

SÍNTESE DE 2-ARIL-3-(2-(PIPERAZIN-1-IL)ETIL)-TIAZOLIDIN-4-ONAS VIA AQUECIMENTO CONVENCIONAL E ULTRASSON

ROBERTA DIFABIO¹; AURI ROCHA DUVAL²; WILSON CUNICO³

¹Universidade Federal de Pelotas - UFPel 1 – rdifabio90@gmail.com 1

²Universidade Federal de Pelotas – UFPel 2 – auriduval@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – UFPel 3 – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos possuem grande importância dentro da química medicinal, pois apresentam diversas propriedades farmacológicas, além de estarem também presentes na maioria dos quimioterápicos comercializados atualmente. Deste modo, continuam sendo alvo de pesquisas de grande interesse para a descoberta de novos medicamentos (GOMTSYAN, 2012).

Dentre os compostos que possuem heteroátomos na sua estrutura, ressaltam-se as tiazolidinonas, que são compostos constituídos de um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4. Na literatura são descritas como compostos bastante promissores ao desenvolvimento de novos fármacos devido as suas várias aplicações voltadas à química medicinal, por exemplo, como: antiviral, antitubercular, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, antifúngica, dentre muitas outras (JAIN, 2012)

Outro heterociclo de grande importância por estar presente em diversos fármacos é o núcleo piperazina, o qual é constituído por um anel de seis membros contendo dois átomos de nitrogênio em sua estrutura. Dentre as diversas atividades biológicas, descritas na literatura sobre este composto, destacam-se a atividade anti-HIV (EL-FAHAM, 2008), tuberculostática (GOMEZ, 2013), antidepressiva (MINSOO, 2012), antiarrítmica (KUBACKAA, 2013) e a atividade antioxidante (MALLESHA, 2011), que futuramente será estudada neste projeto a partir de testes com os compostos obtidos, por meio da síntese de uma série de tiazolidinonas substituídas, unindo esses dois heterociclos promissores.

Ainda com relação à atividade antioxidante, doenças associadas a processos degenerativos como artrite reumatoide, diabetes, câncer, doença de Parkinson, Alzheimer (HAYES, 2013) entre outras, foram correlacionadas à formação excessiva de espécies reativas de oxigênio que são responsáveis pelo dano oxidativo (BARSCHAK, 2008) justificando a busca por novas moléculas que contenham esta importante propriedade química.

Desta forma, dando continuidade aos estudos que vem sendo desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, (GOUVÊA, 2010) e (KUNZLER, 2013) este trabalho tem por objetivo o estudo e a obtenção de tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilpiperazina com alto grau de pureza e rendimento através de uma metodologia de aquecimento convencional e metodologia alternativa. O ultrassom foi utilizado com a finalidade de otimizar a rota sintética para obtenção dos compostos e reduzir a geração de resíduos.

2. METODOLOGIA

2.1 Metodologia com aquecimento convencional

Em um balão reacional de 100 mL, adicionou-se 70 mL de tolueno como solvente, 1 mmol da 1-(2-aminoetil)piperazina **1**, 1 mmol de um benzaldeído substituído **2**, sob aquecimento de 110 °C e agitação magnética, acoplado a um condensador de refluxo e a um aparelho de *Dean-Stark*, para a remoção da mistura azeotrópica. Após 1 hora do início da reação adicionou-se 5 mmols de ácido mercaptoacético **4** e deixou-se reagir por períodos que variaram de 2 a 21 horas, para a obtenção das tiazolidinonas **5**. Posteriormente, os produtos foram extraídos em um funil de separação, lavando-se a reação por três vezes com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), separando a fase orgânica e a fase aquosa. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) anidro e filtrada e levada ao aparelho evaporador rotativo para extração dos solventes.

