

SÍNTESE DE AMIDAS INTERMEDIÁRIAS PARA OBTENÇÃO DO ANEL TIAZINANONA COM POTENCIAL ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

MARISANI BIERHALS PERLEBERG¹; JOSÉ COAN CAMPOS JUNIOR²; LIANE
MIMBARCAS²; CAMILA RIBEIRO²; GEONIR MACHADO SIQUEIRA³

¹Universidade Federal de Pelotas; CCQFA; PPGBBio – marisani.bp@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas; CCQFA

³Universidade Federal de Pelotas, CCQFA – siqueiragm@gmail.com

1. INTRODUÇÃO:

Nos últimos anos cada vez mais a indústria farmacêutica está em busca de novos candidatos a fármacos, devido da alta resistência dos microorganismos frente aos fármacos já disponibilizada comercialmente.

Por isso precisa-se cada vez mais pesquisa nesta área, e assim nosso grupo de pesquisa do LaQUIABio/UFPEL tem concentrado esforços no estudo de precursores de compostos heterocíclicos de 5-7 membros. De modo mais específico, o interesse está na obtenção de compostos contendo enxofre em sua estrutura ou como substituinte funcionalizável.

Os compostos heterocíclicos desempenham um importante papel no desenvolvimento de uma vida melhor. Assim muitos estudos têm abordados o isolamento, síntese e identificação de compostos em relação a essa classe. Assim, como exemplos podem ser citados o *praziquantel* que tem potencial antihelmíntico parasitário e a *fenitoína* que apresenta propriedades anticonvulsivante (CUNICO, 2008). Dentre esta classe de compostos, destacam-se as **tiazinanonas** (Figura 1) que são heterocíclicos de 6 membros, contendo em sua estrutura um átomo enxofre na posição-1, um átomo de nitrogênio na posição-3 e uma carbonila na posição-4. São encontradas na literatura diversas aplicações desses compostos nos campos da medicina e da agricultura, por exemplo, como antirretroviral, antiinflamatória, antibacteriana, antioxidante, anticonvulsivante, tuberculostática, inseticida e etc. (JAIN, 2012).

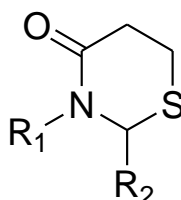


Figura 1: Estrutura geral da Tiazinanona

Para a formação desse anel, uma das possibilidades é obtido através de reações de cloreto de 3-cloropropionila com derivados de aminas primárias para a síntese de intermediários isoláveis. Essa possibilidade está correlacionado a estudos publicados na formação do anel de 5 membros, onde ZANATTA et al. (2006) sintetizaram o precursor do anel a partir de amina primária com cloreto de cloro acetila.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar derivados de amidas alfa-beta-insaturadas ou amidas 3-clorosubstituídas como precursores para formação de novos compostos heterocíclicos de seis membros, através da reação de cloreto de 3-cloropropionila com diversas aminas primárias, para posteriores aplicações em teste de atividade biológica ou intermediário sintético para obtenção de heterocíclicos inéditos. Também vem sendo estudadas extensivamente pelo grupo de pesquisa do LaQuiaBio novas metodologias de síntese, além da convencional, como irradiação por ultrassom, afim de melhorar as condições reacionais, para que assim possa-se amenizar os danos ambientais, devido à notável diminuição de resíduos e a redução do tempo de reação (NEUENFELDT, 2010, GOUVÊA, 2012).

2. METODOLOGIA

Para a realização da síntese dos compostos utilizou-se equipamentos e infraestrutura disponível no laboratório de Química Aplicada a Bioativos (LaQuiABio), localizado no setor de Química Orgânica do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA) da UFPEL. Neste trabalho foi testado condições de síntese baseadas na metodologia convencional (em chapa de aquecimento com agitação magnética). As condições reacionais para a obtenção dos compostos intermediários para posterior formação do anel tiazinanonas foi baseada em estudos desenvolvidos no grupo de pesquisa e na literatura. A metodologia sintética empregada para obtenção do intermediário baseou-se na reação entre amina primária com cloreto de 3 cloropropionila na presença da base (triethylamina), conforme o Esquema 1.

A pureza e/ou identificação dos compostos obtidos nas sínteses foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada e gasosa. Suas estruturas químicas foram determinadas por métodos espectroscópicos e principalmente por espectrometria de massas (CG-EM) que mostraram a formação somente do produto termodinâmico (amida alfa-beta insaturada) pelo uso da base triethylamina.

