

Aplicação de tiazolidina-2,4-diona na síntese de arilidenos via condensação de Knoevenagel

Ana Caroline lopes Leal^{1*} (IC, PIVIC-UEG), Luciana Machado Ramos¹ (PQ)

¹ UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

¹Unidade de Ciências Exatas e Tecnológicas (CCET)

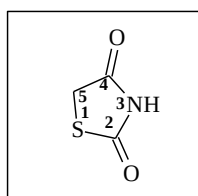
Resumo: Os heterociclos são de grande importância química e medicinal por apresentarem propriedades farmacológicas. Uma classe de heterociclo que se destaca, são as 2,4-tiazolidinadionas (TZD). Várias propriedades biológicas são relacionadas a esse núcleo: antibacteriana, antifúngica, antiviral, antitumoral e outras. O núcleo da TZD permite várias reações, fato este que tem despertado interesse de pesquisadores. Esse trabalho objetiva sintetizar derivados da 2,4- tiazolidinadiona para formação de arilidenos via reação de condensação aplicando parâmetros da Química Verde. Foram avaliadas condições como meio catalítico, que avaliou e escolheu o catalisador com maior rendimento que foi o NaOH (78%) e logo após todas as outras etapas seguintes que consistiu na análise de temperatura, solvente, concentração do catalisador, tempo de reação, excesso de reagentes e reação de TZD com aldeídos diferentes tiveram a utilização do catalisador hidróxido de sódio, pois reações de condensação são favorecida em meio básico. Reações de condensação com aldeídos são favorecidas na posição 5 do núcleo TZD conclusão feita ao se analisar reações com diferentes aldeídos que tiveram rendimentos de 36% a 90%. Diferentes arilidenos estão sendo sintetizados nessas condições estabelecidas, que posteriormente serão avaliados sua toxicidade frente a Artemia salina.

Palavras-chave: Arilidenos. Química Verde. Tiazolidina.

Introdução

A tiazolidinadina-2,4-diona (TZD) é um composto heterociclo (Figura 01) com várias propriedades farmacológicas reportadas na literatura: antibacterianas, antifúngicos, antivirais, antitumorais e antidiabético (FERREIRA,2015) (Figura 01).

Figura 01. Estrutura da TZD.



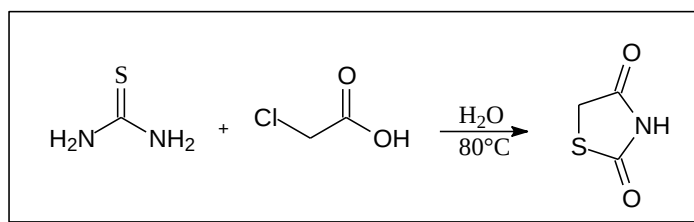
Diante da ampla gama de atividade biológica relacionadas, diversas estratégias sintéticas empregando a esse núcleo vem se destacando nos últimos a fim de se obter heterociclos a partir da TZD. Diferentes metodologias fundamentadas nos princípios da Química Verde, na qual condições reacionais mais econômicas, reagentes e produtos menos tóxicos e resíduos com menos impacto ambiental tornaram-se o foco da síntese orgânica (FERREIRA, 2015).

Logo a síntese de heterociclos que apresentam o núcleo de TZD é uma alternativa na obtenção de compostos bioativos com diferentes propriedades biológicas e a análise das condições reacionais empregadas (catalisador, solvente, temperatura, quantidade de catalisador, tempo de reação, excesso de reagentes no meio e variação de reagentes com TZD e etc), foram empregadas no presente trabalho como forma de aperfeiçoamento da metodologia sintética.

Material e Métodos

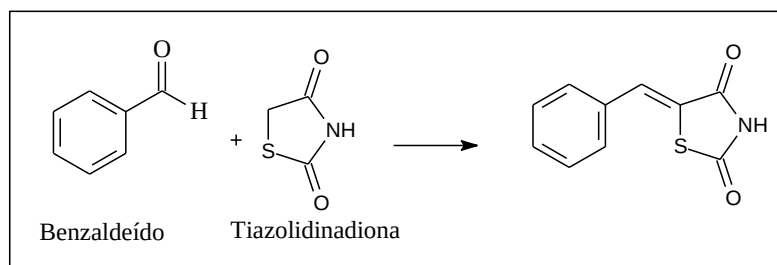
Inicialmente foi realizada a síntese da TZD. Em um balão de fundo redondo adaptado com refluxo, preparou se uma solução de 10 g de tiouréia (131,37mmol) e 12,4g de ácido cloroacético (13,21mmol) em 100 mL de água destilada, sob agitação magnética e refluxo por 18 h a 80°C. Posteriormente a mistura foi deixada em geladeira por 24h, em seguida foi lavada com agua e filtrada (Esquema 01).

