

Nghiên cứu hóa học lập thể của dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon

Phạm Ngọc Tuấn Anh^{1*}, Nguyễn Thiên Trang²

¹Khoa Dược, Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Summary

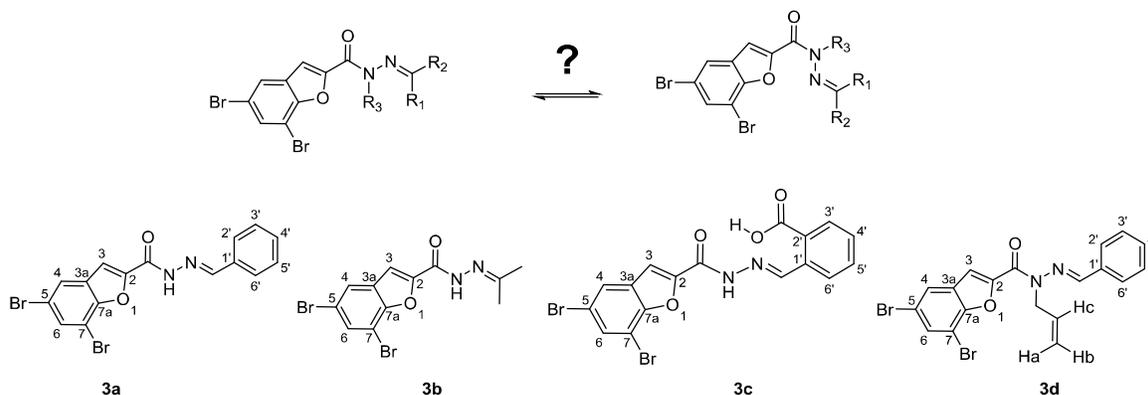
In this study, 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazone derivatives (**3a–d**) were designed, synthesized and structurally characterized by IR, MS and NMR spectral techniques. The 1D-NMR and 2D-NMR results confirmed the 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazone derivatives exist in a mixture of two conformers *anti-E* (major) and *syn-E* (minor) in DMSO-*d*₆ solvent. The study showed some factors that affect the ratio of two conformers including solvent and *N*-alkylation. In addition, the ability of intramolecular hydrogen bond formation of 2'-COOH substituent was also investigated. The results from this study will be applied in structural analysis as well as SAR studies of the 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazone scaffold in subsequent studies.

Keywords: 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazone, benzofuran, hydrazone, hydrazone-hydrazone, conformer

Đặt vấn đề

Dựa trên hoạt tính sinh học tiềm năng của dị vòng 2-arylbenzofuran và dẫn chất hydrazid-hydrazon, trong nghiên cứu trước các dẫn chất hydrazid-hydrazon mang dị vòng 5,7-dibromobenzofuran được thiết kế và nghiên cứu quy trình tổng hợp hướng đến tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn chất này. Kết quả phân tích phổ ¹H-NMR của một số cấu trúc hydrazid-hydrazon sơ bộ xác nhận có sự tồn tại ở 2 kiểu cấu dạng *anti-E* (chính) và

syn-E (phụ) trong dung môi DMSO-*d*₆. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy việc tạo thành liên kết hydro nội phân tử cũng như độ bền của liên kết này đã làm gia tăng độ bền của cấu dạng *anti-E* [1]. Tiếp nối kết quả từ nghiên cứu trước, các dẫn chất hydrazid-hydrazon **3a–d** được thiết kế, tổng hợp và phân tích cấu trúc nhằm tiếp tục mở rộng nghiên cứu về hóa học lập thể của khung cấu trúc 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (hình 1).



Hình 1. Cấu trúc dẫn chất 5,7-dibromofuran-2-carbohydrazon (**3a–d**)

Chịu trách nhiệm: Phạm Ngọc Tuấn Anh
Email: pnt.anh81@hutech.edu.vn
Ngày nhận: 26/4/2021

Ngày phản biện: 14/5/2021
Ngày duyệt bài: 24/9/2021

Nguyên liệu và phương pháp

Nguyên liệu

Các nguyên liệu sử dụng trong nghiên cứu được mua từ các hãng hóa chất như Acros Organics (Geel, Bỉ), TCI Chemicals (Tokyo, Nhật) và Hãng Merck (Darmstadt, Đức).

