

REAÇÕES DE DERIVATIZAÇÃO DE TIAZOLIDINONAS E TESTES DE ATIVIDADE BIOLÓGICA NOS PRECURSORES E PRODUTOS FORMADOS

LIANE FRANCONI MIMBARCAS¹; JOSÉ C. CAMPOS JR²; ADRIANA NEVES³;
 GEONIR M. SIQUEIRA⁴; WILSON CUNICO⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – liane_mimbarcas@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – coanjunior@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – adrianamdasneves@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – siqueiragm@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Diversos fármacos consumidos mundialmente contém pelo menos um núcleo heterociclo além de apresentar atividades farmacológicas diversificadas (ROTH, 1996), (GILMAM,2012). Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros pertencem à classe de substâncias denominadas de azol. Assim, os tiazóis são semelhantes a essa classe de compostos, entretanto, além do nitrogênio, apresentam um átomo de enxofre como substituinte no anel.

Ainda dentro deste contexto, as tiazolidinonas são substâncias heterocíclicas derivadas dos tiázois sendo constituídas por um anel de cinco membros, contendo um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (**Figura 1**).

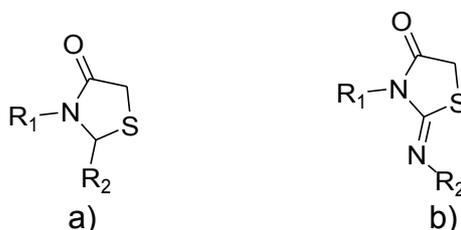


Figura 1: a) Estrutura geral das Tiazolidinonas; b) Estrutura geral das -

Atualmente, na literatura são encontrados muitos trabalhos que relatam as diversas atividades farmacológicas das tiazolidinonas, tais como a atividade anticâncer, anticonvulsivante, anti-inflamatória, antidiabética, antiviral, antioxidante, antimicrobiana, dentre outras (TRIPATHI, 2014).

Com intuito de amenizar danos ambientais, tem se tornado muito frequente a utilização de metodologias com procedimentos reacionais menos agressivos ao ambiente para a obtenção de moléculas orgânicas.

Dessa forma, a irradiação em forno micro-ondas apresenta suas vantagens, o qual é um método de aquecimento alternativo baseado na capacidade que alguns compostos apresentam de transformar energia eletromagnética em calor. A utilização deste método aumenta a eficiência da

reação química e a formação de produtos, podendo ser aplicado com sucesso em química farmacêutica (BOLOGNESE, 2004).

Em continuação aos trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa (NEUENFELDT, 2012), este trabalho tem por objetivo a síntese de 2-imino-tiazolidinonas derivados da 2-aminopiridina e 2-aminotiazol via metodologia convencional e micro-ondas, propondo uma condição eficiente para realização da série. Posteriormente, visa-se o estudo da atividade antioxidante relacionando a estrutura-atividade das 2-iminotiazolidinonas com as tiazolidinonas já produzidas pelo grupo.

2. METODOLOGIA

2.1. Metodologia convencional da síntese de 2-tiazolilimino-4-tiazolidinonas e 2-piridinilimino-4-tiazolidinonas

Em um balão de 50 mL conectado a um funil de adição, adicionou-se 2 mmol de 2-aminotiazol, 2,5 mmol de carbonato de potássio anidro (K_2CO_3) em 10 mL de clorofórmio ($CHCl_3$) seco. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 15 minutos em banho de gelo, e, através do funil de adição gotejou-se uma solução de 5 mL de clorofórmio contendo 2,2 mmol de cloreto de cloroacetila. O sistema foi tampado e posto em agitação por um período de 30 minutos, a uma temperatura de 58 °C, onde posteriormente o solvente foi removido no aparelho evaporador rotativo. Numa segunda etapa, no composto bruto isolado anteriormente, adicionou-se 15 mL de acetona HPLC e 6 mmol de tiocianato de potássio (KSCN). Esta reação permaneceu em refluxo por mais 6 horas, na mesma temperatura. A reação foi acompanhada de hora em hora por cromatografia de camada delgada (CCD), com o eluente hexano/acetato de etila na proporção de 1:1. Posteriormente, filtrou-se o solvente a quente e o mesmo novamente foi removido através do aparelho evaporador rotatório e em seguida recristalizado com etanol.

