

## EFICIENTE MULTICOMPONENTE SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DA CICLOHEXANOMETILAMINA.

CINARA TEIROBA DE ÁVILA<sup>1</sup>; BRUNA VOIGT RODRIGUES<sup>2</sup>; ADRIANA  
MACHADO DAS NEVES<sup>3</sup>; WILSON CUNICO<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas – [cinara.t.avila@hotmail.com](mailto:cinara.t.avila@hotmail.com)

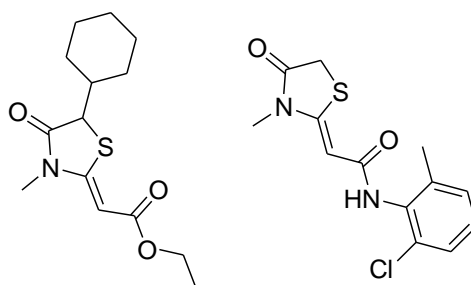
<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas – [r.brunarodrigues@hotmail.com](mailto:r.brunarodrigues@hotmail.com)

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas – [adrianaemdasneves@hotmail.com](mailto:adrianaemdasneves@hotmail.com)

<sup>4</sup> Universidade Federal de Pelotas – [wjcunico@yahoo.com.br](mailto:wjcunico@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

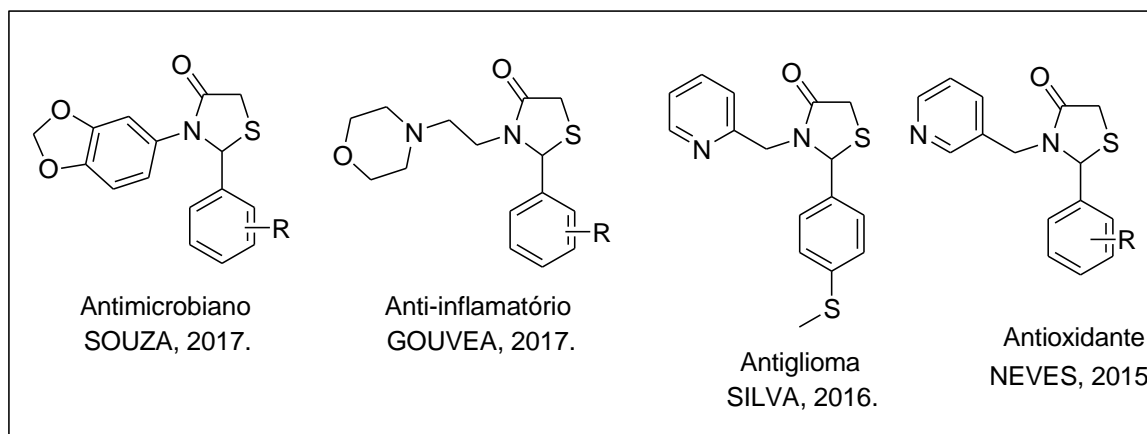
A maioria dos fármacos em uso clínico possuem nas suas estruturas no mínimo um núcleo heterocíclico, o que justifica o grande número de trabalhos publicados na literatura e demonstra a importância desses compostos para a química medicinal (PATRICK, 2009). Dentre essas substâncias, as tiazolidinonas e seus derivados têm se destacado em virtude das diversas atividades biológicas relacionadas, como anti-inflamatória (INCERTI, 2018), antituberculose (ABO-ASHOUR, 2018), anticâncer (ANSARI, 2018), e como inibidores da AChE e da BChE (RANGAPPA, 2015). No mercado, já existem alguns fármacos contendo o núcleo tiazolidinona, como por exemplo: ratiolina (anti-convulsivo) e etozilna (anti-hipertensivo) demonstrados na figura 1 (TRIPATHI, 2014).



**Figura 1:** Estruturas de fármacos que contém o heterociclo tiazolidinona.

As tiazolidin-4-onas são uma forma saturada do tiazol com um grupo carbonila na posição 4. A principal rota sintética para a síntese desses derivados envolve três componentes: uma amina primária; um aldeído ou cetona; e o ácido mercaptoacético, sendo possível a síntese por um processo multicomponente *one-pot* ou em duas etapas de reação (TRIPATHI, 2014). Esses heterociclos apresentam grande interesse, pois possibilita agregar vários precursores para a realização da sua síntese (YANG, 2016). As posições 2, 3 e 5 do anel podem apresentar diferentes grupos químicos que promovem modificações nos parâmetros físico-químicos e estruturais das moléculas e, por este motivo, essas substâncias possuem diversas atividades biológicas. (LIESEN, 2008).