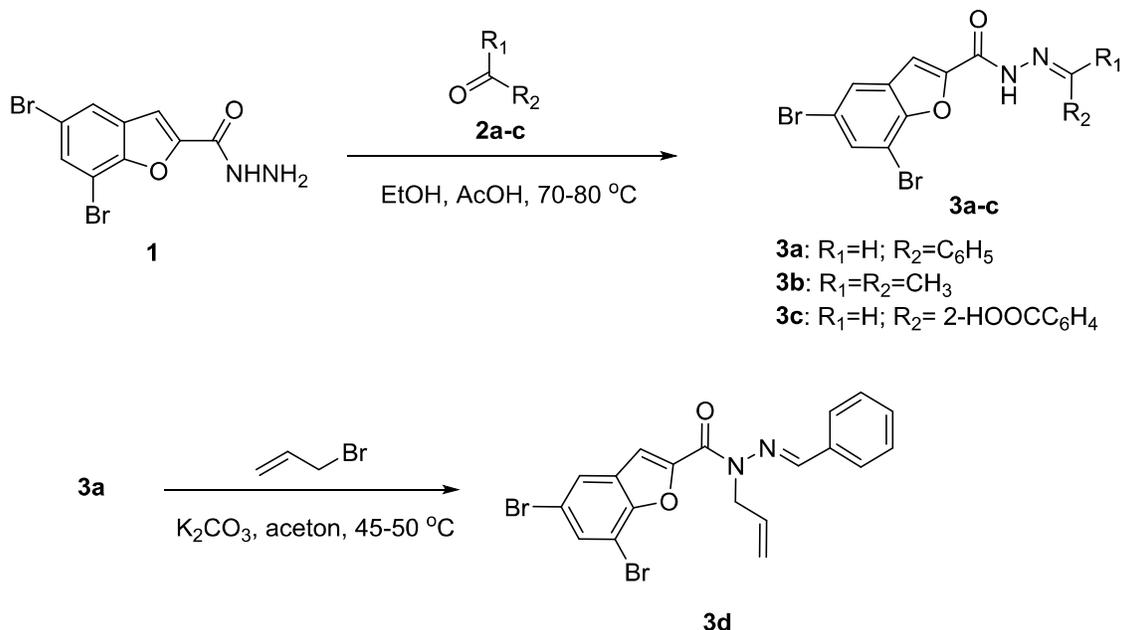
Thiết bị

Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy đo điểm chảy Gallenkamp (Sanyo, Anh). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC**, **NOESY**) được đo trên máy Bruker Avance 500 MHz (Bruker, Mỹ). Phổ khối (**MS**) đo trên máy Shimadzu LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Nhật Bản). Phổ hồng ngoại (**IR**) được đo trên máy Shimadzu IRAffinity-1S

(Shimadzu, Nhật Bản).

Phương pháp nghiên cứu

Các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (**3a-d**) được tổng hợp theo sơ đồ 1. Trong đó, 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**1**) được tổng hợp từ nguyên liệu 5-bromosalicylaldehyd và ethyl cloroacetat qua trung gian ethyl 5,7-dibromobenzofuran-2-carboxylat dựa trên quy trình trong nghiên cứu trước ^[1]. Dẫn chất hydrazid-hydrazon (**3a-c**) được tổng hợp dựa trên phản ứng ngưng tụ giữa aldehyd/ceton (**2a-c**) với 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**1**) ^[1], alkyl hóa **3a** thu được dẫn chất **3d** ^[2].



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (**3a-d**)

Thực nghiệm, kết quả và bàn luận

Tổng hợp hóa học và đặc điểm sản phẩm thu được

Tổng hợp *N'*-benzyliden-5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**3a**) ^[1]

Cho 1 g (3 mmol) 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**1**), 0,35 g (3,3 mmol) benzaldehyd (**2a**), 10 mL EtOH và 2 giọt acid acetic băng vào bình cầu 1 cổ 100 mL. Lắp sinh hàn, khuấy đều, đun phản ứng ở nhiệt độ 70–80 °C. Theo dõi phản ứng bằng **SKLM** với

hệ dung môi DCM : MeOH (30:1). Sau 3 giờ, khi đã hết vết nguyên liệu **1** thì cho vào bình cầu 10 mL nước để kết thúc phản ứng. Làm lạnh trong nước đá 30 phút sau đó lọc áp suất giảm thu tủa. Rửa tủa bằng 10 mL EtOH và sấy trong tủ sấy chân không. Kết quả thu được 1,21 g, hiệu suất 95%.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng kém tan trong DCM, EtOAc, MeOH, không tan trong *n*-hexan, PE. Nhiệt độ nóng chảy: 178–180 °C.

Kết quả biện giải phổ: **IR** (ν, cm⁻¹): 3223

(N–H), 3065 (C–H thơm), 1663 (C=O), 1570 (C=N), 1439 (C–N). **MS** (ESI) *m/z*: 422,9176 [M+H]⁺, tính toán 422,9167 (C₁₆H₁₁Br₂N₂O₂). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,16 (s) và 12,10 (brs) (1H, NH); 8,51 (s) và 8,18 (brs) (1H, CH=N); 8,10 (brs) và 8,04 (brs) (1H, H-4); 7,92 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-6); 7,82 (brs, 1H, H-3); 7,77–7,75 (brm, 2H, H-2', H-6'); 7,49–7,45 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 153,9 (C=O); 150,7 (C-7a); 149,5 (C-2); 149,2 (CH=N); 133,9 (C-1'); 131,5 (C-6); 130,4 (C-4'); 129,8 (C-3a); 128,8 (C-3', C-5'); 127,3 (C-2', C-6'); 125,0 (C-4); 116,3 (C-5); 110,6 (C-3); 104,8 (C-7).

