ÁREA DE SUBMISSÃO: PRODUTOS NATURAIS E QUÍMICA MEDICINAL -
PNQM29

SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE NOVOS DERIVADOS 1,2,4-OXADIAZOLÍNICOS, POTENCIAS INIBIDORES DA CICLOOXIGENASE 2

F. N. COUTINHO¹, E. K. SOUZA¹, J. A. B. MESQUITA¹, M. S. de ARAÚJO Neta¹,
A. C. Da SILVA Jr¹, M. C. Q. De ARAÚJO¹, L. N. De BARROS¹, D. R. Da SILVA¹,
T. G. Da SILVA² e A. R. De FARIA*¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, CCS, Depto. de Ciências Farmacêuticas,
Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada a Fármacos – LASOF; ²Departamento de
Antibióticos-UFPE

E-mail para contato: felipe.nevesc@hotmail.com, *rodolfo.ufpe@gmail.com

RESUMO – Os 1,2,4-oxadiazóis e correlatos, têm demonstrado excelentes atividades biológicas, como antimicrobiana, antitumoral e anti-inflamatória. Recentemente sintetizamos o biciclo pirrolidina[1,2-d]1,2,4-oxadiazolina, contendo a função hidrazona, que apresentou pronunciada atividade antinociceptiva. O objetivo deste trabalho foi a síntese e elucidação de novos derivados híbridos oxadiazolínicos di-arilados com função hidrazona, análogos Coxibes. As iminas formadas, a partir de benzaldeídos e anilinas comerciais, foram submetidas à cicloadição 1,3-dipolar, fornecendo quatro 1,2,4-oxadiazolinas di-ariladas, com função éster em C3. Suas estruturas foram elucidadas através de ¹H RMN, ¹³C RMN e IVFT, apresentando um singlete em 6,4ppm (¹H RMN) como sinal diagnóstico da formação do ciclo. Os compostos inéditos tiveram suas propriedades físico-químicas determinadas e a avaliação biológica será posteriormente executada e divulgada.

Palavras-chave: 1,2,4-oxadiazolinas; cicloadição 1,3-dipolar; análogos Coxibe.

ABSTRACT – 1,2,4-oxadiazoles and correlates have shown excellent biological activities, such as antimicrobial, antitumor and anti-inflammatory. We recently have synthesized pyrrolidine[1,2-d]1,2,4-oxadiazoline, containing a hydrazone moiety, which showed pronounced antinociceptive activity. The aim of this work was the synthesis and elucidation of new di-aryl-oxadiazoline/hydrazone hybrids, Coxibes analogs. The starting material, diaryl-imines, were synthesized from benzaldehydes and anilines. 1,3-dipolar cycloaddition between the diaryl-imines and nitrile oxide CEFNO, afforded four diaryl-1,2,4-oxadiazolines, with a C3 ester function. The structures were elucidated by ¹H NMR, ¹³C NMR and IRFT, showing a singlet 6,4ppm (¹H RMN) as a diagnostic signal of cycle formation. The unprecedented compounds have had their physico-chemical properties determined and the biological evaluation will subsequently be executed and disseminated.

Keywords: 1,2,4-oxadiazolines; 1,3-dipolar cycloaddition; Coxibe analogues.

1. INTRODUÇÃO

Os 1,2,4-oxadiazóis e correlatos, como oxadiazolinas, são compostos amplamente estudados e que em vários trabalhos na literatura demonstraram excelentes resultados no que concerne às suas atividades biológicas, como antimicrobiana, antitumoral e anti-inflamatória (RAJAK et al., 2007; ABADI et al., 2003; UNANGST et al., 1992). Recentemente em nosso laboratório, em uma dissertação de mestrado (MENDES, 2010), iniciamos um trabalho que envolve a obtenção de hidrazonas oxadiazolínicas **2** (figura 1), no qual obtivemos o inédito heterobícclo, a pirrolidina[1,2-*d*]1,2,4-oxadiazolina **1**, contendo a função hidrazona, que apresentou pronunciada atividade antinociceptiva, assim como antimicrobiana. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) comerciais inibem as isoformas da Ciclooxigenase 1 e 2 (COX 1 e 2) de forma não seletiva, com exceção dos Coxibes. A inibição da COX-2 impede a resposta inflamatória, enquanto que a inibição da COX-1 tem causado fenômenos gástricos indesejáveis (UCHÔA, 2009). Desta maneira, pretende-se obter novos derivados híbridos, contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazolina 4,5-di-arilado **3** (em vermelho), análogos estruturais de Coxibes, inibidores seletivos da COX-2 e a função hidrazona (em azul), para posterior avaliação das atividades biológicas.