Nosso grupo de pesquisa (LaQuiABio) vem desenvolvendo nos últimos anos a sínteses de novas tiazolidinonas e estudando as propriedades biológicas, dentre elas: antimicrobiana (SOUZA, 2017), anti-inflamatória (GOUVEA, 2016), antiglioma (SILVA, 2016) e atividade para capturadores de radicais (NEVES, 2015), como demonstrado na figura 2. Também buscamos explorar métodos alternativos, como por exemplo, a irradiação por ultrassom para a realização dessa síntese de forma a obter processos mais ecológicos e com um tempo reacional menor (GOUVEIA, 2016).



**Figura 2:** Tiazolidin-4-onas desenvolvido pelo grupo LaQuiABio e suas respectivas atividades biológicas.

Desse modo, esse trabalho teve por objetivo realizar a síntese de novas 1,3-tiazolidin-4-onas derivadas da ciclohexanometilamina utilizando um método alternativo, o micro-ondas. Por sua vez, essas moléculas serão testadas em sua capacidade de inibir a acetilcolinaesterase (AChE), já que ao inibi-la ocorre o aumento da concentração de acetilcolina (ACh) extracelular disponível para interagir com receptores nicotínicos, podendo atenuar os sintomas da doença de Alzheimer (KAMAL, 2009).

## 2. METODOLOGIA

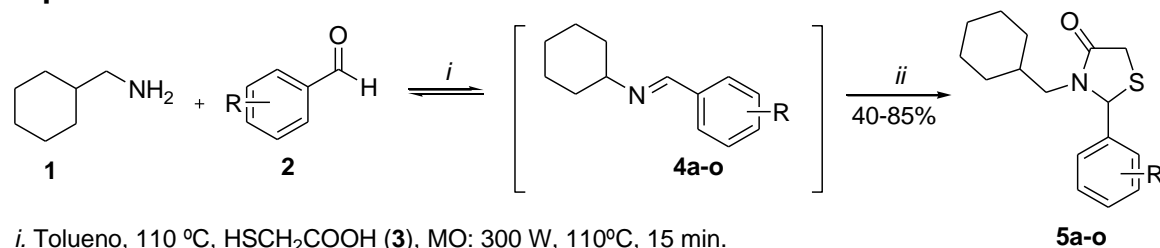
### • Procedimento experimental para síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas.

Em um balão de 50 mL contendo 10 mL de tolueno adicionou-se simultaneamente 1 mmol de ciclohexanometilamina **1**, 1 mmol de benzaldeídos substituídos **2a-o** e 3 mmol de ácido mercaptoacético **3**. A reação ocorreu em sistema aberto numa temperatura de refluxo por um período de 15 minutos no micro-ondas (Discover SP CEM 300 W 110 °C). O consumo do material de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub> 3x10 mL), a fase orgânica seca com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e o solvente remanescente foi removido através do evaporador rotativo. Quando necessário, os produtos puros foram obtidos após lavagem à quente com hexano (3x10 mL).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As tiazolidin-4-onas **5a-o** foram sintetizadas por procedimento multicomponente no micro-ondas em um período de 15 minutos utilizando 10 mL de solvente (Esquema 1). Esse tempo é muito inferior ao tempo de reação de 5 horas relatado na literatura, através da reação por aquecimento térmico convencional com aminas alifáticas semelhantes (SILVA, 2016), mostrando assim a eficiência dessa metodologia alternativa. Ainda, para os produtos **5i-o** foi necessário purificação por meio de hexano à quente. O mecanismo dessa reação ocorre através da reação de adição/substituição a carbonila seguido de ciclocondensação intramolecular.

## Esquema 1



a    b    c    d    e    f    g    h    i    j    k    l    m    n    o  
 R: H   2-OCH<sub>3</sub>   3-OCH<sub>3</sub>   2,4-OCH<sub>3</sub>   2,5-OCH<sub>3</sub>   2-Cl   3-Cl   4-Cl   2-NO<sub>2</sub>   3-NO<sub>2</sub>   4-NO<sub>2</sub>   2-F   3-F   4-F   -CH<sub>3</sub>

Desse modo, foram obtidas quinze tiazolidin-4-onas **5a-o** com rendimentos de moderados a bons. Além disso, cabe ressaltar que todos os produtos sintetizados são inéditos na literatura e foram caracterizados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Os pesos moleculares, rendimentos, pontos de fusão e coloração estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1:** Propriedades físicas e rendimentos das tiazolidin-4-onas **5a-o**.

