

SÍNTESE DE TIAZOLIDIN-4-ONAS E TIAZINAN-4-ONAS ANÁLOGAS A ROSIGLITAZONA

ADRIANA MACHADO DAS NEVES¹; JOSÉ COAN CAMPOS JUNIOR²; TAÍS BARCELOS GOULART³; CINARA TEIROBA DE AVILA⁴; WILSON JOÃO CUNICO FILHO⁵

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel) 1 – adrianamdasneves@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – coanjunior@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – t.barcelosgoulart@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – cinara.t.avila@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), diabetes representa uma grande preocupação, uma vez que mais de 180 milhões de pessoas em todo o mundo possui esta doença e este número deverá chegar a 366 milhões em 2030 (DARWISH, 2016). A principal característica da diabetes é a hiperglicemia e esta pode ser diagnosticada como tipo 1 ou tipo 2. A diabetes tipo 1 resulta da secreção de insulina cronicamente baixa e a diabetes tipo 2 é um grupo heterogêneo de distúrbios que se caracterizam por vários graus de resistência à insulina, diminuição da secreção de insulina e aumento da produção de glicose (CONTRERAS, 2017).

A classe de heterociclos tiazolidin-2,4-dionas (TZD) auxiliam no tratamento desta doença e abrangem os fármacos antidiabéticos: rosiglitazona, pioglitazona e rivoglitazona (Figura 1). Estes fármacos atuam nos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR γ), o qual demonstram benefícios para o tratamento da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 (RAJAPAKSHA, 2017).

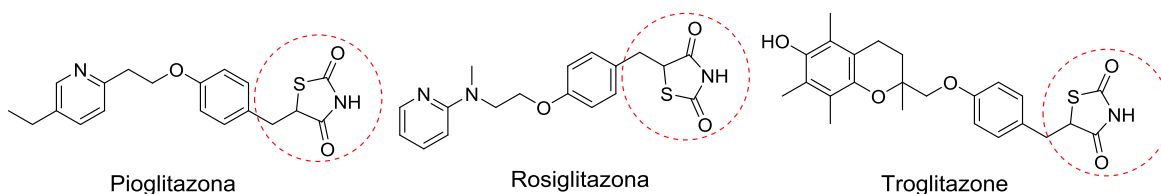


Figura 1: Estruturas de fármacos com o heterociclo tiazolidin-2,4-diona.

A rosiglitazona (AvandiaTM) é um fármaco importante para o tratamento da diabetes tipo 2, porém esse fármaco está relacionado com o aumento da incidência de ataques cardíacos em pacientes (NISSEN, 2007). Na literatura encontram-se muitos trabalhos relatando modificações estruturais visando à obtenção e o desenvolvimento de compostos análogos a rosiglitazona (SYNDRIYAL, 2008).

As tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona apresentam o núcleo heterociclo similar a TDZ por conter um átomo de nitrogênio, de enxofre e a carbonila. A diferença entre esses núcleos está no número de carbonilas e no tamanho do anel. O heterociclo tiazolidin-4-ona representa uma importante classe de compostos que exibem atividades anti-inflamatória, analgésica, anti-HIV, anticancerígena, antibacteriana, antifúngica, antituberculínica, antihistamínica e também antidiabética (TRIPATHI, 2014). As tiazinanonas também apresentam propriedades biológicas importantes como anti-inflamatória (ZEBARDAST, 2009), antioxidante (BOSENBECKER, 2014), antihiperglicêmica (RAZA, 2013) entre outras.

Diante do exposto, a proposta deste trabalho é sintetizar compostos análogos ao fármaco rosiglitazona, a partir da troca do heterociclo tiazolidin-2,4-diona pela tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona visando novos candidatos a fármacos para contribuir com arsenal terapêutico para o tratamento da diabetes do tipo 2.

2. METODOLOGIA

Síntese do intermediário 3: A primeira etapa foi realizada em um frasco, específico para micro-ondas CEM discover 300 W (MO), neste adicionou-se 16 mmol da 2-cloroaminopiridina e 32 mmol do 2-(aminometil)etanol. A reação foi livre de solvente na temperatura de 160 °C, por 1 h, sob agitação e 300 W. Após a mistura foi lavada com água destilada (2 mL) e extraída com diclorometano (2 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura saturada (NaCl_{aq} 3 x 10 mL), seca com sulfato de magnésio (MgSO_4), filtrada e removeu-se o solvente no rota evaporador. O produto o 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol foi obtido puro.

