

SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS DERIVADAS DA PRIMAQUINA, POTENCIAIS AGENTES ANTIMÁLARICOS

DRAWANZ, Bruna Bento¹, NEUENFELDT, Patrícia Devantier².

¹ IC – Autora – NuQuiA/DQO/IQG/UFPEL - brunabentodrawanz@hotmail.com

² PG – Colaboradora - NuQuiA/DQO/IQG/UFPEL - pattypell@gmail.com

CUNICO, Wilson³

³ PQ - Orientador - wilson.cunico@ufpel.edu.br

1 INTRODUÇÃO

As doenças parasitárias afetam uma grande porção da população mundial alterando a qualidade de vida do seres humanos e limitando o desenvolvimento dos países. Os protozoários são os responsáveis pela maioria das infecções parasitárias que acomete os humanos, atingindo principalmente as regiões menos desenvolvidas do planeta, onde os níveis de escolaridade e de saneamento básico são baixos (França, 2008). Uma das doenças mais conhecidas causada por protozoários é a malária e ocorre, atualmente, em praticamente todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo. A malária é uma doença negligenciada, exatamente por acometer os países dessas regiões. São de quatro espécies do gênero *Plasmodium* os protozoários que causam a malária ao ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, sendo o *P. falciparum* o mais agressivo (Cunico, 2008). Os sintomas aparecem como intenso calafrio seguido de elevação rápida da temperatura corpórea, acompanhada de náuseas e/ou vômitos, dor de cabeça, dores musculares e abdominais, em casos mais graves pode levar a morte. Devido à resistência dos protozoários aos fármacos em uso clínico, a resistência do mosquito aos inseticidas e ao vírus HIV, a malária ressurgiu como uma das doenças parasitárias mais graves (Cunico, 2008; Krettli, 2009). Anualmente, são registrados aproximadamente 300 a 500 milhões de casos de malária, sendo que destes, 1 a 3 milhões são letais, atingindo principalmente crianças no continente africano. No Brasil, a doença é anualmente registrada em cerca de 500 mil casos não letais por ano, concentrados na região amazônica (Krettli, 2009).

A primaquina é um fármaco antimalárico eficaz contra os gametócitos de todas as espécies que causam a malária humana, além disso é o único antimalarial disponível que é ativo contra a reincidência das malárias causadas pelo *P. vivax* e *P. ovale* (Vale, 2008). A primaquina também tem sido usada na profilaxia da malária nas regiões endêmicas do *P. falciparum*.

As tiazolidinonas são compostos heterocíclicos de cinco membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre, um átomo de nitrogênio e um grupo carbonila (Figura 1). Há registros na literatura das diversas aplicações destes heterociclos nos campos da medicina, por exemplo, como agentes antiretrovirais, antiinflamatórios, antibacterianos, anticonvulsivantes e tuberculostáticos. De maneira geral, as tiazolidinonas são obtidas através de reação de ciclo condensação “one-pot” entre um aldeído ou uma cetona, uma amina ou uma hidrazina e o ácido mercaptoacético (Cunico, 2008).

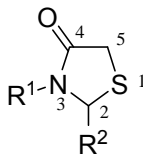


Figura 1. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-onas

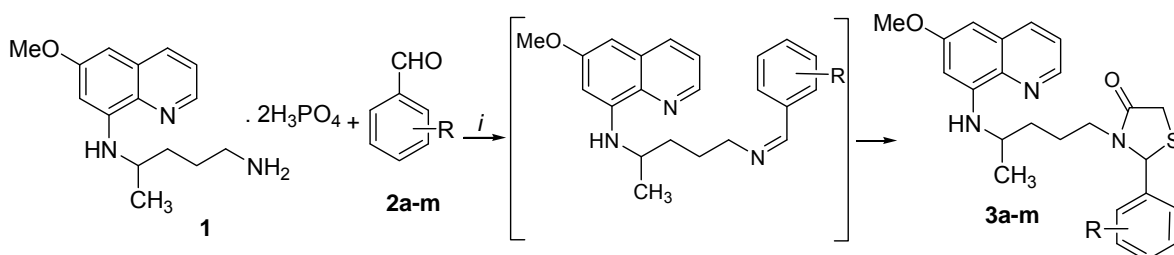
Vistos os danos e problemas relacionados a essa doença negligenciada e tendo a preocupação com a saúde e o bem estar social da população atingida pela malária, este trabalho tem por objetivo a obtenção em escala laboratorial de tiazolidinonas derivadas da primaquina, potenciais agentes antimaláricos.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Nesse trabalho realizou-se a síntese dos inéditos heterociclos tiazolidinonas, potenciais candidatos a fármacos para o combate a malária. Reagindo-se em um balão de 50 mL 0,5 mmol de primaquina na sua forma difosfato **1**, 1 mmol dos benzaldeídos **2a-m**, 1,5 mmol do ácido mercaptoacético e 1 mmol de diisopropiletilamina(DIPEA) em 35 mL de tolueno. Acoplou-se ao balão reacional um Dean-stark e a este um condensador de refluxo. A reação permanece em agitação e refluxo num banho de óleo a 180 °C (externa) e foi monitorada por Cromatografia de Camada Fina (CCF) obtendo os produtos desejados num período de 2 a 5 horas de reação. Após isola-se o produto lavando-se 3 vezes (3 x 10 mL) com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) havendo a separação entre as fases orgânica e aquosa. A fase orgânica é extraída com acetato de etila, seca com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e levada a rotaevaporador para remoção dos solventes. Ao fim do isolamento é necessária a purificação do produto bruto utilizando uma coluna cromatográfica com 15g de sílica gel (400 mesh), usando como eluentes hexano e acetato de etila em crescente polaridade.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A rota sintética para obtenção das tiazolidinonas **3a-m** parte da reação multicomponente entre a primaquina **1**, os benzaldeídos **2a-m** e o ácido mercaptoacético, passando por um intermediário imina que não foi isolado (Esquema 1). A primaquina na forma do sal difosfato não é reativa, portanto faz-se necessária a utilização de uma base auxiliar (DIPEA) que reage com o ácido fosfórico para formar *in situ* a primaquina base livre. No decorrer da reação ocorre a eliminação de duas moléculas de água, por isso o sistema Dean-stark é essencial para realizar a destilação azeotrópica entre o tolueno e a água. O acompanhamento do processo por CCF garantiu que a reação se completa num período de 2 a 5 h dependendo do substituinte do benzaldeído.