2.2. Metodologia alternativa em micro-ondas para a síntese de 2-tiazolilimino-4-tiazolidinonas e 2-piridinilimino-4-tiazolidinonas

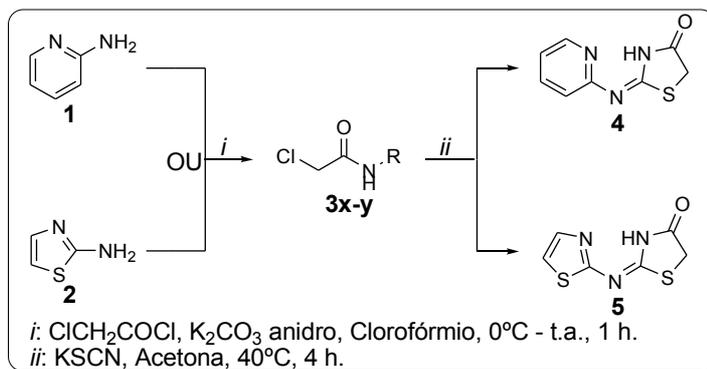
Em um frasco específico para micro-ondas, foi adicionado 2 mmol da 2-aminotiazol, 2,5 mmol da trietilamina (TEA), 2,2 mmol de cloreto de cloroacetila em 10 mL de clorofórmio seco.. A reação ocorreu por meio do aparelho de micro-ondas, onde a mistura foi mantida por 20 minutos em sistema fechado com ar comprimido (Power Max) a uma temperatura de 20 °C e potência de 23 W.

Posteriormente, realizou-se a cromatografia (CCD) para verificar a formação do produto, após também foi feito a filtração em coluna para obtenção do composto.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

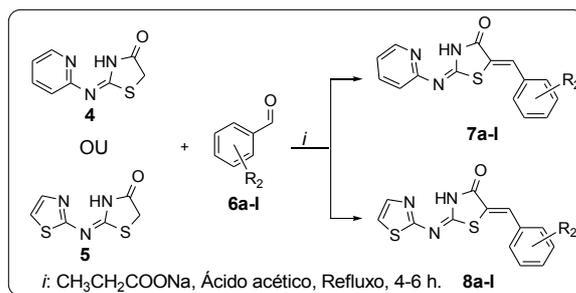
Até o momento foi realizada a síntese dos intermediários 2-piridinilimino-4-tiazolidinona (**3a**) e 2-tiazolilimino-4-tiazolidinona (**3b**), através da metodologia convencional foi possível verificar a pureza do composto (**3a**) por análise de cromatografia gasosa (CG) (Esquema 1). Em seguida buscou-se a síntese através da metodologia alternativa em micro-ondas, a qual foi observada a formação do composto (**3a**) por cromatografia CCD. Além disso, após estes estudos preliminares foram realizadas modificações no solvente para ambas as etapas.

Esquema 1.



A partir da síntese das substâncias **3a-b** a próxima etapa do projeto é determinar as condições reacionais ideais na síntese de 2-imino-5-benzilideno-4-tiazolidonas (Esquema 2). A medida que forem sintetizadas as substâncias **7a-I** e **8a-I** serão realizadas análises para a confirmação dos compostos por CG/EM e também visa-se investigar os seus efeitos terapêuticos através de testes biológicos para a atividade antioxidante.

Esquema 2



4. CONCLUSÕES

Ainda não há resultados conclusivos, pois nesse período preocupou-se com a síntese do intermediário necessário para a reação e formação da 2-imino-5-benzilideno-4-tiazolidonas utilizando-se arilaldeídos substituídos. Porém, já foi possível a obtenção do intermediário imina, caracterizado através do CG/MS. Em seguida, serão executados testes biológicos dos compostos obtidos, voltados para atividade antioxidante.

5. BIBLIOGRAFIA

BOLOGNESE, A.; CORREALE, G.; MANFRA, M.; LAVECCHIA, A.; NOVELLINO, E.; BARONE, V. Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. **Org. Biomol. Chem.** 2, 2809 – 2813, 2004.

GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; **Goodman & Gilman -As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.

NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; SIQUEIRA, G. M.; GOMES, C. R. B.; WARDELL, S. M. S.V.; FLORES, A. F. C.; CUNICO, W.; **Tetrahedron Letters**; **2010**, 51, 3106. b) NEUENFELDT, P. D.; DUVAL, A. R.; DRAWANZ, B. B.; ROSALES, P. R.; GOMES, C. R. B.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W. **Ultrasonics Sonochem.** 2011, 18,65. c) GOUVÊA, D. P.; BARENO, V. D. O.; BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B. B.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W.; . **Ultrasonics Sonochem.** 2012,

ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; **Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis, Chichester**: Ellis Harwood, 1988;

TRIPATHI, A. C.; GUPTA, S. J.; FATIMA, G. N.; SONAR, P. K.; VERMA, A.; SARAF, S. K. 4-Thiazolidinones: The advances continue. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52-77, 2014.