

## Síntese e caracterização das propriedades físico-químicas do cloridrato da N'-[(E)-2-piridilmetileno] Isonicotinohidrazona

Nathália V. Melo (IC), Érika P. de Aquino (IC), Roselene R. Riente (PG), Marcus V. N. de Souza (PQ), Erika M. de Carvalho (PQ), Jochen Junker\* (PQ).

FIOCRUZ- Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Far Manguinhos. Rua Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, CEP21041-250, Rio de Janeiro, RJ – BRASIL; junker@cdfs.fiocruz.br

Palavras Chave: Tuberculose, hidrazonas, Ressonância Magnética nuclear, pKa, farmacocinética

### Introdução

A tuberculose (TB)<sup>1</sup> é uma antiga doença infecciosa, que preocupa a população mundial, especialmente em países em desenvolvimento. O aparecimento de cepas resistentes faz necessário o desenvolvimento de novos fármacos.

As hidrazonas são alvos de vários estudos devido a sua importância biológica. A piridil-hidrazona sob estudo neste trabalho demonstrou atividade biológica em experimentos *in vitro* (MIC=0.62 em DMSO) contra o micobactéria da tuberculose.

Os objetivos deste trabalho consistiram na síntese e caracterização das propriedades físico-químicas do cloridrato da N'-[(E)-2-piridilmetileno] Isonicotinohidrazona.

### Resultados e Discussão

Inicialmente foi sintetizado o cloridrato da N'-[(E)-2-piridilmetileno] Isonicotinohidrazona pela condensação do aldeído com a Isoniazida em solução etanólica<sup>2</sup>.

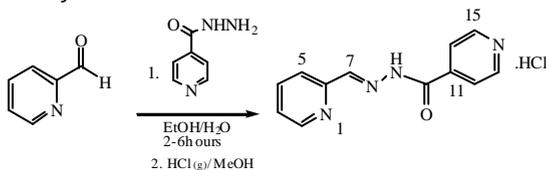


Figura 1. Reação de formação do cloridrato.

Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um NICOLET FT-IR NEXUS 670 em pastilhas de KBr. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e de correlação homo- e heteronuclear foram obtidos em um espectrômetro BRUKER AVANCE 400 MHz em D<sub>2</sub>O usando o pico do solvente como marcador. O ponto de fusão foi determinado no aparelho da BUCHI B 545. Os espectros de UV foram obtidos em um espectrômetro SHIMADU 1601PC usando um cubeta de quartzo (1.0 cm).

A formação do cloridrato foi confirmada pelas mudanças nos espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e HSQC (tabela 1) e pelo ponto de fusão, comparados com a hidrazona. O ponto de fusão da hidrazona é 187°C, enquanto o cloridrato degrada acima de 170°C. Os espectros de IV se destacam através da banda

intensa a 3515 cm<sup>-1</sup> característica de deformação axial R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>Cl<sup>-</sup> do cloridrato.

Tabela 1. Assinalamento de RMN <sup>1</sup>H

RMN <sup>1</sup> H	Hidrazona	Cloridrato
H-2	8,6(d,1H, J= 4,5 Hz)	8,9 ( d,1H, J =5,6 Hz)
H-3	7,4(dd,1H, J= 5,1 Hz)	8,1(dd,1H, J = 6,8 Hz)
H-4	7,9(dd,1H, J = 7,8Hz)	8,6(dd,1H,7,9Hz)
H-5	8,0(d,1H, J = 7,8 Hz)	8,3(d,1H,7,9Hz)
H-7	8,5(s,1H)	8,6(S,1H)
H-9	12,2(s,1H)	--
H-12	7,86(d,2H, J = 5,8 Hz)	8,5(d,2H, J = 6,5 Hz)
H-13	8,8(d,2H, J = 5,8 Hz)	9,0(d,2H, J = 6,4 Hz)

A determinação dos valores de pKa foi feita através da curva de titulação do cloridrato, usando um eletrodo de pH. Dentre os pontos da curva de titulação o pKa foi determinado na concentração de 1,52 x 10<sup>-5</sup> mol L<sup>-1</sup> de cloridrato e corresponde ao valor de pKa 6,7.

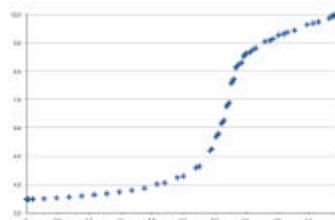


Figura 2. Titulação do cloridrato.

Os espectros de UV foram obtidos em solução aquosa e apresentaram bandas características de transição π-π\* de aromáticos a 287.7 nm e 305 nm (π-π\*) das ligações C=N.

### Conclusões

Neste trabalho descrevemos a síntese e caracterização físico-química do cloridrato da N'-[(E)-2-piridilmetileno] Isonicotinohidrazona. O conhecimento destas propriedades físico-químicas permitirá a aprimoração de futuras gerações de derivados da Isonicotinohidrazona.

### Agradecimentos

Far-Manguinhos - FIOCRUZ

<sup>1</sup>http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/tuberculose.htm

*Sociedade Brasileira de Química (SBQ)*

<sup>2</sup>Neves, J. I.; Lourenço, M. C. S.; Henriques, M. G. M. O.; Ferreira, B. V.; Peralta, M. A.; Oliveira, P. S. M. Wardell, S. M. S. V.; de Souza, M. V. N. *Lett. Drug. Discov.* **2006**, 3, 424.