

## SÍNTESE DE DERIVADOS 2-IMINO-4-TIAZOLIDINONA POR METODOLOGIA CONVENCIONAL E POR IRRADIAÇÃO DE ULTRASSOM

CAMILA DA SILVA RIBEIRO<sup>1</sup>; JOSÉ COAN CAMPOS JÚNIOR<sup>2</sup>; MARISANI BIERHALS PERLEBERG<sup>2</sup>; GEONIR MACHADO SIQUEIRA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas / curso de Farmácia – ribeiro.camila@live.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas / Laboratório de Química Aplicada à Bioativos (LaQuiABio)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas / CCQFA – siqueiragm@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

Heterocíclicos de cinco membros que apresentam um átomo de nitrogênio e outro de enxofre na constituição do anel são denominados tiazóis. Dentre os derivados dos tiazóis estão as 4-tiazolidinonas, que possuem o átomo de enxofre na posição-1, o de nitrogênio na posição-3 e um grupamento carbonila na posição-4.

As tiazolidinonas são atribuídas inúmeras atividades farmacológicas, tais como: antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória e analgésica, antiviral, entre outras (JAIN, 2012). Derivados 2-imino-4-tiazolidinonas também têm atividades antifúngica e antibacteriana reportadas por PATIL et al. (2010) e VICINI et al. (2006).

Na literatura encontram-se diferentes maneiras para obtenções dessa classe de compostos, empregando tanto metodologia convencional por aquecimento quanto por irradiação de ultrassom. Uma delas, descrita para ambas as metodologias, é a de obtenção a partir da reação de ciclocondensação entre aldeído ou cetona, uma amina primária e ácido mercaptoacético (KUNZLER, 2013 e GOUVÊA, 2012).

Baseando-nos nas evidências de considerável atividade farmacológica relatadas pela literatura, e também à experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de tiazolidinonas; o presente trabalho teve como objetivo a síntese de derivados de 4-tiazolidinonas, com substituintes imino na posição-2, através de reação das amidas preparadas com tiocianato de potássio, para promover reação de substituição nucleofílica seguida de ciclização intramolecular (formação do anel tiazolidínico).

### 2. METODOLOGIA

A síntese dos compostos ocorreu em duas etapas, sob as condições da metodologia convencional, em chapa de aquecimento com agitação magnética.

Para a primeira etapa, em um balão de fundo redondo de 50mL, foi adicionado 1mmol do reagente de amina; 2,5mmol de base fraca (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) e 6mL de Clorofórmio. O sistema foi colocado em agitação à 0°C, por 30 minutos, até completa solubilização. Após, foi acoplado funil de adição para gotejamento da solução contendo: 1,5mmol de Cloreto de Cloroacetila em 4mL de solvente. Então foi instalado condensador, e o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo do solvente até completar a reação (cerca de 4h).

Para purificação, a solução reacional foi filtrada para remoção do excesso de base, e o filtrado levado ao evaporador rotativo para remoção do excesso de solvente. Os produtos destas reações foram submetidos à identificação por métodos cromatográficos.

Na segunda etapa, os compostos obtidos na primeira etapa reagiram com KSCN em balão de fundo redondo de 50mL onde foi adicionado 1mmol do intermediário obtido, 1mmol de KSCN e 15mL de Acetona. A solução ficou em agitação e aquecimento 40°C por 4-6 horas.

Para isolamento/purificação do produto, o mesmo foi colocado em um funil de extração e lavado com água destilada (40mL) e com solução saturada de bicarbonato de Sódio (20mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e levada ao evaporador rotatório para a retirada do solvente em excesso.

A outra metodologia testada foi utilizando irradiação de ultrassom (aparelho de ultrassom Sonics, modelo VC 500, 500 Watts, frequência 20 KHz, 220 V utilizando um probe de 13 mm (1/2 polegada, volume de 10-250 mL, intensidade alta, amplitude superior a 100) a qual utilizou-se as mesmas proporções entre os reagentes, porém o tempo variou de 30-45 minutos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos compostos **3a-f** foi realizada conforme já descrito por ELEFTHERIOU et al. (2012) obtendo-se bons rendimentos e pureza. Variaram-se os solventes utilizados, tanto na primeira etapa quanto na segunda etapa, porém não se obteve resultados satisfatórios.

O tempo de cada reação foi estabelecimento através do acompanhamento por Cromatografia de Camada Fina (eluente 1ª etapa: acetato de etila; eluente 2ª etapa: hexano/acetato de etila 1:1) ou Cromatografia Gasosa, e conforme apresentado na Tabela 1, as proporções entre os reagentes foram estabelecidos pelas tentativas na busca do melhor rendimento.