Tổng hợp N'-isopropyliden-5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (3b) ^[1]

Cho 0,2 g (0,6 mmol) 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**1**) và 10 mL aceton (**2b**) vào bình cầu 1 cổ 100 mL, thêm 2 giọt acid acetic băng. Lắp sinh hàn, khuấy đều, đun phản ứng ở nhiệt độ 45–50 °C. Theo dõi phản ứng bằng **SKLM** với hệ dung môi DCM : MeOH (30:1). Phản ứng kết thúc sau 2 giờ, cô quay dung môi thu được cặn. Hòa tan cặn trong lượng tối thiểu DCM, sau đó thêm từ từ *n*-hexan đến khi dung dịch bắt đầu đục. Ngâm lạnh cho kết tinh hoàn toàn. Lọc áp suất giảm thu tủa. Sấy tủa trong tủ sấy chân không. Kết quả thu được 0,15 g, hiệu suất 65 %.

Tính chất: Chất rắn màu trắng tan trong aceton, ít tan trong DCM, MeOH, EtOAc, không tan trong *n*-hexan, PE. Nhiệt độ nóng chảy: 186–189 °C.

Kết quả biện giải phổ: **IR** (ν , cm⁻¹): 3165 (N–H), 3076 (C–H thơm), 2880 (C–H béo), 1668 (C=O), 1557 (C=N), 1400 (C–N). **MS** (ESI) *m/z*: 374,9098 [M+H]⁺, tính toán 374,9167 (C₁₂H₁₁Br₂N₂O₂). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,85 (brs) và 10,74 (brs) (1H, N–H); 8,07 và 8,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-4); 7,91 và 7,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-6); 7,76 và 7,6 (brs, 1H, H-3); 2,04 (s, 3H, CH₃); 1,97 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 162,5 (C=N); 153,6 (C=O); 149,8 (C-7a/2a); 131,3 (C-6); 129,9 (C-3a); 124,8 (C-4); 116,1 (C-5); 109,9 (C-3); 104,8 (C-7); 25,0 (CH₃); 18,2 (CH₃).

Tổng hợp N'-(2-carboxybenzyliden)-5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (3c) ^[1]

Cho 0,5 g (1,5 mmol) 5,7-dibromobenzofuran

-2-carbohydrazid (**1**), 0,22 g (1,5 mmol) 2-carboxybenzaldehyd (**2c**) vào bình cầu 1 cổ 100 mL. Sau đó thêm 10 mL EtOH và 2 giọt acid acetic băng vào bình cầu. Lắp sinh hàn, khuấy đều, đun phản ứng ở 70–80 °C. Theo dõi phản ứng bằng **SKLM** với dung môi DCM : EtOAc (1:1). Khi đã hết vết nguyên liệu **1** (sau 10 giờ) thì thêm 20 mL nước để kết thúc phản ứng. Làm lạnh trong nước đá 30 phút để sản phẩm kết tinh hoàn toàn sau đó lọc áp suất giảm lấy tủa. Rửa tủa bằng DCM. Kết quả thu được 0,51 g, hiệu suất 73%.

Tính chất: Bột màu trắng, rất kém tan trong MeOH, hầu như không tan trong EtOAc, DCM, *n*-hexan, PE. Nhiệt độ nóng chảy: 232–233 °C.

Kết quả biện giải phổ: **IR** (ν , cm⁻¹): 3330–2400 (O–H), 3075, 3019, 2982 (N–H, C–H), 1676 (C=O), 1557 (C=N), 1409 (C–N). **MS** (ESI) *m/z*: 466,8912 [M–H]⁻, tính toán 464,8909 (C₁₇H₉Br₂N₂O₄). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,32 (brs) và 13,30 (brs) (1H, COOH); 12,40 (s) và 12,23 (brs) (1H, NH); 9,25 (s) và 8,93 (brs) (1H, CH=N); 8,12 (brs, 1H, H-4); 8,08 (d, *J* = 8 Hz, H-3'); 7,94 (d, *J* = 2 Hz, H-6); 7,92 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz, H-6'); 7,86 (brs, 1H, H-3); 7,66 (t, *J* = 7,5 Hz, H-5'); 7,56 (td, *J* = 7,5 Hz, 1 Hz, H-4'). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168 (C=O acid); 154,1 (C=O amid); 150,8 (C-7a); 149,4 (C-2); 147,9 (C=N); 134,3 (C-1'); 132 (C-5'); 131,6 (C-6); 130,7 (C-2'/3'/4'/6'); 130,3 (C-2'/3'/4'/6'); 129,9 (C-3a); 126,8 (C-2'/3'/4'/6'); 125 (C-4); 116,3 (C-5); 110,7 (C-3); 104,9 (C-7).

Tổng hợp N'-allyl-N'-benzyliden-5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (3d) ^[2]

Cho 0,3 g (0,71 mmol) N'-benzyliden-5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**3a**), 0,15 g (1,08 mmol) K₂CO₃ và 20 mL aceton vào bình cầu 1 cổ 100 mL, sau đó cho thêm 0,1 g (0,85 mmol) allyl bromid. Lắp sinh hàn, khuấy đều, đun phản ứng ở 45–50 °C. Kiểm tra phản ứng bằng **SKLM** với hệ dung môi DCM : *n*-hexan (1:1). Sau 8 giờ, khi đã hết nguyên liệu **3a** thì thêm vào bình cầu 20 mL nước để kết thúc phản ứng. Làm lạnh trong nước đá 30 phút rồi lọc áp suất giảm thu tủa. Sắc ký cột với hệ dung môi DCM : *n*-hexan (1:1) để thu sản phẩm tinh khiết. Kết quả thu được 0,14 g, hiệu suất 43 %.

