

***N*-ACIL-HIDRAZONAS DERIVADAS DA β -LAPACHONA: HÍBRIDOS MOLECULARES COM RELEVÂNCIA BIOLÓGICA**

Rayllane Rebeka C. da F. Lima,¹ Ryan F. da Silva,¹ José Maurício dos S. Filho², Savio M. Pinheiro¹

*1 Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise (LASOB), Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba; 2 Laboratório de Síntese (SintMed), Departamento de Engenharia Química, Centro de Tecnologia e Geociências, Universidade Federal de Pernambuco.
saviompinheiro@uol.com.br*

Palavras-Chave: Química Medicinal, *N*-acil-hidrazona, β -lapachona.

Introdução

A entrada de um novo medicamento no mercado é um processo laborioso, caro e que exige muita sofisticação do ponto de vista tecnológico. Em geral, a cada 15.000 moléculas potencialmente ativas, talvez uma delas seja disponibilizada como fármaco. Avaliando as etapas que separam a descoberta de uma droga da sua comercialização, temos uma espera de 20 anos em média. Essa triagem altamente seletiva é resultado da exigência dos órgãos competentes os quais primam pela eficácia que está associada à aprovação nos mais altos níveis de segurança terapêutica.

A Química Medicinal faz parte desse trajeto ao orientar o planejamento sintético de moléculas com potencial bioativo por meio da hibridização molecular de blocos estruturais privilegiados, por exemplo, as *N*-acil-hidrazidas. Esses blocos estruturais versáteis são importantes intermediários sintéticos na preparação de compostos heterocíclicos como 1,3,4-oxadiazóis, 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-onas, 1,3,4-tiodiazóis, 1,2,4-triazol-3-tióis e 1,3,4-tiodiazol-2(3H)tionas, além de *N*-acil-hidrazonas, o foco desse trabalho. O potencial terapêutico das *N*-acil-hidrazonas foi facilmente demonstrado a partir dos relatos de atividades antitumoral (BILIZ *et al.*, 2023), fungicida (REIS *et al.*, 2013), antimicrobiana (Mali *et al.*, 2021), anti-inflamatória (MEIRA *et al.*, 2018), analgésica (HERNÁNDEZ *et al.*, 2021) e antibacteriana (VERMA *et al.*, 2023) (Figura 1).

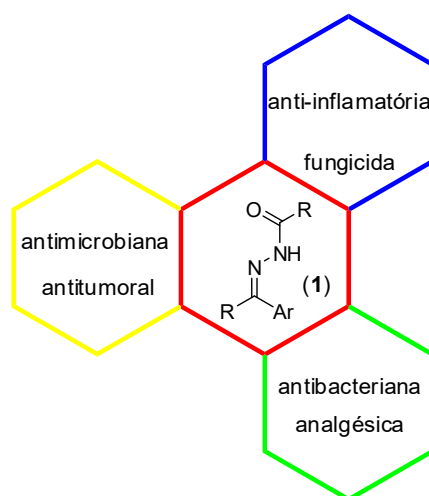


Figura 1. Escopo de atividades de *N*-acil-hidrazonas (1).

As quinonas fazem parte de outro grupo de moléculas amplamente conhecido como detentor de excelentes atividades biológicas. O lapachol (**2**), uma das quinonas mais difundidas, juntamente com a α -lapachona (**3**) e a β -lapachona (**4**), são produtos naturais de esqueleto quinoídico amplamente estudados (Figura 2). Entre essas quinonas, a β -lapachona (**4**) se destaca devido aos excelentes resultados para as atividades *in vitro* contra as linhagens humanas de células cancerígenas de pulmão, mama, colo-retal, próstata, melanoma e leucemia, e atividades tripanocida, antibacteriana e antifúngica, cercaricida e antipsoriática (GOMES *et al.*, 2021). Estudos farmacológicos indicaram a atuação da β -lapachona (**4**) na indução do estresse oxidativo da célula quando são formadas espécies reativas de oxigênio (ERO's) (OH^\cdot , $\text{O}_2^{\cdot-}$ e H_2O_2). Outro mecanismo seria pela inibição das enzimas topoisomerases I e II e ainda há relatos de indução da apoptose pela interferência no complexo topoisomerase II α -DNA (SILVA, FERREIRA E SOUZA, 2003).