Esquema 01. Síntese da TZD



Posteriormente foi realizada a síntese do arilideno com a TZD, no qual em um balão de fundo redondo adaptado com refluxo e constante agitação foram adicionados 1mmol de benzaldeído, 1mmol de TZD e 1mL de etanol durante duas horas com a temperatura de 80°C para a formação do produto (Esquema 02).

Esquema 02. Síntese geral de um arilideno via reação com TZD.



Na primeira etapa de desenvolvimento do trabalho, analisou-se o processo catalítico e após a escolha do catalisador que apresentou os melhores resultados, o mesmo foi aplicado nas próximas etapas.

A análise da quantidade de catalisador, variação da temperatura, tempo e tipo de solvente (apolares, polares próticos e apróticos), foram necessárias para definição das condições de reações. Posteriormente diferentes arilidenos derivados de TZD foram sintetizadas, aplicando as condições de reação estabelecidas.

Após o fim da reação de cada etapa, as misturas reacionais foram mantidas em refrigeração, lavados com etanol gelado e filtrados a vácuo. Após secos em estufa, os mesmos tiveram ponto de fusão aferidos e elucidados por IV e RMN ^1H e ^{13}C .

Resultados e Discussão

Abaixo segue os resultados das etapas seguidas no trabalho para o aperfeiçoamento da metodologia sintética.

Segue abaixo a tabela de todos os catalisadores utilizados na síntese (Tabela 01).

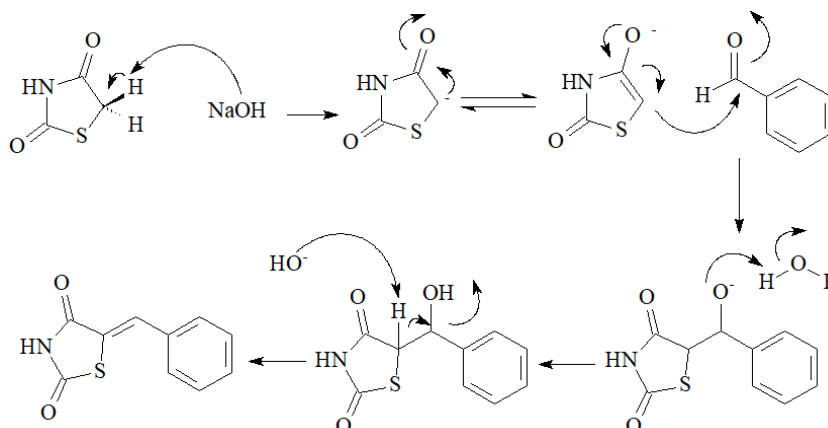
Tabela 01. Catalisadores utilizados na reação com TZD

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	Ureia	12
2	NaOH(2M)	78
3	Dietilamina	35

*1mmol de benzaldeído, 1mmol TZD ,80°C e 50mg de catalisador, por duas horas de reação.

A síntese é favorecida em meio básico já que na primeira etapa ocorre o ataque da base no hidrogênio alfa da TZD, formando o íon enolato, na segunda etapa ocorre o ataque do íon enolato no benzaldeído que ataca o carbono da carbonila rompendo a ligação dupla do carbono oxigênio e deixando o oxigênio com uma carga negativa, e assim segue o processo para a formação do produto.

Esquema 3. Mecanismo proposto para síntese do arilideno



Dessa forma, após efetuar a escolha do catalisador (NaOH) efetuou-se a variação da quantidade do catalisador, a fim de se obter rendimentos melhores.

Obteve-se os seguintes valores quando analisado a concentração do catalisador escolhido (Tabela 02):

Tabela 02. Variação de Concentração

Entrada	Concentração	Rendimento (%)
1	1mL	30%
2	2mL	53
3	3mL	1

*1mmol de benzaldeído, 1mmol TZD, 80°C, 2mL de NaOH, 2horas, 1mL de etanol

Nota se que o aumento da concentração do catalisador não interfere no rendimento, na quantidade de produto, já que se sabe que a utilização de catalisadores em reações interfere principalmente na velocidade da reação, diminuindo a energia de ativação (energia mínima que as moléculas devem possuir para reagir, ao se chocarem, isto é, para se ter uma colisão efetiva), mas não na quantidade do produto formado.

Segue abaixo a variação de temperatura com o catalisador escolhido (Tabela 03):

Tabela 3. Variação da temperatura com o catalisador NaOH:

Entrada	Temperatura	Rendimento (%)
1	TA	37
2	40°C	32
3	50°C	40
4	60°C	31
5	70°C	36
6	80°C	53
7	90°C	25

*1mmol de benzaldeído, 1mmol TZD, 80°C, 2mL de NaOH, 2horas, 1mL de etanol

Observa se que o aumento da temperatura até 80°C favoreceu o melhor rendimento. Em temperaturas maiores o rendimento decai.

