

MULTICOMPONENTE SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS DERIVADAS DA PIPERONILAMINA

GABRIELE DOS ANJOS BERWALDT¹; DANIELA PIRES GOUVÊA²; ADRIANA MACHADO DAS NEVES³; WILSON CUNICO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – gabrieleaberwaldt@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – daniela_gouvea@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – adrianamdasneves@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Um dos principais objetivos da química orgânica medicinal é a concepção, síntese e produção de moléculas que possuam valor como agentes terapêuticos. Dentro desse contexto, as substâncias heterocíclicas se destacam devido a sua vasta aplicação no campo medicinal, haja visto que a maioria dos fármacos em uso clínico apresentam em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. Dentre esses compostos merecem destaque as tiazolidinonas.

As tiazolidinonas são um importante grupo de compostos heterocíclicos, que apresentam diversificadas atividades biológicas, nas áreas da medicina e da agricultura JAIN (2012). São encontradas aplicações desses heterociclos, como antioxidantes BUVANA (2013), antifúngico KUNZLER (2013), anti-inflamatório APOSTOLIDIS (2013), como agentes antivirais, especialmente como agentes anti-HIV JAIN (2012).

De maneira geral a síntese das tiazolidin-4-onas ocorre através da reação de ciclocondensação entre um aldeído ou cetona, uma amina primária ou hidrazina e o ácido mercaptoacético. A reação pode ocorrer em uma única etapa, com a adição dos reagentes no início da reação ou em duas etapas, onde ocorre primeiramente a formação da imina intermediária, com posterior ciclização intramolecular com o ácido mercaptoacético. Duas moléculas de água são geradas na reação e normalmente é utilizado um aparelho *Dean Stark* para a remoção das mesmas. Também podem ser utilizados agentes de desidratação como o Na₂SO₄, peneiras moleculares, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, entre outros CAMPOS (2013).

Nosso grupo de pesquisa nos últimos anos vem extensivamente estudando as condições reacionais para a síntese desses heterociclos NEUENFELDT (2011). Alternativamente, também estudamos metodologias ditas não convencionais para obter tiazolidinonas, por exemplo, com o uso de irradiação de ultrassom GOUVÊA (2012).

Outra alternativa promissora, é a utilização do glicerol como solvente de reação. O glicerol possui ponto de fusão elevado e tem uma boa compatibilidade com compostos orgânicos e inorgânicos, tornando-se um economicamente atrativo GU (2010). A glicerina é produzida como subproduto do biodiesel a partir da reação de transesterificação de óleos vegetais com alcoóis transformando o glicerol em um solvente biorrenovável menos agressivo ao meio ambiente.

Nesta pesquisa também procuramos aplicar o denominado Fator E, o qual descreve a eficiência de uma reação de acordo com o impacto ambiental provocado pela produção de poluentes MARTINS (2009).

Diante do exposto, esse estudo teve como objetivo sintetizar tiazolidinonas derivadas da piperonilamina utilizando glicerol como solvente verde. Também faz parte desse estudo, calcular o Fator E das 2-aril-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-onas

obtidas pelas metodologias convencionais (tolueno e glicerol) e por meio de irradiação ultrassônica.

2. METODOLOGIA

Procedimento Experimental da Condição Reacional Otimizada em Glicerol

Em um balão, de 100 mL, foram adicionados um equivalente (5 mmol) de piperonilamina **1**, dois equivalentes (10 mmol) de benzaldeído **2a-k** para a formação do intermediário imina **3a-k** e após 3 horas foram adicionados três equivalentes (15 mmol) do ácido mercaptoacético **4** solubilizados em glicerol. A mistura reacional foi aquecida à temperatura de 60 °C e foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) de hora em hora. Após 16 horas, houve o consumo completo dos reagentes de partida e a reação foi lavada com água fria e os produtos brutos foram deixados a arrefecer na geladeira. Os precipitados obtidos foram filtrados a vácuo com o uso de funil de Buchner, para obtenção dos produtos sólidos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As 2-aryl-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-onas foram sintetizadas a partir de reações ciclocondensação, utilizando a piperonilamina **1**, benzaldeídos **2a-k** e o ácido mercaptoacético **4** (Esquema 1). As substâncias **5a-k** foram obtidas em moderados à ótimos rendimentos de 56-97%, não sendo necessário a posterior processo de purificação.

A pureza dos produtos obtidos foi avaliada por análise de cromatografia gasosa (CG), além da determinação dos pontos de fusão, os quais apresentam variações de 1 a 3 °C. A identificação dos heterociclos **5a-k** foi realizada por análise de CG.

Esquema 1.

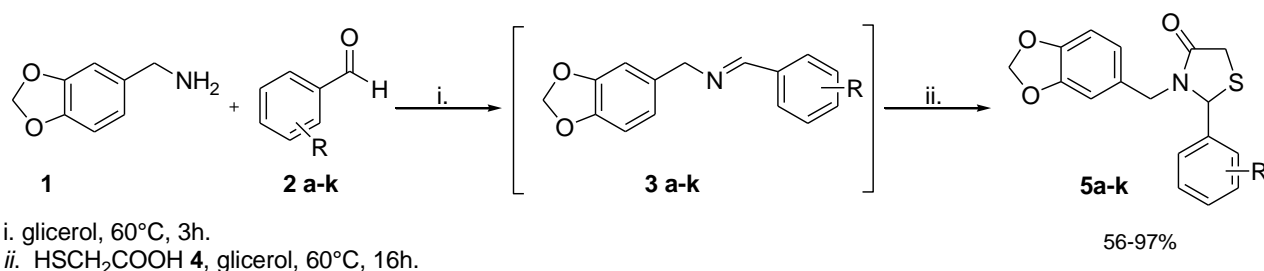


Tabela 1: Rendimentos dos heterociclos **5a-k**.

