



Condensação de Knoevenagel na síntese de derivados de 5-arilideno-2,4-tiazolidinodionas

Ana Luiza Mendes Moreira (IC), Luciana Machado Ramos (PQ).

analuzammoreira@hotmail.com

Universidade Estadual de Goiás- Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Henrique Santillo/ PIBIC-EM.

Resumo: A necessidade de novos fármacos eficientes no tratamento de diversas doenças tem intensificado estudos para a descoberta de novas substâncias medicinais. A síntese orgânica contribui para as pesquisas, visando que tem proporcionado um aumento de substâncias sintéticas para o uso medicinal. Os derivados da arilideno-2,4-tiazolidinodiona são compostos heterocíclicos de destaque no desenvolvimento de fármacos, utilizadas no tratamento da Diabetes melitus (DM) tipo 2. Os derivados de arilideno possuem atividades biológicas tais como antifúngica, antibacteriana, antidiabética, antiinflamatória, entre outras. O presente trabalho objetiva avaliar os derivados de 5-arilideno-2,4-tiazolidinodiona frente a variações das reações, empregando a condensação de Knoevenagel. Foram testadas as condições de diferentes solventes, foram analisados quantidade de catalisador (0,05g – 0,15g) de catalisador, o qual 0,075g foi a quantidade que obteve maior rendimento. Testou-se 1 mmol - 3mmol dos reagentes, sendo que a quantidade de maior rendimento foi de 1 mmol de TZD para 1 mmol de benzaldeídoe excesso de reagentes. Finalmente, as condições otimizadas foram empregadas na síntese de diferentes arilidenos.

Palavras chave: TZD. Bioativos.

Introdução

O estudo de determinadas substâncias químicas é abrangentemente utilizado na descoberta de novos fármacos eficazes no tratamento de várias doenças. Destacam-se nesse contexto as tiazolidinodionas (TZDs), utilizadas no tratamento de Diabetes melitus tipo 2 (da CONCEIÇÃO; da SILVA; BARBOSA, 2017).

São atribuídas diversas atividades terapêuticas aos derivados de 5-arilideno-2,4-tiazolidinodiona, como antimicrobiana, antifúngica, anti-hipoglicêmica, antiinflamatória, anticancerígena, entre outros. (CALVO et al, 2017)



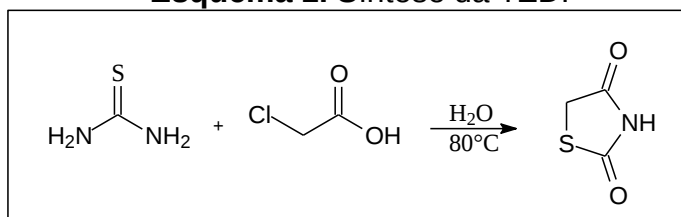
A condensação de Knoevenagel é utilizada na síntese da TZD, a qual incide na adição de um nucleófilo a um grupo de carbonila, recorrendo a uma base para a formação de íons do grupo metileno, seguidamente ocorre uma reação de desidratação e a formação de uma ligação dupla entre carbonos (CUNHA ; SANTANA, 2012).

Tendo em vista contribuir para o avanço na pesquisa por fármacos eficazes no tratamento de várias doenças, o presente trabalho objetiva sintetizar derivados de 2,4-tiazolidinonas empregando-se a condensação de Knoevenagel e análise biológicas desses compostos.

Material e Métodos

Para obtenção de derivados, inicialmente procedeu-se a síntese da TZD conforme esquema 1.

Esquema 1. Síntese da TZD.



Em balão de fundo redondo adaptado com refluxo, preparou-se uma solução de 10g de tiouréia (131,37mmol) e 12,4g de ácido cloroacético (131,21 mmol) em 100 mL de água destilada, sob agitação magnética e refluxo por 18 h a 80° C.