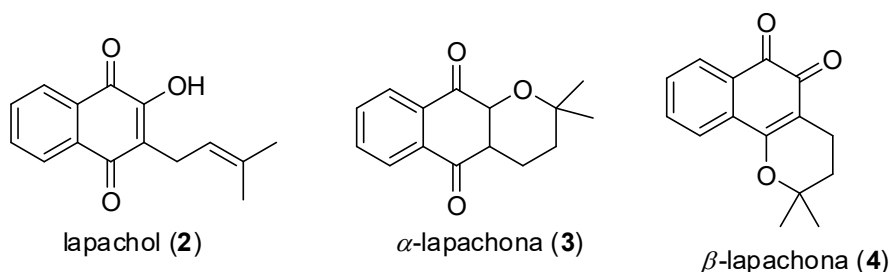
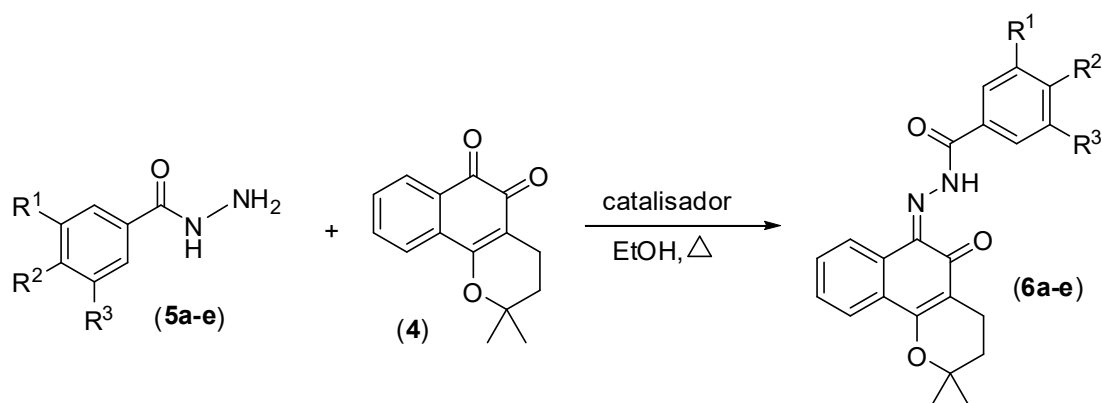


Figura 2. Lapachol (**2**), α -lapachona (**3**) e β -lapachona (**4**).

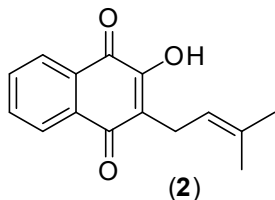
Com base no planejamento por hibridação molecular, a construção de moléculas derivadas de *N*-acil-hidrazonas da β -lapachona (**6a-e**) pode potencializar os efeitos biológicos que esses grupos têm individualmente (**Esquema 1**).



Esquema 1. Proposta de síntese híbridos de *N*-acil-hidrazonas da β -lapachona (**6a-e**).

Material e Métodos

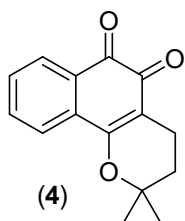
- Lapachol (**2**)



300 g de serragem de ipê foram imersos em uma solução aquosa de Na_2CO_3 10% por 30 minutos a temperatura ambiente, sendo misturadas a cada 10 minutos. A solução foi filtrada. A serragem foi lavada com 200 mL de água destilada e filtrada. As soluções aquosas

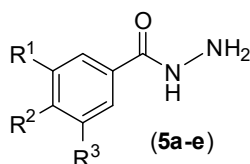
foram combinadas e tratadas com uma solução de HCl 10 %. Observou-se a formação de um sólido amarelado que foi filtrado a vácuo. Após secar, o material obtido foi recristalizado em EtOH/ H_2O e novamente filtrado a vácuo. Foi obtido um sólido amarelado (0,434 mg) caracterizado como lapachol (**2**).

