

## SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS DERIVADAS DA 1-(2-AMINOETIL)PIRROLIDINA

ADRIANA MACHADO DAS NEVES<sup>1</sup>; GABRIELE DOS ANJOS BERWALDT<sup>2</sup>;  
ROBERTA DIFABIO<sup>2</sup>; CAROLINA CRISTÓVÃO MARTINS<sup>2</sup>; JOSÉ COAN CAMPOS  
JUNIOR<sup>2</sup>; WILSON JOÃO CUNICO<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas – [adrianamdasneves@hotmail.com](mailto:adrianamdasneves@hotmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas – [beta\\_difabio@hotmail.com](mailto:beta_difabio@hotmail.com), [gabrieleaberwaldt@hotmail.com](mailto:gabrieleaberwaldt@hotmail.com),  
[carol\\_cristovao@hotmail.com](mailto:carol_cristovao@hotmail.com), [coanjunior@gmail.com](mailto:coanjunior@gmail.com)

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas – [wjcunico@yahoo.com.br](mailto:wjcunico@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

O surgimento da resistência de bactérias patogênicas a antibióticos tem sido de grande ameaça para a saúde pública, uma vez que tem crescido essa resistência também tem se elevado o número de estudos para a concepção e síntese de novas moléculas com potencial atividade biológica no desenvolvimento de novos fármacos com ação antibacteriana (SHAO, 2013).

A maioria dos fármacos em uso clínico apresentam em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. Esses compostos são de grande interesse para síntese orgânica, devido a sua vasta aplicação no campo medicinal em virtude de suas propriedades biológicas (PATRICK, 2009).

Dentro desse contexto, as tiazolidinonas são substâncias heterocíclicas de 5 membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 1). São encontradas na literatura diversas aplicações das tiazolidinonas na área medicinal, tais como antifúngica, anti-inflamatória, antibacteriana, anticonvulsivante, tuberculostática entre outras (JAIN, 2012).

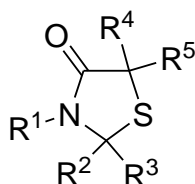


Figura 1. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-onas

Entre as várias atividades farmacológicas citadas anteriormente a antibacteriana também esta presente no heterociclo da pirrolidina (SHI, 2011), o qual apresenta outras aplicações como a atividade anticonvulsivante (KRZYSZTOF, 2013) e anticâncer (ARUNA, 2013). Tendo em vista potencializar a atividade antibacteriana das tiazolidinonas sintetizadas estudou-se uma metodologia eficiente para a união desses dois núcleos heterociclos.

Deste modo a reação de multicomponentes, para a obtenção das tiazolidinonas envolvendo uma amina primária ou hidrazida, um aldeído ou cetona e o ácido mercaptoacético, tornou-se bastante promissora por apresentar como principal vantagem a diminuição do número de etapas reacionais. (BRAHMACHARI, 2012).

Em continuação ao trabalho que é desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (Gouvêa, 2012/ KUNZLER, 2013) este trabalho tem por objetivo a síntese inédita de

tiazolidinonas derivadas de 1-(2-aminoetil)pirrolidina propondo a melhor condição para a realização da série via metodologia convencional. Assim, após obter as moléculas puras e caracterizadas por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , visa-se posteriormente um estudo da atividade antibacteriana das mesmas.

## 2. METODOLOGIA

Em um balão de 100 mL conectado a um aparelho *Dean Stark*, para a remoção azeotrópica da água, é adicionado 1 mmol de 1-(2-aminoetil)pirrolidina **1** e 1 mmol do benzaldeído substituído **2a-t** em tolueno (70 mL). A mistura é aquecida à refluxo do solvente por 2 horas. Após esse tempo, é adicionado 3 mmol do ácido mercaptoacético **4**, permanecendo sob refluxo por mais 3 horas. Posteriormente, é lavada a mistura com solução saturada de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$  3x10mL), ocorrendo a formação de uma fase orgânica e outra aquosa. A fase orgânica é tratada com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e o solvente removido em um evaporador rotativo.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As tiazolidinonas foram sintetizadas a partir de reações multicomponentes por ciclocondensação, via metodologia convencional. Inicialmente, foi escolhida aleatoriamente a reação do 2-nitrobenzaldeído (**2a**) para realizar as condições testes a fim de se obter a tiazolidinona (**5a**), com melhores rendimentos e maior grau de pureza.