Segue abaixo os resultados da variação de solvente (Tabela 04):

Tabela 04. Variação de solvente

Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	Etanol	53
2	THF	41
3	Acetato de Etila	-
4	H ₂ O	4
5	Tolueno	-
6	Hexano	40
7	Metanol	28
8	Sem solvente	53

*1mmol de benzaldeído, 1mmol TZD, 80°C, catalisador NaOH, 2 horas, 1mL dos solventes

Observa se que o melhor rendimento foi com solvente prótico e sem solvente. Sem solvente temos uma reação menos toxica o que favorece os princípios da Química Verde que busca reações menos toxicas.

Segue abaixo os rendimentos da reação ao se variar o tempo de reação (Tabela 05):

Tabela 05. Variação do tempo

Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1	30
2	2	53
3	6	51
4	24	41
5	48	1

*1mmol de benzaldeído, 1mmol TZD, 80°C, catalisador NaOH, sem solvente

O melhor tempo reacional foi observado em 2 horas após esse período, nota-se que o rendimento fica mais baixo.

A seguir tem se a tabela das variações das concentrações dos reagentes (Tabela 06):

Tabela 6. Excesso de reagentes no meio

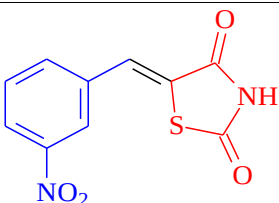
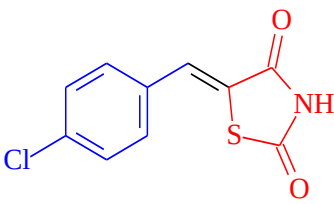
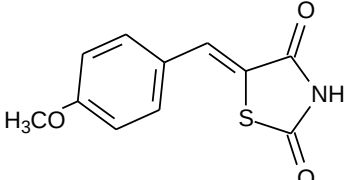
Entrada	TZD	Benzaldeído	Rendimento (%)
1	1mmol	1mmol	53
2	2mmol	1mmol	2
3	3mmol	1mmol	18
4	1mmol	2mmol	-
5	1mmol	3mmol	5

*80°C, 2mL de NaOH, 2horas, 1mL de etanol

Sabe se que a quantidade dos reagentes, ou seja, adição ou diminuição de reagentes altera o equilíbrio de uma reação. Foi observado que o excesso de reagentes não aumenta o rendimento e nem melhora o tempo reacional.

Após definida algumas condições de reação, as mesmas foram aplicadas na síntese de diferentes substratos (tabela 07).

Tabela 07. Variação da TZD com aldeídos diferentes.

Entrada	Produto	Rendimento (%)
1		90
2		46
3		36

*80°C, 2mL de NaOH, 2horas, 1mL de etanol, 1 mmol dos reagentes

Sabe se que o núcleo TZD permite variações reações, cada uma em uma posição do anel. Na posição 5: reações de condensação com aldeídos, cetonas e aromáticos (reações de Knoevenagel), por isso as reações com os diferentes aldeídos são favorecidas.

Considerações Finais

Com a metodologia simples e baseada nos princípios da Química Verde foi desenvolvido alguns arilidenos.

Através dos dados expostos nesse trabalho foi possível observar que as reações via condensação de Knoevenagel são eficientes para a síntese de arilidenos, além de ser uma metodologia simples. A mesma ainda proporcionou rendimentos satisfatórios que variaram de 36% a 90%. Posteriormente os compostos sintetizados serão submetidos na análise biológica frente a *Artemia salina*, além da avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica.

Agradecimentos

CAPES - FAPEG, CNPq, BOLSA BIP e pró-projeto pesquisa edital 026/2016

Referências

BARROS, C.D. Síntese de Novos Derivados da Tiazolidina-2,4-Diona e a Avaliação como Potenciais Agentes Terapêuticos. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas**; p.1-98,2011.

FERREIRA, M. Preparação de Sais Isotiourônico a Partir de Brometos Alílicos e Tioureias: Avaliação da Atividade Antitumoral e Aplicações na Síntese de 2-iminotiazolidinas e Derivados. **Departamento de química**; p12,2015.

SKOOG, D.A. WEST, D.M. HOLLER, F.J.C. CROUCH, S.R. Fundamentos da Química Analítica. 8.ed. p.219-221.

SHAHNAZ, Mohammad. BHAI, P.K.B. Synthesis, Characterization of 2,4-Thiazolidinedione Derivatives and Evaluation of their Antioxidant Activity. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**; V.3, n.6, p.96-101,2013.