Esquema 1:

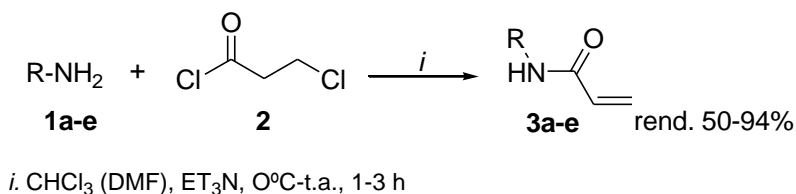
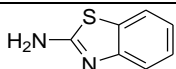
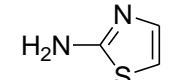
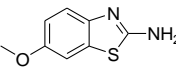
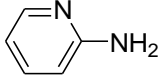
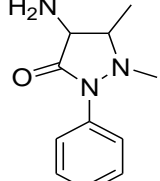


Tabela 1: Rendimentos e condições reacionais das reações sintetizadas.

Composto ^a	R	Tempo Reacional	Solvente	Rendimento (%) ^b
3 ^a		1 h	CHCl ₃	70,4
3 ^b		1,5 h	DMF ^c	94
3 ^c		1 h	CHCl ₃ / DMF ^c	92,3

3d		1 h	CHCl ₃	86
3e		2,5 h	CHCl ₃	50,1

- a. Identificação por CG-EM: **3a**: M⁺ m/z (%) 204 (44); 150 (78); 55 (100) **3b**: M⁺ m/z (%) 234 (54); 180 (100); 55 (75) **3c**: M⁺ m/z (%) 154 (21); 100 (25); 55 (100) **3d**: M⁺ m/z (%) 148 (49); 119 (100); 94 (43); 55 (85) **3e**: M⁺ m/z (%) 257 (23); 202 (9); 55 (100).
- b. Rendimento do produto isolado (pureza superior a 93%).
- c. Reagente insolúvel em CHCl₃.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos compostos **3a-e** foi realizada primeiramente conforme descrito por GRESLEY et al. (2011) e é apresentada no Esquema 1. Foi utilizado 1 mmol de derivado de amina primária **1a-e** juntamente com a base trietilamina no solvente clorofórmio, sob agitação em temperatura ambiente durante 20 minutos para melhor solubilização. A seguir, com auxílio de um funil de adição, adicionou-se gota a gota 1,2 mmol de cloreto de 3-cloropropionila **2**, em banho de gelo. Após adição o banho foi removido e a reação foi processada por um período de 1-3 horas a temperatura ambiente, levando a rendimentos que variaram de 50-94%. Em alguns casos, foi preciso usar como solvente dimetilformamida (DMF) para melhor solubilização do reagente. Trabalhos paralelos desenvolvidos no grupo de pesquisa e em fase de conclusão de estudos mostraram que a característica da base em ser forte ou fraca impedida ou não-impedida, tem influência sobre a formação da amida intermediária. Condições reacionais que favoreçam reações de eliminação como temperaturas mais altas, usos de bases fortes, características do solvente entre outras, levam a obtenção de amidas alfa-beta insaturadas, enquanto o uso de base fraca como K₂CO₃ leva a mistura de amidas 3-clorosubstituídas e amidas alfa-beta insaturado. O tempo de cada reação foi estabelecido através do acompanhamento por Cromatografia de Camada Fina (eluente 1^a etapa: acetato de etila; eluente 2^a etapa: hexano/acetato de etila 3:1) ou Cromatografia Gasosa que mostrou grau de pureza superior a 93%. A caracterização dos compostos obtidos foi realizada principalmente por cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas - CG-EM (aparelho GC-MS QP2010 SE SHIMADZU). Na sequência do trabalho, estes compostos serão utilizados como precursores de compostos tiazinanonas através da reação com tiocianato de potássio (KSCN) e submetidos a estudos biológicos.

4. CONCLUSÕES

O uso de metodologia convencional mostrou ser eficiente para obtenção de amidas alfa-beta insaturadas em bons rendimentos (50-94%) e grau de pureza superior a 93%, através da reação de aminas primárias com cloreto de 3-cloropropionila na presença de base forte trietilamina, no tempo reacional de 1-3h. Não foi observado nas condições testadas, a presença da amida 3-clorosubstituída. O uso de novas metodologias como emprego de irradiação de ultrassom e micro-ondas deverão ser usados para comparação de rendimentos, melhoria das condições reacionais e seletividade na obtenção dos produtos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO Jr., W. T.; Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones. **Mini Review Organic Chemistry**, v.5, p.336-344, 2008.

JAIN, A. K.; VAIDYA, A.; RAVICHANDRAN, V.; KASHAW, S. K.; AGRAWAL, R. K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, India, v. 20, p. 3378-3395, 2012.

ZANATTA, N. ; FLORES, D.C. ; MADRUGA, C. C ; FLORES, A.F.C. ; BONACORSO, H. G. ; MARTINS, M. A. P. , A convenient two-step synthesis of 6-methylenesubstituted-4-trichloromethyl-2-methylsulfanyl pyrimidines. **Tetrahedron Letters**, v.47, p.573-576, 2006.

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, 2010.

GOUVÊA, D. P.; BAREÑO, V. D. O.; BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B. B.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, p. 1127-1131, 2012.