



Síntese de Heterociclos Derivados da Tiazolidina-2,4-dionas

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

*juninho_lcc@hotmail.com

¹ UEG-CCET, Anápolis-Goiás, Brasil

Resumo: A síntese é feita através de uma reação multicomponente. A síntese de Tiazolidinas se faz possível por meio da utilização da 2,4-tiazolidinadiona, com ênfase na ampla apresentação propriedades químicas e biológicas. Dentre as particularidades dos compostos derivados da 2,4-tiazolidinadiona, estão características específicas, que as classificam como potenciais a novos fármacos, sendo estas a ação antiinflamatória, antibacteriana e antifúngica. No presente trabalho foi realizada a síntese desses derivados heterocíclicos, com metodologias baseadas no modelo da química verde. Foram analisados condições reacionais que permitiram a obtenção de diferentes derivados do 2,4-Tiazolidinadiona, com troca de aldeídos, catalisadores, solventes e tempo reacionais. Obtendo-se um rendimento de 55% após otimização das condições de reação. Essas condições foram empregadas na síntese de diferentes derivados.

Palavras-chave: Multicomponente. Tiazolidinas. Análises. Fármacos. Derivados.

Introdução

A síntese de compostos bioativos, nos meios de pesquisas acadêmicas e também no mercado farmacêutico, é voltada com a finalidade de gerar a usualidade e a aplicabilidade, deste sintetizado no meio terapêutico (SANSEVERINO, 2002).

Dando ênfase nesse trabalho, na literatura a presença de nitrogênio e enxofre, distribuídos na estrutura de compostos heterociclos, possuem boa aplicabilidade terapêutica. Exemplo dessas características, é a Tiazolidinadiona, a qual é um heterociclo, que apresenta enxofre e nitrogênio, e que também apresenta propriedades químicas e biológicas, sendo então os derivados dessa molécula, propícios a novos fármacos. Desta forma, participa de pesquisas, tais como reações multicomponentes para gerar novos fármacos (SINGH et al., 2012; FERREIRA, 2015).

Estudos apontam que os derivados da tiazolidinadiona apresentam em sua maioria uma diversa aplicabilidade terapêutica, bem como efeitos cinergeticos que contribuem otimizando o período de tratamento, levando a uma maior eficácia.

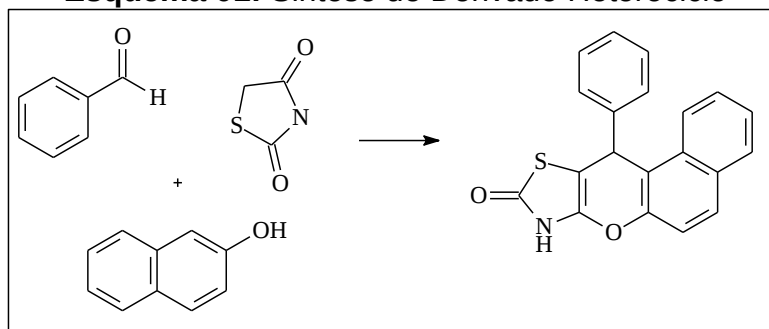
Dentre essas atividades, possuem ações antibióticas, antimicrobiana e antiinflamatórios, que por sua vez, são desencadeadas por diferentes derivados (MELOS et al., 1987; PATIL et al., 2015).

O trabalho vigente busca compreender a síntese de diferentes derivados heterociclos da Tiazolidinadiona, visando a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos.

Material e Métodos

Em um balão de fundo redondo, acoplado ao sistema de refluxo, foram adicionados 1 mmol de 2,4-tiazolidinadiona, 1 mmol de benzaldeído e 1 mmol de 2-naftol, por meio de utilização de aquecimento com a temperatura de 100°C durante duas horas de reação para a formação do produto (Esquema 1).

Esquema 01: Síntese de Derivado Heterociclo



Na procedência do trabalho, foram idealizadas etapas, que contribuiriam de forma significativa para os melhores resultados possíveis. Dentre essas etapas, foram avaliados a catálise e a quantidade de catalizador, a presença de solvente e a variação temperatura e efetuou-se trocas de reagentes.

Os produtos finalizados, foram filtrados a vácuo, lavados em etanol gelado e secos em estufa, foi realizada aferição do ponto de fusão e a análise de infravermelho em pastilhas de KBr.

Resultados e Discussão

Os resultados foram obtidos por etapas, com a finalidade de que ao decorrer das etapas as melhorias agregadas, contribuiriam para os resultados posteriores. Dando inicio nas análises, iniciou-se pela atividade catalítica.

**Tabela 1:** Avaliação da atividade catalítica

Entrada	catalisador	Rendimento %	PF °C
1	BMI.Cl ⁻	-	-
2	Imidazol	37	219
3	L-Prolina	20	219

*1mmol de benzaldeído, 1mmol de TZD, 1mmol β-naftol, 2h, 100°C.

