

Síntese de Hidrazidas e N-Acil-aril-hidrazonas, Potencialmente Bioativas, Derivadas do Azabiciclo Pirrolidina[3,2-d]2-isoxazolina.

Valderes M. de Almeida¹ (PG), Gleybson C. de Almeida¹ (IC), Juliana J. de Andrade¹ (IC), Alexandre J. S. Góes² (PQ), José G. de Lima¹ (PQ), Carlos R. D. Correia³ (PQ) e Antônio R. de Faria* ¹ (PQ), rodolfo@ufpe.br

1-Departamento de Ciências Farmacêuticas – UFPE, 50470-521, Cid. Universitária, Recife-PE; 2- Departamento de Antibióticos – UFPE; 3-Instituto de Química – Unicamp, 13.084-971, Campinas-SP

Palavras Chave: Isoxazolininas, hidrazidas, hidrazonas

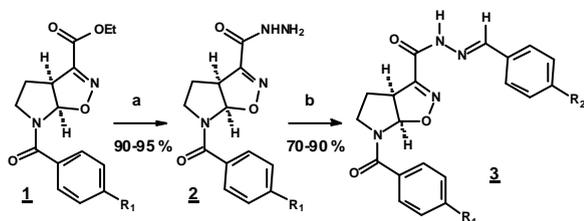
Introdução

Diversas substâncias contendo as funções hidrazida e hidrazona são descritas na literatura, apresentando inúmeras e pronunciadas atividades biológicas. A funcionalidade hidrazona consiste no grupo farmacofórico de inúmeras substâncias, induzindo às atividades analgésica, antiinflamatória, anticonvulsivante¹. Recentemente desenvolvemos a síntese de substâncias que possuem em suas estruturas os bicíclis pirrolidina[3,2-d]2-isoxazolina **1** e piperidina[3,2-d]2-isoxazolina **4**. Amidas N-benzoiladas, derivadas dessas substâncias, se mostraram intensamente ativas no organismo vivo², em testes de efeitos gerais (toxicidade aguda), produzindo sonolência aos camundongos. Além desses testes, verificou-se pronunciada atividade antiinflamatória, em testes específicos.

Diante desses fatos, pretende-se obter, através da hibridação molecular, hidrazidas e hidrazonas, contendo tais heterobiciclos, visando uma posterior investigação biológica, quanto às atividades analgésicas e antiinflamatória das mesmas.

Resultados e Discussão

Os ésteres isoxazolínicos **1** e **4** foram obtidos através de reações de cicloadição 1,3-dipolar das respectivas enamidas endocíclicas, N-benzoiladas, com o N-óxido de nitrila CEFNO³. Obteve-se primeiramente as hidrazidas **2**, reagindo-se os ésteres da série pirrolidínica **1** com hidrazina 80%.

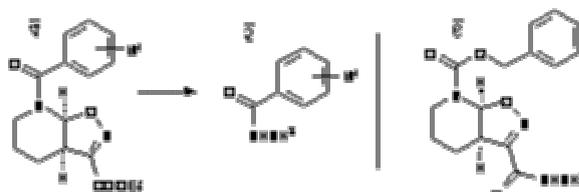


a) NH₂NH₂ 80%, etanol, t.a., 20-30 min; b) Benzaldeídos p-substituídos, etanol, HCl cat., t.a., 30 min - ppt

Esquema 1. Obtenção das quatro hidrazonas da série pirrolidínica (R₁ = Cl e F; R₂ = OMe e Cl)

Excelentes rendimentos foram obtidos em condições brandas. Em seguida submeteu-se as hidrazidas **2** a reações de condensação com aldeídos aromáticos. Todas as hidrazidas e hidrazonas foram devidamente

identificadas por métodos espectrométricos. As hidrazonas **3** possuem dois sítios de substituição, o que possibilitará a obtenção de uma série bem variada, com relação aos efeitos dos substituintes. Além das quatro hidrazonas obtidas e identificadas, outras 16 estão em processo de obtenção e/ou identificação. A série completa das hidrazonas **3** será submetida a avaliação biológica e estudos de QSAR. Surpreendentemente, os resultados esperados para a série piperidínica não foram obtidos. Ao reagirmos os ésteres **4** com hidrazina, em várias condições e concentrações, houve sempre a formação quantitativa de benzoil-hidrazidas **5**, não sendo detectado o núcleo isoxazolínico piperidínico, que parece degradar nessas condições.



Esquema 2. Isoxazolininas da série piperidínica

Conclusões

As hidrazidas **2** e hidrazonas **3** foram obtidas em excelentes rendimentos e em condições muito brandas, ao contrário do relatado na literatura para as hidrazidas. Com relação à reatividade distinta da série piperidínica, temos também verificado comportamento semelhante em outros tipos de reações, como redução, oxidação, indicando um provável fator estérico. A hidrazida **6** é formada e é estável (carbamato), porém, ao remover o grupo Cbz, ocorre degradação do núcleo isoxazolínico, ao contrário do análogo pirrolidínico. Estamos iniciando um estudo teórico para obtermos uma possível explicação dos fatos.

Agradecimentos

FACEPE (PPP), CNPq (Universal)

¹ Lima, P. C.; Barreiro, E. J.; *et. all. Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187.

² Almeida, V.M.; Faria, A. R. *et. all.*, XLIII CBQuímica, **2003**, 198-199; XXXV CBFarmacologia, **2003**, 155 e 223; *Rev. Bras. C. Saúde*, **2006**, *10*, prelo.

