

Elucidação do comportamento químico de *N*-acilidrazonas bioativas

Carla M. S. Menezes (PQ)^{1*}, Givanildo S. Silva (PG)², Tatiane L. Balliano (PG)², Rodolfo C. Maia (PG)¹, Arthur E. Kümmerle (PQ)¹, Carlos A. Simone (PQ)², Mariano A. Pereira (PQ)², Carlos M. R. Sant'Anna (PQ)^{1,3}, Lidia M. Lima (PQ)¹, Carlos A. M. Fraga (PQ)¹, Eliezer J. Barreiro (PQ)¹
*casmenezes@yahoo.com

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil. ²Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, 57072-970, Alagoas, Brasil; ³Departamento de Química Orgânica, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 23851-970, Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: *N*-acilidrazonas, acilidrazonas, polímeros dinâmicos, difração de raios X, modelagem molecular.

Introdução

A subunidade estrutural *N*-acilidrazona (NAH) é classificada como estrutura privilegiada em razão da diversidade de perfil farmacológico. Efeitos anti-inflamatório e cardiovascular são conhecidos para LASSBio-123 (**1**) e LASSBio-294 (**2**) e respectivos análogos *N*-metilados LASSBio-1004 (**3**) e LASSBio-785 (**4**). Esses compostos foram identificados como diastereoisômeros *E* (função imina) em conformação *s-trans* (ligação N1-N2). Entretanto, **1** e **2** apresentaram-se em conformação *antiperiplanar* (oxigênio carbonílico e hidrogênio amídico) enquanto conformação *synperiplanar* foi verificada na região correspondente de **3** e **4** (Fig.1).¹ Este trabalho reporta estudos de difração de raios X e de modelagem molecular realizados com o objetivo de elucidar o comportamento químico observado. Os dados de raios X foram coletados em difratômetro Kappa CCD (radiação monocromática MoK α , $\lambda=0,71073$, t.a.) e o estudo de modelagem molecular realizado por métodos quânticos com o programa Spartan'08.

Resultados e Discussão

Parâmetros cristalográficos apontam sistema cristalino monoclinico e grupo espacial P2₁/c para **1**, **2** e **4** e sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial P 2₁ 2₁ 2₁ para **3**. Quatro moléculas (Z=4) estão presentes nas celas unitárias.¹ Nas celas de **1** e **2** são observadas ligações intermoleculares: a) ligações de hidrogênio (oxigênio carbonílico e hidrogênio amídico); b) ligações secundárias (oxigênio carbonílico e hidrogênio imínico e com hidrogênio metilênico). Em razão da *N*-metilação, apenas ligações intermoleculares secundárias estão presentes nas celas de **3** e **4**. A análise comparativa entre métodos quânticos semi-empíricos (AM1, PM3 e RM1), *ab initio* HF 3-21G e de funcional de densidade (B3LYP/6-31G*) indica a conformação *s-cis* como de menor energia para **1** e **2**. O conformero *s-trans* ocorre em valores pouco maiores de energias (ca. 5 kcal/mol). Para **3** e **4**, os conformeros de menor energia correspondem aos experimentais. A divergência observada para **1** e **2** pode ser atribuída ao fato de a conformação *s-trans* permitir

a ocorrência das interações intermoleculares citadas bem como corresponder à conformação observada em catalisadores e complexos de coordenação metálicos, incluindo alvos biológicos. Interações do tipo empilhamento π são também observadas entre os sistemas aromáticos de **1** a **4**.

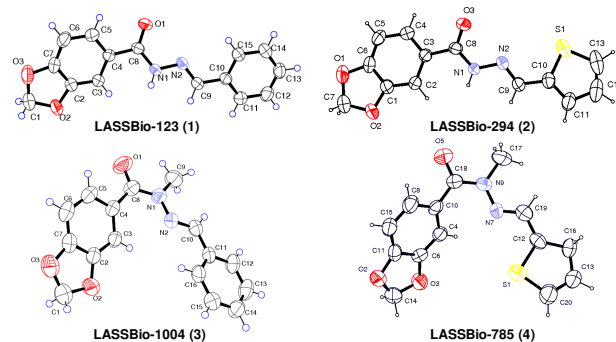


Figura 1. Representações ORTEP-3 de **1** a **4**.

Os resultados obtidos permitem aventar a hipótese de que ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo o oxigênio carbonílico e os hidrogênios amídico (**1** e **2**), em especial, e imínico (**1-4**) aproximariam as moléculas, originando dímeros, comuns a compostos orgânicos amídicos. Estas interações promoveriam a formação de outras, como a de natureza π , determinando as conformações e respectivos arranjos cristalográficos nas celas unitárias. Em conjunto, estas interações intermoleculares conduziram à característica de auto-organização de polímeros dinâmicos, como são as acilidrazonas.² Por fim, a este comportamento químico poderiam se relacionar as maiores potências cardiinotrópica e vasodilatadora evidenciadas em relação à configuração relativa Z.

Conclusões

Interações intermoleculares não covalentes elucidam o comportamento químico e sua provável influência sobre o perfil farmacológico de NAH bioativas.

Agradecimentos

FAPERJ, INCT-INOVAR, CNPq, CAPES, FAPERJ.

¹ Kümmerle, A. E.; Raimundo, J. M.; Leal, C. M. *et al.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 4004.

²Ramström, O.; Lehn, J.-M. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2001**, *1*, 26.