Tính chất: Bột kết tinh màu trắng, ít tan trong MeOH, EtOAc, DCM, aceton, không tan trong *n*-hexan, PE. Nhiệt độ nóng chảy: 125–126 °C.

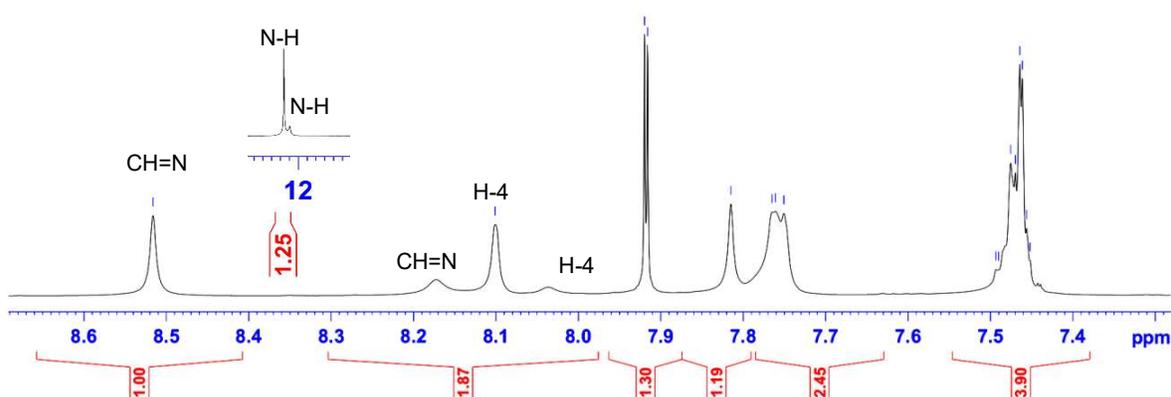
Kết quả biện giải phổ: **IR** (ν , cm^{-1}): 3080, 2920, 2850 (C–H), 1654 (C=O), 1551 (C=N), 1420 (C–N). **MS** (ESI) m/z : 462,9479 [M+H]⁺, tính toán 462,9480 (C₁₉H₁₅Br₂N₂O₂). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,18 (d, J = 2 Hz, 1H, H-4); 8,15 (s, 1H, CH=N); 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-3); 7,90 (s, 1H, H-3); 7,81–7,79 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,52–7,47 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'). 5,97–5,90 (m, 1H, Hc); 5,24 (dd, J = 10,5 Hz, 1,5 Hz, 1H, Hb); 5,18 (dd, J = 17,5 Hz, 1,5 Hz, 1H, Ha); 4,88–4,87 (m, 2H, CH₂). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 158,1 (C=O); 150,3 (C-7a); 148,7 (C-2); 143,5 (C=N); 134,1 (C-2', C-6'); 131,5 (C-6); 130,5 (CH₂=CH); 130,04 (C-4'); 129,95 (C-3a); 128,9 (C-3', C-5'); 127,5 (C-1'); 125,4 (C-4); 116,9 (C-5); 115,9 (CH₂=CH); 115,3 (C-3); 104,7 (C-7); 43,6 (CH₂).

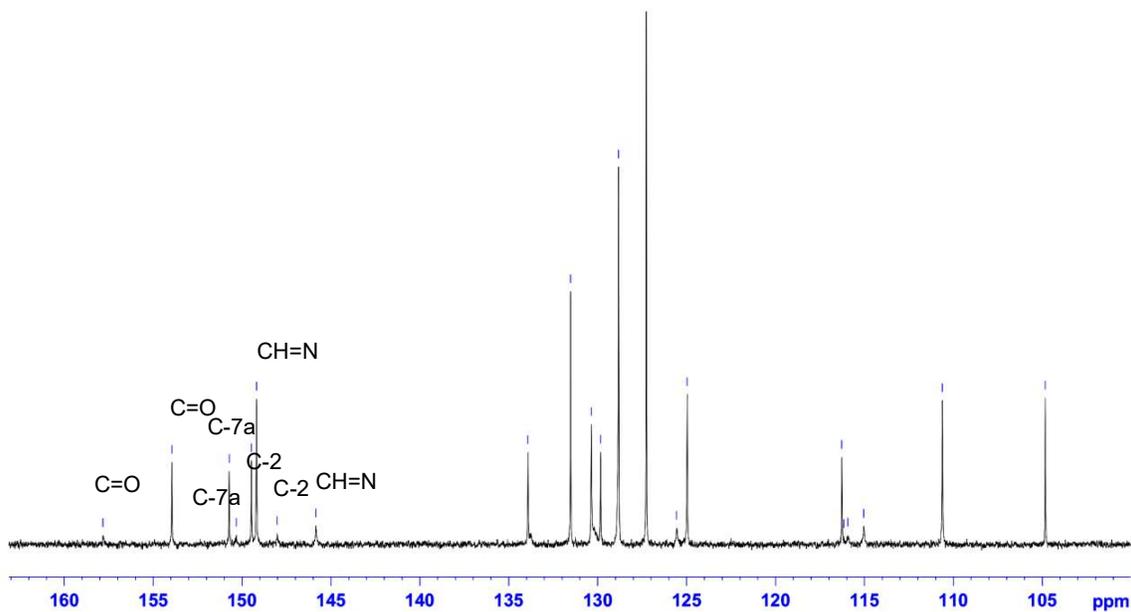
Bàn luận

Dựa trên phản ứng ngưng tụ giữa 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (1) và dẫn chất benzaldehyd/aceton (2a–c) với sự xúc tác của acid acetic, các sản phẩm 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (3a–c) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất sau tinh chế là 95 % (3a), 65 % (3b) và 73 % (3c). Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng đến khi hết nguyên liệu cho thấy phản ứng ngưng tụ

