

Síntese de Derivados Heterocíclicos da 2,4- Tiazolidinadiona

Luiz Carlos Cardoso Junior^{1*} (IC), Luciana Machado Ramos (PQ)

*juninho_lcc@hotmail.com

¹ UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

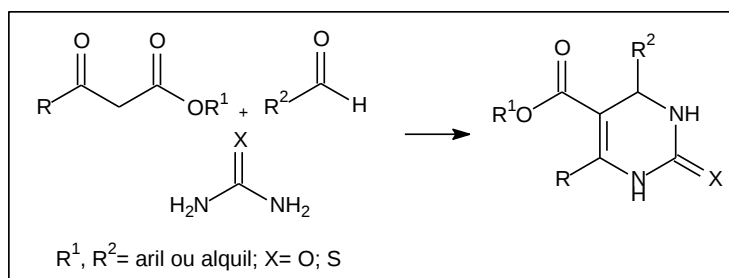
Resumo: As dihidropirimidinonas representam uma importante classe de compostos. A síntese é feita através da reação de Biginelli. Uma das formas para a síntese de dihidropirimidinonas é usando a 2,4-tiazolidinadiona devido as suas propriedades químicas. Os compostos derivados da 2,4-tiazolidinadiona apresentam características potenciais a novos fármacos, dentre elas a ação antiinflamatória, antibacteriana e antifúngica. Dessa forma, no presente trabalho foi realizada a síntese desses derivados por meio de uma reação de condensação dos núcleos de 3,4-Dihidropirimidinonas, com metodologias que obedecem o modelo da química verde em um meio livre de solventes. A metodologia utilizada no trabalho é uma otimização da reação de Biginelli. Foram analisados condições reacionais que permitiu a obtenção dos derivados do 2,4-Tiazolidinadiona, com rendimentos que variaram de 33-69% em condições catalíticas não determinadas na literatura até o presente momento.

Palavras-chave: Fármacos. Potenciais, Tiazolidinadiona.

Introdução

Pietro Biginelli em 1893 propôs a síntese de heterociclos (Esquema 1) que possuem devidas atividades biológicas, conhecido com Dihidropirimidinonas (DHPM's) (NANDI et al., 2010).

Esquema 1. Esquema geral da reação de Biginelli.



O interesse pela síntese de compostos bioativos via reação de Biginelli é decorrente das suas diferentes aplicações principalmente para a síntese de novos fármacos. Seus derivados apresentam atividades biológicas diversas como: antiviral, antitumoral, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, anti-hipertensivos, antagonistas (NANDI et al., 2010).

Os compostos heterociclos que apresentam nitrogênio e enxofre em sua estrutura são amplamente utilizados para a síntese de novos compostos com propriedades específicas. A tiazolidinadiona por exemplo, é um heterociclo que apresenta propriedades químicas únicas que podem ser usadas em reações multicomponentes para gerar novos fármacos (SINGH et al., 2012).

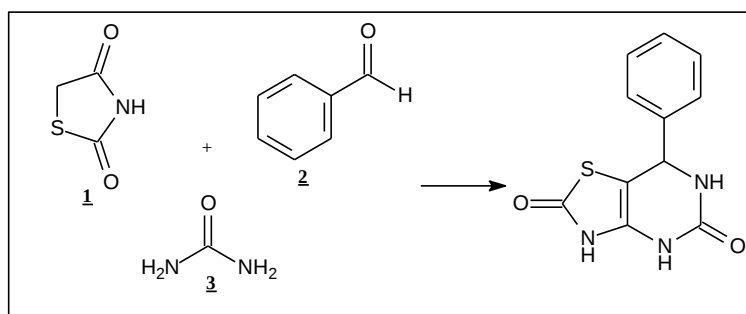
Os derivados da tiazolidinadiona possuem uma gama de atividades farmacológicas como, antibióticas, antimicrobiana e antiinflamatórios, onde variam de diferentes derivados com atividades biológicas diferentes (PATIL et al., 2015).

O presente trabalho visa a síntese de derivados a partir do 2,4-Tiazolidinadiona, com o emprego de metodologias baseado na química verde que são métodos que buscam a utilização de meios menos tóxicos, recicláveis e que permitam bom rendimento, buscando a formação de derivados com potencial a novos fármacos.

Material e Métodos

Em um balão de fundo redondo ligado a um sistema de refluxo, foram adicionados 3 mmol de TZD **1**, 3 mmol de benzaldeído **2** e 3 mmol de ureia **3**, com a temperatura de 80°C em duas horas de reação para a formação do produto (Esquema 2).

Esquema 2. Síntese de Biginelli empregando TZD



No desenvolvimento do trabalho, avaliou-se a atividade catalítica, a quantidade de catalizador, a presença de solvente, a temperatura, a quantidade de reagente, e efetuou-se trocas de reagentes (aldeídos e uréia/tiuréia).