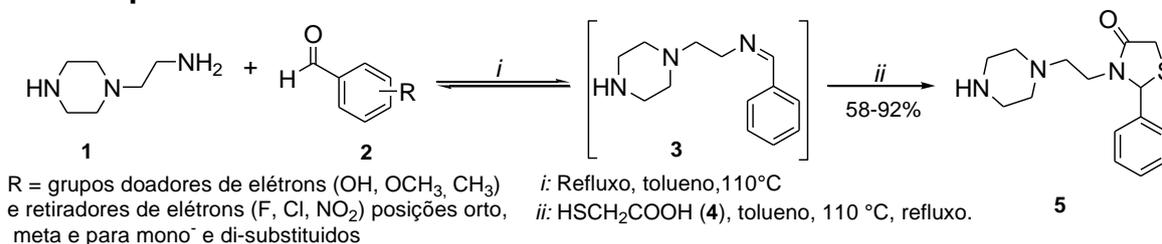
3.2. Metodologia via ultrassom

As reações via ultrassom foram realizadas em um recipiente apropriado de 25 mL, onde foram adicionados 10 mL de tolueno, 1 mmol da 1-(2-aminoetil)piperazina **1**, 1 mmol de um benzaldeído substituído **2** e 5 mmol do ácido mercaptoacético **3**. Na síntese fez-se o uso de um probe ultrassônico com uma frequência de 20 KHz por período de 15 a 40 min. E o produto obtido foi isolado como descrito anteriormente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em vista os trabalhos já desenvolvidos pelo grupo, era esperada uma boa reatividade da 2-aminoetilpiperazina, uma vez que é uma amina alifática, mais reativa que uma amina aromática. Dentro deste contexto, realizou-se a síntese das tiazolidinonas utilizando a amina da 1-(2-aminoetil)piperazina com diferentes benzaldeídos substituídos e o ácido mercaptoacético através da reação “one-pot” (esquema 1).

Esquema 1.



Segundo os dados expostos na tabela 1, os compostos que apresentaram melhores resultados foram **5e**, **5n** e **5q**. Dentre estas, destaca-se a molécula **5n** (R=2,4-Cl) que apresentou rendimento de aproximadamente 92%. Através da análise CG-MS foi possível constatar que não houve a conversão completa dos reagentes nos produtos, dessa forma, serão testadas novas condições reacionais visando à obtenção de todas as tiazolidinonas da série **5a-q**.

Tabela 1. Estudos das condições reacionais para a síntese das tiazolidinonas por aquecimento convencional.

Produto	R	Tempo Reacional (h)	CG-MS (%)
5e	3-F	5	100
5f	4-F	4	20
5g	3-Cl	6	44
5h	2-OCH ₃	21	20
5i	3-OCH ₃	5	14
5j	4-OCH ₃	4	21
5m	4-OH	2	70
5n	2,4-Cl	3,5	93
5o	2,6-Cl	3	48
5p	2,4-OCH ₃	3,5	39
5h	4-CH ₃	4	100

Na metodologia por ultrassom, a síntese das tiazolidinonas foi realizada através da reação multicomponente (esquema 2). De acordo com a tabela 2, verificou-se que a reação com o 3-clorobenzaldeído foi a mais eficiente para a formação da tiazolidinona **5g**, embora apenas 80% de produto tenha sido observado via CG. Além disso, pode-se constatar que a condição reacional escolhida não se mostrou eficiente para obtenção das tiazolidinonas **5e** e **5n** mesmo em tempo de reação superiores, entendendo-se que esse não foi o fator limitante para a conversão dos reagentes em produtos. Assim, novos testes em ultrassom alterando-se outros parâmetros são necessários para que a condição reacional, das tiazolidinonas **5**, seja estabelecida com bons rendimentos.

Esquema 2.

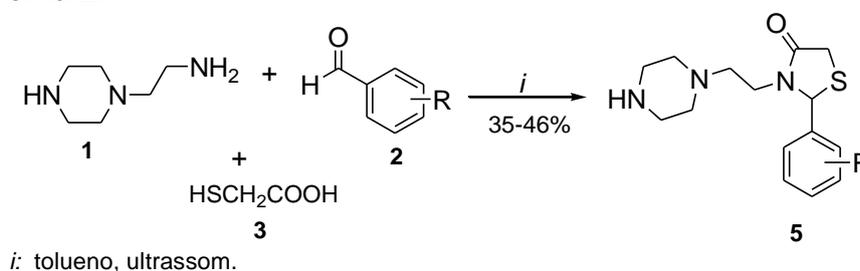


Tabela 2. Estudos das condições reacionais para a síntese de tiazolidinonas por ultrassom.