Figura 1: Estruturas contendo o núcleo oxadiazolina. Biciclos pirrolidina[1,2-*d*]1,2,4-oxadiazolina **1** e hidrazona **2**, híbrido oxadiazolina (vermelho)/hidrazona (azul) **3**.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

As iminas di-ariladas **5** foram obtidas a partir de reações dos respectivos benzaldeídos substituídos **4** com anilinas substituídas em sonicação, à temperatura ambiente, utilizando CH₂Cl₂ como solvente (etapa a). Posterior reações de cicloadição 1,3-dipolar entre as iminas **5** e o óxido de carboetoxiformonitrila (CEFNO), gerado *in situ* a partir de seu respectivo precursor (Clorooxiimidoacetato de etila – obtido a partir da glicina esterificada), os cicloadutos 1,2,4-oxadiazolinas di-ariladas **6** foram obtidos (etapa b). Subsequente redução do éster em C3 com NaBH₄ levará à formação do respectivo álcool, que ao ser submetido à oxidação de Swern, levará à formação dos aldeídos oxadiazolínicos **6** (etapa c¹ – redução, etapa c² – oxidação de Swern). Os aldeídos oxadiazolínicos **7** serão submetidos posteriormente à condensação com diversas semicarbazidas, formando-se assim as oxadiazolinas / hidrazonas híbridas **3** (etapa d). As semicarbazidas serão obtidas através da reação simples dos respectivos isotiocianatos comerciais com hidrazina. Após purificação em coluna de cromatografia *flash*, utilizando sílica como fase estacionária, e posterior remoção de resíduos de solvente e água, foram determinadas as características físico-químicas das moléculas e sua elucidação através de análises espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e de ¹³C) e IVFT.

Esquema 1 – Rota sintética das novas oxadiazolinas di-ariladas/hidrazona **3** apresentando: benzaldeídos **4**, Iminas di-ariladas **5**, cicloaduto di-arilado oxadiazolina éster **6**,

cicloaduto di-arilado oxadiazolina aldeído **7**.

Etapa a: CH_2Cl_2 , pH=4-5, MW/ Etapa b: NEt_3 , CEFNO, CHCl_3 , t.a., reação anidra/ Etapa c₁: NaBH_4 , 0°C , reação anidra /c₂: DMSO, cloreto de oxalila, NEt_3 , -70°C , reação anidra/Etapa d: EtOH, isocianato, N_2H_4 .

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na síntese das iminas di-ariladas foram utilizadas proporções equimolares dos benzaldeídos e anilinas comerciais, utilizando ácido acético como catalisador reacional (McMURRY, 2011). As iminas sintetizadas foram submetidas a reação de cicloadição 1,3 dipolar com o CEFNO, formado *in situ* (MENDES,2010). Foram obtidos 4 (quatro) novos cicloadutos oxadiazolínicos di-arilados com função éster em C3 apresentados na tabela 1.

Tabela 1 –Identificação dos substituintes R^1 e R^2 e características físico-químicas dos compostos oxadiazolínicos di-arilados éster **6a-d** sintetizados.

Código	R^1	R^2	Fórmula molecular	Aspecto	R_f ActoEt:Hex (1:4)	P.F. $^\circ\text{C}$	Rendimentos
6a	p- CH_3	p-H	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	cristal branco	0,3	110-112	41%
6b	p- NO_2	p-isop.	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$	óleo avermelhado	0,36	óleo t.a.	29%
6c	p- NO_2	p-F	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$	cristal amarelado	0,19	85-88	28%
6d	p- NO_2	p-Br	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_5$	cristal alaranjado	0,23	106-107	23%

A purificação dos cicloadutos **6a-d** ocorreu via cromatografia em coluna *flash*, com sílica como fase estacionária e Acetato de Etila/Hexano como sistema eluente nas proporções apresentadas na tabela 1. O espectro de RMN ^1H dos compostos **6a** e **6b** são apresentados nas figuras 2 e 3, tendo um singlete em 6,4 ppm, confirmando a formação do ciclo oxadiazolínico, além de outros sinais diagnósticos, que confirmam as estruturas das novas moléculas.

Figura 3: Sinais diagnósticos da oxadiazolina di-aril éster **6b** RMN ^1H (CDCl_3), 400MHz.

4. CONCLUSÃO

Os quatro novos compostos 1,2,4-oxadiazolínicos di-arilados **6a-d**, com função éster, tiveram suas estruturas confirmadas por RMN ^1H (figuras 2 e 3), RMN ^{13}C e IVTF e suas propriedades físico-químicas determinadas. O estudo da atividade anti-inflamatória *in vivo* dos análogos Coxibes **6**, na forma de ésteres, está em andamento e a síntese continuará até a obtenção do produto final, o híbrido oxadiazolina/hidrazona.

5. REFERÊNCIAS

ABADI, A. H.; EISSA, A. A. H.; HASSAN, G. S. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 51, p. 838, 2003.

Charles Christophe Du Barriere Mendes, Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas – UFPE, 2010;

McMURRY, J. **Química Orgânica**. São Paulo: Editora Cengage Learning, 2011.

RAJAK, H.; KHARYA, M. D; MISHRA, P. **Yakugaku Zasshi**, v. 127, p. 1757, 2007;

UCHÔA F. T.; DA SILVA T.G.; DE LIMA, M. DO C.; GALDINO, S. L.; PITTA, R.; COSTA T. D. Preclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of thiazolidinone PG15: an anti-inflammatory candidate. **J Pharm Pharmacol.** v. 61, p. 339, 2009.

UNANGST, P. C.; SHRUM, G. P.; CONNOR, D. T.; DYER, R. D.; SCHRIER, D. J. **J. Med. Chem.**, v. 35, p. 3691, 1992.

6. AGRADECIMENTOS