với benzaldehyd (2a) và aceton (2b) xảy ra nhanh (2–3 giờ), trong khi đó với 2-carboxybenzaldehyd (2c) phản ứng xảy ra chậm hơn (10 giờ), điều này có thể do sự che chắn không gian của nhóm 2-COOH. Phản ứng *N*-allyl hóa 3a diễn ra tương đối chậm cho sản phẩm 3d với hiệu suất trung bình 43 %.

Kết quả phân tích phổ của các sản phẩm đều phù hợp với cấu trúc dự đoán. Trên phổ **IR** các dẫn chất hydrazid-hydrazon (3a–c) đều cho các vân phổ tại vùng 3300–3100 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết N–H hydrazid, riêng dẫn chất *N*-allyl 3d không còn tín hiệu này. Các sản phẩm đều có các vân phổ trong vùng 3100–3000 đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết C–H nhân thơm, các vân phổ trong vùng 1700–1600 cm^{-1} , 1600–1585 cm^{-1} và 1500–1400 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=O, C=N và C–N. Sản phẩm 3c có vân phổ đỉnh tù ở vùng 3330–2400 cm^{-1} đặc trưng của O–H acid carboxylic. Kết quả phân tích phổ **MS** các sản phẩm 3a–d cho kết quả các píc ion giả phân tử [M+H]⁺, [M–H][–] có m/z phù hợp với tính toán. Kết quả phổ **¹H-NMR** và **¹³C-NMR** phù hợp với cấu trúc dự kiến. Tương tự kết quả từ nghiên cứu trước [1], trên phổ **¹H-NMR** dẫn chất 3a có hiện tượng cho 2 tín hiệu của một số proton như CH=N, N–H, H-4 trong dung môi DMSO-*d*₆. Trên phổ **¹³C-NMR** cũng ghi nhận rõ hiện tượng này trên một số carbon như C=O, C-7a, C-2, CH=N (hình 2).

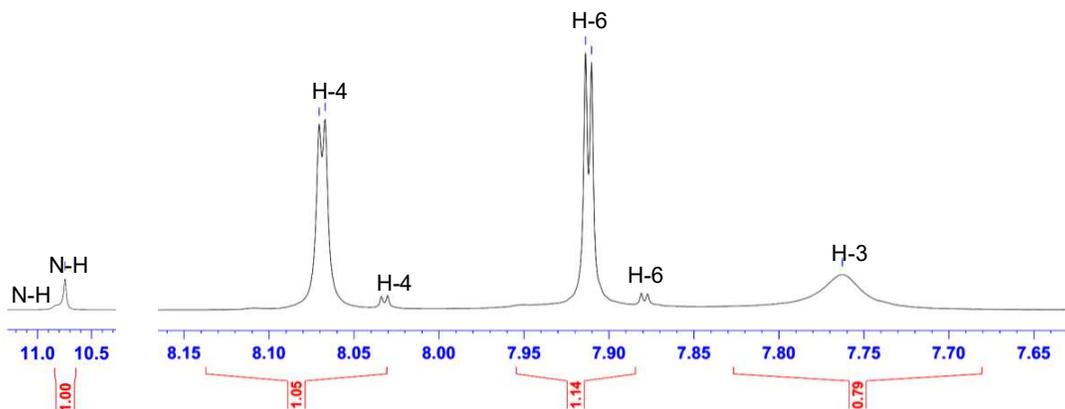




Hình 2. Kết quả phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của sản phẩm **3a** trong dung môi DMSO-d_6

Để làm rõ đặc điểm đồng phân lập thể trên khung cấu trúc 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon, dẫn chất **3b** đã được tổng hợp và phân tích cấu trúc. Kết quả phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm **3b** cũng ghi nhận rõ 2 tín hiệu của một số proton như N–H, H-4, H-6 hoặc dạng

