

## SÍNTESE POR METODOLOGIA CONVENCIONAL DE 2-ARIL-3-(PIRIDIN-2-IL)-1,3-TIAZOLIDIN-4-TIONAS USANDO REAGENTE DE LAWESSON.

MARCELO PRESA<sup>1</sup>; MARISANI BIERHALS PERLEBERG<sup>2</sup>; JOSÉ COAN CAMPOS JUNIOR<sup>2</sup>; GEONIR MACHADO SIQUEIRA<sup>3</sup>; WILSON JOÃO CUNICO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas, CCQFA – marcelopresa123@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas CCQFA, – marisani.bp@gmail.com; coanjunior@gmail.com

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

<sup>4</sup>universidade Federal de Pelotas. CCQFA – wjcunico@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é uma área de pesquisa que possui grande destaque na ciência moderna, uma vez que é responsável pelo desenvolvimento de novas moléculas, tanto pela síntese de compostos naturais, quanto pela modificação estrutural em moléculas já existentes. Dentre estes compostos sintéticos destacam-se os heterocíclicos contendo átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, entre outros), onde pode-se destacar os derivados de 1,3-tiazolidin-4-onas (Figura 1a). A literatura relata algumas metodologias para obtenção desta classe, sendo a mais usada uma reação de ciclocondensação entre aldeído ou cetona, uma amina primária ou hidrazina e ácido mercaptoacético (Gouvea *et al.*, 2012, kunzler *et al.*, 2013). Outra classe promissora do ponto de vista de atividade farmacológica são os derivados de 1,3-tiazolidin-4-tionas (Figura 1b) pouco encontrados na literatura. Entretanto, compostos desta classe podem ser obtidos através de reação de tionação em sítios contendo oxigênio, usa-se principalmente o Reagente de Lawesson (Figura 1c), que provoca a transformação de um grupo funcional carbonílico (C=O) em um grupo tiocarbonílico (C=S) (Ozturk *et al.*, 2007).

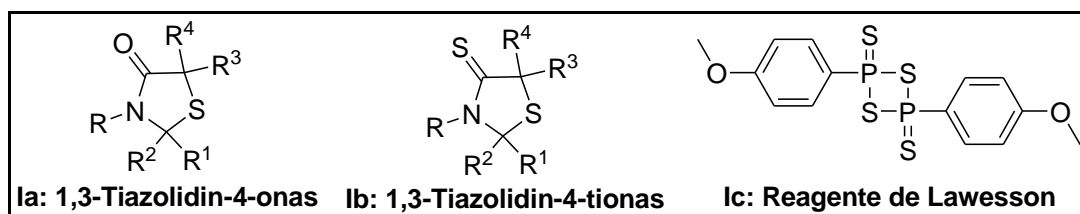
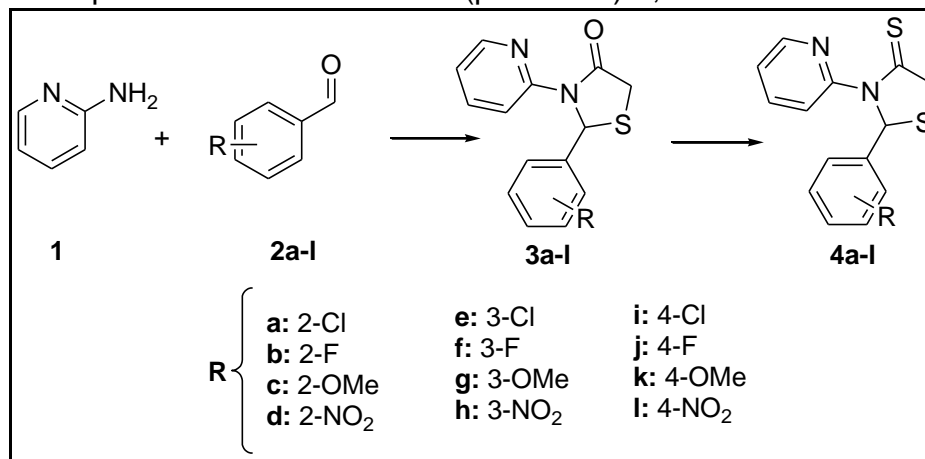


Figura 1: Estrutura geral de 1,3-Tiazolidin-4-onas (1a); 1,3-Tiazolina-4-tionas (1b); Reagente de Lawesson (1c).

Com base no exposto acima, este trabalho tem como objetivos: a) Estudo das condições reacionais, por metodologia convencional, para obtenção de uma série sistemática de doze compostos inéditos 2-aril-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tionas **4a-l** através da reação de tionação usando reagente de Lawesson em precursores 2-aril-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-onas **3a-l**, (Esquema 1); b) Purificação, identificação e caracterização dos heterociclos propostos, através da interpretação dos dados de cromatografia de camada delgada, Cromatografia Gasosa acoplado a Espectrometria de Massas.

