempo para obtenção de derivados acilhidrazônicos pode variar de minutos até horas. (GUIMARÃES et al., 2017).

Devido à busca por medicamentos anti-inflamatórios com menos efeitos colaterais e observando-se as contribuições dos derivados acilhidrazônicos, Moldovan e colaboradores, sintetizaram uma nova série de acilhidrazonas, contendo 2-aril-tiazol, pela condensação entre derivados de 4-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-2-oxo-etoxi]-benzaldeído e 2,3 ou 4-(2-ariltiazol-4-metoxi)-benzaldeído, respectivamente e diferentes hidrazidas de ácido carboxílico. Estes compostos foram testados *in vivo* pelo seu efeito da atividade anti-inflamatória, em uma inflamação experimental aguda, a resposta da medula óssea na fase aguda, atividade dos fagócitos e a síntese de NO foi avaliada. Os compostos inibiram a síntese de NO, mais fortemente que o meloxicam, o antiinflamatório de referência (MOLDOVAN et al., 2011).

Estudos vêm demonstrando que na área medicinal os químicos estão se empenhando para sintetizar novas estruturas privilegiadas de pequenas moléculas, desenvolvendo transformações

¹ Discente IFSULDEMINAS – Campus Pouso Alegre. E-mail: cindycoimbra12@gmail.com.

² Orientador, IFSULDEMINAS- Campus Pouso Alegre. E-mail: maria.simoes@ifsuldeminas.edu.br.

sintéticas pensando no grupo farmacofórico *n*-acilhidrazona. A versatilidade desse grupo na química medicinal é baseada na sua síntese que por serem produzidos por uma reação de condensação entre aldeídos ou cetonas ramificados com diversas hidrazidas, podem apresentar variadas cadeias laterais no mesmo grupo acilhidrazona, constituindo uma ampla série de derivados (THOTA et al., 2018) (SOLLADIÉ; ZIANI-CHÉRIF, 1993).

Deste modo a síntese, caracterização e possível avaliação biológica de moléculas projetadas com o grupo farmacofórico acilhidrazona, podem resultar em protótipos inéditos no controle da inflamação, colaborando com a busca por novos compostos ativos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a obtenção da acilhidrazona final, a primeira etapa reacional consiste na formação do éster diisofталato (2a). Para sua síntese, inicialmente o ácido diisofталico (1a) foi submetido à reação de esterificação de Fischer (SOLLADIE; ZIANICHERIF, 1993). Após a obtenção do éster o mesmo foi submetido à reação de hidrazinólise seguindo a metodologia descrita na literatura (DUARTE et al., 2007) para obtenção da isofталodihidrazida (3a). Para a formação da acilhidrazona a correspondente dihidrazida (3a) foi acoplada com benzaldeído (BARREIRO et al., 2002) (CACHIBA et al., 2012). O planejamento sintético para a formação da acilhidrazona 5 pode ser observado na figura 1.

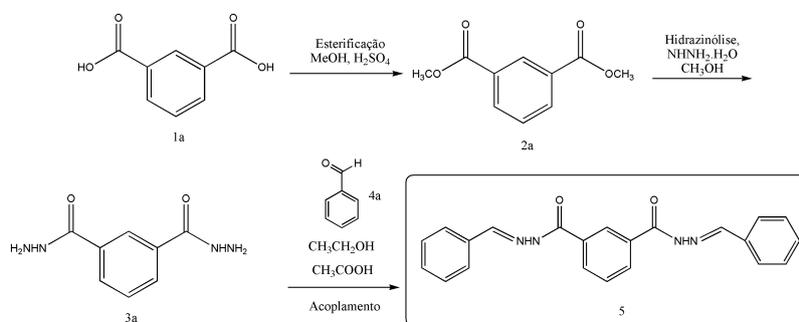


Figura 1: Planejamento sintético e etapas reacionais para a formação da acilhidrazona 5.

Fonte:

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A reação de esterificação foi concluída após 5h. O éster foi caracterizado através do fator de retenção (Rf) na CCD. Foi possível observar que a esterificação causa uma diminuição da polaridade da molécula diminuindo deste modo fortes interações com a fase estacionária fazendo com que o éster percorra uma distância maior na placa (Rf = 0,63) em comparação com o ácido de partida que se mostrou mais retido (Rf = 0,12). O éster também foi caracterizado por ponto de fusão, mostrou-se puro, uma vez que se fundiu a uma temperatura bem definida. Do mesmo modo sua faixa de fusão (61,3-64,7 °C) mostrou-se distinta da faixa de fusão para o ácido que o originou (345-348 °C), mostrando indícios que a reação teria ocorrido.

Em seguida após o término da reação de hidrazinólise, ocorreu a caracterização da isoftalodihidrazida por CCD. O Rf pode indicar a obtenção do produto, uma vez que a isoftalodihidrazida obtida apresentou-se mais retida na fase estacionária (Rf = 0,12) devido à sua maior polaridade em comparação ao éster inicial. Ocorreu a caracterização por ponto de fusão da isoftalodihidrazida, que se mostrou pura, uma vez que se fundiu a uma temperatura bem definida. Do mesmo modo essa faixa de fusão (246-251°C) mostrou-se distinta da faixa de fusão para o éster que a originou, mostrando indícios que a reação tenha ocorrido.

Após o término da reação de acoplamento, a acilhidrazona foi caracterizada por CCD. Com o Rf foi possível indicar a obtenção do produto, uma vez que a acilhidrazona obtida apresentou-se mais retida na fase estacionária devido à polaridade ainda maior que o benzaldeído e a isoftalodihidrazida de partida. Na caracterização da acilhidrazona por ponto de fusão, sua faixa de fusão (293-295°C) mostrou-se distinta da faixa de fusão para a isoftalodihidrazida que a originou, visto que esse aumento no ponto de fusão se deve a alguns fatores como a adição do anel aromático proveniente do benzaldeído, que conseqüentemente gera um aumento na massa molar e influência de forma direta o PF.

