

TETRAHIDRO- α -NAFTILAMINA COMO PRECURSORA PARA A SÍNTESE DE TIAZOLIDIN-4-ONAS COM POTENCIAL AÇÃO ANTICOLINESTERÁSICA

ANDRESSA BAPTISTA NÖRNBERG¹, BRUNA BENTO DRAWANZ², WILSON CUNICO³

¹Universidade Federal de Pelotas – dssabn@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – brunadrawanz@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Um dos principais objetivos da química orgânica medicinal é a síntese de compostos que possuem atividade farmacológica (VERMA, 2008). Nesse contexto, substâncias heterocíclicas recebem uma maior atenção, devido ao vasto número de compostos que apresentam atividades biológicas nas mais diversas patologias (THOMPSON, 1996).

Um importante heterocíclico é o tiazol, que pode sofrer a saturação completa e levar a formação do tetrahidrotiazol, também chamado de tiazolidina. A tiazolidina constitui o núcleo base das tiazolidinonas as quais estão presentes em muitas moléculas bioativas com ação farmacológica. As tiazolidinonas apresentam uma única diferença estrutural em relação à molécula da tiazolidina, sendo essa a existência de uma carbonila e, portanto, a possibilidade de formação de três isômeros: tiazolidin-2-onas, tiazolidin-4-onas e tiazolidin-5-onas (VERMA, 2008; TRIPATHI, 2014).

Visando a síntese e estudos de atividade farmacológica de estruturas químicas que contenha o heterociclo tiazolidin-4-onas, o grupo de pesquisa Laboratório de Química Aplicada à Bioativos (LaQuiABio), ao longo dos anos vem desenvolvendo metodologias viáveis para a obtenção dos mesmos, usando principalmente o aquecimento térmico convencional com reações em refluxo de tolueno e a utilização do aparelho Dean-Stark (KUNZLER, 2013). Além disso, metodologias livres de solvente (NEUENFELDT, 2010) e o uso de peneira molecular (CAMPOS, 2013) também foram estudados. Ainda, o LaQuiABio foi o primeiro grupo de pesquisa a descrever a obtenção de tiazolidinonas em ultrassom, metodologia a qual, proporcionou a redução dos tempos reacionais em comparação aos demais métodos de obtenção desses compostos (NEUENFELDT, 2011). Além de explorar as atividades biológicas das tiazolidin-4-onas como antioxidante (CAMPOS, 2013; BOSENBECKER, 2014), antifúngica (KUNZLER, 2013).

Tendo em vista trabalhos que demonstram as atividades das tiazolidin-4-onas contra causadores da Doença de Alzheimer (DA) (ZHOU, 2015; KUMAR, 2015) e havendo a necessidade de obter tratamentos mais efetivos para a DA, uma estratégia para tal é a síntese de novas moléculas que possam ser inibidoras da enzima acetilcolinesterase (AChE), assim como o fármaco tacrina.

A amina 5,6,7,8-tetraidro-1-naftilamina **1**, apresenta uma semelhança estrutural com a tacrina, além de apresentar uma relação bioisóstera na troca do nitrogênio da quinolina do fármaco por um CH no naftaleno da amina (Figura 1).

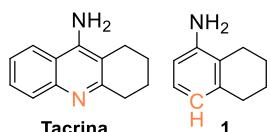
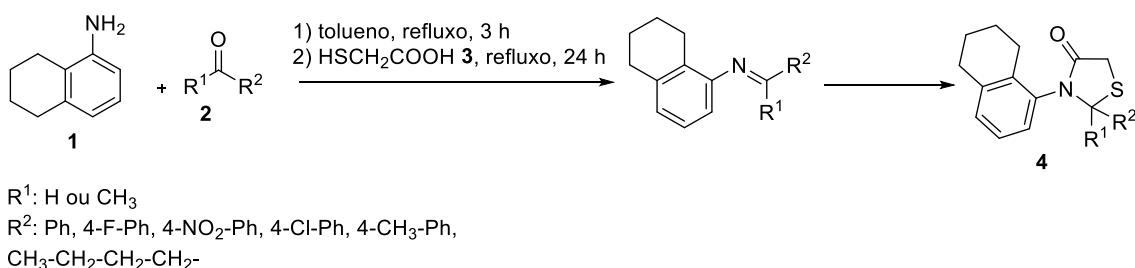


Figura 1: Estruturas do fármaco tacrina e da amina 1.