Produto	R	Tempo reacional (min.)	CG/EM (%)
5e	3-F	25	33,28
5g	3-Cl	15	80,60
5l	3-OH	30	9,45

De acordo com o ocorrido nas sínteses e devido à variabilidade dos resultados, ficou difícil estabelecer um tempo de reação adequado para a realização da série. Assim, também mais estudos sobre a condição reacional são necessários para a padronização do tempo das sínteses na metodologia de aquecimento convencional. Na metodologia alternativa empregando o aparelho de ultrassom, também é necessário descobrir qual o efeito dos diferentes substituintes dos benzaldeídos sobre a reatividade dos reagentes, além do tempo e condições reacionais mais adequadas.

4. CONCLUSÕES

Até o momento foram obtidas apenas três tiazolidinonas, (**5e**, **5n** e **5q**), por meio de metodologia convencional com bons rendimentos. Porém, ainda não foi encontrada uma condição de reação ideal para a obtenção completa da série, sendo necessários mais estudos visando à obtenção das demais moléculas com bons resultados.

Com relação à metodologia de ultrassom, novas condições reacionais também deveriam ser testadas, visto que, até o momento não foi encontrada uma metodologia eficaz, que proporcionasse bons resultados. Após a obtenção das tiazolidinonas **5a-q**, será testada uma possível atividade antioxidante das mesmas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GOMTSYAN, A.; Heterocycles in drugs and drug discovery. **Chemistry of Heterocyclic Compounds** v 48, n° 1, p. 7-10, 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**, v.20, p.3378-3395, 2012.
- EL-FAHAM, A.; Use of N -Methylpiperazine for the Preparation of Piperazine-Based Unsymmetrical Bis-Ureas as Anti-HIV Agents; **ChemMedChem** v.3, p.1034-1037, 2008.
- GOMEZ, C.; PONIEN, P.; SERRADJI, N.; LAMOURI, A.; PANTEL, A.; CAPTON, E.; JARLIER, V.; ANQUETIN, G.; AUBRY, Alexandra; **Chemistry Bioorganic & Medicinal**, v. 21, N° 4, p. 948–956, 2013.
- MINSOO, Han, Younghue Han, CHIMAN, Song, and Hoh-Gyu Hahn; The Design and Synthesis of 1,4-Substituted Piperazine Derivatives as Triple Reuptake Inhibitor, **Bull. Korean Chemistry Society**. v. 33, N° 8, 2012.
- KUBACKAA, M.; MOGILSKIA, S.; FILIPEKA, B.; MARONAB, H.; Antiarrhythmic properties of some 1,4-disubstituted piperazine derivatives with α_1 -adrenoceptor affinities, **European Journal of Pharmacology**, v.720, N° 1–3, p.237–246, 2013.
- HAYES, Crystal D.; DEY, Debleena ; PALAVICINE, Juan Pablo ; WANG, Hongjie ; PATKAR, Kshitij A. ; MINOND, Dimitriy ; NEFZI, Adel ; LAKSHMANA, Madepalli; Striking reduction of amyloid plaque burden in an Alzheimer's mouse model after chronic administration of carmustine. **K.BMC Medicine**, v.11, p.81, 2013.
- BARSHAK, A.G.; SITTA, A.; DEON, M.; BARDEN, A.T.; DUTRA-FILHO, C.S.; WAJNER, M.; VARGAS, C.R. **Metab. Brain. Dis.**, v.23, p.71, 2008.
- 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.1127–113, 2012.
- MALLESHA L.; MOHANA K. N.; Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of 1-(1,4-benzodioxane-2-carbonyl)piperazine derivatives **European Journal of Chemistry** v.2, p. 193-199, 2011.
- 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.