

APLICAÇÃO DO ULTRASSOM PARA A SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS DERIVADAS DA 1-(2-AMINOETIL) PIRROLIDINA

GABRIELE DOS ANJOS BERWALDT¹; ADRIANA MACHADO DAS NEVES²;
DANIELA PIRES GOUVÊA³; WILSON CUNICO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas –gabrieleaberwaldt@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas –adrianamdasneves@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas –daniela__gouvea@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, sendo importante resaltar que a maioria dos fármacos em uso clínico apresenta em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. Dessa forma, as substâncias heterocíclicas se destacam devido a sua vasta aplicação no campo medicinal em virtude de seus potenciais biológicos. (PATRICK, 2009).

As 4-tiazolidinonas são heterociclos que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição-1, o de nitrogênio na posição-3 e um grupamento carbonila na posição-4 podendo conter diferentes substituintes nas posições 2, 3 e 5 do anel. (TRIPATHI et al., 2014). Na literatura são encontradas diversas aplicações das tiazolidinonas nos campos da medicina, por exemplo, no estudo de antirretrovirais, anti-inflamatórios, antibacterianos, anticonvulsivantes e tuberculostáticos. (TRIPATHI et al., 2014)

Em continuação ao trabalho que é desenvolvido por nosso grupo de pesquisa LaQuiABio na química de tiazolidinonas (NEUENFELDT et al., 2010, CAMPOS JR et al., 2013, KUNZLER et al., 2013 e GOMES et al., 2010), este trabalho tem por objetivo a síntese inédita de 4-tiazolidinonas derivadas de 1-(2-aminoetil)pirrolidina via metodologia por aquecimento convencional e metodologia ultrassônica. Buscou-se o estudo da sonoquímica com intuito de produzir os desejados heterociclos em menores tempos reacionais e com menor uso de solventes.

2. METODOLOGIA

2.2 Metodologia de aquecimento convencional para a síntese das 4-tiazolidinonas (5a-p)

Em um balão, de 100 mL, conectado a um aparelho *Dean-Stark*, foi adicionado 1 mmol da 1-(2-aminoetil)pirrolidina **1**, 1 mmol do benzaldeído substituído **2a-p**, sob agitação e refluxo de tolueno (70 mL) por 2 horas, para a formação do intermediário imina **3a-p**. Após, adicionou-se o ácido mercaptoacético **4** e a reação foi mantida sob agitação e refluxo por mais 3 horas. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3x10 mL), sendo separada a fase orgânica, a qual foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido no aparelho evaporador rotativo. A purificação do produto bruto foi realizada, quando necessário, por meio de lavagem com hexano a quente.

2.3 Metodologia alternativa para a síntese das 4-tiazolidinonas **5c**, **5f**, **5i**, **5l**, **5m** e **5p**.

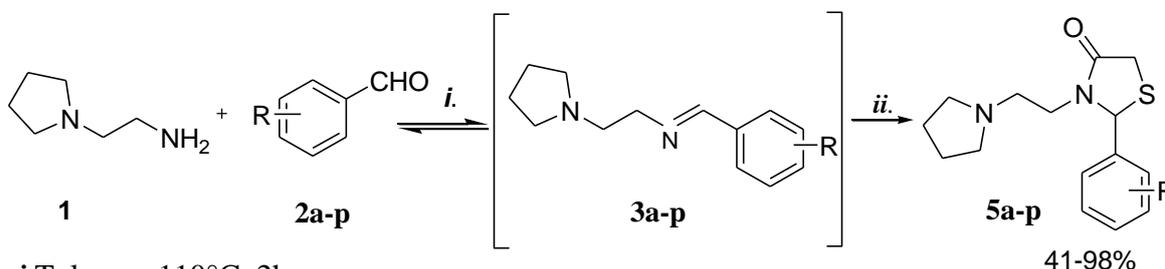
Em um frasco apropriado, foi adicionado 1 mmol da 1-(2-aminoetil)pirrolidina **1**, 1 mmol do benzaldeído *p*-substituído **2** e 10 mL de tolueno. A reação procedeu-se via sonoquímica, onde a mistura foi mantida por 3 minutos em ultrassom. Após foi adicionado 3 mmol de ácido mercaptoacético **4** e a mistura foi sonicada por mais 3 ou 6 minutos dependendo do substituinte do benzaldeído. Em seguida, lavou-se a mistura reacional com solução saturada de NaHCO₃ (3x10 mL), recolhendo-se a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no aparelho em um evaporador rotativo. A purificação do produto bruto foi realizada, quando necessário, por meio de lavagem com hexano a quente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo da condição reacional foi baseado em trabalhos anteriores do LaQuiABio, onde KUNZLER et al., 2013 sintetizaram tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilpiperidina, amina semelhante à 1-(2-aminoetil)pirrolidina. Assim, na metodologia por aquecimento convencional, a obtenção dos produtos ocorreu inicialmente através da reação entre a amina e o benzaldeído substituído para a formação do intermediário imina, com posterior adição do ácido mercaptoacético (adicionado após 2 horas do início da reação) permanecendo sob refluxo e agitação por mais 3 horas totalizando 5 horas (Esquema 1). Todas as reações foram acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). As tiazolidinonas **5a-p** foram obtidas em bons a excelentes rendimentos (41-98%)

confirmadas por análise cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/MS CG).

