

Síntese de novos compostos 1,3,4-oxadiazol derivados do ácido gálico

Thiago Santos Duarte^{1*} (IC), Marina comin² (IC), Marciane Maximo da Silva³ (PG), Yara Cristina Marchioro Barbosa¹ (IC), Anelise Samara Nazari Formagio⁴ (PQ). *thiagosantos948@gmail.com

¹Universidade Federal da Grande Dourados, ²Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul, ³Universidade Federal da Grande Dourados, ⁴Universidade Federal da Grande Dourados.

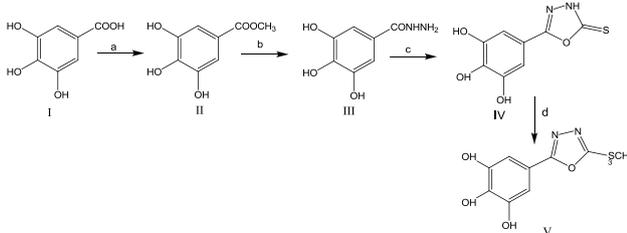
Palavras Chave: síntese, ácido gálico, oxadiazol.

Introdução

Derivados do heterocíclico 1,3,4-oxadiazol, tem atraído um grande interesse na química medicinal, destacando-se principalmente como inibidores em diversos sistemas biológicos¹, antimicrobiano², antifúngico³ e antihipertensivo⁴. Assim, propomos realizar o desenvolvimento da síntese de novos derivados 1,3,4-oxadiazólicos a partir do ácido gálico e avaliação da atividade antioxidante.

Resultados e Discussão

A obtenção do derivado 1, 3, 4-oxadiazol foi realizada pela reação de esterificação do ácido gálico, seguida da reação de substituição nucleofílica com hidrazina hidrata para posterior reação de adição nucleofílica do derivado hidrazida com o dissulfeto de carbono, e posterior ciclização com a formação do anel tio-oxadiazolínico. A posterior reação de S-substituição do anel 1, 3, 4-oxadiazolidínico do composto (V), foi promovida pela reação de alquilação com iodeto de metila. (Esquema 1).



Condições: a) MeOH, H₂SO₄, refluxo, 85%. b) H₂N-NH₂, EtOH, refluxo, 62% c) ETOH, KOH, CS₂, refluxo 94% d) THF, K₂CO₃, CH₃I; 58%.

Esquema 1. Síntese dos derivados 1,3,4-oxadiazol. A avaliação da atividade antioxidante foi determinada pelo método de descoloramento do radical livre DPPH⁵, as amostras foram adicionadas a uma solução metanólica de DPPH, utilizando como controle positivo o BHT. O grau de inibição foi determinado pelo descoloramento da solução de DPPH. O valor da absorbância foi medido em 515,5 nm. A porcentagem de inibição foi calculada pela equação: % I = (A₀ - A₁ / A₀) x 100, onde A₀ é a absorbância da solução de DPPH e A₁ é a absorbância da solução de DPPH na presença das amostras e do antioxidante comercial (BHT). O valor

de IC₅₀ foi calculado a partir da curva de concentração versus porcentagem de inibição.

A identificação dos compostos foi realizada com base em análise de seus dados espectroscópicos de RMN de (¹H, ¹³C/DEPT, COSY e HSQC). Os espectros de RMN do derivado **3** confirmaram a introdução do grupo hidrazil pela ausência dos sinais próximos de δ_H 4,00 (s, 3H) / δ_C 53,0 (CH₃) nos espectros de RMN do derivado **2**, referentes à metoxila do éster e pela presença do sinal em aproximadamente δ_C 160,0, referente à carbonila de amida. A presença do sinal em δ_C 160,0, referente à carbonila de amida. A obtenção e caracterização do derivado mais estável (IV) foi confirmada pela presença dos sinais na região de δ_C 176,92 e 161,0 no espectro de RMN de ¹³C, referentes aos carbonos C-2' e C-5' do anel oxadiazol, que evidenciam a formação do anel heterocíclico. Até o momento a confirmação foi visualizada apenas pela análise de cromatografia em camada delgada analítica, eluída em clorofórmio/metanol 15%, após purificação em coluna de sílica gel. A avaliação da atividade antioxidante dos derivados (**III**, **IV** e **V**) apresentou atividade com valores de IC₅₀ < 35 μg/mL quando comparado com o substrato e com o padrão BHT. O composto **II** foi o mais ativo com valores de IC₅₀ de 8 μg/mL. A formação dos novos derivados não resultou no aumento da atividade antioxidante, demonstrando que o grupo responsável pela atividade dos compostos fenólicos pode ser atribuído ao número e posição de hidroxilas presentes do anel aromático.

Conclusões

A preparação dos derivados 1,3,4-oxadiazol a partir do ácido 3,4,5-triidroxibenzoico, foi realizada em quatro etapas todas com bons rendimentos, não resultando no aumento da atividade antioxidante.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e UFGD.

¹ Wen, C. R.; et al., *J. Mater. Chem.* **2005**, *17*, 1647. ² Chen, C.; et al. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741. ³ Holla, B. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 267-271. ⁴ Foroumadi, A. et al. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2005**, *15*, 1983-1985. ⁵ Clapp, L. B. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, In: A.R. Katritzky Ed., Academic Press, New York, 20, 65-116, **1976**. ⁵ Ostrosky, E.A.; Mizumoto, M.K., et al. *Rev Bras Farm.* **2008**, *18*, 301-307.