Síntese do intermediário 5: A segunda etapa foi realizada em um frasco, específico para MO, adicionou-se 10 mmol do 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol, 10 mmol da base hidróxido de potássio diluído em 2 mL de água destilada, 8 mL do solvente tolueno, 0,6 mmol do hidrogênio sulfato de tetrabutilamonio (TBAHS) e por fim 6,6 mmol de 4-fluorbenzaldeído. O frasco permaneceu sob agitação em MO por 1 h e 30 min. a 100 °C e 300 W. Após adicionou-se na mistura água destilada (5 mL) e extraiu-se com tolueno (2 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com água, seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido no aparelho rota evaporador. Posteriormente, realizou-se a purificação por cromatografia em coluna com o adsorvente sílica gel e o eluente hexano/acetato de etila (7:3) obtendo o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído com pureza elevada.

Síntese dos produtos 9a-m e 10a-g: A terceira etapa foi realizada em um balão de 100 mL onde adicionou-se o solvente tolueno (70 mL), seguido de 1 mmol de amina e 1 mmol do aldeído. A mistura reacional foi agitada a 110 °C. Após 2 h foi adicionado 3 mmol do ácido mercaptocarboxílico e deixou-se reagir por 18 h nessas condições. A mistura foi lavada com a solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 10 mL), sendo a fase orgânica seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido a pressão reduzida no rota evaporador. As tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas foram purificadas por cromatografia em coluna com o adsorvente sílica gel e o eluente empregado foi uma mistura de hexano/acetato de etila nas proporções de 8:2 à 1:1.

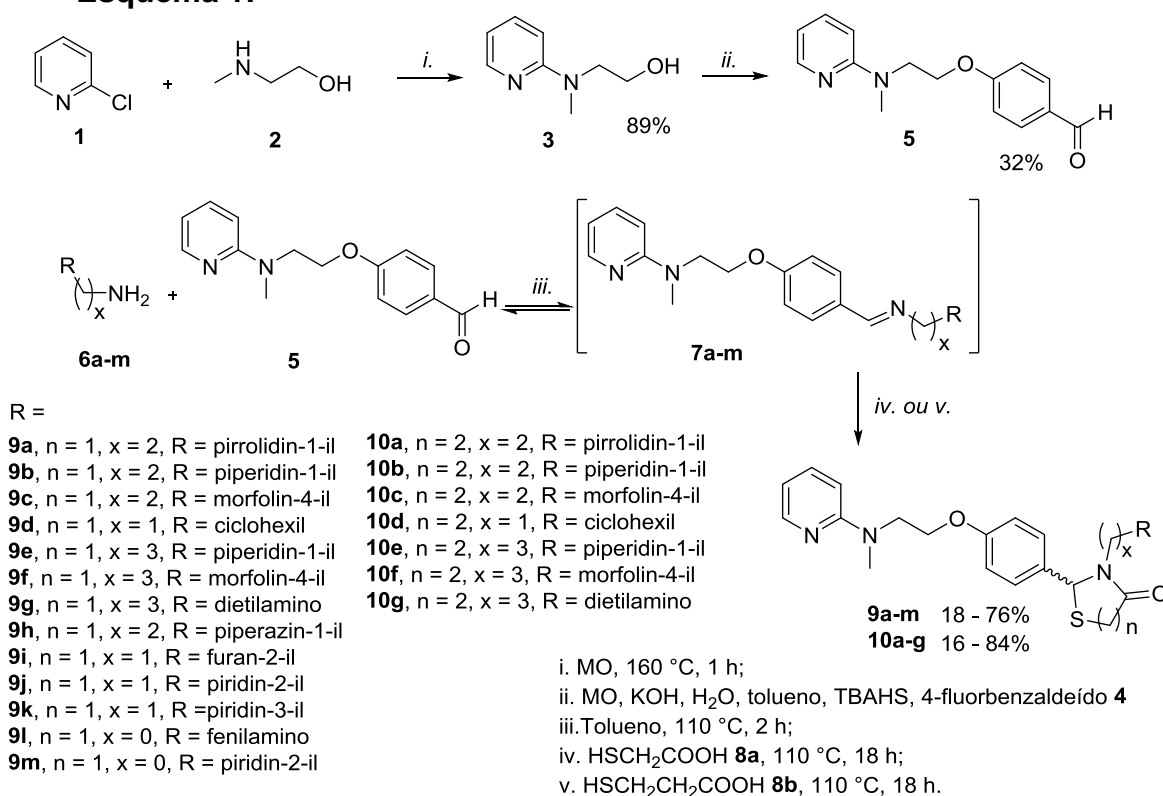
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese ocorre em três etapas reacionais a fim de gerar os compostos tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas. A primeira e a segunda etapa da reação foram realizadas de acordo com o trabalho de Gaonkar et al. (2011).

De acordo com a literatura a obtenção do aldeído da rosiglitazona **5**, sendo escolhida a metodologia de MO realizada em duas etapas de reação. A primeira etapa foi entre 2-cloropiridina **1** e 2-(*N*-metilamino)etanol **2** através da reação de substituição nucleofílica para obter o 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3**. Este composto reagiu através da reação de substituição nucleofílica com o 4-fluorbenzaldeído **4** em meio básico utilizando o catalisador de transferência de fase TBAHS. Após a purificação por cromatografia em coluna foi obtido o 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5** (Esquema 1).

