

SÍNTESE DE DERIVADOS DA 2,4-TIAZOLIDINEDIONA COM POSSÍVEL AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA

ALANA DE VASCONCELOS¹; ANA JÚLIA ZULIAN²; FRANCIELI MORO STEFANELLO³; WILSON JOÃO CUNICO FILHO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – alanabdv@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – anajulia_zulian@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – fmstefanello@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

Os derivados da 2,4-tiazolidinediona (TZD) são estudados com relação a várias atividades biológicas, tais como, antidiabética (LIU, 2010), antioxidante (SIDDHARTHA, 2012), antineoplásica (LIU, 2012) e anti-inflamatória (UNANGST, 1994). Com relação à atividade anti-inflamatória, estudos têm demonstrado que estes compostos podem atuar por diferentes mecanismos de ação, como, por exemplo, a inibição das enzimas ciclooxigenases (COXs) (UNANGST, 1994), 5-lipoxigenase (5-LOX) (WU, 2012; UNANGST, 1994), como ligante do receptor PPAR- γ (BARROS, 2010), entre outros.

Com relação à inibição das enzimas ciclooxigenases a seletividade para ciclooxigenase-2 (COX-2) é de extrema importância, visto que alguns efeitos colaterais dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são principalmente relacionados com a inibição da isoenzima ciclooxigenase-1 (COX-1). A COX-1 é constitutivamente expressa na maioria dos tecidos e leva a produção de prostaglandina E (PGE), que aumenta a secreção de muco no estômago e no intestino delgado e inibe a secreção ácida gástrica estimulada pela alimentação, exercendo, portanto, uma função citoprotetora (CARVALHO, 2004).

Os anti-inflamatórios não seletivos por inibirem esta isoenzima possuem efeitos gastrointestinais adversos, como, lesão gástrica, hemorragia e ulceração (CARVALHO, 2004). A COX-2 também leva a formação de prostaglandinas, porém esta isoforma é expressa por células inflamatórias, como macrófagos, monócitos e sinoviócitos (CARVALHO, 2004). Desta forma, inibidores seletivos da COX-2 apresentam atividade anti-inflamatória e possuem menos efeitos colaterais que os não seletivos. Além disso, os AINEs podem apresentar outros efeitos colaterais, entre eles, hepáticos, renais (CARILLO-JIMENEZ, 2000) e cardíacos (BATLOUNI, 2010).

Em virtude do exposto acima foram sintetizados e caracterizados 15 derivados da 2,4-tiazolidinediona. O estudo possui o intuito de desenvolver moléculas simples e de baixo custo que possam se tornar uma alternativa viável e com menos efeitos adversos quando comparadas com os fármacos já conhecidos.

2. METODOLOGIA

Em um tubo de micro-ondas (Discover CEM 300 W) 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 seguida, em um funil de separação, a mistura reacional foi lavada

com água destilada (H₂O 2x50 mL) e extraída com acetato de etila (2x50 mL). A fase orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado (NaCl 1x50 mL), seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) e filtrada. O solvente foi retirado no evaporador rotativo e a purificação foi feita através da recristalização em álcool etílico PA (50 mL).

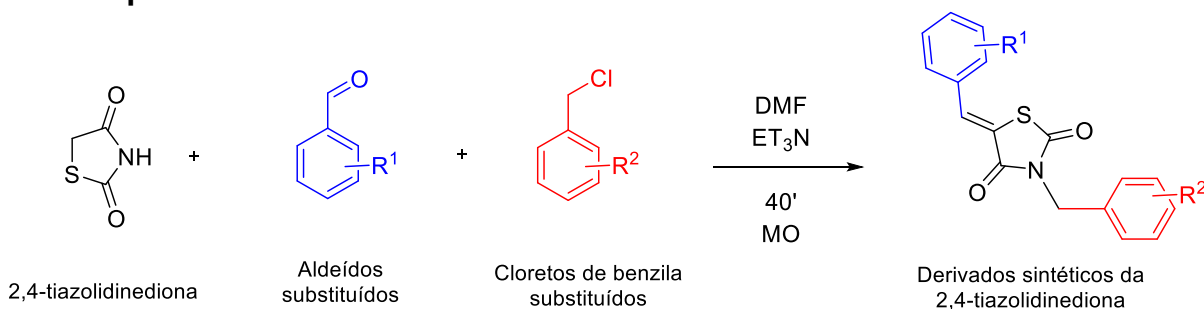
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram sintetizados 15 derivados, sendo três inéditos, com rendimentos médios de 29,7% (Tabela 1). A síntese foi realizada através das reações de *N*-alquilação e Knoevenagel, por procedimento multicomponente *one-pot*, em micro-ondas conforme Esquema 1, de acordo com o trabalho descrito por RADI et al. (2010) e na experiência adquirida pelo grupo de pesquisa na síntese de tiazolidinedionas (DRAWANZ, 2014). O monitoramento das reações foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD). Todos os compostos foram identificados e caracterizados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono (RMN ¹³C).

Tabela 1. Substituintes dos derivados e rendimentos obtidos.

