

SÍNTESE DE TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DA CICLOHEXANOMETILAMINA

BRUNA VOIGT RODRIGUES¹; CINARA TEIROBA DE ÁVILA²; ADRIANA
MACHADO DAS NEVES³; WILSON CUNICO⁴

¹ Universidade Federal de Pelotas - r.brunarodrigues@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas - cinara.t.avila@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas - adrianaemdasneves@hotmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

Há interesse na síntese orgânica por compostos heterocíclicos devido a sua aplicação no campo medicinal em virtude de suas propriedades biológicas. É importante salientar que a maioria dos fármacos em uso clínico apresenta em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico (PATRICK, 2009). Dentre essas substâncias, as tiazolidinonas tem se destacado em virtude das diversas atividades biológicas relatadas, como anti-inflamatória (UNSAL-TAN, 2013), antitumoral (ISLOOR, 2012), antifúngica (KUNZLER, 2013), antidiabética (RAZA, 2013), entre outras (TRIPATHI, 2014). Já existem alguns fármacos derivados da tiazolidinona, como; ralitolina (anti-convulsivo) e etozolina (anti-hipertensivo) (TRIPATHI, 2014).

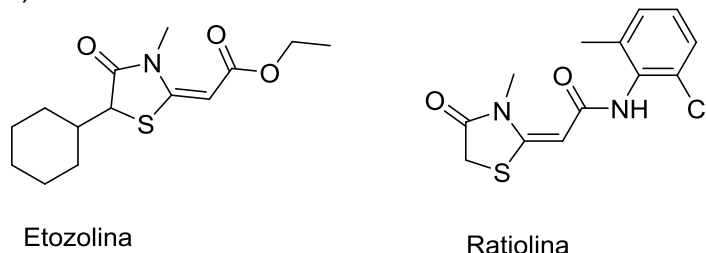


Figura 1: Estruturas moleculares de fármacos que contém o heterociclo tiazolidinona na estrutura química.

Além disso, as tiazolidinonas apresentam interesse por serem de uma classe de compostos que possibilita agregar várias substâncias para a realização da sua síntese (YANG, 2016). A principal rota sintética para a síntese de derivados da tiazolidinona envolve três componentes: uma amina primária, um aldeído ou cetona e o ácido mercaptoacético (TRIPATHI2014).

Tiazolidin-4-onas são heterociclos que possuem em sua estrutura básica um anel de cinco membros contendo dois heteroátomos, um enxofre na posição 1 e um nitrogênio na posição 3, além de um grupo carbonila na posição 4. Estas substâncias também podem exibir outros grupos químicos como substituintes no anel (JAIN, 2012). As diferentes atividades biológicas podem ser atribuídas a grupos substituintes nas posições 2, 3 e 5 do anel, onde promovem modificações nos parâmetros físico-químicos e estruturais (lipofílicos, eletrônicos, polares e estéricos) das moléculas (LIESEN, 2008).

A crescente diversidade de moléculas que vêm sendo sintetizadas ao redor do mundo é uma importante fonte para a descoberta de candidatos a futuros medicamentos (AVINASH, 2013). Perante a isso, neste trabalho à ênfase é a atividade anti-inflamatória, já que o heterocíclico farmacodinâmico da tiazolidinona

quando sozinho ou quando incorporada com diferentes modelos heterocíclicos, tem relatado possuir boa atividade biológica (AVINASH, 2013).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar a síntese de tiazolidin-4-onas derivadas da ciclohexanometilamina para posteriores estudos anti-inflamatórios, onde será testado a sua capacidade de inibir a acetilcolinaesterase (AChE), já que ao inibir a AChE ocorre o aumento da concentração de acetilcolina (ACh) extracelular disponível para interagir com receptores nicotínicos (KAMAL, 2009). A atuação da ACh nos receptores nicotínicos de macrófagos revela sua ação anti-inflamatória na diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (POLACHINI, 2014; RODRIGUES, 2014).

2. METODOLOGIA

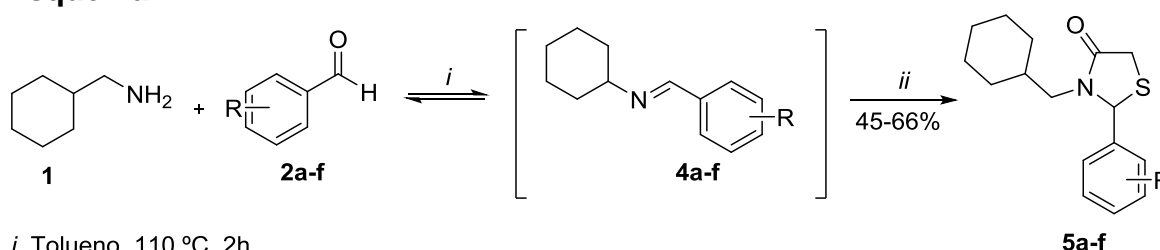
• Procedimento experimental para síntese das tiazolidinonas

