

Síntese e avaliação biológica de 1,3,4-oxadiazóis derivados da isoniazida.

Wiliam Caneschi* (PG), Mara Rubia C. Couri (PQ), Mauro Vieira de Almeida (PQ)

Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora- MG, Brasil

*wiliamcaneschi@yahoo.com.br

Palavras Chave: Isoniazida, hidrazida, 1,3,4-oxadiazol

Introdução

1,3,4-oxadiazóis correspondem a uma importante classe de compostos heterocíclicos com propriedades antivirais, antibacteriana, antifúngico, antioxidante e anticancerígeno. Trabalhos na literatura têm demonstrado que esses compostos contendo a porção 3,4,5-trimetoxifenil e *p*-nitrofenil apresentaram boas propriedades antibacteriana e antitumoral.¹

A isoniazida (Figura 1) é uma substância altamente utilizada no tratamento de algumas doenças, principalmente contra a tuberculose. Foi verificado que derivados aromáticos condensados a isoniazida (INH) apresentaram potentes atividades *in vitro* contra tal doença e não se demonstraram citotóxica as células hospedeiras, podendo auxiliar na síntese de novas drogas bioativas.²

Este trabalho, portanto, descreve a síntese de compostos derivados da INH condensados com aldeídos aromáticos, com seguida formação do anel 1,3,4-oxadiazolínico, a fim de verificar sua atividade antibacteriana, principalmente antituberculose.

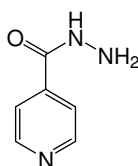
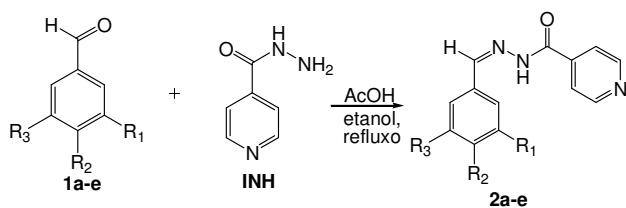


Figura 1

Resultados e Discussão

Inicialmente foram preparadas as hidrazidas³ **2a-e** a partir da reação equimolar dos aldeídos **1a-e** com a INH, em meio ácido, sob refluxo de etanol por 3h (**Esquema 1**). Esses compostos foram purificados por recristalização e obtidos com bons rendimentos de 70 a 90%.



Esquema 1

Os 1,3,4-oxadiazóis³ **3a-e** foram obtidos a partir da reação das hidrazidas **2a-e** com anidrido acético sob refluxo por 5h (**Esquema 2**). Os compostos foram purificados por recristalização ou cromatografia em coluna. Os rendimentos obtidos na preparação desses heterociclos encontram-se mostrados na **Tabela 1**.

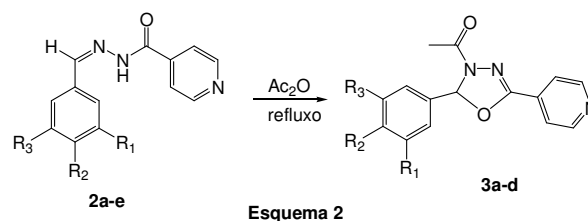


Tabela 1. Rendimentos dos heterociclos obtidos.

Composto	R ₁ , R ₂ , R ₃	Rendimento %
3a	R ₁ =R ₂ =R ₃ = -H	57
3b	R ₁ =R ₂ =R ₃ = -OCH ₃	70
3c	R ₁ =R ₂ = H, R ₃ = -OCH ₃	78
3d	R ₁ =R ₂ = H, R ₃ = -NH ₂	65
3e	R ₁ =R ₂ = H, R ₃ = -NO ₂	54

Os produtos **3a-e** foram obtidos como mistura racêmica. Todos os compostos sintetizados foram devidamente purificados e caracterizados pela análise dos espectros de infravermelho, RMN de ¹H e ¹³C e por ponto de fusão.

Conclusões

Foram sintetizadas 10 substâncias com bons rendimentos, sendo os compostos **3a-e** inéditos. Os compostos **3a-c** já foram encaminhados para testes antibacteriano.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, CAPES e a UFJF.

¹L. Jin et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 5036–5040

²M.J. Hearn et al. / European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 4169–4178.

³S. Rollas et al. / Il Farmaco 57 (2002) 171–174