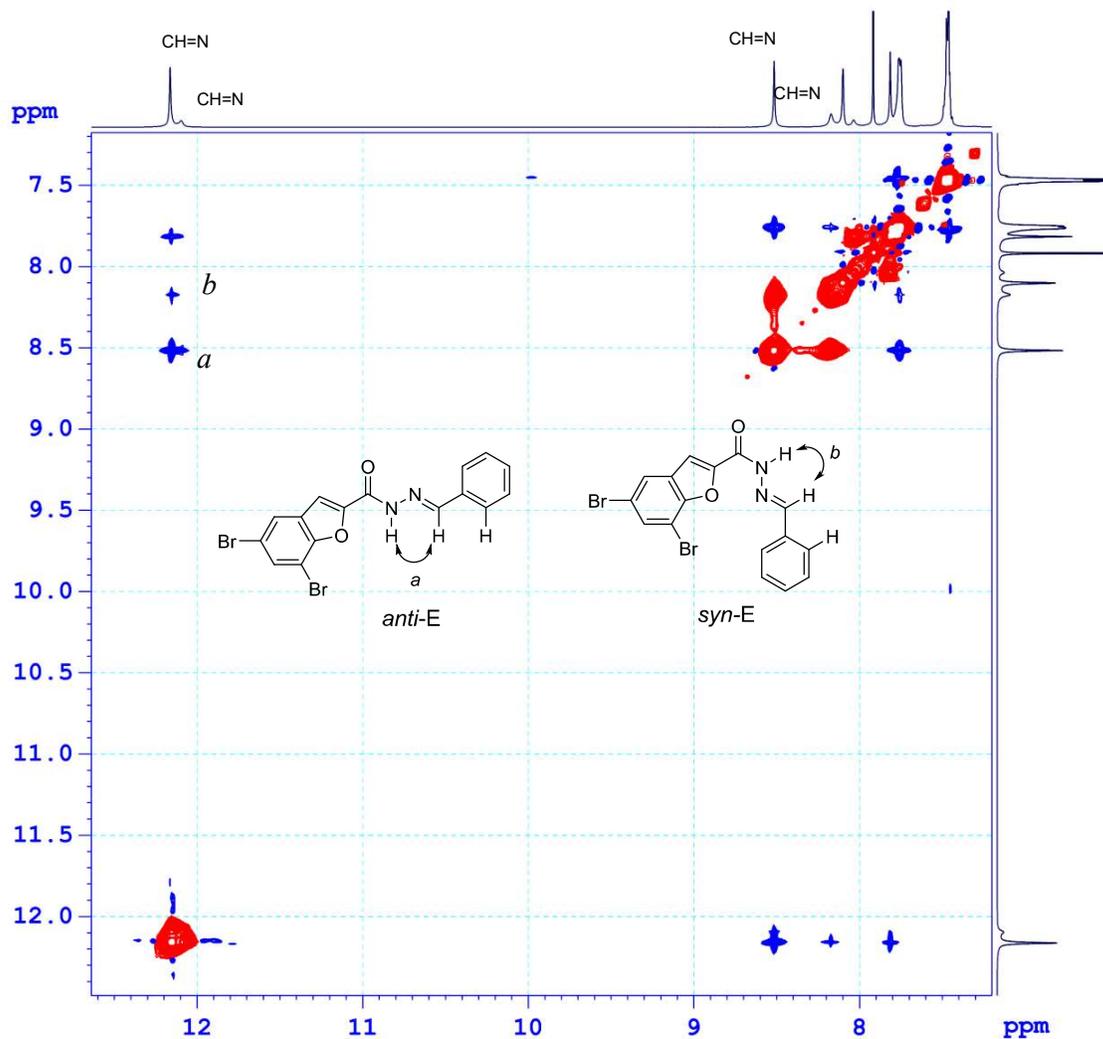
đỉnh tù của H-3 (hình 3). Kết quả này giúp loại trừ khả năng tồn tại đồng phân hình học Z/E trên liên kết imin C=N mà là do sự tồn tại của 2 kiểu cấu dạng *syn/anti* trên liên kết amid CO–NH trong dung môi đo phổ DMSO-d_6 .



Hình 3. Một số tín hiệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm **3b** trong dung môi DMSO-d_6

Kết quả phân tích phổ **NOESY** của sản phẩm **3a** cho thấy có sự tương tác giữa proton amid N–H (δ 12,16 và 12,10 ppm) và proton imin

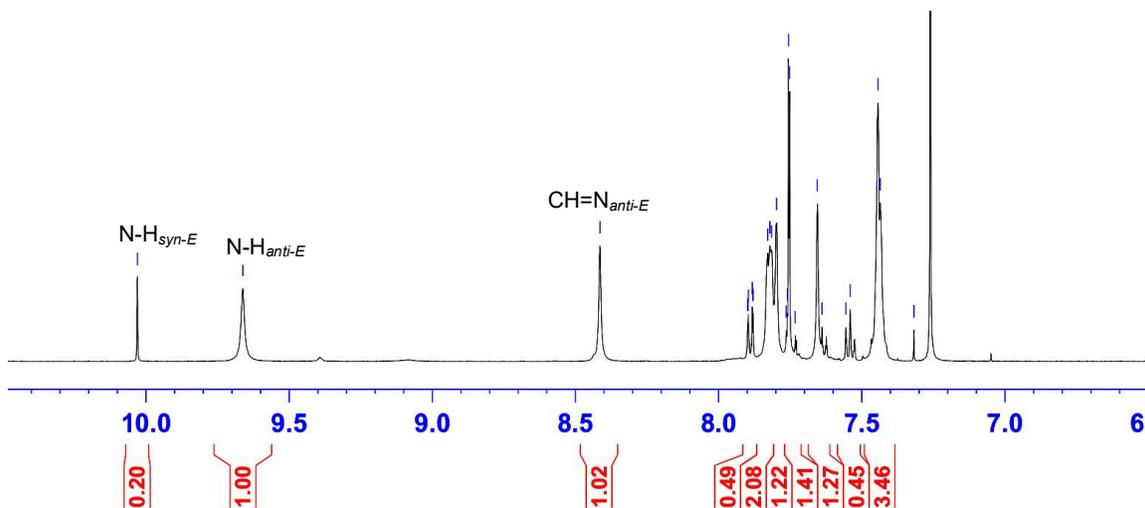
CH=N (δ 8,51 và 8,18 ppm) khẳng định chúng cùng phía trong không gian tương ứng với đồng phân E ở cả 2 cấu dạng *syn* và *anti* (hình 4).