A tabela 1 apresenta o resultado do estudo das condições reacionais e a análise de cromatografia gasosa (CG). Na condição **A** e **D** verificou-se que além da presença do produto **5a**, foi observado uma pequena quantidade de aldeído, além da do subproduto oxatolona. Esse subproduto é formado quando ocorre a reação direta do ácido mercaptoacético ao aldeído. Na condição **B** e **C** obteve-se o produto com elevada pureza comprovada por análise de CG. Entretanto na condição **B** obteve-se um rendimento baixo, logo a condição **C** foi escolhida para a realização da série por apresentar um bom rendimento reacional.

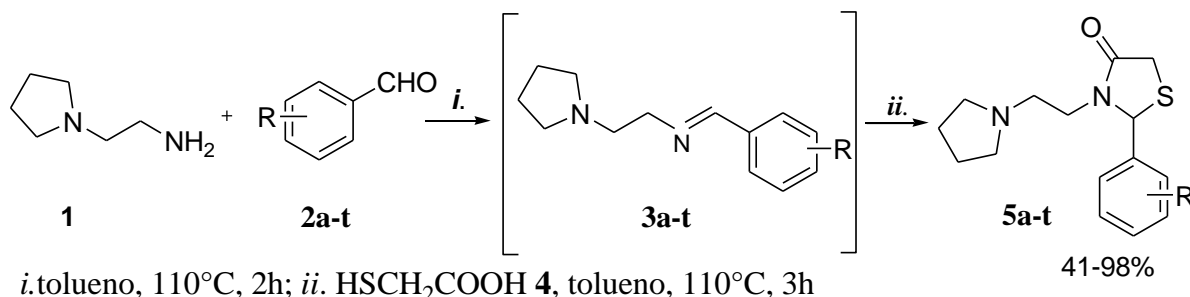
Tabela 1. Condições de reação para a síntese da tiazolidinona **5a**.

Condição	Proporção Equimolar <sup>a</sup>	Análise de CG (%)	
		Conversão de produto	Rendimento (%) Produto Isolado
<b>A</b>	1:1+1	81	86
<b>B</b>	1:1+2	99	31
<b>C</b>	1:1+3	97	89
<b>D</b>	1:2+3	83	85

<sup>a</sup>amina, aldeído, ácido mercaptoacético.

Sendo assim para a síntese das tiazolidinonas **5a-t** utilizou-se um equivalente de 1-(2-aminoetil)pirrolidina **1**, um equivalente de benzaldeído **2a-t**, solubilizados em tolueno (Esquema 1), onde formou-se primeiramente o intermediário imina **3a-t**, posteriormente adicionou-se três equivalentes de ácido mercaptoacético **4**. A mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo do solvente e a reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) de hora em hora e após 5 horas pode-se observar o consumo total dos reagentes.

Esquema 1.



As tiazolidinonas **5a-t** foram obtidos em bons rendimentos e alta pureza, confirmadas por análise cromatografia gasosa (CG) e através da determinação do ponto de fusão dos produtos sólidos, visto que a variação da temperatura dos compostos foi de 1 a 3 °C (Tabela 2). As estruturas dessas substâncias foram caracterizadas por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e análise de espectrometria de massas (CG-EM).

Tabela 2. Rendimento e ponto de fusão dos heterociclos **5a-t**.

