

## Estudo da estabilidade química de *N*-acilidrazonas: influência de fatores estéricos e eletrônicos

Luis Gabriel Valdivieso Gelves(PQ)\*<sup>1</sup>, Carlos Alberto Manssour Fraga(PQ)<sup>1</sup>, Lidia Moreira Lima(PQ)<sup>1</sup>, Eliezer J. Barreiro (PQ)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), CCS, Cidade Universitária, CEP 21944-910, Rio de Janeiro-RJ, Brasil; [\\*luisga011@hotmail.com](mailto:luisga011@hotmail.com)

Palavras Chave: *N*-acilidrazonas, estabilidade, pH dependente, biorreceptores, carbono imínico.

### Abstract

Study of the chemical stability of *N*-acylhydrazones: influence of steric and electronic factors. We describe the chemical stability studies, pH-dependent, of *N*-acylhydrazones, for the design of bioactive compounds.

### Introdução

Ao longo das últimas duas décadas, uma diversidade de *N*-acilidrazonas (NAH, R<sub>1</sub>CONHN=CHR) foi planejada, sintetizada e estudada quanto as suas propriedades farmacológicas pelo Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®) da UFRJ. A partir destes estudos várias séries de NAH bioativas foram identificadas, descobrindo-se novos protótipos cardioativos, antiinflamatórios, analgésicos, antitrombóticos, etc.<sup>1</sup> O perfil de estrutura privilegiada desta subunidade estrutural foi pela primeira vez descrita por pesquisadores do LASSBio.<sup>2</sup> Dentre as NAH com potencial terapêutico mais promissor, destaca-se o composto LASSBio-294, identificado como autêntico agente inotrópico positivo, útil ao tratamento da insuficiência cardíaca, desprovido dos efeitos adversos comuns aos fármacos digitálicos. O estudo da relação estrutura propriedade de derivados NAH tem sido explorado nos últimos anos, tendo sido demonstrado o impacto do efeito metila<sup>3</sup> sobre a conformação de NAH e, conseqüentemente, em seu processo de reconhecimento molecular por biorreceptores.

Em continuidade a estes estudos descrevemos neste resumo os estudos visando compreender os fatores eletrônicos e estéricos relacionados a estabilidade química, pH-dependente, de NAH bioativas.

### Resultados e Discussão

As NAH alvo deste estudo foram sintetizadas por interconversão de grupamentos funcionais, explorando ésteres ou ácidos funcionalizados como matéria-prima. Após caracterização estrutural por técnicas de RMN, Espectrometria de Massas e Infravermelhos, os compostos foram avaliados quanto a seu grau de pureza por CLAE. Os compostos, evidenciados na Figura 1 foram selecionados como modelos para o estudo da estabilidade química,<sup>4</sup> visando concluir sobre o

papel da metila como substituinte do carbono imínico, na eletrofilia do sistema NAH e conseqüente reatividade frente a hidrólise pH dependente. Os produtos puros foram incubados por tempos de 0, 30, 60, 120 e 240 min, a temperatura de 37°C, em solução tampão de pH=2 ou pH=7,4, a partir de uma solução 20 mM de cada analito em DMSO. Nos experimentos foi empregado padrão externo de cada analito. As análises foram feitas em triplicata por CLAE. Os resultados de estabilidade em pH=2 mostraram alta estabilidade do derivado (a), sendo recuperados 96,25% do composto, após 240 min. de incubação. Já o derivado (b) mostrou-se menos estável, sendo recuperados 81,19%. Em pH=7,4 ambos compostos mostraram-se estáveis. A substituição do hidrogênio imínico por metila aumenta a nucleofilicidade do nitrogênio e, por tanto, a instabilidade na presença de íons H<sup>+</sup>.

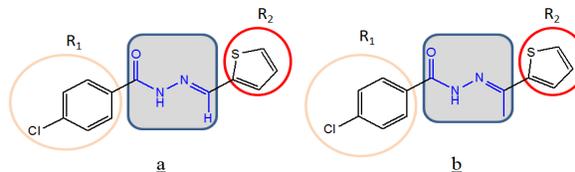


Figura 1. Compostos NAH modelo usados no estudo de estabilidade química pH-dependente.

### Conclusões

Os resultados preliminares destes estudos sugerem a dependência de fatores eletrônicos na estabilidade química, pH-dependente, de compostos *N*-acilidrazônicos, como antecipado em sistemas análogos.<sup>5</sup> A importância dos substituintes R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> neste processo encontra-se em investigação e os resultados obtidos serão correlacionados com o mapa de potencial eletrostático das NAH estudadas e com o volume molecular do substituinte em R<sub>2</sub>.

### Agradecimentos

INCT-INOVAR, CNPq, FAPERJ, CAPES.

<sup>1</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 198.

<sup>2</sup> Duarte, C. D., Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2007**, *7*, 1108.

<sup>3</sup> Barreiro, E. J.; Kümmerle, A. E.; Fraga, Carlos A. M. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5215.

<sup>4</sup> Perry, M. D. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1049.

<sup>5</sup> Ji, K.; Lee, C.; Janesko, B. G.; Simanek, E. E. *Mol. Pharm.*, **2015**, *12*, 2924.