Os produtos formados foram filtrados a vácuo, lavados em etanol gelado e secos em estufa, para que se fosse possível a aferição do ponto de fusão e posteriormente procedeu-se a análise de infravermelho em pastilhas de KBr, no

aparelho de espectro infravermelho Perkin Elmer no modelo Spectrum Frontier com varredura na região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} .

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos, partindo de uma análise de melhores condições para a síntese do produto final, ocorreu nas seguintes etapas: avaliação catalítica, avaliação da melhor quantidade de catalisador, avaliação de solvente, avaliação de temperatura, avaliação do tempo reacional e a quantidade de reagente presente no meio reacional.

Iniciando a análise da atividade catalítica no meio reacional:

Tabela 01. Avaliação da atividade catalítica com diferentes catalisadores:

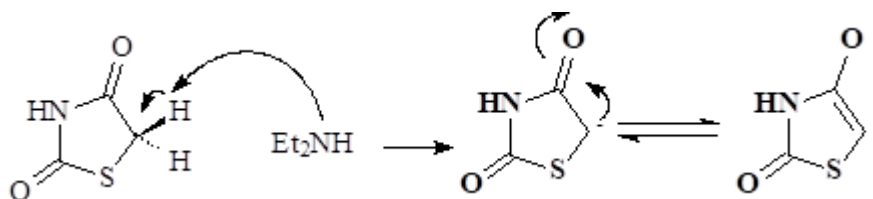
Entrada	Catalisador	Rendimentos (%)
1	-	7
2	HPW	21
3	MAI Cl^-	3
4	Imidazol	35
5	L-Prolina	28
6	NaOH	20
7	Tebac	32
8	DABCO	10
9	Dietilamina	58

*3mmol de TZD, 3mmol de benzaldeído, 3mmol de uréia, 50mg catalisador, sem solvente, 2 h à 80°C .

Avaliou-se 8 catalisadores diferentes, os quais variavam entre catalisadores básicos e ácidos, afim de se obter qual resultaria na maior produção do produto.

Identificou-se o dietilamina como melhor catalisador, possuindo caráter básico, e disponibilizando o maior percentual de produto. A Dietilamina é uma base de Lewis, que no meio reacional junto com a TZD permite a formação de um enolato por ataque ácido-base das duas estruturas citadas.

Esquema 3. Formação do enolato via reação da TZD com base



Após a formação do enolato, este realiza um ataque no aldeído favorece o mecanismo knoevenagel, uma das alternativas de mecanismo para as reações de Biginelli já reportada na literatura. Realizou-se então a variação de quantidade desse catalisador com a finalidade de se entender qual a melhor quantidade de catalisador que desencadeia a melhor formação do produto. Obtendo-se os seguintes valores (Tabela 2):

Tabela 02. Avaliação da quantidade de catalisador empregada

Entrada	Quantidade(mg)	Rendimento(%)
1	20	37
2	30	45
3	50	63
4	80	55
5	90	53
5	100	44

*3mmol de TZD , 3mmol de benzaldeído, 3mmol de uréia, sem solvente, 2 h à 80°C.

Foi-se então avaliado a quantidade desse catalisador no meio reacional, o qual foi-se identificado, como melhor quantia, tanto por questões reacionais como por questões de rendimentos a de 80mg, se mostrou mais satisfatório, visto que quantias menores e maiores em excesso, não contribuem para formação do produto.

Tabela 03. Avaliação da contribuição de solvente no meio reacional

Entrada	Solvente	Rendimento(%)
1	-	63
2	Água	23
3	Hexano	21
4	Acetonitrila	17
5	Etanol	27
6	Metano	38
7	Diclorometano	33
8	THF	36

* 3mmol de TZD , 3mmol de benzaldeído, 3mmol de uréia, , 50mg de catalisador, 2 h à 80°C.

Em meio a avaliação de solvente, que se investiga a participação do solvente no meio reacional, observou-se que a presença de solventes solvata o catalisador tornando-o menos disponível no meio reacional, diminuindo os rendimentos. Optando-se assim por não usar solvente nas condições que estão sendo analisadas.

Procedeu-se posteriormente a análise da temperatura (Tabela 04).

Tabela 04. Avaliação de condições de temperatura no meio reacional

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	TA	7
2	30	11
3	50	12
6	50	12
7	60	17
8	80	63
9	100	55

*3mmol de TZD , 3mmol de benzaldeído, 3mmol de uréia, , 50mg de catalisador, 2 h.

Com os resultado obtidos nas análises anteriormente, buscou-se disponibilizar a temperatura ideal no sistema, afim de obter os melhores rendimentos do produto.