Todos os intermediários e o produto final foram caracterizados por FTIR (figura 2) e as bandas obtidas sugeriram a obtenção dos produtos.

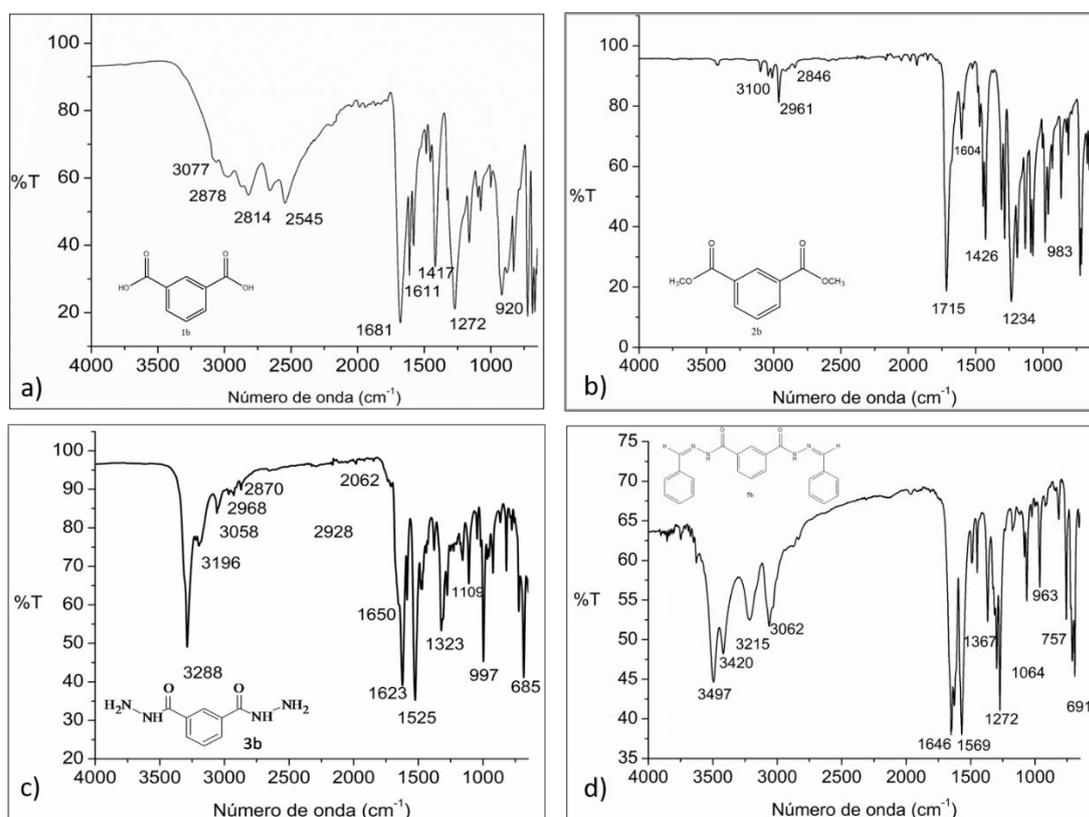


Figura 2: Espectros FTIR no modo ATR para: a) Ácido diisofáltico, b) Éster diisofáltico, c) Isoftalodihidrazida, e no modo KBr para: d) acilhidrazona.

5. CONCLUSÕES

Este trabalho visou obter o derivado acilhidrazônico proposto bem como seus intermediários validando a rota sintética proposta e construindo com ela uma rede de conhecimentos acerca da química orgânica e da química sintética. Após sua obtenção estes foram caracterizados pelas técnicas de CCD, PF e FTIR para a elucidação estrutural dos compostos propostos, bem como verificação de suas estruturas, propriedades e possíveis interações.

Neste contexto, com o presente trabalho, associou-se o uso de técnicas de caracterização, bem como as análises estruturais e associação de propriedades, obtendo-se a interlocução de conhecimentos adquiridos ao longo do curso e a interdisciplinaridade com outras áreas de conhecimento (farmacologia, biologia). Espera-se que futuramente a acilhidrazona possa ser avaliada em relação a sua citotoxicidade e quanto a sua atividade biológica.

AGRADECIMENTOS

Ao IFSULDEMINAS campus Pouso Alegre por me proporcionar as condições necessárias e a minha orientadora Dr^a Maria Cecília pelos ensinamentos e dedicação.

REFERÊNCIAS

- BARREIRO, E. J. et al. A química medicinal de n-acilhidrazonas: novos compostos protótipos de fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e anti-trombóticos. v. 25, n. 1, p. 129–148, 2002.
- CACHIBA, T. H. et al. Artigo. v. 35, n. 8, p. 1566–1569, 2012.
- DUARTE, C. D. et al. Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-N-acylhydrazone derivatives: Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 2421–2433, 2007.
- GUIMARÃES, D. G. et al. Investigação do Potencial Biológico de Hidrazonas Obtidas Sinteticamente na Última Década (2006-2016): Uma Revisão Sistemática Guimarães,. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 6, p. 2551–2592, 2017.
- MOLDOVAN, C. M. et al. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 526–534, 2011.
- SOLLADIÉ, G.; ZIANI-CHÉRIF, C. Total Synthesis of Natural Gingerols, the Three Active Principles of Ginger. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 8, p. 2181–2185, 1993.
- THOTA, S. et al. N-Acylhydrazones as drugs. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 17, p. 2797–2806, 2018.