Hình 4. Phổ **NOESY** của sản phẩm **3a**

Để khảo sát sự ảnh hưởng của dung môi trên tỷ lệ giữa 2 cấu dạng *syn-E/anti-E*, sản phẩm **3a** đã được đo phổ **¹H-NMR** trong dung môi CDCl_3 . Dựa trên đường tích phân tại một số pic như N-H, CH=N cho thấy tỷ lệ

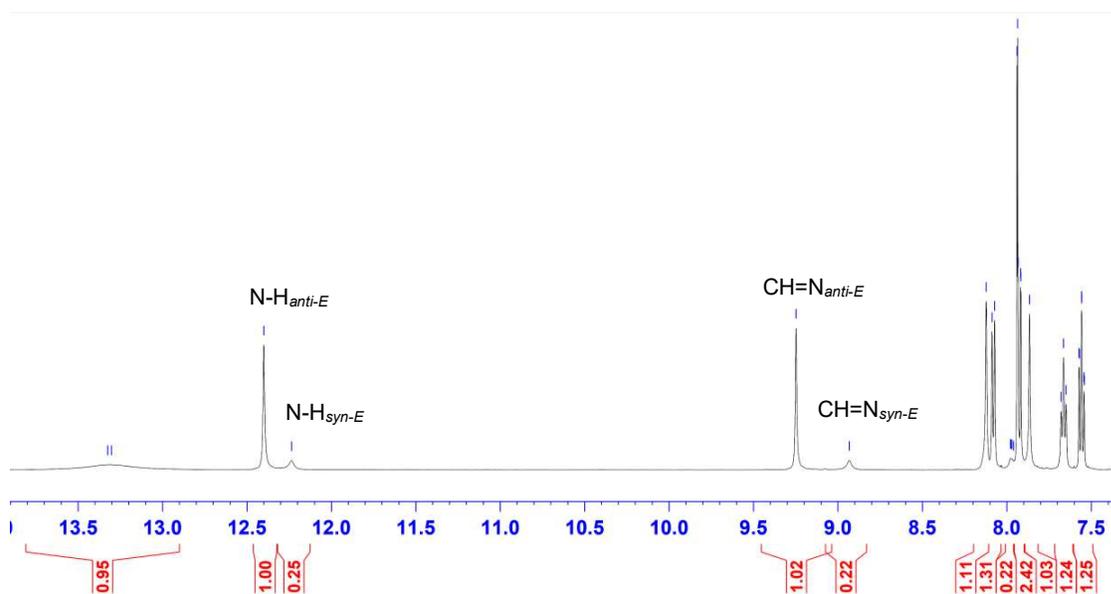
của 2 cấu dạng *syn/anti* có sự khác biệt ở 2 dung môi đo, cụ thể trong dung môi $\text{DMSO}-d_6$ tỷ lệ *syn-E* : *anti-E* \approx 3:10, tỷ lệ này trong dung môi CDCl_3 là 2:10 (hình 2 và 5).



Hình 5. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **3a** trong dung môi CDCl_3

Kết quả từ nghiên cứu trước cho thấy dẫn chất hydrazone không có nhóm 2'-OH có tỷ lệ cấu dạng *syn-E* khoảng 20–30 %, trong khi đó hydrazone khi mang nhóm thế 2'-OH có tỷ lệ cấu dạng *syn-E* khoảng ≤ 10 % hoặc chỉ tồn tại duy nhất ở cấu dạng *anti-E*. Sự khác biệt này là do nhóm thế 2'-OH đã hình thành liên kết hydro nội phân tử với N imin nên đã gây cản trở sự quay quanh trục của liên kết amid CO–NH^[1]. Trong nghiên cứu này, dẫn chất hydrazid-hydrazone **3c** với nhóm thế 2'-COOH được nghiên cứu nhằm đánh giá khả năng tạo liên kết hydro nội phân tử