Esquema 1:



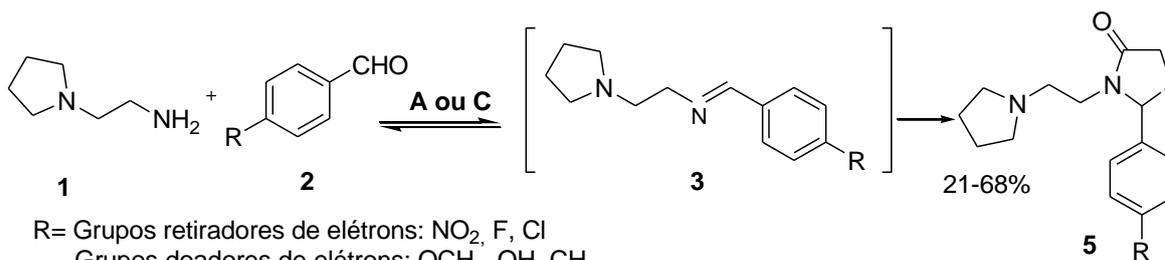
i. Tolueno, 110°C, 2h;

ii. HSCH₂COOH **4**, tolueno, 110°C, 3h

No presente trabalho, iniciou-se o estudo das condições reacionais a fim de se obter o produto **5i** sob irradiação de ultrassom, visando o desenvolvimento de uma metodologia mais limpa e buscando a redução no consumo de energia e de resíduos.

Em um primeiro momento, realizou a síntese das tiazolidinonas baseado no artigo de GOUVÊA et al., 2012. A síntese ocorreu através da reação “one-pot” mantendo a proporção equimolar utilizada na metodologia de aquecimento convencional, onde o ácido mercaptoacético foi adicionado após 3 minutos do início da reação. Assim, verificou-se que para benzaldeídos com grupos retiradores de elétrons obteve-se os compostos em 6 minutos, porém houve a necessidade de um tempo maior de reação de 9 minutos para benzaldeídos com grupos doadores de elétrons. As tiazolidinonas **5c**, **5f**, **5i**, **5l**, **5m** e **5p** também foram sintetizadas via sonoquímica e apresentaram moderados a bons rendimentos (21-68%) (Esquema 2). Embora em alguns casos a metodologia convencional tenha apresentado rendimentos superiores, a utilização da irradiação ultrassônica foi eficiente por proporcionar considerável redução do tempo reacional de 5 horas para 6 a 9 minutos.

Esquema 2:



4. CONCLUSÕES

Dessa maneira pode-se concluir que as reações de ciclocondensação entre a 1-(2-aminoetil)pirrolidina, benzaldeído substituídos e o ácido mercaptoacético, via metodologia convencional foi eficiente para obter 16 novas tiazolidinonas com bons a altos rendimentos. Além disso, no referido estudo foi possível também à obtenção dos heterociclos através da sonoquímica em um tempo reacional de 3-6 minutos, muito inferior à metodologia convencional de 5 horas. Além disso, a sonoquímica mostrou ser uma metodologia mais limpa e com menor geração de resíduos.

Este trabalho visa propostas futuras vinculadas a química medicinal, no qual será realizado um estudo da atividade biológica de alguns compostos sintetizados, para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAMPOS JR, J. C.; 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 Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 27, p. 445-450, 2013.
- GOMES, C. R. B.; MORETH, M.; FACCHINETTI, V.; DE SOUZA, M. V. N.; VELLASCO JR., W. T.; LOURENÇO, M. C. S.; CUNICO, W. Synthesis and Antimycobacterial Activity of 2-aryl-3-(arylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones. **Letters in Drug Design and Discovery**, v.7, p.353-358, 2010.
- 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.; HÜBNERC; 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.
- NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; SIQUEIRA, G. M.; GOMES, C. R. B.; WARDELL, S. M. S. V.; FLORES, A.F.C.; CUNICO, W. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine **Tetrahedron Letter**, v.51, n.23, p.3106-3108, 2010.
- PATRICK, G. L.; **An introduction to medicinal chemistry**, 4 ed. New York, Oxford University Press, 2009.
- 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.