- β -lapachona (**4**)



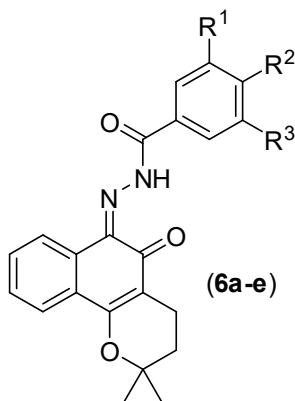
315,4 mg (1,302 mmol) de lapachol (**2**) foram adicionados a 3,0 mL de H_2SO_4 concentrado, gelado e sob agitação magnética em banho de gelo. Após 10 minutos, 50 mL de água gelada foram adicionados. Obteve-se a β -lapachona (**4**) na forma um sólido amorfo laranja, fornecendo o produto puro em 72,3% de rendimento (228,1 mg, 0,9415 mmol).

- N*-acil-hidrazidas (**5a-e**)



Em um balão de 50 mL, solubilizou-se o ácido benzóico em etanol e adicionou-se 5 gotas de H_2SO_4 concentrado. Após permanecer sob refluxo durante a noite, adicionou-se água ao bruto reacional já frio, levando a formação de um sólido que foi filtrado a vácuo e seco. O benzoato de etila foi solubilizado em etanol. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de NH_2NH_2 55%. Após uma noite sob aquecimento, o solvente foi removido. O material foi resfriado no freezer, sendo observada a formação de um precipitado branco. O sólido foi filtrado a vácuo, levando aos produtos desejados.

- Híbridos de *N*-acil-hidrazidas e β -lapachona (**6a-e**)

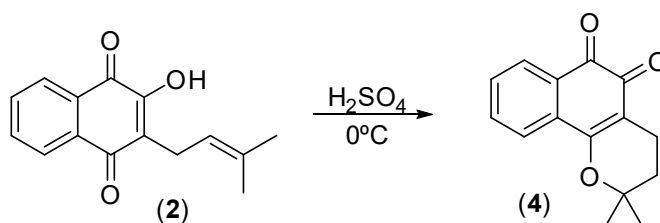


A uma solução da β -lapachona (**4**) (40 mg; 0,1651 mmol), em um balão de 25 mL, adicionou-se uma *N*-acil-hidrazida aromática ou um derivado (0,1651 mmol) e catalisador (ponto de espátula). Após 2 horas de reação, a mistura reacional foi adicionada água destilada gelada e foi filtrado a vácuo levando a sólidos alaranjados.

Resultados e Discussão

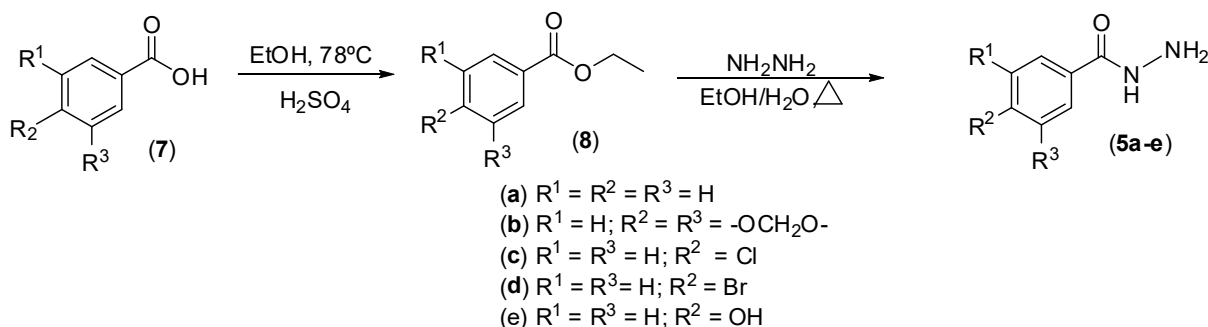
A β -lapachona (**4**), um dos substratos empregado na síntese dos híbridos moleculares, é obtida a partir do lapachol (**2**), um produto natural oriundo do ipê. Portanto, o processo teve início com a extração do lapachol (**2**) a partir do pó do caule do ipê, empregando uma solução aquosa de NaHCO_3 10%. A solução resultante, rica em lapacholato de sódio, foi acidificada com uma solução aquosa de HCl 10% até se observar a formação de um precipitado amarelo. Após filtração a vácuo, o sólido foi submetido a recristalização em etanol a frio, fornecendo o lapachol (**2**) em como um sólido amarelo brilhante (BARBOSA E DINIZ NETO, 2013).