i. DIPEA, tolueno, HSCH₂COOH, 110°C, 2-5h

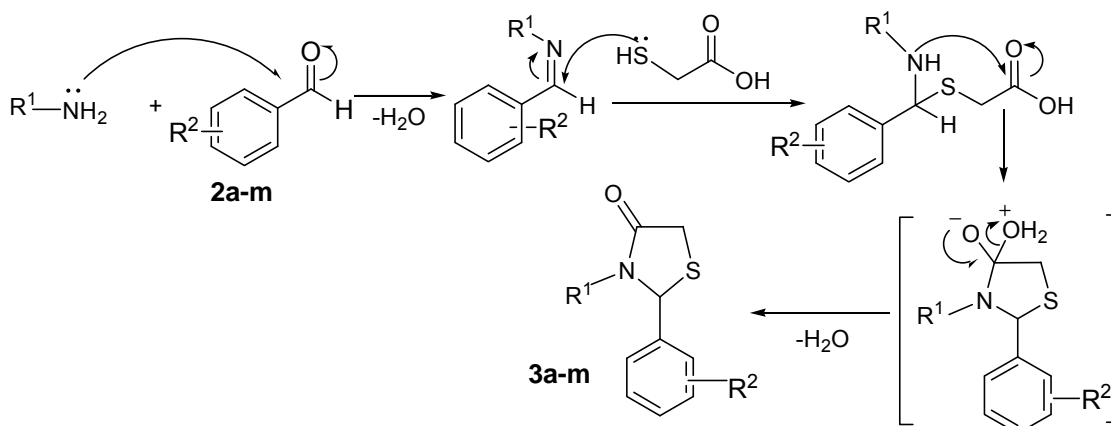
Esquema 1: Síntese de tiazolidinonas derivadas da primaquina

Tabela 1: Rendimentos após purificação dos heterociclos **3a-m**

	a	b	c	d	e	f	g
R	2-F	3-F	4-F	2-Cl	3-Cl	4-Cl	2-NO ₂
Rend (%)	44	89	89	66	70	52	59
	h	i	j	k	l	m	
R	3-NO ₂	4-NO ₂	2-OMe	3-OMe	H	4- OMe	
Rend (%)	37	37	72	88	86	87	

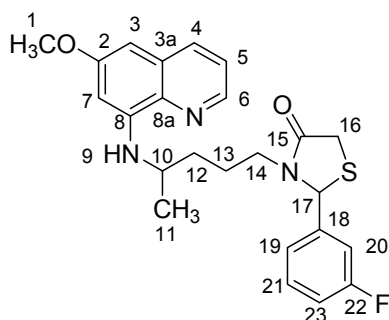
Realizou-se a síntese das tiazolidinonas de **3a-m** variando os benzaldeídos **2a-m** e todos os produtos isolados necessitaram de purificação por coluna cromatográfica. O produto puro começa a ser recolhido na fração hexano/acetato de etila 7:3 na forma de óleos densos.