Composto	R	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	Coloração
<b>5a</b>	H	50	72-75	Branco
<b>5b</b>	2-OCH <sub>3</sub>	56	60-63	Marrom
<b>5c</b>	3-OCH <sub>3</sub>	72	58-61	Amarelo
<b>5d</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	65	111-114	Marrom
<b>5e</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	85	95-98	Marrom
<b>5f</b>	2-Cl	58	58-61	Amarelo
<b>5g</b>	3-Cl	49	76-71	Amarelo
<b>5h</b>	4-Cl	74	83-85	Branco
<b>5i</b>	2-NO <sub>2</sub>	65 <sup>a</sup>	58-61	Amarelo
<b>5j</b>	3-NO <sub>2</sub>	60 <sup>a</sup>	89-92	Amarelo
<b>5k</b>	4-NO <sub>2</sub>	54 <sup>a</sup>	106-109	Amarelo
<b>5l</b>	2-F	63 <sup>a</sup>	81-83	Branco
<b>5m</b>	3-F	67 <sup>a</sup>	107-109	Branco
<b>5n</b>	4-F	40 <sup>a</sup>	109-112	Amarelo
<b>5o</b>	4-CH <sub>3</sub>	70 <sup>a</sup>	116-118	Branco

<sup>a</sup> – Rendimentos do produto purificado.

## 4. CONCLUSÕES

Dessa forma, o estudo demonstra a eficácia da metodologia de micro-ondas, devido ao menor tempo para realização da síntese, tornando a metodologia quimicamente mais favorável ao meio ambiente. Além disso, as quinze tiazolidionas **5a-o** sintetizadas são inéditas na literatura, apresentaram rendimentos moderados a bons. Tornado essas moléculas suscetível a realização de posteriores estudos biológicos visando inibir a acetilcolinesterase (AChE).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABO-ASHOUR, M. et. al. Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazole-thiazolidinone conjugates as potential antitubercular agents. **Future Medicinal Chemistry**, 10, 12, 1405-1419, 2018.

ANSARI, M. F. et. al. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyridine-thiazolidinone derivatives as anticancer agents: Targeting human carbonic anhydrase IX. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 144, 544-556, 2018.

GOUVEA, D. P. et. al. Synthesis of Novel-2-Aryl-3-(2-morpholinoethyl)-1,3-thiazinan-4-ones Via Ultrasound Irradiation. **Journal of Brazilian Chemical Society**, 27, 1109-1115, 2016.

GOUVEA, D. P. et. al. 2-Aryl-3-(2-morpholinoethyl)thiazolidin-4-ones: Synthesis, anti-inflammatory in vivo, cytotoxicity in vitro and molecular docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 118, 259-265, 2016.

INCERTI, M. et. al. 4-thiazolidinone Derivatives as MMP Inhibitors in Tissue Damage: Synthesis, Biological Evaluation and Docking Studies. **Molecules**, 23, 415, 1-18, 2018.

KAMAL, R. M.; HAMED, S. T.; SALEM, D. S. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. **The Breast Journal**, 2009.

LIESEN, A. P. et. al. Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas. **Química Nova**, 31, 369-371, 2008.

NEVES, A. M. et. al. Thiazolidin-4-ones from 3-(Aminomethyl)pyridine, Arenealdehydes and Mercaptoacetic Acid: Synthesis and Radical Scavenger Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 26, 381-388, 2015.

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

RANGAPPA, K. S. et. al. Synthesis and acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase inhibition activity of arecoline-, 4-thiazolidinone- and piperidine- based conjugates. **Asian Journal of pharmaceutical and clinical research**, 8, 142-148, 2015.

SILVA, D. S. et. al. Thiazolidin-4-ones from 4-(methylthio)benzaldehyde and 4-(methylsulfonyl)benzaldehyde: Synthesis, antiglioma activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 124, 574-582, 2016.

SOUZA, S. P. et. al. Antimicrobial and Cytotoxicity Activities of 2-(aryl)-3-(benzo[d][1,3] dioxol-5-yl)thiazolidin-4-ones. **Letters in Drug Design & Discovery**, 14, 1042-1047, 2017.

TRIPATHI, A. C. et. al. 4-Thiazolidinones: The advances continue... **European Journal of Medical Chemistry**, 72, 52-77, 2014.

YANG, F. et. al. A hybrid of thiazolidinone with the hydroxamate scaffold for developing novel histone deacetylase inhibitors with antitumor activities. **Organic Biomolecular Chemistry**, 14, 1727, 2016.