Em um balão de duas bocas de 100 mL conectado a um *Dean-Stark* contendo 70 mL de tolueno adicionou-se 1 mmol de ciclohexanometilamina **1**, 1 mmol de benzaldeídos substituídos **2a-f** sob agitação magnética e refluxo durante 2 h, posteriormente adicionou-se com auxílio de uma seringa 3 mmol de ácido mercaptoacético **3** e deixou reagir por mais 4 h na temperatura de refluxo do solvente. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3x10 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e o solvente remanescente foi removido através do evaporador rotativo. Quando necessário, os produtos puros foram obtidos após lavagem a quente com hexano (3x10 mL).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese das tiazolidin-4-onas **5a-f** (Esquema 1) foi utilizado o procedimento *one-pot*. Inicialmente, foram adicionados ciclohexanometilamina **1** e os benzaldeídos substituídos **2a-f** através da uma reação de adição/substituição a carbonila para a formação do intermediário imina **4a-f**. Em seguida, foi adicionado o ácido mercaptoacético **3** ocorrendo uma reação de ciclocondensação intramolecular até a formação do produto. As reações foram acompanhadas através de cromatografia de camada delgada (CCD) e as tiazolidinonas foram obtidas com rendimentos de moderados a bons 45-66%. Os produtos **5d** e **5e** necessitaram de purificação, a qual foi realizada por meio de lavagem à quente com hexano.

Esquema 1.



i. Tolueno, 110 °C, 2h

ii. HSCH₂COOH (**3**), 110 °C, 4h.

R = 2-OCH₃, 3-OCH₃, 2,5-OCH₃, 2-Cl, 3-Cl

Dando continuidade ao trabalho, as moléculas obtidas foram analisadas por cromatografia gasosa acoplada espectrometria de massas (CG/EM) confirmando a pureza das substâncias sintetizadas, além disso, foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética no nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C.

4. CONCLUSÕES

Dessa forma, no presente trabalho foram sintetizadas seis tiazolidinonas **5a-f**, inéditas na literatura, derivadas da ciclohexanometilamina com redimentos de moderados a bons, e caracterizadas por CG/EM e RMN de ^1H e ^{13}C . O estudo demonstra a eficácia da metodologia de aquecimento termico convencional para obtenção dessas moléculas. Posteriormente, novos estudos com a utilização de outras metodologias como, por exemplo, micro-ondas e ultrassom, serão realizados. Além disso, o estudo biológico frente à atividade anti-inflamatória visando inibir a acetilcolinesterase (AChE), o que apresenta uma grande possibilidade de acesso voltados ao tratamento de doenças.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ISLOOR, A. M.; SUNIL, D.; SHETTY, P.; MALLADI, S., MALIYAKKI. Synthesis, characterization, anticancer and antioxidant activity of some new thiazolidin-4-ones in MCF-7 cells. **Medicinal Chemistry Research**, v.22, p.758-767, 2012.

JAIN, A. K. A.; VAIDYA, A.; RAVICHANDRAN, V.; KASHAW, S. K.; AGRAWAL, R. K.; Synthesis of 3-(1alkyl/aminalkyl-3-vinyl-piperidin-4-yl)-1-(quinolin-4-yl)-propan-1-ones and their 2-methylene derivatives as potential spermicidal and microbicidal agents. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v.20, p.5735-5738, 2012.

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.

KAMAL RM, HAMED ST, SALEM DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. **The Breast Journal**. 2009.

Liesen, A. P.; Aquino, T. M.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, A. J.; Quimica Nova 2008, 31, 369

PATRICK, G. L. Cholinergics, Anticholinergics and Anticholinesterases. In: An Introduction to Medicinal Chemistry. 4th ed. Oxford University Press, Oxford, 2009

POLACHINI, C.R.N. et al. Alterations in the cholinesterase and adenosine deaminase activities and inflammation biomarker levels in patients with multiple sclerosis. **Neuroscience**, v. 226, p. 226-274, 2014.

RODRIGUES, R. et al. Alterations of ectonucleotidases and acetylcholinesterase activities in lymphocytes of Down syndrome subjects: Relation with inflammatory parameters. **Clinica Chimica Acta**, v. 433, p. 105-110, 2014.

RAZA, S.; SRIVASTAVA, S.P.; SRIVASTAVA, D.S.; SRIVASTAVA, A.K.; HAQ, W.; KATTI, S.B. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.63, p.611-620, 2013.

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 Medical Chemistry**, v.72, p.52-77, 2014.



UNSAL-TAN, O.; OZADALI, K.; PISKIN, K.; BALKAN, A molecular modeling, synthesis, and screening of some new 4-thiazolidinone derivatives with promising selective COX-2 inhibitory activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.57, p.59-64, 2013

YANG, F; PENG, S; LI, Y; SU, L; PENG, Y; WU, J; CHEN, H; LIU, M; YI, Z; CHEN, Y; A hybrid of thiazolidinone with the hydroxamate scaffold for developing novel histone deacetylase inhibitors with antitumor activities. **Organic & Biomolecular Chemistry**. 2016.