

Síntese do Protótipo 5-Bromo-2-metóxiarilideno-2,4-tiazolidinadiônico: Um Estudo Metodológico

Priscilla S. Alves¹ (IC), Giselle de A. Ramos¹ (IC), Andressa S. de Oliveira (IC) e Luiz A. S. Romeiro^{1,2} (PQ). Email: pri.souza.alves@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF;

²Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília-DF.

Palavras Chave: GQ-16, PPAR- γ , diabetes mellitus, tiazolidinadionas.

Introdução

O *diabetes mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico multifatorial caracterizado por hiperglicemia crônica acarretada por deficiência na secreção ou na ação de insulina. Antidiabéticos orais da classe das tiazolidinadionas (TZDs), que atuam na insulinoresistência periférica, apresentam efeitos adversos, os quais parecem estar associados a seu perfil agonista pleno, comprometendo esta estratégia terapêutica. O ligante GQ-16, que atua como agonista parcial frente ao receptor PPAR γ , apresentou diminuição de alguns efeitos adversos significativos. Tendo em vista seu perfil de atividade, um planejamento racional foi elaborado visando à obtenção de novos análogos do referido ligante a partir da variação de sua estrutura molecular. Descrevemos neste trabalho o estudo metodológico para obtenção do derivado GQ-16.

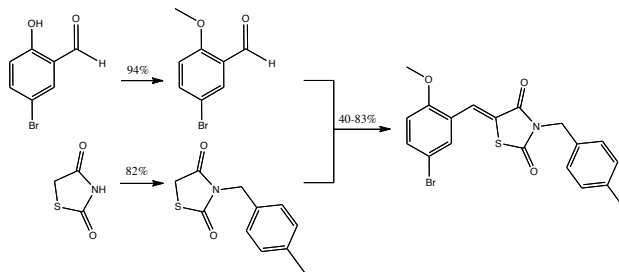
Resultados e Discussão

O estudo foi iniciado pela obtenção do derivado 5-bromo-2-metóxiarilideno (fragmento A) a partir da metilação do 5-bromosalicilaldeído (1 eqv), com iodeto de metila (3 eqv) e K₂CO₃ (2 eqv), sob refluxo em acetona (20 mL) durante 6 horas, levando ao intermediário planejado em 94% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. A subunidade *N*-tolil-2,4-tiazolidinadiona (fragmento B) foi obtida em rendimento de 82% a partir da reação entre a TZD (1 eqv) com brometo de tolila (1,2 eqv), TEA (2,0 eqv) em MeCN (1,2 mL), sob radiação microondas em forno convencional, utilizando potência 5, em 3 minutos (6x30").

O estudo para obtenção do derivado arilideno-2,4-tiazolidinadiônico GQ-16 compreendeu a condensação da *N*-tolil-2,4-tiazolidinadiona com 5-bromo-2-metóxiarilideno sob aquecimento em microondas (MO) e convencional (AC), na presença de sílica-gel (SG) ou sulfato de magnésio (SM), como absorvedores de água gerada na reação, utilizando tolueno ou etanol como solventes. Os procedimentos foram padronizados pelo uso do aldeído (1,0 mmol), *N*-tolilTZD (1,0 eqv), piperidina (3 gotas), ácido acético (3 gotas), agente secante (100 mg) e solvente (1,0 mL). O estudo em MO utilizando potência 5, em tempo total de 4 minutos

(8x30") e SiO₂, levou à formação do produto desejado (59%), após purificação em coluna cromatográfica.

No estudo AC foram estabelecidos 4 protocolos: Tolueno/SG (1), Tolueno/SM (2), EtOH/SG (3), EtOH/SM (4) considerando tempo de refluxo de 4 horas. As reações realizadas em EtOH apresentaram-se incompletas com presença dos materiais de partida e rendimento de 40% para o derivado-alvo em ambos protocolos (3 e 4). As reações realizadas em tolueno apresentaram total conversão dos reagentes e formação de único produto em rendimentos de 83% e 50% para os protocolos (1) e (2), respectivamente. A literatura relata a obtenção do GQ-16 a partir da reação de 5-bromo-2-metóxiarilideno-2-ciano-3-fenilacrilato de etila com *N*-tolilTZD em rendimento de 62%.



Esquema 1 – Rota sintética dos derivados-alvo

Conclusões

Os estudos permitiram a obtenção do derivado planejado em rendimento compatível à literatura com redução de uma etapa sintética, otimização de tempo, bem como estabelecer protocolos experimentais para a síntese de arilideno-2,4-tiazolidinadionas. A continuidade do estudo considerando outros materiais de partida compreende a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB, UnB e ao CNPq pelo apoio financeiro e a UCB pela bolsa PIBIC-UCB a AS Oliveira.

¹ Amato, A. A. *Tese, UNB*. 2008.

² Mourão, R. H. et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2005, 40, 1129-1133.

³ Barros, et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 3805-3811.