Foram avaliados 3 catalisadores diferentes, sendo um de caráter ácido e dois básicos. Identificou-se que somente na presença de meio básico, ocorreu a formação do produto, porquanto se faz necessário a presença de uma base, para reagir com a tiazolidinadiona(TZD), formando um enolato, o qual realiza um ataque eletrônico sobre o aldeído presente no meio, e se desencadeia a formação do produto. O mesmo não ocorre no meio ácido, uma vez que os prótons presentes na TZD não são desprotonados, porquanto o catalisador ácido, não reagira com a TZD e não efetuara a desprotonação desta, sendo assim, não ocorre a formação do enolato, não havendo a formação do produto.

Dando seguimento as análises, foram avaliados solventes diversificados, com a finalidade de compreender qual contribuiria de forma mais favorável para a formação do produto, contudo os estes se destiguam entre proticos polares, aproticos e também um líquido iônico.

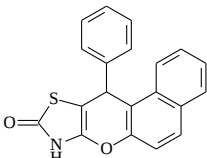
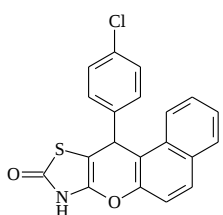
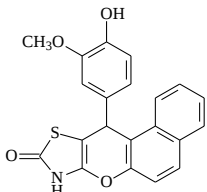
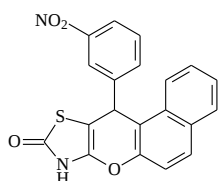
Iniciou-se os teste com solventes, a fim de se estabelecer o de maior contribuição junto as condições que excluía a presença de solvente no meio reacional. Identificou-se que os melhores resultados foram obtidos com a utilização da L-Prolina como catalisador, porquanto foram obtidos resultados mais satisfatórios na presença dos solventes testados em relação ao imidazol, sendo de grande contribuição essa análise, uma vez que a utilização de L-Prolina, determinou um aumento de 15% dos valores referentes ao uso do imidazol, levando a uma conclusão que a utilização desta é mais satisfatória.

Com a replicação dos testes, e a obtenção dos amplos resultados nas duas análises, identificou-se o BMI.BF₄ como o solvente mais favorável no meio reacional, uma vez que este por ser um líquido iônico de caráter neutro, e por uma característica de ser estável por fazer interação iônica com seus próprios constituintes, e desta forma não interferir no meio reacional.

Nesta etapa identificou-se que a quantia pré estabelecida de 20 mol% já compreendia a quantia ideal produzindo a catalise máxima para a formação do produto. Observa-se nos valores obtidos que taxas abaixo e acima dessa quantia, apresentam ou catalise insuficiente ou então ocorre impedimento da formação do produto. Constatou-se que catalisador em excesso é prejudicial para a reação.

Nesta etapa a qual realizou-se a variação de aldeídos, evidenciou-se que a utilização de diferentes reagentes, mantendo as condições antes verificadas e selecionadas, os rendimentos foram bastante distintos.

Tabela 4: Variação de Aldeído

Entrada	Produto	Rendimento	PF°C
1		55	219
2		24	-
3		15	276
4		26	230
5		5	142

*1mmol de aldeído, 1mmol de TZD, 1mmol β-naftol, 2h, 100°C , 1 mL THF, L-Prolina como catalisador



Efetuuou-se todas a análises com a finalidade de se estabelecer com os resultados obtidos a melhor rota para formação do produto, uma vez que análises eram decorrentes de resultados subsequentes. Com as condições definidas, também fez-se possível a formação de diferentes derivados nas mesmas condições da reação trivial.

Considerações Finais

Partindo das avaliações das condições de reação, afim de se estabelecer a melhor rota de obtenção do produto, obtido até o momento. Constatou-se que a reação é favorecida em meio básico, que a utilização de líquidos iônicos contribui positivamente, assim como a utilização de aldeídos com menor impedimento. Tornou-se possível a confirmação da formação do produto via caracterização por espectro de infravermelho e ponto de fusão.

Agradecimentos

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

Referências

DÖMLING, Alexander. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. **Chemical reviews**, v. 106, n. 1, p. 17-89, 2006.

DE MELOS, Jorge LR; ECHEVARRIA, Aurea. Synthesis of 5-aryl-lidene-2,4-thiazolidinedione derivatives of 3, 4-methylenedioxybenzaldehyde system through Knoevenagel condensation. 1987.

FERREIRA, Misael et al. Preparação de sais de isotiourônio as partir de brometos alílicos e tioureias: avaliação da atividade antitumoral e aplicações na síntese de 2-iminotiazolidinas e derivados. 2015.

HERAVI; F. H6P2W18O62-18H2O, A green and reusable catalyst for the three-component, one-pot synthesis of 4,6-diarlypyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. **Synthetic Communications**; V.40, n.9, p.1256-1263, 2010.

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.



PATIL; D. Evaluation of Thiazolidinedione Derivatives For Acute Toxicity and Potencial Antidiabetic Activity. **Department of Pharmaceutical Chemistry University of California.** 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.

SANSEVERINO, Antonio Manzolillo. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002.

ZHU, Jieping. Recent developments in the isonitrile - based multicomponent synthesis of heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2003, n. 7, p. 1133-1144, 2003.