Tabela 05. Avaliação do tempo de duração da reação:

Entrada	Tempo	Rendimento%
1	10min	10
2	20min	23
3	30min	29
4	40min	38
5	50min	53
6	2 h	63

*3mmol de TZD , 3mmol de benzaldeído, 3mmol de uréia, sem solvente, 50mg de catalisador, 80°C.

Em duas horas de reação, era observado a formação do precipitado e em tempos maiores a agitação do sistema não era possível.

Tabela 06. Avaliação da quantidade de reagente no meio reacional

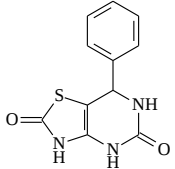
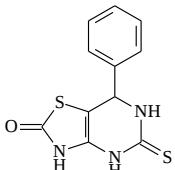
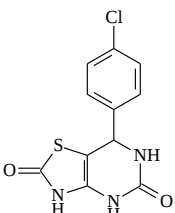
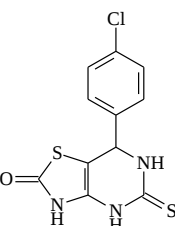
Entrada	TZD (mmol)	Benzaldeído (mmol)	Ureia (mmol)	Rendimento%
1	3	3	3	63
2	6	3	3	66
3	9	3	3	54
4	3	6	3	62
5	3	9	3	69
6	3	3	6	65
7	3	3	9	63

* 50mg de dietilamina, 2 h de reação em 80°C.

Observou-se nesse processo de análise de melhor proporção de reagentes, que o excesso da quantidade de aldeídos, no meio reacional determina uma melhor formação do produto, além de se obter um melhor rendimento.

Após definida algumas condições de reação, as mesmas foram aplicadas a outros substratos (Tabela 07).

Tabela 07. Análise de troca de reagentes:

Entrada	Produto	Rendimento
1		69%
2		45%
3		44%
4		33%

*3mmol de TZD , 9mmol de aldeído, 3mmol de uréia, , 50mg de catalisador, 2 horas à 80°C.

Na variação de quantidade de reagente, o excesso de aldeído no meio reacional, disponibiliza uma melhor e maior formação do produto desejado.

Após a variação da quantidade de reagentes (aldeído e uréia/tiuréia), verificou-se que de acordo com a variação dos substituintes os rendimentos mudaram.

A principal causa da diferença dos resultados é devido aos efeitos eletrônicos, pois grupos volumosos por exemplo, dificultam o ataque do enolato formado ao aldeído.

Os aldeídos que apresentam grupos substituintes volumosos como no caso da vanilina, dificulta a formação do produto, não houve precipitado.

Quando usou-se o 4-cloro benzaldeído o rendimento aumentou quando comparado ao uso da vanilina, devido o átomo de cloro ser pequeno causar menor repulsão das nuvens eletrônicas, mas quando comparado a reação trivial ainda foi menor.

A reação trivial com o benzaldeído e uréia foi o que mais contribuiu no meio reacional e para a formação do produto desejado por não apresentar esses tipos de substituintes com efeito eletrônico.

Considerações Finais

Até o presente momento, partindo das avaliações das condições de reação, afim de se estabelecer a melhor rota de obtenção do produto. Constatou-se que a reação é favorecida em meio básico, o que difere da reação clássica de Biginelli, com a confirmação da formação do produto via caracterização por espectro de infravermelho. A metodologia empregada obedece aos princípios da Química Verde, em um meio livre de solventes e o produto final só é purificado no fim do processo, diminuindo a geração de resíduos.

Agradecimentos

CNPq, UEG, BOLSA BIP e PRÓ-PROJETO PESQUISA EDITAL 026/2016.

Referências

NANDI; S. Biginelli and Hantzsch-Type Reactions Leading to Highly Functionalized Dihydropyrimidinone, Thiocoumarin, and Pyridopyrimidinone Frameworks via Ring Annulation with β -Oxodithioesters. **Journal Organic Chemistry**, V.75, n.22, p.7785-7795, 2010.

HERAVI; F. $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$, A green and reusable catalyst for the three-component, one-pot synthesis of 4,6-dialkylpyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. **Synthetic Communications**; V.40, n.9, p.1256-1263, 2010.

PATIL; D. Evaluation of Thiazolidinedione Derivatives For Acute Toxicity and Potencial Antidiabetic Activity. **Der Pharma Chemic**. P. 216. 2015.

SINGH, P.; KUMARI, K.; DUBEY, M.; VISHVAKARMA, V. K.; MEHROTRAC, G. K.; PANDEY, N. D.; CHANDRA, R. Ionic liquid catalyzed synthesis of 7-phenyl-1,4,6,7-tetrahydro-thiazolo [5,4-d]pyrimidine-2,5-diones, **Comptes Rendus Chimie**; V.15, n.6, p. 504 – 510, 2012.