

## SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS E TIAZINANONAS DERIVADAS DA 3-AMINOPROPILMORFOLINA

CAROLINA CRISTÓVÃO MARTINS<sup>1</sup>; GABRIELE DOS ANJOS BERWALDT<sup>2</sup>;  
DANIELA PIRES GOUVÊA<sup>3</sup>; WILSON CUNICO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – carol\_cristovao@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – gabrieleaberwaldt@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – daniela\_gouvea@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

Os princípios da química orgânica medicinal baseiam-se na concepção, na síntese e no desenvolvimento de moléculas que possuam valor como agentes terapêuticos. Dentro desse contexto, ressaltam-se as substâncias heterocíclicas, uma vez que as mesmas encontram-se presentes na maioria dos fármacos em uso clínico tendo em vista a sua vasta gama de propriedades biológicas já conhecidas (PATRICK, 2009).

Dentre inúmeros heterociclos conhecidos, as tiazolidinonas e as tiazinanonas, heterociclos de cinco e seis membros, respectivamente que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4, possuem destaque na literatura TRIPATHI et al. (2014). Nos últimos anos, estes heterociclos tornaram-se alvo de grande interesse científico em virtude das diversas atividades biológicas relatadas como antituberculostática BUVANA et al. (2013), antimicrobiana PATEL et al. (2012), anticâncer ISLOOR et al. (2012), anti-inflamatória APOSTOLIDIS et al. (2013), dentre outras.

Além disso, os heterociclos que apresentam o anel morfolina em sua estrutura são amplamente descritos na literatura por também apresentarem diversas aplicações no campo medicinal, dentre elas destaca-se a atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antidiabética e anticâncer PAL'CHKOV (2013).

Em suma, dando continuidade ao trabalho do nosso grupo de pesquisa no estudo de tiazolidinonas NEUENFELDT et al. (2011) / GOUVÊA et al. (2012) / KUNZLER et al. (2013) e devido a importância do núcleo morfolina, a proposta deste trabalho tem por objetivo a síntese de tiazolidinonas e tiazinanonas derivadas da 3-aminopropilmorfolina, bem como o estudo da ação biológica e farmacológica destas novas substâncias.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Procedimento Experimental para Síntese de Tiazolidinonas (5a-p)

Em um balão de 100 mL conectado a um aparelho Dean Stark, foram adicionados 1 mmol de 3-aminopropilmorfolina **2** e 1 mmol de benzaldeídos substituídos **1a-p**, sob agitação e refluxo em tolueno (70 mL) durante 3 horas. Transcorrido esse período, adicionou-se 2 mmol de ácido mercaptoacético **4** e a reação prosseguiu sob agitação e refluxo por mais 13 horas. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub> 3x10 mL) resultando na formação de duas fases, uma aquosa e outra orgânica. Esta última foi recolhida, seca com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente remanescente foi removido através de um evaporador rotativo.

### 2.2 Procedimento Experimental para Síntese de Tiazinanonas (7a-p)

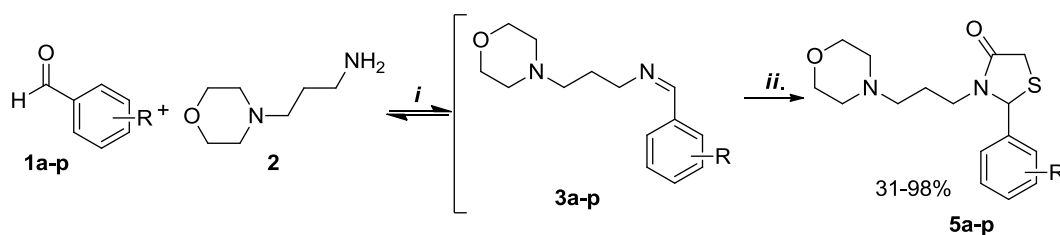
Em um balão de 100 mL conectado a um sistema Dean Stark, adicionaram-se 1 mmol de 3-aminopropilmorfolina **2** e 1 mmol de benzaldeídos substituídos **1a-d** sob agitação e refluxo de tolueno (70 mL) por um período de 3 horas. Em seguida, adicionou-se 1 mmol do ácido mercaptopropiônico **6** e a reação permaneceu em refluxo por mais 13 horas. Em seguida, o procedimento foi realizado conforme descrito anteriormente.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo da condição reacional para a síntese de tiazolidinonas **5** e tiazinanonas **7** derivadas da 3-aminopropilmorfolina foi baseada em estudos anteriores realizados pelo nosso grupo de pesquisa.

Assim, a síntese das tiazolidinonas foi realizada conforme o Esquema 1, em que a obtenção deste heterociclo envolve reações de ciclocondensação “one pot” entre a amina e o benzaldeído substituído para que ocorra a formação do intermediário imina com adição do ácido mercaptoacético após 3 horas do início da reação, permanecendo por mais 13 horas até que se observasse a formação do produto final através de cromatografia de camada delgada (CCD).