Com o lapachol (**2**) em mãos, realizou-se a síntese da β -lapachona (**4**) conforme procedimento estabelecido na literatura (HOOKER e STEYERMARK, 1936). A reação de ciclização se deu em H_2SO_4 concentrado e gelado, levando ao produto na forma de cristais de cor vinho em 72,3% de rendimento (Esquema 2).



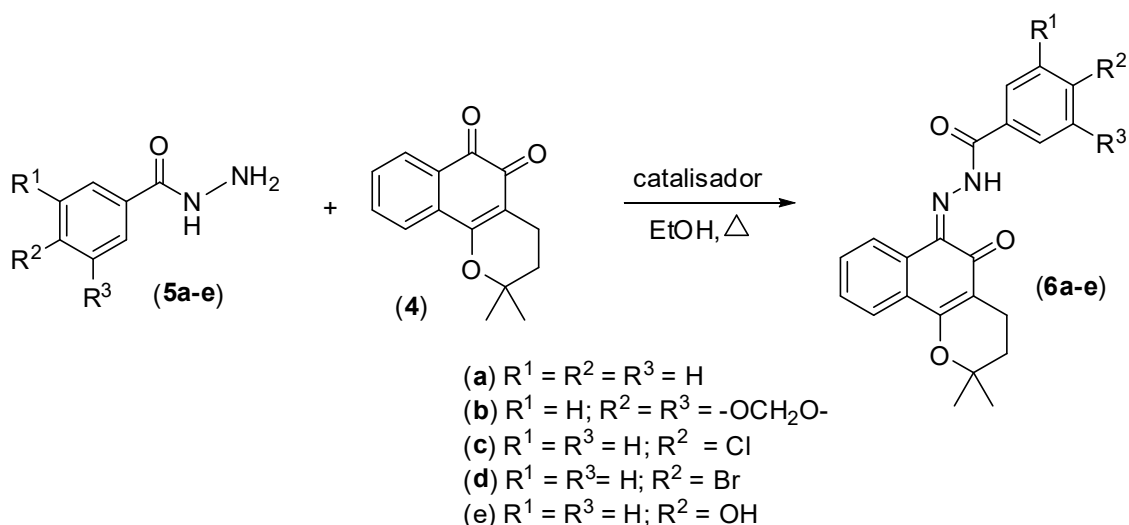
Esquema 2. Síntese da β -lapachona (**4**).

O segundo substrato empregado na construção dos híbridos consiste nas *N*-acil-hidrazidas aromáticas **5a-e**, que foram obtidas em 2 etapas: esterificação do ácido carboxílico aromático correspondente, seguida de uma substituição nucleofílica acílica com hidrazina, sob aquecimento (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese dos derivados de *N*-acil-hidrazidas aromáticas (**5a-e**).

A reação de acoplamento se deu empregando um catalisador e etanol como solvente, sob condições de refluxo. Foram obtidos 5 derivados em rendimentos que variaram de moderados a bons (Tabela 1).



Esquema 4. Híbridos de β -lapachona (4) e *N*-acil-hidrazidas aromáticas (5a-e).

Tabela 1. Derivados de β -lapachona (4) e *N*-acil-hidrazidas aromáticas (5a-e).

| Entrada | Híbrido (6a-e) | Rendimento (%) |
|---------|--|----------------|
| 1 | (a) $R^1 = R^2 = R^3 = H$ | 77,7 |
| 2 | (b) $R^1 = H$; $R^2 = R^3 = -OCH_2O-$ | 67,9 |
| 3 | (c) $R^1 = R^3 = H$; $R^2 = Cl$ | 60,0 |
| 4 | (d) $R^1 = R^3 = H$; $R^2 = Br$ | 60,0 |
| 5 | (e) $R^1 = R^3 = H$; $R^2 = OH$ | 68,5 |

Os produtos obtidos tiveram suas estruturas confirmadas empregando espectroscopia de Infravermelho, RMN 1H e ^{13}C , uni e bidimensionais, além de espectrometria de massas de alta resolução.

