

“Síntese de Compostos com Atividade Biológica: N-Fenilcicloexenilsulfonamida e Derivados”

Gustavo Rafaini Lloret* (IC), Álvaro Cunha Neto (PD) e Roberto Rittner (PQ).

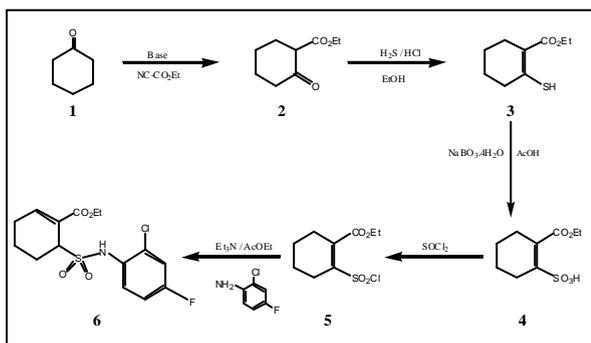
gustavorafaini@yahoo.com.br

Palavras Chave: *Anti-inflamatórios, Sulfonamidas, Síntese.*

Introdução

A manifestação de certas doenças pode não estar relacionada à presença de patógenos no organismo, mas sim em virtude da resposta inflamatória desenvolvida pelo sistema imunológico.¹ Obesidade e diabetes são exemplos de complicações geradas por uma resposta inflamatória crônica caracterizada pela produção anormal de citocinas e outros pré-mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral (TNF- α).² A expressão excessiva dessa citocina pode levar a manifestação da diabetes do tipo II.³ Neste sentido, este projeto propõe a síntese do (6R)-6-[N-(2-cloro-4-fluorfenil)sulfamoil]-cicloex-1-ene-1-carboxilato de etila a partir da adaptação de um método já descrito⁴ e o estudo da sua atividade biológica nos processos inflamatórios de diabetes. Alguns estudos, comprovaram a capacidade deste composto em inibir a produção dessa citocina mediada por TLR4.⁵ Paralelamente, procurar-se-á sintetizar novos compostos com estrutura semelhante, os quais possam também apresentar atividade biológica.

Resultados e Discussão

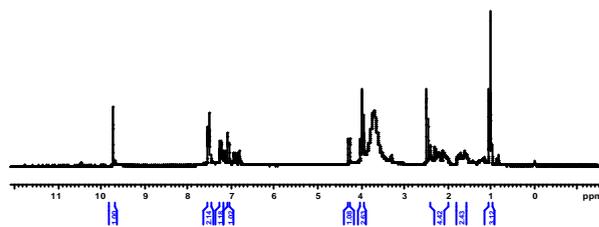


Esquema. Síntese do 6-[N-(2-cloro-4-fluorfenil) sulfamoil]-cicloex-1-ene-1-carboxilato de etila (**6**).

Na rota proposta (Esquema), a cicloexanona (**1**) foi tratada com uma base adequada, hidreto de sódio¹⁰ e cianoformiato de etila, resultando no cetona-éster (**2**). Este foi produzido em pequena escala, com o objetivo de apenas testar essa reação. A realização da mesma foi abandonada uma vez que o cetona-éster (**2**) em questão foi obtido comercialmente. O posterior tratamento deste composto (20g) com sulfeto de

hidrogênio em meio ácido, levou a produção do tioenolato (**3**) (14,2; 71%). A utilização de solvente polar, como o etanol, e a baixa temperatura favoreceram a formação do composto **3**.

A partir da oxidação de **3** (12g) com perborato de sódio tetra-hidratado em ácido acético, obteve-se o composto **4** (19,2g). O posterior tratamento do ácido sulfônico (**4**) com cloreto de tionila levou a produção do cloreto de sulfonila (**5**). A preparação de (**6**) a partir do cloreto de sulfonila (**5**) apresentou um baixíssimo rendimento, algo em torno de 5%, o que acabou por influir no seguimento do projeto.



Espectro do composto **6**: RMN de ¹H (DMSO):d 1.10 (t,3H, H-1), 1,50-1.80 (m,2H, H-6), 2,00-2,50 (m, 4H, H-4 e H-5), 4,00 (q, 2H, H-2), 7,10 (t, 1H, H-7), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 9.8 (s, 1H, H-8).

Conclusões

O grande problema da síntese, até o presente momento, encontra-se exatamente na última etapa. A preparação de (**6**) a partir do cloreto de sulfonila (**5**) apresenta um baixíssimo rendimento, algo em torno de 5%, o que acaba por influir no seguimento do projeto. A baixa produção da sulfonamida impediu, até o momento, que pudéssemos obter o enantiômero-*R* puro (**6**). Algumas medidas como o tratamento prévio do cloreto de tionila, já foram realizadas, porém, os resultados não apresentaram uma melhora significativa. Outras anilinas serão utilizadas para se avaliar uma possível melhora no rendimento da reação final.

Agradecimentos

À FAPESP pelos recursos financeiros e bolsa (ACN), bem como ao CNPq pelas bolsas concedidas (RR e GRL).

¹ Yamada, M.; Ichikawa, T.; Ii, M.; Sunamoto, M.; Itoh, K.;
Tamura, N.; Kitazaki, T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7457-7467.