O mecanismo dessa reação está demonstrado no Esquema 2. Inicia com a formação da imina pelo ataque do par de elétrons do nitrogênio da amina à carbonila do benzaldeído, ocorrendo eliminação de uma molécula de água. Uma vez a imina formada acontece o ataque do par de elétrons do enxofre do ácido mercaptoacético ao carbono parcialmente positivo da imina e por sua vez o nitrogênio da imina ataca a carbonila do ácido mercaptocarboxílico ocorrendo uma ciclocondensação intramolecular, havendo mais uma eliminação de uma molécula de água.



Esquema 2: Mecanismo da formação das tiazolidinonas **3a-m**

As moléculas sintetizadas, isoladas e purificadas foram encaminhadas para análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de 1H e ^{13}C realizadas em Farmanguinhos-Fiocruz no Aparelho Bruker Avance 500MHz utilizando DMSO deuterado como solvente. Os espectros de RMN mostram claramente a formação de uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:1. Isto ocorre, devido a presença de dois carbonos assimétricos, um proveniente da primaquina (comercializada na sua forma racêmica) e outro do anel tiazolidinona. De maneira representativa, estão descritos os dados de RMN de 1H e ^{13}C para a molécula **3b**: 2-(3-fluorfenil)-3-(4-(6-metoxiquinolin-8-ilamino)pentil)tiazolidin-4-ona.



RMN ^1H (δ = ppm; $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,53 (dd, 2H, H6, $^1J=4,0$, $^2J=1,4$); 8,10 (dd, 2H, H4, $^1J=8,2$, $^2J=1,2$); 7,42 (m, 10H, Ph e H5); 7,14 (t, 2H, H3, $J=2,3$); 6,47 (dd, 2H, H7, $J_1=11,0$, $^2J=2,3$); 6,20 (s, 2H, H9); 6,10 (s, 1H, H17a); 5,83 (s, 1H, H17b); 3,81 (s, 6H, H1); 3,66 (m, 8H, H14 e H16); 2,50 (m, 2H, H10); 1,59 (m, 8H, H12 e H13); 1,16 (dd, 6H, H11, $^1J=6,4$, $^2J=3,2$).

RMN ^{13}C (δ = ppm): 170,7 (C15a); 163,3 (C15b); 161,3 (C2a); 159,1 (C2b); 144,6 (C6a); 144,5 (C6b); 144,2 (C18a); 134,8 (C18b); 134,5 (C4a); 131,5 (C4b); 134,7 (C8a); 129,9 (C23a); 129,8 (C23b); 129,6 (C19a e C20a); 129,5 (C19b e C20b); 128,5 (C21a e C22a); 122,1 (C21b e C22b); 114,1 (C5a); 114,1 (C5b); 96,3 (C3a); 96,1 (C3b); 91,7 (C7a); 91,6 (C7b); 61,2 (C1a); 61,1 (C1b); 55,11 (C18); 54,9 (C24); 47,6 (C10a); 46,8 (C10b); 41,9 (C14a); 41,9 (C14b); 32,9 (C16a); 32,6 (C16b); 31,9 (C12a); 31,8 (C12b); 23,1 (C13a); 22,9 (C13b); 20,1 (C11a); 19,9 (C11b).

4 CONCLUSOES

No período em que se esta realizando o trabalho conseguiu-se com êxito a síntese de todas as tiazolidinonas derivadas da primaquina com os benzaldeídos **2a-m** propostos com bons rendimentos após a purificação. As reações ocorreram em uma única etapa e com curto tempo reacional, reduzindo assim, a quantidade de solvente e energia gastos e conseqüentemente tornando o sistema mais ambientalmente adequado. Obteve-se a comprovação e elucidação de suas estruturas por RMN. O estudo biológico das tiazolidinonas **3a-m** está em andamento no Departamento de Malária do Instituto René Rachou da Fundação Oswaldo Cruz sob responsabilidade da Dra. Antoniana Ursine Krettli.

5 AGRADECIMENTOS

CNPq, CAPES

6 REFERENCIAS

- FRANÇA C.C.T.; SANTOS, G.M.; FIGUEROA-VILLAR, D.; Malária: aspectos históricos e quimioterapia; **Quím. Nova**; v. 31; n. 5; 1271-1278; 2008.
- CUNICO, W.; CARVALHO, S.A.; GOMES, C.R.B.; MARQUES, G.H.; Fármacos Antimalariais História e Perspectivas; **Rev. Bras. Farm**; v. 89; 49-55; 2008.
- KRETTLI, A.U; Antimalarial Drug Discovery: Screening of Brazilian Medicinal Plants and Purified Compounds; **Expert Opinion**; v. 4; 95-108; 2009.
- VALE, N.; et al; Imidazolidin-4-one peptidomimetic derivatives of primaquine: Synthesis and antimalarial activity; **Bioorg. Med. Chem. Lett.**; v. 18; 4150-4153; 2008.
- CUNICO, W.; GOMES, C.R.B.; VELLASCO J.W.T.; Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones; **Mini-Reviews Org. Chem.**; v. 5; 336-344; 2008.