Logo, tendo em vista a similaridade estrutural entre **1** e o fármaco tacrina e a potencialidade dos anéis tiazolidin-4-onas como inibidor da AChE, acredita-se que a união dessas duas estruturas proporcione a formação de novas moléculas com considerável potencialidade na inibição da ação da enzima AChE candidatas a fármacos para o tratamento da DA.

Com base nestes argumentos o objetivo deste trabalho é a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas **4** derivadas da 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina **1**, em reações com aldeídos e cetonas **2** e ácido mercaptoacético **3** por aquecimento térmico convencional, em refluxo de tolueno, usando *Dean-Stark* e posterior avaliação da atividade farmacológica.

Esquema 1



2. METODOLOGIA GERAL

Em um balão de duas bocas, de 50 mL, conectado a um *Dean-Stark* foram adicionados 1 mmol de 5,6,7,8-tetrahidronaftil-1-amina **1**, 1 mmol dos aldeídos **2a-g** em 35 mL de tolueno sob agitação magnética e aquecimento convencional a 110°C. Após 1h nessas condições foram adicionados 3 mmol do ácido mercaptoacético **3** nas reações com os aldeídos **2a**, **2c**, **2e**, **2f**, **2g** e 9 mmol nas reações com **2b** e **2d** permanecendo o meio de reação nas mesmas condições por mais 24 h.

Posteriormente, ao término do período reacional, esperou-se a reação retornar a temperatura ambiente e em seguida realizou-se a extração com solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada no evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, utilizando como eluentes soluções de hexano:acetato de etila, sendo as frações dos produtos puros recolhidos na 8:2.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos de obtenção dos compostos **4** iniciaram com o estudo de condição de reação baseado no trabalho de Mastelotto et al.(2015). Assim, foram reagidos 1 mmol de **1**, 1 mmol de **2a** (4-NO₂-Ph) em refluxo de tolueno utilizando *Dean-Stark* por 3 horas, em seguida adicionou-se 3 mmol de **3**. O acompanhamento da reação por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e/ou por CG/EM indicou que em 8h havia ocorrido, somente, a formação da imina intermediária e em 24h pelas mesmas análises percebeu-se a conversão dos materiais de partida aproximadamente 100% de produto.

Através deste estudo acreditou-se que esta condição de reação seria eficiente para obter todos os produtos da série **4**. Porém, foi possível obter apenas os compostos **4a**, **4c**, **4e**, **4f**, **4g** em rendimentos moderados (50-68%). No estudo com

o 4-fluorobenzaldeído (**1b**) após 48h de reação as análises indicavam a presença do intermediário imínico, assim, teve a necessidade de realizar outro estudo de condição reacional para sintetizar os compostos **4b** e **4d**.

Foram realizadas variações nas condições de reação como: tempo de reação, proporção de **3**, uso de catalisador ácido de Lewis, sílica gel e síntese em duas etapas. Dentre os estudos realizados, a melhor condição foi à mesma utilizada anteriormente, porém com a necessidade de 9 equivalentes do ácido mercaptoacético.

Assim, as tiazolidinonas **4b** e **4d** foram sintetizadas através de reação multicomponente one-pot entre 1 equivalente da amina, 1 equivalente do aldeído (refluxo de tolueno por 1 h) e posterior adição de 9 equivalentes de ácido (refluxo de tolueno por 24 h).

Parte dos objetivos do trabalho foi obter os produtos **4** em reações com a ciclohexanona (**2i**) e com a acetofenona (**2j**). Contudo, para a síntese da espirotiazolidin-4-ona **4i**, em nenhum dos estudos de condições reacionais foi obtido esse produto. Esse resultado pode ser explicado devido a menor reatividade da carbonila de cetonas, uma vez que a presença de dois grupos doadores de elétrons reduzem a eletrofilicidade do carbono carbonílico.

De maneira geral as tiazolidin-4-onas foram sintetizadas, purificadas e obtidas em rendimentos que variaram de 37% a 68% (Figura 2). O menor rendimento foi para o produto obtido a partir de reações com os benzaldeídos substituídos (**1d**).

Nos espectros de Espetrometria de Massas (EM) foi possível caracterizar a formação das estruturas pela presença do íon molecular de razão massa/carga referente às massas moleculares das substâncias. Por RMN de ¹H e ¹³C todos os sinais desses núcleos esperados para as estruturas foram encontrados nos espectros comprovando a formação das tiazolidinonas.

