

SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,4-TIAZOLIDINEDIONA COM PROVÁVEL ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

ANA JÚLIA ZULIAN BOEIRA¹; ALANA DE VASCONCELOS²; FRANCIELI MORO
STEFANELLO³; WILSON JOÃO CUNICO FILHO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – anajulia_zulian@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – alanabdv@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

As 2,4-tiazolidinedionas (TZDs) são compostos heterocíclicos de cinco membros que compreendem três átomos de carbono, dois de oxigênio, um de hidrogênio, um de nitrogênio e um de enxofre (Figura 1), possuindo duas carbonilas nas posições 2 e 4 do anel (NAPOLEON, 2016). As TZDs apresentam atividades farmacológicas, tais como, antidiabéticas (LIU, 2010), antioxidante (SIDDHARTHA, 2012), antimicrobiana (DUNDAR, 2007), antineoplásica (LIU, 2012) e anti-inflamatória.

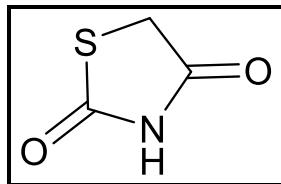


Figura 1. Estrutura geral da 2,4-tiazolidinediona

Com relação à ação anti-inflamatória, estes compostos podem atuar por diferentes mecanismos de ação, dentre eles, a inibição das enzimas cicloxigenases (COXs) (UNANGST et al., 1994). A inflamação é uma resposta imunológica frente a infecções microbianas, queimaduras, alérgenos, ferimentos mecânicos e outros estímulos nocivos. A regulação deste processo é feita através da comunicação orientada por citocinas, as quais regem a imunidade inata e adaptativa (JONES et al., 2011).

As principais isoenzimas da COXs são a cicloxigenases-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2). A COX-1 é constitutivamente expressa na maioria dos tecidos e atua sobre o ácido araquidônico produzindo prostaglandinas (PGs) pró-inflamatórias e citoprotetoras, estas levam ao aumento da secreção de muco no estômago e no intestino delgado e inibem a secreção de ácido clorídrico, logo a inibição desta isoenzima possui ação anti-inflamatória, porém causa efeitos colaterais relacionados ao sistema gastrointestinal (CARVALHO et al., 2004).

A COX-2 também leva a formação de prostaglandinas, no entanto é expressa apenas por células envolvidas no processo inflamatório (CARVALHO et al., 2004), portanto, inibidores seletivos da COX-2 apresentam atividade anti-inflamatória e menos efeitos colaterais que os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que atuam também sobre a COX-1.

De acordo com as atividades descritas, os derivados da TDZ possuem vasta importância biológica, sendo assim, o objetivo deste trabalho foi de sintetizar 15

derivados da 2,4-tiazolidinediona, com o intuito de desenvolver compostos mais seletivos para COX-2, e de forma eficaz, rápida e econômica.

2. METODOLOGIA

Em um tudo de micro-ondas de 35 mL foi adicionado 9 mL do solvente dimetilformamida (DMF), 3 mmol de 2,4-tiazolidinediona, 4,2 mmol de benzaldeído substituído, 4,2 mmol de cloreto de benzila substituído e 6 mmol da base trietilamina. A reação ocorreu em uma temperatura de 120°C, por um período de 40 minutos em micro-ondas (Discover CEM 300 W). Em seguida, em um funil de separação, a mistura reacional foi lavada com água destilada gelada (H_2O 2x50 mL) e extraída a fase aquosa com acetato de etila (2x50 mL). A fase orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado ($NaCl$ 1x50 mL), seca com sulfato de magnésio ($MgSO_4$), filtrada e o solvente remanescente foi retirado no evaporador rotativo. A purificação foi feita através da recristalização em álcool etílico PA (50 mL).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 15 derivados da 2,4-tiazolidinediona foram sintetizados por procedimento multicomponente *one-pot*, em micro-ondas (Discover CEM 300 W). A metodologia utilizada foi baseada no trabalho descrito por RADI et al., (2010) e na experiência adquirida pelo grupo de pesquisa na síntese de tiazolidinedionas (DRAWANZ et al., 2014).

A síntese foi realizada através da reação de Knoevenagel, a qual ocorre entre os reagentes **1** e **2**, e da reação de *N*-alquilação, que ocorre entre os reagentes **1** e **3**, em meio básico (Esquema 1). As análises por cromatografia de camada delgada (CCD) foram utilizadas para o monitoramento das reações sendo os compostos identificados e caracterizados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) e por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H RMN) e carbono (¹³C RMN), confirmando a formação dos produtos **4A-D/a-d** com rendimentos variando de 12-49% (Tabela 1).

Esquema 1.

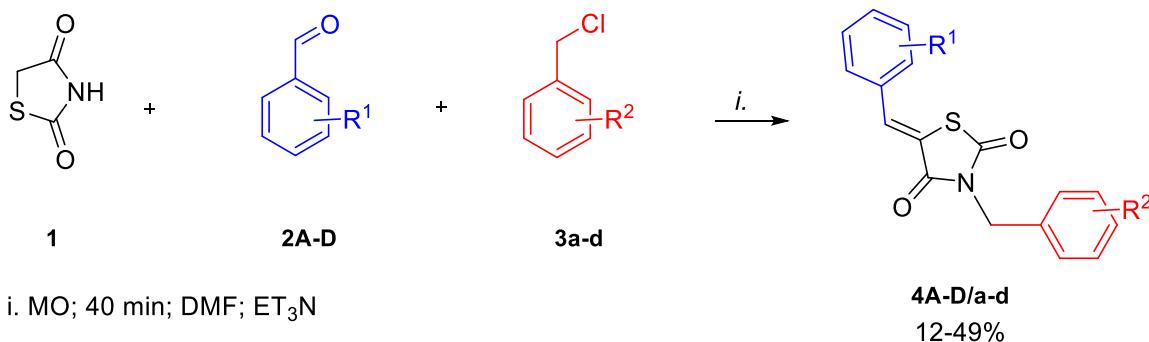


Tabela 1. Substituintes dos derivados e rendimentos obtidos.