Descrição	R ¹	R ²	Rend. (%)	Descrição	R ¹	R ²	Rend. (%)
VCELOS12	4-Cl	3-Cl	38	VCELOS20	4-OCH ₃	3-Cl	42
VCELOS13	4-Cl	4-Cl	38	VCELOS21	4-OCH ₃	4-Cl	24
VCELOS14	4-Cl	4-OCH ₃	26	VCELOS23	4-OCH ₃	4-F	49
VCELOS15	4-Cl	4-F	31	VCELOS24	H	3-Cl	39
VCELOS16	4-F	3-Cl	12	VCELOS25	H	4-Cl	27
VCELOS17	4-F	4-Cl	20	VCELOS26	H	4-OCH ₃	13
VCELOS18	4-F	4-OCH ₃	16	VCELOS27	H	4-F	33
VCELOS19	4-F	4-F	38				

Esquema 1.

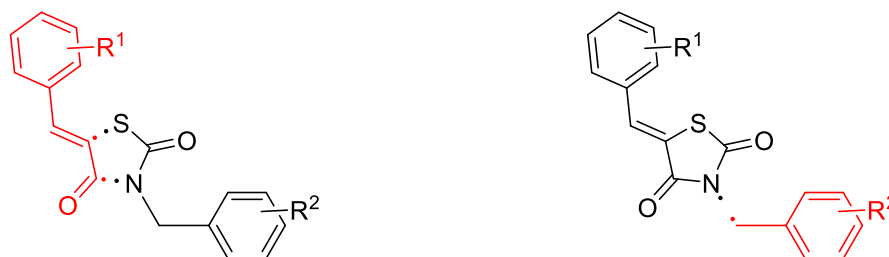


R¹ = H, 4-Cl, 4-F, 4-OCH₃

R² = 3-Cl, 4-Cl, 4-F e 4-OCH₃

Inicialmente, e de acordo com RADI et al. (2010), o tempo utilizado para a síntese dos compostos seria de 20 minutos, entretanto, no estudo de operação reacional foi observado a presença da TZD na CCD, portanto, o tempo de reação foi aumentado para 40 minutos.

No CG foi verificada a pureza dos compostos e no EM o íon molecular e demais fragmentos. Com relação ao pico base, das 15 moléculas: a) 7 apresentaram um fragmento resultante da quebra do anel da TDZ ligado à porção proveniente do arenaldeído; b) 8 foram fragmentadas na porção proveniente do cloreto de benzila, conforme Figura 2. Nos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C verificou-se os sinais característicos de hidrogênios e carbonos aromáticos e alifático. O hidrogênio vinílico é o de referência e aparece na faixa de 7,91-7,97 ppm e seu carbono se encontra entre 131,9-133,5 ppm.



a) VCELOS 12, 16, 20, 21, 23, 24 e 25

b) VCELOS 13, 14, 15, 17, 18, 19, 26 e 27

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

A realização das reações de *N*-alquilação e Knoevenagel de maneira *one-pot* em micro-ondas otimizou o tempo de síntese, quando comparado com outros autores (DRAWANZ, 2014; BRUNO, 2002) e a purificação por recristalização em álcool etílico ao invés da cromatografia por coluna (BRUNO, 2002) resulta na economia de solvente.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o exposto, foram obtidos 15 compostos em um curto período de tempo (40 min), utilizando uma purificação simples, econômica e ambientalmente menos agressiva.

A síntese destes compostos e o estudo da atividade anti-inflamatória são importantes porque existe a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos, os quais podem ser uma alternativa viável, de menor custo e com menos efeitos colaterais que os comercializados atualmente.

Os derivados sintetizados serão testados *in vitro*, através de ensaio biológico que avalia a capacidade dos compostos em inibir as enzimas COX-1 e COX-2, e *in vivo*, o qual avaliará a capacidade destes em inibir o edema de pata induzido por carragenina. Acrescenta-se ainda que, estes podem ser testados para outras atividades biológicas, em conjunto com colaboradores.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, C.D.; AMATO, A.A.; DE OLIVEIRA, T.B.; IANNINI, K.B.R.; DA SILVA, A.L.; DA SILVA, T.G.; LEITE, E.S.; HERNANDES, M.Z.; DE LIMA, M.D.C.A.; GALDINO, S.L.; NEVES, F.D.A.R.; PITTA, I.R. Synthesis and anti-inflammatory activity of new arylidene-thiazolidine-2,4-diones as PPAR γ ligands. **Bioorg. Med. Chem.**, v.18, p. 3805–3811, 2010.

BATLOUNI, M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Cardiovascular, Cerebrovascular and Renal Effects. **Arq. Bras. Cardiol**, São Paulo, v.94, n.4, 2010.

BRUNO, G.; COSTANTINO, L.; CURINGA, C.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; NICOLO, F.; OTTANA, R.; VIGORITA, M.G. Synthesis and Aldose Reductase Inhibitory Activity of 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Bioorg. & Med. Chem.**, v.10, p. 1077–1084, 2002.

CARILLO-JIMENEZ, R.; NURNBERGER, M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis. **Arch. Intern. Med.**, v.170, p. 553-554, 2000.

CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; SANTOS, F.R. Specific cyclooxygenase-2 inhibitor analgesics: therapeutic advances. Review Article. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, 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.

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.

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.

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

UNANGST, P.C.; CONNOR, D.T.; CETENKO, W.A.; SORENSON, 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.

WU, Y.; HE, C.; GAO, Y.; HE, S.; LIU, Y.; LAI, L. Dynamic modeling of human 5-lipoxygenase–inhibitor interactions helps to discover novel inhibitors. **J. Med. Chem.**, v.55, p.2597–2605, 2012.