Esquema 1. Etapas da síntese de 2-aryl-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tionas **4a-l**.



## 2. METODOLOGIA

A metodologia adotada foi a convencional (aquecimento em chapas com agitação magnética). Foram testadas condições reacionais para obtenção destes compostos baseados em estudos existentes na literatura para compostos correlatos e aquelas aplicadas e desenvolvidas no laboratório de pesquisa. A síntese dos compostos foi feita utilizando equipamentos e infraestrutura disponíveis no Laboratório de Química Aplicada a Bioativos (LaQuiABio).

A pureza e identificação dos compostos obtidos nestas reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada e gasosa. Suas estruturas químicas foram determinadas principalmente através de espectrometria de massas.

### Síntese de 2-aryl-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-onas **3a-l**.

Os compostos precursores **3a-l** foram obtidos utilizando metodologia de irradiação ultrassônica de acordo com Gouvea e colaboradores (Gouvea *et al*, 2012).

### Síntese de 2-aryl-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tionas **4a-l**.

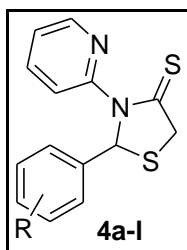
Em um balão reacional de 50 mL foram adicionados 1 mmol de 1,3-tiazolidin-4-onas (**3a-l**) e 0,8 mmol de Reagente de Lawesson em 50 mL de tolueno. A mistura foi colocada em refluxo durante 12 horas. Após este tempo o solvente foi removido em evaporador rotativo. A seguir, o produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica como fase estacionária (quantidade de sílica 50 vezes maior do que massa de composto) usando como eluente uma mistura de solventes hexano/acetato de etila na proporção de 3:1.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi usado como referencial teórico metodologias relatadas na literatura para compostos semelhantes ou aquelas desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa. Assim, para definição das melhores condições reacionais foi escolhido o reagente **3a** (2-(2-clorofenil)-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-ona) como padrão. Foi usado o tolueno como solvente, tanto pela propriedade de solubilizar os reagentes, quanto por fornecer uma temperatura adequada a reação pelo refluxo do mesmo (110°C). Para definição de quantidade de reagente de Lawesson a ser usada foi testada condições relatadas na literatura (proporção molar 1:0,5 entre reagente **3a** e RL), o que levou a uma reação parcial do composto **4a** com sobra de material de partida (identificados por CG/EM). Assim, esta proporção foi

aumentada para uma relação molar de 1:0,8 entre reagente **3a** e RL, que levou a melhores rendimentos de reação. O tempo reacional de 16h foi determinado pelo acompanhamento da reação utilizando cromatografia em camada delgada (CCD) para verificar a total conversão do reagente em produto **4a**. Após este tempo de reação, a purificação foi feita em cromatografia em coluna usando como fase estacionária silicagel 60A<sup>o</sup> e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (na proporção de 3:1 respectivamente). Com isso, estas condições foram aplicadas aos demais compostos da série para obtenção dos produtos. Os rendimentos obtidos, as propriedades físicas dos reagentes e produtos, dados cromatográficos e de espectrometria de massas são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Tabela de rendimentos, propriedades físicas e dados de CG/EM dos compostos inéditos sintetizados **4a-l**.



Composto	R	F.M.	P.M. (g/mol)	Rend. <sup>1</sup> (%)	CG/EM
<b>4a</b>	2-Cl	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	306	92	306 [M <sup>+</sup> ] (6)
<b>4b</b>	2-F	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	290	82	290 [M <sup>+</sup> ] (4)
<b>4c</b>	2-OMe	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	302	94	302 [M <sup>+</sup> ] (4)
<b>4d</b>	2-NO <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	317	87	317 [M <sup>+</sup> ] (6)
<b>4e</b>	3-Cl	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	306	91	306 [M <sup>+</sup> ] (2)
<b>4f</b>	3-F	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	290	88	290 [M <sup>+</sup> ]
<b>4g</b>	3-OMe	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	302	96	302 [M <sup>+</sup> ] (5)
<b>4h</b>	3-NO <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	317	85	317 [M <sup>+</sup> ] (4)
<b>4i</b>	4-Cl	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	306	82	281 [M <sup>+</sup> -25] (22)
<b>4j</b>	4-F	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	290	71	290 [M <sup>+</sup> ] (7)
<b>4k</b>	4-OMe	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	302	- <sup>2</sup>	- <sup>2</sup>
<b>4l</b>	4-NO <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	317	76	301 [M <sup>+</sup> -16] (65)

<sup>1</sup> rendimento do produto isolado obtido por metodologia convencional; <sup>2</sup> em fase de aquisição de dados; <sup>3</sup>

As tiazolidin-4-tionas **4a-l** foram identificadas por espectrometria de massas conforme exemplificado para a substância **4c** mostrado na Figura 2.