Conclusões

Nesse trabalho, realizou-se a síntese de 5 híbridos moleculares de *N*-acil-hidrazidas (5a-e) e β -lapachona (4) em etanol sob refluxo e em condições catalíticas. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons e são de caráter inédito na literatura. Todos os derivados sintetizados foram submetidos a avaliação das suas atividades antitumoral, bactericida e fungicida.

Agradecimentos

Ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises-LMCA pelas análises e à UFPB pela bolsa PIBIC e infraestrutura.



Referências

BARBOSA, T. P.; DINIZ-NETO, H. Preparação de derivados do lapachol em meio ácido e em meio básico: uma proposta de experimentos para a disciplina de química orgânica experimental. **Quim. Nova**, 36, 2, 331-334, 2013.

GOMES, C. L.; SALES, V. DE A. W.; DE MELO, C. G.; DA SILVA, R. M. F.; NISHIMURA, R. H. V.; ROLIM, L. A.; NETO, P. J. R. β -lapachone: Natural occurrence, physicochemical properties, biological activities, toxicity and synthesis. **Phytochemistry**, 186, 112713, 2021.

HERNÁNDEZ, P., CABRERA, M., LAVAGGI, M. L., TISCORNIA, L. C., TISCORNIA, I., DA COSTA, T. R., THOMSON, L., BOLLATI-FOGOLÍN, M., MIRANDA, A. L. P., LIMA, L. M., BARREIRO, E. J., GONZÁLEZ, M., CERECETTO, H. Discovery of New Orally Effective Analgesic and Antiinflammatory Hybrid Furoxanyl *N*-Acylhydrazone Derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, 20, (6), 2158, 2012.

HOOKE, S.C.; STEYERMARK, A. Conversion of ortho into para, and of para into ortho quinone derivatives. Part IV. Synthesis of furan derivatives of α - and β -naphthoquinones. **J. Am. Chem. Soc.**, 58, 1202, 1936.

MALI, S. N., THORAT, B. R., GUPTA, D. R., PANDEY, A. Mini-Review of the importance of hydrazides and their derivatives - synthesis and biological activity. **Eng. Proc.** 11, 1, 21, 2021.

MEIRA, C. S.; DOS SANTOS FILHO, J. M.; SOUSA, C. C.; ANJOS, P. S.; CERQUEIRA, J. V.; DIAS NETO, H. A.; DA SILVEIRA, R. G.; RUSSO, H. M.; WOLFENDER, J. L.; QUEIROZ, E. F.; MOREIRA, D. R. M.; SOARES, M. B. P. Structural design, synthesis and substituent effect of hydrazone-*N*-acylhydrazones reveal potent immunomodulatory agents. **Bioorg. Med. Chem.** 26, 1971, 2018.

REIS, D.; DESPAIGNE, A.; SILVA, J.; SILVA, N.; VILELA, C.; MENDES, I.; TAKAHASHI, J.; BERALDO, H. Structural studies and investigation on the activity of imidazole-derived thiosemicarbazones and hydrazones against crop-related Fungi. **Molecules** 18, 12645, 2013.

SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. de. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. **Química Nova**, 26, 3, 407, 2003.

VERMA, S., S. LAL, R. NARANG, AND K. SUDHAKAR. Quinoline hydrazide/hydrazone derivatives: Recent insights on antibacterial activity and mechanism of action. **ChemMedChem**. 18, 5, 2023.

YAĞMUR BILIZ, BELMA HASDEMİR, HATICE BASPINAR KÜÇÜK, MERVE ZAIM, AHMET MESUT ŞENTÜRK, AYNUR MÜDÜROĞLU KIRMIZIBEKMEZ, AND IHSAN KARA. Novel *N*-acyl hydrazone compounds as promising anticancer agents: Synthesis and molecular docking studies. **ACS Omega**, 8, 20073, 2023.