

## Síntese de novas $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolil-aril-hidrazonas bicíclicas com potencial atividade anti-inflamatória e antinociceptiva

Charles Christophe Du Barriere Mendes<sup>1</sup> (PG), Gleybson Correia de Almeida<sup>1</sup> (PG), Antônio Rodolfo de Faria<sup>\*1</sup> (PQ). rodolfo@ufpe.br

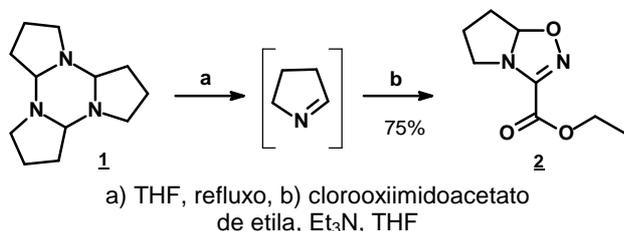
<sup>1</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas – LASOF, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, CEP 50470-521, Cid. Universitária, Recife-PE.

Palavras Chave: Oxadiazolinas, cicloadição 1,3-dipolar, hidrazonas, oxidação de Swern.

### Introdução

Derivados oxadiazolínicos são compostos extensamente relatados na literatura como responsáveis por atividades anti-inflamatórias.<sup>1</sup> Hidrazonas e seus derivados são, da mesma forma, bem conhecidas por induzirem tais efeitos<sup>2</sup>. Em trabalhos com isoxazolinas bicíclicas<sup>3</sup>, obtivemos novos derivados acil e aril-hidrazonas, os quais apresentaram excelentes resultados em testes antinociceptivos<sup>4</sup> e anti-inflamatórios<sup>4</sup>. Com base nestes fatos, novas  $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolil-aril-hidrazonas bicíclicas foram delineadas e sintetizadas, visando indução e/ou potencialização das atividade dos farmacóforos supracitados, em análises *in vivo*.

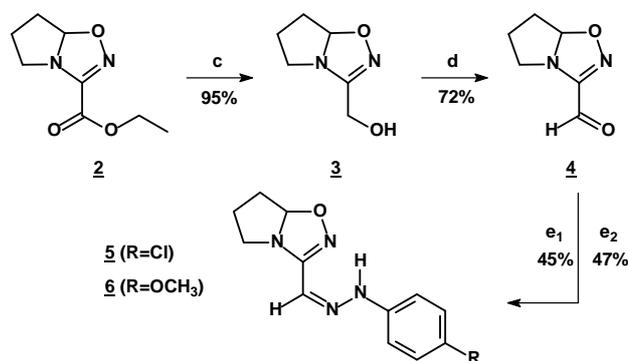
### Resultados e Discussão



**Figura 1:** Síntese da nova  $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolina bicíclica

A nova  $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolina bicíclica **2** foi obtida, na forma de éster etílico em C3, a partir do trímero da 1-pirrolina **1**, através de reação de cicloadição 1,3-dipolar do monômero  $\Delta^1$ -pirrolina com o *N*-óxido de nitrila CEFNO, com 75% de rendimento. Destrimerizou-se o trímero sob refluxo em THF e a adição do precursor do *N*-óxido de nitrila foi realizada nessas condições, para que não voltasse a formar o trímero no meio reacional. O éster do biciclo inédito **2** foi submetido a redução, utilizando-se NaBH<sub>4</sub> como redutor, resultando no álcool oxadiazolínico **3** com rendimento de 95%. Na etapa seguinte, realizou-se a oxidação de Swern<sup>5</sup>, obtendo-se o respectivo aldeído oxadiazolínico **4**, com 72% de rendimento. Em seguida, realizaram-se reações de condensação, nas quais reagiu-se o aldeído **4** com hidrazinas aromáticas *para*-substituídas, almejando-se as respectivas aril-

hidrazonas oxadiazolínicas, **5** e **6**. Testes de atividades antinociceptiva e anti-inflamatória estão sendo realizados no momento.



c) NaBH<sub>4</sub>, metanol seco, d) cloreto de oxalila, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e<sub>1</sub>) 4-cloro-fenilhidrazina, etanol, e<sub>2</sub>) 4-metóxi-fenilhidrazina, etanol

**Figura 2:** Síntese das  $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolil-aril-hidrazonas bicíclicas

### Conclusões

As  $\Delta^2$ -1,2,4-oxadiazolil-aril-hidrazonas bicíclicas foram prontamente obtidas com consideráveis rendimentos. O novo biciclo demonstrou-se muito versátil, permitindo-nos planejar várias outras modalidades de síntese, possibilitando a obtenção de diversas moléculas com potencial efeito biológico. As novas hidrazonas foram confirmadas por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, LC/MS-IT-TOF e IV.

### Agradecimentos

CNPq e Central Analítica DQF-UFPE.

<sup>1</sup> Rajak, H.; Kharya, M. D.; Mishra, P., *The Pharm. Soc. of Japan*, **2007**, *10*, 1757.

<sup>2</sup> Salgın-Gökşen, U.; Gökhan-Keleşçi, N.; Göktaş, Ö.; Köysal, Y.; Kılıç, E.; Işık, Ş.; Aktay, G.; Özalp, M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5738.

<sup>3</sup> De Almeida, V.M.; Dos Santos, R. J.; Da Silva Góes, A. J.; De Lima, J. G.; Correia, C. R. D.; De Faria, A. R., *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 684.

<sup>4</sup> De Almeida, V. M.; De Faria, A. R., *4<sup>th</sup> Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry*, **2008**, Reis, S. L. G. B.; De Faria, A. R., *4<sup>th</sup> Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry*, **2008**, [http://www.iqsc.usp.br/brazmedchem/CD/pt/area\\_selecao.html](http://www.iqsc.usp.br/brazmedchem/CD/pt/area_selecao.html).

<sup>5</sup> Mancuso, A. J.; Swern, D., *Synthesis*, **1981**, 165.