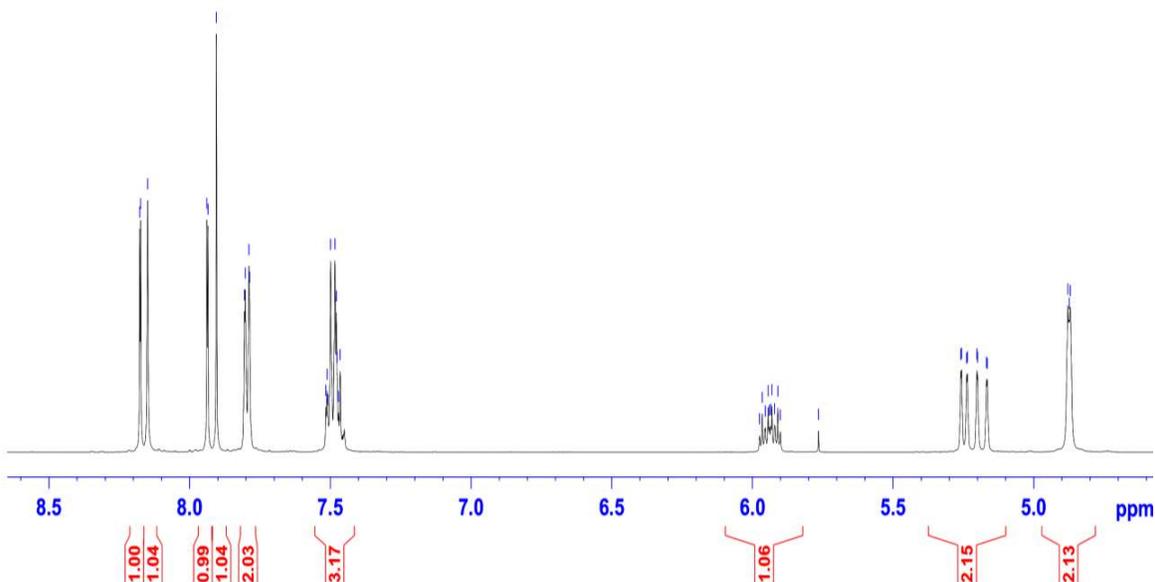
giữa H của COOH và O của CONH, từ đó có thể ảnh hưởng tới độ bền cũng như tỷ lệ giữa 2 cấu dạng *syn/anti* trong dung môi đo phổ. Kết quả phổ $^1\text{H-NMR}$ cho thấy vẫn có 2 tín hiệu của proton N–H ở δ 12,40 (s) và 12,23 (brs), CH=N ở δ 9,25 (s) và 8,93 (brs) chứng tỏ có sự tồn tại của cả 2 kiểu cấu dạng *syn-E* và *anti-E* với tỷ lệ khoảng 2,2:10, tương tự với tỷ lệ của các dẫn chất không có liên kết hydro nội phân tử trong các nghiên cứu trước nên sơ bộ kết luận không có sự hình thành liên kết hydro nội phân tử trong sản phẩm **3c** (hình 6).



Hình 6. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm **3c** trong dung môi DMSO-d_6

Trên phổ **NMR**, dẫn chất *N*-allyl **3d** chỉ ghi nhận tín hiệu của một loại cấu dạng, điều này chứng tỏ sự có mặt của nhóm thế *N*-alkyl sẽ ngăn cản việc quay của liên kết C–N amid

nên không còn tạo đồng phân cấu dạng (hình 7). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của nghiên cứu trên khung cấu trúc 4-methyl-2-phenylpyrimidin-*N*-acylhydrazon^[3].



Hình 7. Phổ ¹H-NMR của sản phẩm **3d** trong dung môi DMSO-*d*₆

Kết luận

4 dẫn chất hydrazid-hydrazon (**3a–d**) đã được thiết kế, tổng hợp và phân tích cấu trúc bằng phổ **IR**, **MS** và **NMR**. Kết quả phân tích phổ **NMR** đã khẳng định các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon trong dung môi đo phổ DMSO-*d*₆ tồn tại ở đồng phân E trên liên kết CH=N và ở 2 kiểu cấu dạng *syn/anti* trên liên kết CO–NH. Nghiên cứu đã xác nhận một số yếu tố có khả năng ảnh hưởng tới tỷ lệ của 2 cấu dạng gồm dung môi (DMSO, CDCl₃) làm thay đổi tỷ lệ của 2 cấu dạng *syn/anti* và khi có mặt của nhóm thế *N*-allyl sẽ không còn hiện tượng đồng phân cấu dạng. Ngoài ra, khả năng tạo liên kết hydro nội phân tử của nhóm thế 2'-COOH cũng được nghiên cứu. Kết quả từ nghiên cứu này sẽ được sử dụng trong phân tích cấu trúc cũng như nghiên cứu liên quan cấu trúc tác dụng sinh học của dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon trong các nghiên cứu tiếp theo.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Đức Tri Thức, Thái Minh Quân, Phạm Ngọc Tuấn Anh (2020), “Thiết kế và tổng hợp các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon hướng tác dụng kháng *Staphylococcus aureus*”, *Tạp chí Dược học*, 526, tr. 17–23.
2. Kummerle A. E., Schmitt M., Cardozo S. V. S., Lugnier C., Villa P., Lopes A. B., Romeiro N. C., Justiniano H., Martins M. A., Fraga C. A. M., Bourguignon J. J., Barreiro E. J. (2012), “Design, synthesis, and pharmacological evaluation of *n*-acylhydrazones and novel conformationally constrained compounds as selective and potent orally active phosphodiesterase-4 inhibitors”, *J. Med. Chem.*, 55, pp. 7525–7545.
3. Lopes A. B., Miguez E., Kümmerle E. A., Rumjanek V. M., Fraga C. A. M., Barreiro J. E. (2013), “Characterization of amide bond conformers for a novel heterocyclic template of *n*-acylhydrazone derivatives”, *Molecules*, 18, pp. 11683–11704.