

SÍNTESE DE HETEROCICLOS DERIVADOS DA 2-AMINOETILMORFOLINA.

CAROLINA CRISTÓVÃO MARTINS¹; DANIELA PIRES GOUVÊA²; CABRAL PAVEI³; WILSON CUNICO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – carol_cristovao@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – daniela_gouvea@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – cabral.pavei@ufpel.edu.br

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

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são de grande interesse para síntese orgânica, devido a sua vasta 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 merecem destaque as tiazolidinonas.

Tiazolidinonas 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). Nos últimos anos, estes heterociclos tornaram-se alvo de grande interesse científico em virtude das diversas atividades biológicas relatada, como anti-inflamatória UNSAL-TAN (2013), antitumoral ISLOOR (2012), antifúngica KUNZLER (2013), antidiabética RAZA (2013), entre outras.

A 2-aminoetilmorfolina foi utilizada no presente trabalho para estruturar o anel básico da tiazolidinona. Contextualizando com a síntese orgânica, o anel da morfolina tornou-se de fundamental importância, uma vez que diferentes variedades de morfolininas ocorrem na natureza e apresentam uma gama de propriedades biológicas já descritas na literatura, tais como antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, dentre outras PAL'CHICOV (2013). Recentemente, compostos sintetizados contendo o anel morfolina estão em testes para desenvolver novos fármacos antidiabéticos e anticâncer PAL'CHICOV (2013)

Em suma, continuando o trabalho do nosso grupo de pesquisa NEUENFELDT (2011) e KUNZLER (2013), a proposta deste projeto tem como objetivo sintetizar tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilmorfolina e estudar a ação biológica e farmacológica destes heterociclos.

2. METODOLOGIA

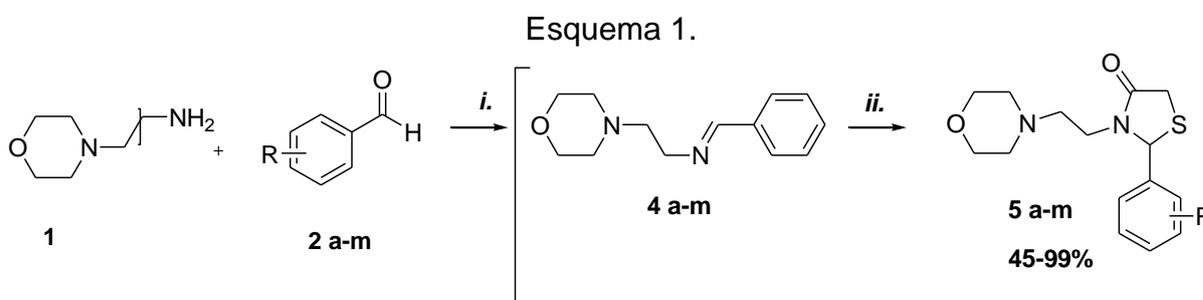
Procedimento Experimental da Condição Reacional

Em um balão de 50 mL conectado a aparelho *Dean Stark*, foram adicionados 1 mmol de 2-aminoetilmorfolina **1**, 1 mmol de benzaldeídos substituídos **2a-m** e 35 mL de tolueno. A solução foi aquecida e mantida sob agitação vigorosa até refluxo. Transcorrida 3 horas de reação, adicionou-se 3 mmol de ácido mercaptoacético **3** e a reação prosseguiu por mais 16 horas. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3x10 mL), resultando na formação de duas fases, uma aquosa e outra orgânica. A fase orgânica, assim que

separada, foi seca com sulfato de magnésio ($MgSO_4$) e o solvente remanescente foi evaporado em um evaporador rotativo. As tiazolidinonas puras foram obtidas após lavagem a quente com hexano (3x10 mL)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese das tiazolidinonas **5a-m** (Esquema 1 e Tabela 1) foi realizada o procedimento “one-pot”. Inicialmente, foram adicionados a 2-aminoetilmorfolina **1** e os benzaldeídos substituídos **2a-m** sob agitação e refluxo de tolueno durante 3 horas, para a formação do intermediário imina **4 a-m**. Em seguida, foi adicionado o ácido mercaptoacético **3** e a mistura reacional permaneceu sob agitação e aquecimento por mais 16 horas até o completo consumo dos reagentes e a observação dos produtos desejados. Não foram observadas as formações de subprodutos provenientes da reação entre o ácido mercaptoacético e o aldeído. Posteriormente, foi necessária a purificação dos produtos brutos através de lavagem à quente com hexano.



i. Tolueno, 110°C, 3h.

ii. $HSCH_2COOH$ (3), tolueno, 110°C, 16h.

Tabela 1 – Rendimento das Tiazolidinonas **5a-m**

Tiazolidinonas	R	Rendimento (%) ^a	Ponto de Fusão (°C)
5a	2-NO ₂	45	104-106°C
5b	3-NO ₂	93	89-92°C
5c	4-NO ₂	75	111-114°C
5d	2-F	78	76-79°C
5e	3-F	80	56-59°C
5f	4-F	60	90-93°C
5g	2-OCH ₃	97	óleo
5h	3-OCH ₃	97	119-121°C
5i	4-OCH ₃	97	40-43°C
5j	2-Cl	81	66-69°C
5h	3-Cl	99	56-59°C
5i	4-Cl	76	50-53°C
5j	2-OH	90	65-68°C
5k	3-OH	68	93-96°C
5l	4-OH	65	138-141°C
5m	4-CH ₃	89	105-107°C

^a- Rendimento do produto purificado.

Segundo os dados obtidos a partir da Tabela 1, pode-se dizer que os rendimentos apresentados sofreram oscilações de acordo com a modificação do grupo substituinte e da sua posição. Contudo, de modo geral, as tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilmorfolina apresentaram bons rendimentos apresentando variações de 45 a 99%.

Dando continuidade ao trabalho, as moléculas obtidas foram analisadas por cromatografia gasosa (CG) e também foi determinado o ponto de fusão das mesmas ocorrendo uma variação de 1 a 3°C confirmando, assim, a pureza das substâncias sintetizadas. As tiazolidinonas **5a-m** foram caracterizadas por análise de RMN de ^1H e ^{13}C e por espectrometria de massas.

4. CONCLUSÕES

Dessa forma, no presente trabalho foram sintetizadas 16 tiazolidinonas **5a-m**, inéditas na literatura, derivadas da 2-aminoetilmorfolina com rendimentos de moderados a excelentes, alta pureza e caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C . Demonstrando a eficácia da metodologia convencional para obtenção dessas moléculas. Posteriormente, novos estudos com a utilização de outras metodologias, como ultrassom e micro-ondas serão realizados.

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.
- NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; AGUIAR, A. C. C.; FIGUEIREDO, F. J.; KRETTLI, A. U.; CUNICO, W. Multicomponent, synthesis of new primaquine thiazolidinone derivatives, **Synthesis**, v.23, p.3866-3870, 2011.
- PAL'CHKOV, V. A.; Morpholines. Synthesis and biological activity. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v.49, p.807-831, 2013.
- PATRICK, G. L. **An introduction to medicinal chemistry**, 4th edition, New York, Oxford University Press, 2009.
- 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.
- UNSAI-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.