

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

CINARA TEIROBA DE ÁVILA¹; BRUNA VOIGT RODRIGUES²; ADRIANA
MACHADO DAS NEVES³; WILSON CUNICO⁴

¹ Universidade Federal de Pelotas – cinara.t.avila@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – r.brunarodrigues@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – adrianaemdasneves@hotmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas – 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 relatadas, 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).

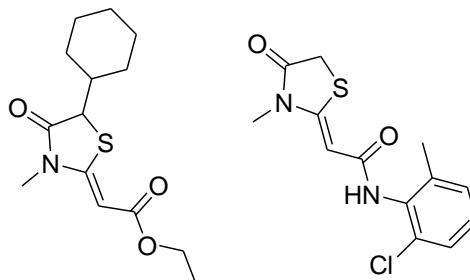


Figura 1: Estruturas de fármacos que contém o heterociclo tiazolidinona.

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).

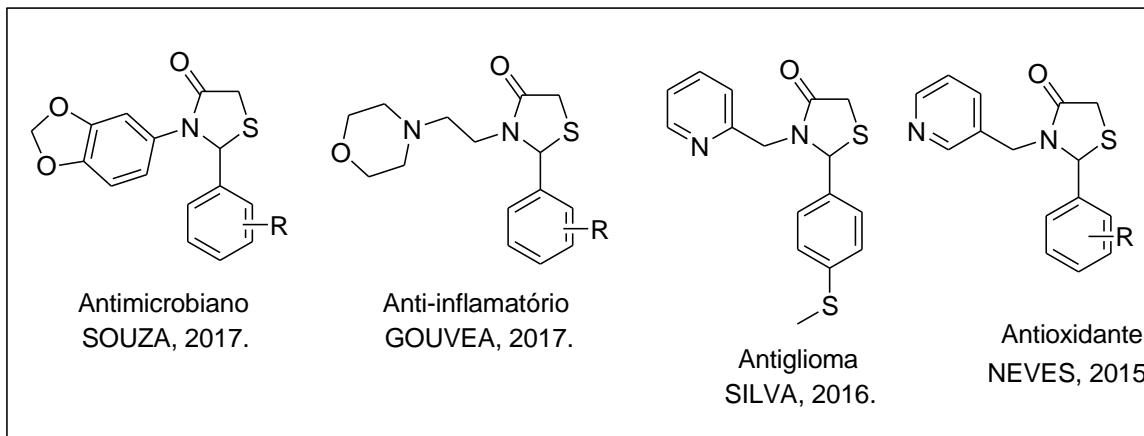


Figura 2: Tiazolidin-4-onas desenvolvido pelo grupo LaQuiABio e suas respectivas atividades biológicas.

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

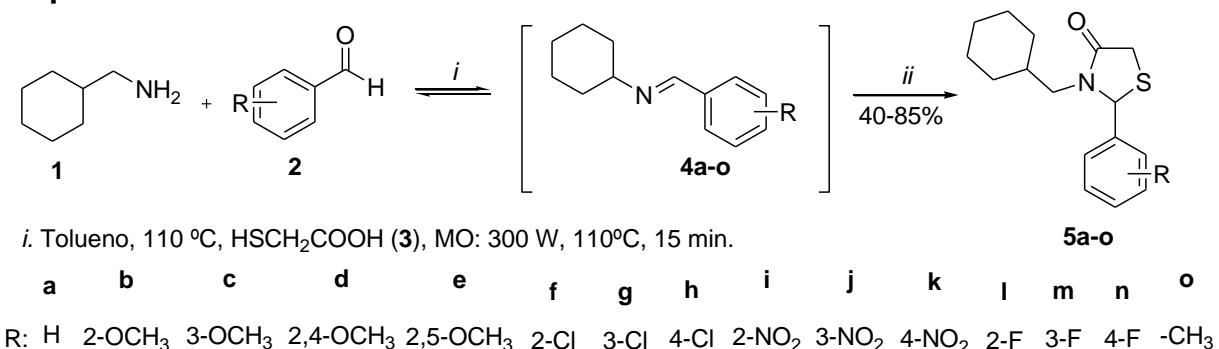
- Procedimento experimental para síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas.**

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 (NaHCO₃ 3x10 mL), a fase orgânica 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 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



Desse modo, foram obtidas quinze tiazolin-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 ¹H e ¹³C. 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 |
|-----------|----------------------|-----------------|---------------------|-----------|
| 5a | H | 50 | 72-75 | Branco |
| 5b | 2-OCH ₃ | 56 | 60-63 | Marrom |
| 5c | 3-OCH ₃ | 72 | 58-61 | Amarelo |
| 5d | 2,4-OCH ₃ | 65 | 111-114 | Marrom |
| 5e | 2,5-OCH ₃ | 85 | 95-98 | Marrom |
| 5f | 2-Cl | 58 | 58-61 | Amarelo |
| 5g | 3-Cl | 49 | 76-71 | Amarelo |
| 5h | 4-Cl | 74 | 83-85 | Branco |
| 5i | 2-NO ₂ | 65 ^a | 58-61 | Amarelo |
| 5j | 3-NO ₂ | 60 ^a | 89-92 | Amarelo |
| 5k | 4-NO ₂ | 54 ^a | 106-109 | Amarelo |
| 5l | 2-F | 63 ^a | 81-83 | Branco |
| 5m | 3-F | 67 ^a | 107-109 | Branco |
| 5n | 4-F | 40 ^a | 109-112 | Amarelo |
| 5o | 4-CH ₃ | 70 ^a | 116-118 | Branco |

^a – 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.