Assim, a síntese das tiazolidin-4-onas **9a-m** e tiazinan-4-onas **10a-g** foi realizada em uma terceira etapa, via multicomponente *one-pot* com a metodologia de aquecimento térmico convencional, através da reação de adição a carbonila entre diferentes aminas **6a-m** e o aldeído **5**, formando o intermediário imina **7a-m** *in situ* que reagiu com o ácido mercaptocarboxílico **8** para posterior ciclização e formação dos heterociclos (Esquema 1). O ácido mercaptocarboxílico **8** determinou o núcleo heterociclo formado, o qual para as tiazolidin-4-onas empregou-se o ácido mercaptoacético **8a** e para as tiazinan-4-onas foi usado o ácido mercaptopropiônico **8b**. Os compostos **9a-m** e **9a-g** foram purificados por cromatografia em coluna e analisados por cromatografia de camada delgada (CCD) e verificou-se o rendimento que variou de 18-76% e 16-84%, respectivamente.

Esquema 1:



Posteriormente realizou-se a caracterização dos compostos 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3**, 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5**, tiazolidin-4-onas **9a-m** e tiazinan-4-onas **10a-g** por análise de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM) e ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. O composto **9h** não foi verificado a formação do produto após análise de CG/EM.

Dessa forma, a proposta de síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogos a rosiglitazona vai ao encontro da química medicinal visando novos candidatos a fármacos com a atividade antidiabética, a qual tem o intuito de ser realizado testes biológicos *in vitro* frente aos receptores PPAR-γ.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o exposto foi possível obter novas tiazolidin-4-onas e novas tiazinan-4-onas, análogas ao fármaco rosiglitazona sendo a metodologia de micro-ondas eficiente para a obtenção do aldeído da rosiglitazona, uma vez que

esta é uma etapa crucial para a formação dos produtos, que foram obtidos com rendimentos de moderados a bom.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOSENBECKER, J.; BAREÑO, V.D.O.; DIFABIO, R.; VASCONCELLOS, F. A.; DUTRA, F.S.P.; OLIVEIRA, P.S.; BARSCHAK, A.G.; STEFANELLO, F.M.; CUNICO, W. Synthesis and antioxidant activity of 3-(pyridin-2-ylmethyl)-1,3-thiazinan(thiazolidin)-4-ones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v.8, n.9, p.425-432, 2014.

CONTRERAS, C. M.; GARCÍA, A. G. G. Cognitive impairment in diabetes and poor glucose utilization in the intracellular neural milieu. **Medical Hypotheses**, v. 104, p. 160–165, 2017.

DARWISH, K.M.; SALAMA, I.; MOSTAFA, S.M.; GOMAA, M.S.; HELAL, M.A. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR γ /FFAR1 dual agonists. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.109, p.157–152, 2016.

GAONKAR, S. L.; NAGASHIMA, I.; SHIMIZU, H. Microwave-assisted solution phase synthesis of novel 2-{4-[2-(*N*-methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl}-5-substituted 1,3,4-oxadiazole library. **Organic Chemistry International**, v. 2011, ID 751894, p.1-5, 2011.

NISSEN, S.E.; WOLSKI, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. **The New England Journal of Medicine**, v.356, n. 24, p. 2457-2471, 2007.

RAJAPAKSHA, H.; BHATIA, H.; WEGENER, K.; PETROVSKY, N.; BRUNING, J.B. X-ray crystal structure of rivoglitazone bound to PPAR γ and PPAR subtype selectivity of TZDs. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1861, i. 8, p.1981–1991, 2017.

RAZA, S.; SRIVASTAVA, S. P.; SRIVASTAVA, D. S.; SRIVASTAVA, A. K.; HAQ, W.; KATTI, S. B. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, p.611- 620, 2013.

SYNDRIYAL, S.; VISWANAD, B.; RAMARAO, P.; CHAKRABORTI, A. K.; BHARATAM, P. V. New PPAR γ ligands based on barbituric acid: Virtual screening, synthesis and receptor binding studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 4959–4962, 2008.

TRIPATHI, A. C.; GUPTA, S. J.; FATIMA, G. N.; SONAR, P. K.; VERMA, A.; SARAF, S. K. 4-Thiazolidinones: The advances continue... **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52–77, 2014.

ZEBARDAST, T.; ZARGHI, A.; DARAIE, B.; HEDAYATI, M.; DADRASS, O. G. Design and synthesis of 3-alkyl-2-aryl-1,3-thiazinan-4-one derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.19, p. 3162-3165, 2009.