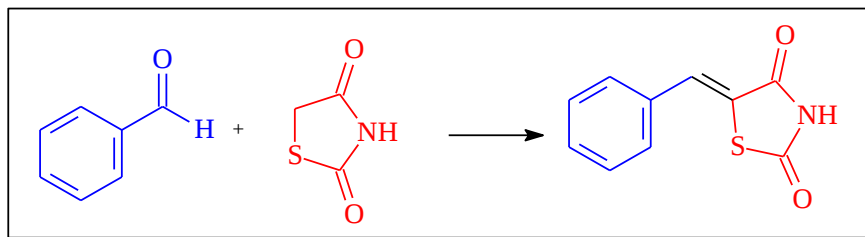
Obteve-se um sólido branco com ponto de fusão 122 - 125°C, com rendimento de 8,12%. O produto foi caracterizado e no espectro no IV do composto (Espectro 1) foi observada uma banda em 1703 cm⁻¹ característica da ligação C=O. Em 3481cm⁻¹ observou – se o estiramento característico das ligações N-H. Em 615cm⁻¹ observou – se o estiramento da ligação C-S. Em 3481cm⁻¹ observou –se uma banda característica do grupamento amida secundaria (LOPES et al.,2004).

E posteriormente em um balão de fundo redondo, adicionou-se



benzaldeído e TZD, conectado ao condensador, onde foi mantido sob refluxo à temperatura controlada, e então levado à geladeira até a observação da total precipitação da mistura. Os produtos foram filtrados à vácuo, secos na estufa, e então calculado o rendimento e ponto de fusão dos mesmos.

Esquema 2. Síntese de derivados de 5-arilideno- 2,4-tiazolidinodiona:



Foram avaliadas melhores condições para a síntese, variando o solvente, quantidade de catalisador, temperatura, tempo reacional, quantidade do reagente, e o aldeído.

Resultados e Discussão

Tabela 1 - Avaliação do rendimento em função do solvente

Entrada	Solvente	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
1	PEG400	27	205 - 220
2	MEOH	65	215 - 225
3	H2O	11	-
4	BMIBF4	26	240 - 250
5	THF	36	190 - 230
6	ACOET	-	-

*1mmol de TZD; 1mmol de benzaldeído; 80°C; 2 horas; 0,075g de L-Prolina.

O melhor resultado foi obtido com a utilização do solvente MEOH (metanol), atingindo o rendimento de 65%.

Tabela 2 - Avaliação do rendimento em função do catalisador

Entrada	Catalisador (g)	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
1	0,05	9	215 - 225
2	0,075	65	215 - 225
3	0,1	51	215 - 225
4	0,15	49	215 - 225

*1mmol de TZD; 1mmol de benzaldeído; 80°C; 2 horas.



O catalisador mostrou-se eficaz, obtendo grandes rendimentos. O maior rendimento, foi de 65%, obtido com a quantidade de 0,075g do catalisador escolhido (L-Prolina).

Tabela 3 - Avaliação do rendimento em função da temperatura

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
1	60	27	215 – 225
2	80	65	215 – 225
3	90	44	215 – 225
4	100	45	215 – 225

*1mmol de TZD; 1 mmol de benzaldeído; 2h; 0,075g de L-Prolina; 1mL de MEOH.

Testou-se diferentes temperaturas para a reação, via condensação de Knoegenagel. A temperatura que alcançou o melhor rendimento da reação, de 65%, foi 80°C, sendo utilizada nas variações posteriores.

Tabela 4 - Avaliação do rendimento em função do tempo

Entrada	Variação de tempo	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
1	30 minutos	21	215 – 225
2	1h	27	215 – 225
3	4h	50	215 – 225
4	2h	65	215 – 225

*1mmol de TZD; 1mmol de benzaldeído; 2 horas; 0,075g de L-Prolina; 1mL de MEOH, 80 °C.

Observou-se que a reação parava em 4 horas, indicando que o tempo máximo dessa reação é de 4 horas. Determinou-se o melhor tempo para a reação, o qual é 2 horas, obtendo um rendimento de 65%.

