

Síntese de novos agentes anti-inflamatórios planejados a partir do ácido anacárdico

Priscilla Souza Alves^{1,2} (PG)* e Luiz Antonio S. Romeiro^{1,2} (PQ). Email. pri.souza.alves@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF. ²Programas de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília-DF.

Palavras Chave: NFkB, Ácido Anacárdico, Doença de Crohn

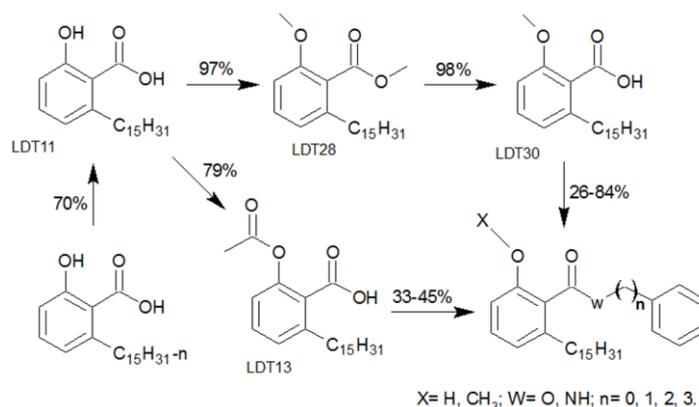
Introdução

A doença de Crohn (DC) é uma patologia crônica que envolve diferentes segmentos do tubo digestivo (desde a boca ao ânus) e apresenta-se nas formas inflamatória, fistulosa e fibroestenótica. Uma vez que a atividade do fator de transcrição NFkB bem como os níveis da citocina pró-inflamatória TNF- α têm sido encontrados elevados nas células epiteliais do cólon, as estratégias terapêuticas para a DC envolvem o desenvolvimento de reguladores da atividade do NFkB e inibidores TNF- α . É descrito que derivados fenólicos do líquido da casca da castanha de caju (LCC) e seus derivados sintéticos apresentam atividades antibacteriana, antioxidante, antiproliferativos e inibidores enzimáticos. Especificamente o ácido anacárdico demonstrou inibição de ativação do NFkB induzido e constitutivo bem como da proteína quinase Ikb α . Nesse contexto, este trabalho descreve a síntese de novos agentes terapêuticos candidatos a anti-inflamatórios planejados a partir de ácido anacárdico.

Resultados e Discussão

A síntese dos derivados alvo se iniciou pela hidrogenação catalítica da mistura de ácidos anacárdicos em hidrogenador a 60 psi na presença do catalisador Pd/Carvão em etanol por 6 horas, que forneceu o ácido anacárdico saturado (LDT11) em rendimento de 70%. A série dos compostos metoxilados se deu a partir da reação de metilação do LDT11, na presença de iodeto de metila, carbonato de potássio em acetona sob refluxo, levando ao LDT28 (97%) e a posterior hidrólise do éster ao ácido metoxilado (LDT30), na presença de tert-butoxido de potássio em DMSO (98%), por 2 horas. Os ésteres e amidas foram obtidos a partir da formação do cloreto de ácido, por meio da reação de LDT30, cloreto de tionila e DMF em hexano sob refluxo, seguido da adição do álcool (3-fenil-1-propanol, 2-fenil-1-etanol, álcool benzílico ou fenol) ou da amina (3-fenil-1-propilamina, 2-fenil-1-etilamina, benzilamina ou anilina) sob refluxo por 3 horas, em rendimentos que variaram de 26% a 50% e 62% a 84% para os ésteres e as amidas, respectivamente. Já a série dos compostos com a hidroxila livre foram obtidos por meio da acetilação do LDT11, na presença de anidrido acético e ácido fosfórico em microondas à potência 3 por 3 minutos,

levando à obtenção do derivado LDT13 (79%). Em seguida, o LDT13 foi submetido à reação na presença de cloreto de mesila e TEA, em diclorometano, à temperatura ambiente, por 2 horas, e então foi acrescentada amina correspondente. A reação de amidação ocorreu em 8h, em temperatura ambiente, levando aos derivados em rendimentos que variaram de 33% a 45%.



Esquema 1. Rota sintética dos derivados alvo.

Conclusões

Os intermediários foram alcançados em bons rendimentos, tal como a série das amidas metoxiladas. No entanto, as séries dos ésteres metoxilados e as amidas com hidroxila livre apresentaram rendimentos baixos. Todos foram caracterizados por métodos espectrofotométricos e/ou recristalização em hexano. O aperfeiçoamento das metodologias, a fim de se obter maiores rendimentos, e a avaliação da atividade anti-inflamatória dos compostos, para estabelecimento de relações estrutura-atividade, compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES pela concessão de bolsa a Priscilla S. Alves, ao CNPq e à Universidade Católica de Brasília pelo auxílio financeiro.

¹ Latella, G. et al. J. Crohn's & Colitis, 2010, 4, 690-702

² Sung, B. et al. Blood Journal, 2008, 111, 4880-4891

³ Kim, J. Eur. J. of Med. Chem, 2012, 48, 36-44