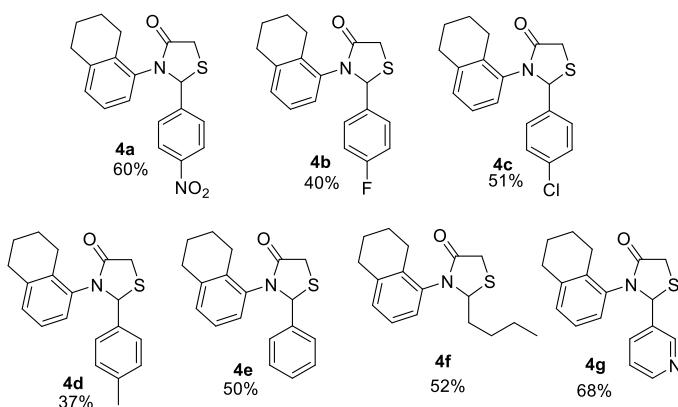


Figura 2: Estruturas e rendimentos das 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas.

4. CONCLUSÃO

De maneira geral, pode-se concluir que as reações de ciclo condensação envolvendo a 5,6,7,8-tetrahidronaftil-1-amina **1**, aldeídos **2a-g**, e o ácido mercaptoacético **3** por aquecimento térmico convencional mostrou-se eficiente para a síntese da 1,3-tiazolidin-4-onas **4a-g** resultando em produtos com altos graus de pureza e rendimentos variando de moderados a bons. Todavia, essa metodologia não foi eficiente para reações com compostos cetônicos. No momento aguarda-se a disponibilidade do Laboratório de Neuroquímica e Câncer da UFPel em realizar as avaliações da atividade de inibição da AChE.

5. REFERÊNCIAS

- BOSENBECKER, J.; BAREÑO, V. D. O.; DIFABIO, R.; VASCONCELLOS, F. A.; DUTRA, FILIPE S. P.; OLIVEIRA, P. S.; BARSCHAK, A. G.; STEFANELLO, F. M.; CUNICO, W. Synthesis and Antioxidant Activity of 3-(Pyridin-2-ylmethyl)-1,3-thiazinan(thiazolidin)-4-ones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 28, p. 425-432, 2014.
- CAMPOS Jr, J. C.; GOUVÉA, D. P.; RIBEIRO, C. S.; DUTRA, F. S. P.; STEFANELLO, F. M.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W.; SIQUEIRA, G. M. Efficient Synthesis and Antioxidant Evaluation of 2-Aryl-3-(Pyrimidin-2-yl)-Thiazolidinones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**. v. 27, p. 445-450, 2013.
- KUMAR, K. S. S.; MOHAN, C. D.; JAGADISH S.; RAKESH K. S., HANUMAPPA A.; BASAPPA, RANGAPPA K. S., Synthesis and acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase inhibition activity of arecoline-, 4-thiazolidinone- and piperidine- based conjugates. **Asian Journal Of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 8, p. 141-148, 2015.
- KUNZLER, A.; NEUENFELDT, P. D.; NEVES, A. M.; PEREIRA, C. M. P.; MARQUES, G. H.; NASCENTE, P. S.; FERNANDES, M. H. V.; HÜBNER, S. O.; CUNICO, W. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p. 74-80, 2013.
- MASTELOTO, H. G.; DRAWANZ, B. B.; BERWALDT, G. A.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. 3,4-(Methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones. **Monatshefte fuer Chemie**, vol. 146, n.2, p.327-334, 2015.
- NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; SIQUEIRA, G. M.; GOMES, C. R. B.; WARDELL, S. M. S. V.; FLORES, A.F.C.; CUNICO, W. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. **Tetrahedron Letters**. v. 51, p. 3106, 2010.
- NEUENFELDT, P. D.; DUVAL, A. R.; DRAWANZ, B. B.; ROSALES, P. F.; GOMES, C. R. B.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, p. 65-67, 2011.
- THOMPSON, L.A.; ELLMAN, J.A. Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries. **Chemical Review**, v. 96, p. 555-600; 1996.
- TRIPATHI, A.C.; GUPTA, S.J.; FATIMA, G.N.; SONAR, P.K.; VERMA, A.; SARAF, S.K. 4-Thiazolidinones: The advances continue... **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52-77, 2014.
- VERMA, A.; SARAF, S.K. 4-Thiazolidinone e A biologically active scaffold. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 897-905, 2008.
- ZHOU, L.; ZHONG, Y.; XUE, M.; KUANG, D.; CAO, X.; ZHA, Z.; LI, H.; XU, Y.; WANG, R., Design, synthesis and evaluation of PPAR gamma binding activity of 2-thioxo-4-thiazolidinone derivatives. **Chinese Chemical Letters**, v. 26, p. 63-68, 2015.