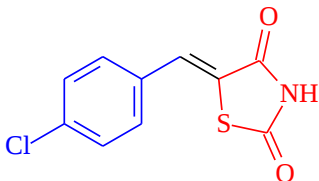
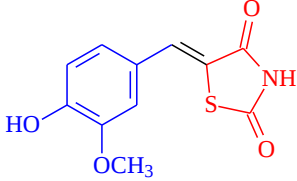
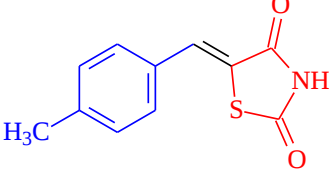
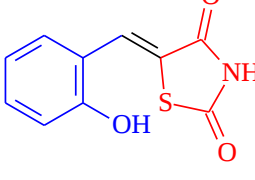
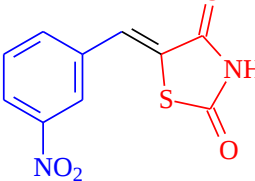
Tabela 5 – Avaliação do rendimento em função da quantidade de reagente

Entrada	TZD	Benzaldeído	Rendimento (%)	Ponto de fusão
1	1 mmol	1 mmol	65	215 – 225
2	2 mmol	1 mmol	53	215 – 225
3	3 mmol	1 mmol	58	215 – 225
4	1 mmol	2 mmol	40	215 – 225
5	1 mmol	3 mmol	52	215 – 225

* 2 horas; 0,075g de L-Prolina; 1mL de MEOH, 80 °C.

Experimentou-se diferentes quantidades dos reagentes para a reação, e definiu-se que utilizando 1mmol de cada reagente (TZD e benzaldeído) obtém-se o maior rendimento, de 65%.

Tabela 6 – avaliação do rendimento em função do aldeído

Entrada	Aldeído (1mmol)	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
1		21	-
2		28	275 - 280
3		50	-
4		-	-
5		15	215 - 225

*1mmol de TZD; 1mmol de aldeído; 2 horas; 0,075g de L-Prolina; 1mL de MEOH, 80 °C.

Utilizando-se diferentes aldeídos, experimentou-se 1mmol de cada um deles para a busca de um melhor rendimento.

Considerações finais

Visando o avanço na descobertas de novos fármacos eficientes no tratamento e combate às enfermidades, com ênfase no uso da TZD, este estudo objetiva além de



tudo, avigorar os conhecimentos científicos e tecnológicos básicos dos jovens, assim como estimular o desenvolvimento de habilidades e princípios fundamentais à educação científica.

O estudo gerou grandes resultados, os meios reacionais utilizados mostraram-se eficazes, considerando a formação dos produtos com aumento de rendimento; e os objetivos gerais foram alcançados.

Agradecimentos

Bolsa PIBIC- EM/ CNPq, CAPES -FAPEG, CNPq, UEG, BolsaBIP e Pró-projeto pesquisa edital 026/2016.

Referências

CALVO , P. V. C.; PINHEIRO, D. S., SANTOS, E. N.; CONSOLINI, G.; SILVA, R.O.; VIEIRA, R. O.; PALMA, M. S. A.. Microrreator Capilar na Síntese de Derivados da Tiazolidina-2,4-Diona com aldeídos arílicos: influência da temperatura no rendimento do produto.. **Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica** – v.1 n.4.

CONCEIÇÃO, R. A. ; da SILVA, P. N.; BARBOSA, M. L. C. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro . **Revista Virtual Química**., V. 9, n. 2, p. 514-534, 2017.

CUNHA, S.; SANTANA, L. L. B. Condensação de Knoevenagel de aldeídos aromáticos com o ácido de meldrum em água: uma aula experimental de química orgânica verde. **Química Nova**, v.35, n.3, p.642-647, 2012.

LOPES, W.; FASCIO, M. Esquema para Interpretação de espectros de substâncias orgânicas do infravermelho, **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670 – 673, 2004.