Produto	R	Convencional (%) ^a	Ultrassom (%) ^b	Glicerol (%) ^c
5a	2-NO ₂	81	61	94
5b	3-NO ₂	74	54	88
5c	4-NO ₂	89	57	97
5d	2-F	75	59	93
5e	3-F	50	45	77
5f	4-F	59	62	94
5g	2-OCH ₃	64	55	73
5h	3-OCH ₃	72	69	94
5i	4-OCH ₃	64	74	56
5j	H	-	-	-
5k	4-CN	-	-	-

^a – ref. ^b – ref ^c – este trabalho

Calculou-se o fator E levando em consideração a quantidade de reagentes e solventes utilizados nas três metodologias distintas para obtenção das tiazolidinonas. O cálculo pode ser realizado a partir da soma das massas dos reagentes a qual é subtraída pelo valor da massa de produto obtido. Esse valor é dividido pela massa do produto conforme a equação abaixo. Assim, quanto menor o valor do Fator E, menor a produção de resíduos.

$$\text{Fator E} = \frac{\text{Massa dos reagentes} - \text{Massa do produto}}{\text{Massa do produto}}$$

De acordo com os resultados do cálculo para todos os produtos obtidos tanto por meio de refluxo, quanto por irradiação ultrassônica e com o uso do glicerol como solvente (Tabela 2) é possível comprovar a eficácia da metodologia em glicerol frente à diminuição de resíduos. Sendo que os produtos obtidos pela mesma geraram a menor quantidade de resíduos.

Tabela 2: Cálculo do fator de impacto ambiental, Fator-E referente às três metodologias.

Produto	R	Convencional F.E	Ultrassom F.E	Glicerol F.E
5a	2-NO ₂	37	29,94	2,79
5b	3-NO ₂	33	28,85	2,10
5c	4-NO ₂	28	26,58	1,90
5d	2-F	38	41,10	1,83
5e	3-F	36	44,60	2,88
5f	4-F	54	38,09	2,62
5g	2-OCH ₃	41	137,9	2,12
5h	3-OCH ₃	31	106,51	1,86
5i	4-OCH ₃	32	110,50	2,14
5j	H	33	41	-
5k	4-CN	38	33	-

Assim, o glicerol foi um solvente eficaz para promover a síntese de tiazolidinonas com bons rendimentos e alta pureza. Este experimento pode ser utilizado como um substituto para metodologias que envolvem o uso de elevadas temperaturas e o uso de solventes tóxicos, como refluxo de tolueno.

4. CONCLUSÕES

Concluindo, a síntese das tiazolidinonas derivadas da piperonilamina utilizando o solvente biorrenovável glicerol mostrou ser eficiente e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (56-97%). A utilização do solvente glicerol enquadra-se nos princípios da química verde uma vez que é menos poluente que o tolueno comumente utilizado para essas reações de ciclocondensações. Além disso, apresentamos nesse trabalho uma forma de aproveitar o subproduto da produção de biodiesel.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APOSTOLIDIS, I.; LIARAS, K.; GERONIKAKI, A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; GAVALAS, A.; SOKOVIC, M.; GLAMOCLIIJA, J.; CIRIC, A. Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.21, p.532–539, 2013.
- BUVANA, C.; SUKUMAR, M.; RAVI, T. K.; RAJAN, N. Synthesis, Characterization And Study Of Antifungal And Antioxidant Activities Of Some Thiazolidinone Derivatives. **International Journal of PharmTech Research**, v.5, n.1, p.171-176, 2013.
- CAMPOS, J. C. J.; GOUVÊA, D. P.; RIBEIRO, C. S.; DUTRA, F. S. P.; STEFANELLO, F. M.; PEREIRA, C. M. P., CUNICO, W.; SIQUEIRA G. M. Efficient Synthesis and Antioxidant Evaluation of 2-Aryl-3-(Pyrimidin-2-yl)-Thiazolidinones. **Journal of Biochem Molecular Toxicology**, 2013.
- GOUVÊA, D. P.; BARENO, V. D. O.; BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B. B.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picililamine. **Ultrasonics Sonochem**, v.19, n.6, p.1127-31, 2012.
- GU, Y.; JEROME, F. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry. **Green Chemistry**, v.12, p.1127-1138, 2010.
- JAIN, A. K. A.; VAIDYA, A.; RAVICHANDRAN, V.; KASHAW, S.K.; AGRAWAL, R.K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives a review **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.20, n.11, p.3378–3395, 2012.
- KUNZLER, A.; NEUENFELDT, P. D.; NEVES, A. M.; PEREIRA, C. M. P.; MARQUES, G. H.; NASCENTE, P. S.; FERNANDES, M.H.V.; HÜBNER, S.O.; CUNICO, W. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.64, p.74–80, 2013.
- MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; BURIOLO, L.; MACHADO, P. Solvent-free heterocyclic synthesis. **Chemical Reviews**, v.109, n.9, p.4140–4182, 2009.
- NEUENFELDT, P.D.; DRAWANZ, B.B.; AGUIAR, A.C.C.; FIGUEIREDO F. Jr.; KRETTLI, A.U.; CUNICO, W. Multicomponent synthesis of new primaquine thiazolidinone derivatives, **Synthesis**, n.23, p.3866-3870, 2011.