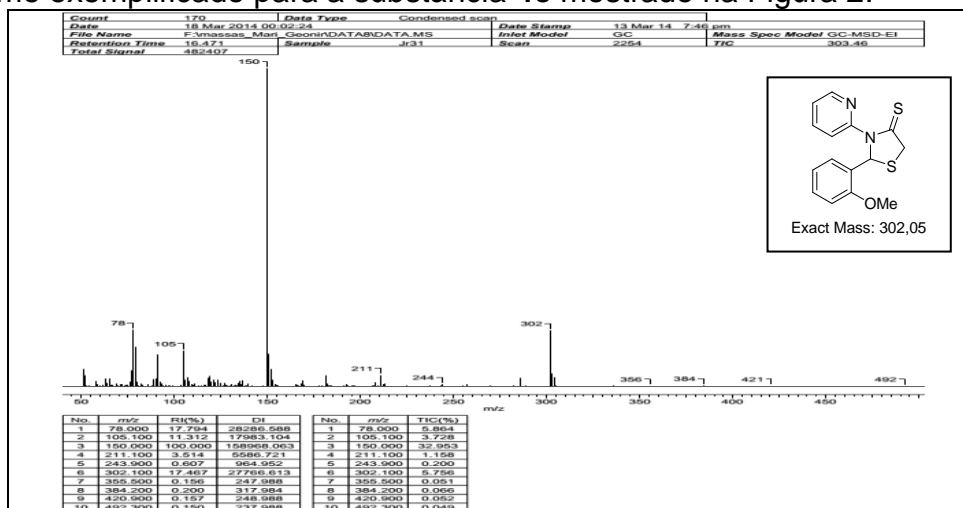


Figura 2. Espectro de massas do composto 2-(2-metoxifenil)-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tiona (**4c**).

Na análise de CG/EM da substância **4c** observa-se a quebra padrão das tiazolidin-4-tionas derivadas da 2-aminopiridina (Figura 3). Primeiramente ocorre a quebra da tiazolidin-4-tiona resultando na formação do pico base da massa 150, com posterior quebra do grupo tioacetil da molécula resultando na formação de massa 105. Também ocorre a quebra da ligação do nitrogênio oriundo do anel da 1,3-tiazolidin-4-tiona com formação do anel piridínico de massa 78. Por fim ocorre a quebra do anel piridínico com formação de massa 51. Este padrão de fragmentação também é observado para os demais compostos 1,3-tiazolidin-4-tionas levando em conta as massas dos substituintes característico de cada composto.

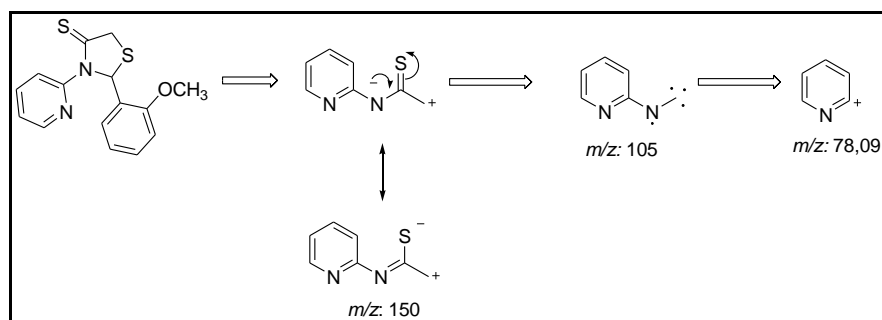


Figura 3. Fragmentação do composto 2-(2-metóxfenil)-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tiona (**4c**).

#### 4. CONCLUSÕES

Baseado nos objetivos propostos neste trabalho, pode-se concluir que:

- O uso de metodologia convencional foi eficiente para a síntese sistemática de doze compostos inéditos 2-aryl-3-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-tionas **4a-l** em bons rendimentos (superior a 70%) a partir de seus precursores carbonilados **3a-l**, usando refluxo de tolueno pelo tempo de reação de 12 horas e proporção de 1:08 mmol de reagente e Reagente de Lawesson, respectivamente;
- O uso de cromatografia em coluna foi necessário para purificação dos compostos **4a-l** para separação de subproduto proveniente da captura de oxigênio carbonílico pelo Reagente de Lawesson, usando como eluente uma mistura de solventes hexano/acetato de etila (proporção de 3:1);
- Os compostos tiveram suas estruturas confirmadas principalmente pelo uso de cromatografia gasosa e cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas, pela identificação do íon molecular e padrão de fragmentação.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- 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.
- OZTURK, T.; ERTAS, E.; MERT, O. Use of Lawesson's reagent in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 107, p. 5210-5278, 2007.