Produto	R	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Ponto de fusão (°C)
<b>5a</b>	2-NO <sub>2</sub>	89	71-73
<b>5b</b>	3-NO <sub>2</sub>	73	98-101
<b>5c</b>	4-NO <sub>2</sub>	81	Óleo
<b>5d</b>	2-F	98	Óleo
<b>5e</b>	3-F	64	Óleo
<b>5f</b>	4-F	74	56-58
<b>5g</b>	2-Cl	69	Óleo
<b>5h</b>	3-Cl	97	Óleo
<b>5i</b>	4-Cl	69	83-86
<b>5j</b>	2-OCH <sub>3</sub>	71	Óleo
<b>5k</b>	3-OCH <sub>3</sub>	94	Óleo
<b>5l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	83	60-63
<b>5m</b>	4-CH <sub>3</sub>	78	57-60
<b>5n</b>	2-OH	71	Óleo
<b>5o</b>	3-OH	85	Óleo
<b>5p</b>	4-OH	41	135-138
<b>5q</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	70	Óleo
<b>5r</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	80	Óleo
<b>5s</b>	2,6-Cl	84	106-109
<b>5t</b>	2-Cl-6-F	83	65-68

<sup>a</sup>produto isolado.

#### 4. CONCLUSÕES

Nesse trabalho, através da metodologia convencional, foi possível realizar a síntese de 20 tiazolidinonas inéditas derivadas da 1-(2-amionoetil)pirrolidina, com bons rendimentos. As novas substâncias foram identificadas e caracterizadas por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e por espectrometria de massas.

Posteriormente, novos estudos com a utilização de outras metodologias para a obtenção desses heterociclos serão realizados como, por exemplo, o uso do aparelho de ultrassom e micro-ondas. Além disso, amostras dos compostos obtidos serão enviadas para os testes da atividade antibacteriana, realizados no Laboratório de Micologia da UFPel, colaborador nesse projeto, visando uma potencial ação biológica eficiente no combate a infecções bacterianas.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARUNA Y., BHASKAR G., BALACHANDRAN B. C., IGNACIMUTHUB S., PERUMAL P.T. Facile one-pot synthesis of novel dispirooxindole-pyrrolidine derivatives and their antimicrobial and anticancer activity against A549 human lung adenocarcinoma cancer cell line, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, India, v.23, p.1839–1845, 2013.

BRAHMACHARI G., DAS S. Bismuto nitrato catalisada reação multicomponente para a síntese eficiente e um pote de andaimes piperidina densamente funcionalizados à temperatura ambiente, **Tetrahedron Letters**, India, v. 53, p.1479–1484, 2012.

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-picolidamine, **Ultrasonics Sonochemistry**, Brasil, v.19, p.1127–113, 2012.

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**; India, v. 20, p. 3378-3395, 2012.

KRZYSZTOF K.B., OBNISKA J., CHLEBEK I., WIKLIK B., RZEPKA S. Design, synthesis and anticonvulsant properties of new N-Mannich bases derived from 3-phenylpyrrolidine-2,5-diones, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Polônia, v.21, n.21, p.6821-6830, 2013.

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**, Brasil, v.64, p.74-80, 2013.

PATRICK, G.L. **An introduction to medicinal chemistry**, 4<sup>th</sup> edition, New York, Oxford University Press, 2009.

SHI W., MA H., DUAN Y., AUBART K., FANG Y., ZONIS R., YANG L., HU W. Design, synthesis and antibacterial activity of 3-methylenepyrrolidine formyl hydroxyamino derivatives as novel peptide deformylase inhibitors, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, China, v.21, n.3, p.1060-1063, 2011.

SHAO Q., ZHENG Y., DONG X., TANG K., YAN X., XING B. A Covalent Reporter of  $\beta$ -Lactamase Activity for Fluorescent Imaging and Rapid Screening of Antibiotic-Resistant Bacteria, **Chemistry - A European Journal**, China, v.19, n.33, p.10903-10910, 2013.