Tabela 1: Otimização das proporções equimolares dos reagentes de partida.

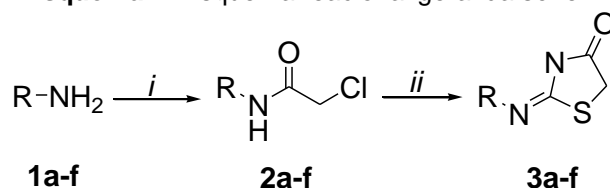
Nº	Proporção equimolar			Rendimento <sup>a</sup> (%)	CG Análise <sup>b</sup> (%)
	Amina	Cloreto de Cloroacetila	KSCN		
1	1	1	1	18	72
2	1	2	1	27	87
3	1	3	1	24	89
4	1	2	2	45	89
5	1	2	3	61	91

<sup>a</sup> rendimento do produto isolado;

<sup>b</sup> grau de pureza dos compostos

O Esquema 1 demonstra a reação geral para a síntese dos compostos **2a-f** e **3a-f**.

**Esquema 1:** Esquema reacional geral da série.

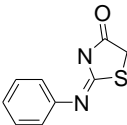
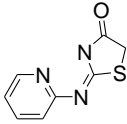
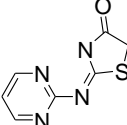
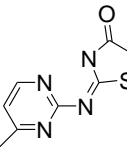
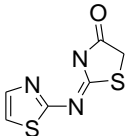
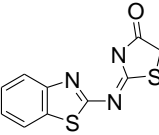


*i:* K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub> - 0°C/ 30min; sol. de ClCH<sub>2</sub>Cl - 61,5°C/ 4h; *ii:* KSCN, Acetona - 40°C/ 4-6h

Encontrada a condição reacional, e adotada a proporção equimolar 1:2:3 (amina: cloreto de cloroacetila:KSCN), foram sintetizados seis compostos com alto grau de pureza, analisados em Cromatografia Gasosa, em aparelho CG-QP2010 plus SHIMADZU acoplado a Detector de Ionização em Chama (FID), com fluxo de H<sub>2</sub> (1,2mL/min), p:21,4KPa; injeção 1µL. Programa temperatura: 60°-280°C com variação de 10°C/min, após atingir 280°C permaneceu por 8 min. (temperatura injetor: 280°C / temperatura detector: 280°C).

A Tabela 2 apresenta a fórmula molecular dos produtos obtidos na segunda etapa e seus respectivos rendimentos, quando isolados.

**Tabela 2:** Fórmulas moleculares e rendimentos dos produtos **3a-f**.

Código	Produto	Rendimento* (%)
<b>3a</b>		95
<b>3b</b>		43
<b>3c</b>		61
<b>3d</b>		76
<b>3e</b>		71
<b>3f</b>		90

\* Rendimento dos produtos isolados.

A caracterização dos compostos **3a-f** foi realizada em cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-MS QP2010 SE SHIMADZU) e por comparação de dados espectrométricos disponíveis na literatura.

Após vários testes, curiosamente, a segunda metodologia usando irradiação de ultrassom, não se demonstrou tão eficiente quanto a metodologia convencional, para as reações propostas; mesmo quando realizadas em tempos de 30-45 minutos. Embora tenha ocorrido a formação de produto, os rendimentos foram muito baixos além da ocorrência de formação de subprodutos.

#### 4. CONCLUSÕES

Com esse trabalho pode-se reportar a síntese de seis compostos derivados de 2-imino-4-thiazolidinona por metodologia convencional e com bons rendimentos (61-95%). Também se constatou que as condições adotadas não foram eficientes para a síntese utilizando metodologia por irradiação de ultrassom.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

JAIN, A. K.; 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, 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

GOUVÊA, D. P.; BAREÑO, 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-picolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, p. 1127-1131, 2012.

PATIL, S. G.; BAGUL, R. R.; SWAMI, M. S.; HALLALE, S. N.; KAMBLE, V. M.; KOTHARKAR, N. S.; DARADE, K. Synthesis of 2-imino-4-thiazolidinone derivatives and its antibacterial activity. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 3, p. 69-76, 2011.

VICINI, P.; GERONIKAKI, A.; ANASTASIA, K.; INCERTI, M.; ZANI, F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 3859-3864, 2006.

ELEFThERIOU, P.; GERONIKAKI, A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; VICINI, P.; FILZ, O.; FILIMONOV, D.; POROIKOV, V.; CHAUDHAERY, S. S.; ROY, K. K.; SAXENA, A. K. Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 11-124, 2012.