**Esquema 1:**



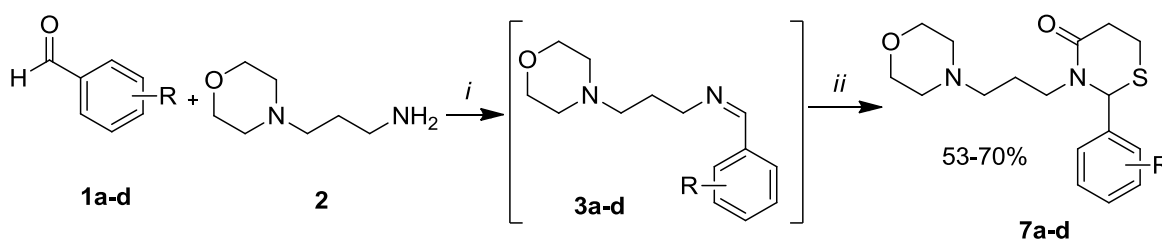
*i.* Tolueno, refluxo em 110 °C, 3h.; *ii.* HSCH<sub>2</sub>COOH **4**, Tolueno, 110 °C, 13h.

R = **a**;2-F, **b**;3-F, **c**;4-F, **d**;2-Cl, **e**;3-Cl, **f**;4-Cl, **g**;2-NO<sub>2</sub>, **h**;3-NO<sub>2</sub>, **i**;4-NO<sub>2</sub>, **j**;2-OCH<sub>3</sub>, **k**;3-OCH<sub>3</sub>, **l**;4-OCH<sub>3</sub>, **m**;2-OH, **n**;3-OH, **o**;4-OH, **p**;4-CH<sub>3</sub>.

Além disso, as tiazolidinonas **5a-p** foram obtidas com rendimentos de moderados a ótimos (31-98%) de acordo com a modificação e a posição do grupo substituinte.

Os heterociclos de 6 membros tiazinanonas **7a-d** também foram sintetizadas por meio de reações de ciclocondensação “one pot” conforme descrito anteriormente. No entanto, após a formação da imina adicionou-se ácido mercaptopropiônico (Esquema 2). Até o momento, 4 exemplos foram obtidos e os rendimentos das tiazinanonas variaram de moderados a bons (53-70%).

### Esquema 2:



*i.* tolueno, refluxo 110 °C, 3 h; *ii.* HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH **6**, 110 °C, 13 h

R = **a**;2-NO<sub>2</sub>, **b**; 3-NO<sub>2</sub>, **c**; 4-NO<sub>2</sub>, **d**; 2-OCH<sub>3</sub>

Segundo a análise realizada em cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/MS), foi confirmado a formação dos heterociclos tiazolidinonas **5** e tiazinanonas **7**, bem como foi constatada o grau de pureza destas substâncias.

## 4. CONCLUSÕES

De acordo com o que foi exposto até o momento, pode-se concluir que tanto as tiazolidinonas, quanto as tiazinanonas derivadas da 3-aminopropilmorfolina foram sintetizadas através da metodologia de aquecimento convencional durante um período de 16 horas, por meio da reação “one pot” em que os rendimentos obtidos variaram de moderados a ótimos. Além disso, em parceria com outros laboratórios da UFPel, futuramente pretende-se realizar os

testes quanto a atividade biológica destes compostos a fim de avaliar suas propriedades anti-inflamatória, antioxidante e antifúngica.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Patrick, G. L.; **An Introduction to Medicinal Chemistry**, 4<sup>o</sup> ed., New York, Oxford University Press, 2009.
- 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.
- BUVANA, C.; SUKUMAR, M.; RAVI, T. K.; RAJAN, N. Synthesis, characterization and study of antifungal and antioxidant activities of some thiazolidinone derivatives. **International Journal of PharmTech Research**, v. 5, n. 1, p. 171-176, 2013.
- PATEL, D.; KUMARI, P.; PATEL, N. Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinones as antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 354-362, 2012.
- ISLOOR, A. M.; SUNIL, D.; SHETTY, P.; MALLADI, S. PAI, K. S. R.; MALIYAKKI, S. Synthesis, characterization, anticancer and antioxidant activity of some new thiazolidin-4-ones in MCF-7 cells. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 2, p. 758-767, 2013.
- APOSTOLIDIS, I.; LIARAS, K.; GERONIKAKI, A. HADJIPAVLOU-LITINA. D.; GAVALAS, A.; SOKOVIC, M.; GLAMOCLIJA, J.; CIRIC, A. Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 2, p. 532-539, 2013.
- PAL'CHKOV, V. A.; Morpholines. Synthesis and Biological Activity. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v.49, n. 6, p.807-831, 2013.
- NEUENFELDT, P.; DRAWANZ, B.; AGUIAR, A.; FIGUEIREDO J. R. F.; KRETTLI, A.; CUNICO, W. Multicomponent synthesis of new primaquine thiazolidinone derivatives. **Synthesis**, v. 23, p. 3866-3870, 2011.
- 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-piccolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, p. 1127-1131, 2012.
- KUNZLER, A.; NEUENFELDT, P. D. ; NEVES, A. M.; PEREIRA, C. M. P.; MARQUES, G. H. ; NASCENTE, P. S.; FERNANDES, M. H. V.; HÜBNERC; 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.