Código	R ¹	R ²	Rend.(%)	Código	R ¹	R ²	Rend.(%)
4Aa	H	3-Cl	39	4Ca	4-OCH ₃	3-Cl	42
4Ab	H	4-Cl	27	4Cb	4-OCH ₃	4-Cl	24
4Ac	H	4-OCH ₃	13	4Cd	4-OCH ₃	4-F	49
4Ad	H	4-F	33	4Da	4-F	3-Cl	12
4Ba	4-Cl	3-Cl	38	4Db	4-F	4-Cl	20
4Bb	4-Cl	4-Cl	38	4Dc	4-F	4-OCH ₃	16
4Bc	4-Cl	4-OCH ₃	26	4Dd	4-F	4-F	38
4Bd	4-Cl	4-F	31				

Através do CG/EM foi verificado alta pureza, o íon molecular, pico base e demais fragmentos. Com relação ao pico base foram obtidos dois padrões quanto à fragmentação conforme a Figura 2.



a) Padrão 1: **4Aa**, **4Ab**,
4Ba, **4Ca**, **4Cb**, **4Cd**, **4Da**.

b) Padrão 2: **4Ac**, **4Ad**, **4Bb**,
4Bc, **4Bd**, **4Db**, **4Dc**, **4Dd**.

Figura 2. Fragmentos resultantes da quebra das moléculas no EM.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o exposto, os compostos obtidos apresentaram alta pureza e foram sintetizados em um curto período de tempo, além disto, a purificação foi realizada de uma maneira mais simples e econômica.

Os derivados da TZD podem ser uma alternativa viável na busca de medicamentos com menos efeitos colaterais que os comercializados atualmente, acrescenta-se ainda que, os compostos sintetizados podem ser testados para outras atividades em conjunto com colaboradores, já que estes demonstram possuir várias atividades biológicas.

As moléculas serão avaliadas *in vitro* quanto a sua capacidade em inibir seletivamente a enzima COX-2, e a ação anti-inflamatória será avaliada *in vivo* através do edema de pata induzido por carragenina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; SANTOS, F.R. Specific cyclooxygenase-2 inhibitor analgesics: therapeutic advances. Review Article. **Rev. Bras. Anestesiol.**, v.54, n.3, p.448 – 464, 2004

DRAWANZ, B.B.; RIBEIRO, C.S.; MASTELOTO, H.G.; NEUENFELDT, P.D.; PEREIRA, C.M.P.; SIQUEIRA, G.M.; CUNICO, W. Sonochemistry: a good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Ultrason. Sonochem.**, v. 21, p. 1615-1617, 2014.

DUNDAR, O.B.; OZGEN, O.; MENTES, A.; ALTANLAR, N.; ATLI, O.; KENDI, E.; ERTAN, R. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of some new chromonyl-2,4-thiazolidinediones. **Bioorg. Med. Chem.**, v.15, p.6012–6017, 2007.

JONES, S.A.; SCHELLER, J.; ROSE-JOHN, S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. **J. Clin. Invest.**, v.121, n.9, p.3375-3383, 2011.

LIU, K.; RAO, W.; PARIKH, H.; LI, Q.; GUO, T. L.; GRANT, S.; KELLOGG, G.E.; ZHANG, S. 3,5-disubstituted-thiazolidine-2,4-dione analogs as anticancer agents: design, synthesis and biological characterization. **Eur. J. Med. Chem.**, v.47, p.125-137, 2012.

LIU, X.; XIE, H.; LUO, C.; TONG, L.; WANG, Y.; PENG, T.; DING, J.; JIANG, H.; LI, H. Discovery and SAR of thiazolidine-2,4-dione analogues as insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) inhibitors via hierarchical virtual screening. **J. Med. Chem.**, v.53, p.2661- 2665, 2010.

NAPOLEON, A.A. Review on recent developments and biological activities of 2,4-thiazolidinediones. **Int. J. PharmTech. Res.**, v.9, n.3, p.429- 443, 2016.

SIDDHARTHA, T.; MITHILESH, SHARMA, R.; CHAWLA, P.; SARAF, S.K. Syntheses and antioxidant screening of pyrazole-4- carboxaldehyde derivatives. **Int. J. Res. Pharm. Sci.**, v.2, p.81-96, 2012.

RADI, M.; BOTTA, L.; CASALUCE, G.; BERNARDINI, M.; BOTTA, M. Practical one-pot two-step protocol for the microwave-assisted synthesis of highly functionalized rhodanine derivatives. **Comb. Chem.**, v.12, p. 200–205, 2010.

UNANGST, P.C.; CONNOR, D.T.; CETENKO, W.A.; SORENSEN, R.J.; KOSTLAN, C.R.; SIRCAR, J.C.; WRIGHT, C.D.; SCHRIER, D.J.; DYER, R.D.; Synthesis and biological evaluation of 5, 4[3, 5-bis(1,1-dimethylethyl) 4 hydroxyphenyl]methylene] oxazoles,-thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity. **J. Med. Chem.**, v.37, p.322-328, 1994.