

METODOLOGIAS PARA OBTENÇÃO DE TIAZOLIDINONAS DERIVADAS DA 2-PICOLILAMINA

BOSENBECKER, Juliano¹; DRAWANZ, Bruna B.¹; BAREÑO, Valéria D.O.²; CUNICO, Wilson³

¹Universidade Federal de Pelotas/Química Bacharelado e Licenciatura; ²Universidade Federal de Pelotas/PPGQ; ³Universidade Federal de Pelotas/CCQFA.
wilson.cunico@ufpel.edu.br

1 INTRODUÇÃO

Tiazolidinonas são substâncias heterocíclicas de cinco membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição -1, um átomo de nitrogênio na posição -3 e uma carbonila. Em particular apresentam valiosas aplicações biológicas nas áreas da medicina como antitumoral, anticonvulsivante, antimicrobiana, antituberculose e anti-HIV¹.

De maneira geral, as 1,3-tiazolidin-4-onas são obtidas através de reações de ciclocondensação “one-pot” entre um aldeído ou cetona, uma amina primária ou hidrazina e o ácido mercaptoacético. Esta síntese também pode ser realizada de outra forma onde ocorrem duas etapas: formação de uma imina e posterior reação de acoplamento dessa imina com o ácido mercaptoacético.¹ Além dessa metodologia para a obtenção de tiazolidinonas a partir da 2-picolilamina, nesse trabalho também foi proposto uma metodologia alternativa, através do emprego de irradiação ultrasônica.

A irradiação ultra-sônica tem sido utilizada para acelerar uma série de reações sinteticamente úteis durante os últimos anos. A maioria dos efeitos observados são devidos à cavitação: a formação, crescimento e colapso de bolhas em um líquido irradiado. A cavitação induz altas temperaturas e pressões dentro das bolhas, ocorrendo maior transferência de massa, devido ao fluxo turbulento no líquido.²

As condições reacionais para a síntese das tiazolidinonas vem sendo estudada extensivamente pelo nosso grupo de pesquisa nos últimos anos. Recentemente desenvolvemos uma síntese eficiente de tiazolidinonas livre de solvente a partir de fenilhidrazina e 2,4-dinitrofenilhidrazina.³ Em nosso programa de pesquisa, há também interesse em melhorar as metodologias para a preparação de heterociclos por condições não tradicionais, como irradiação por ultrassom.⁴

Com base nisso, o objetivo desse trabalho foi explorar a versatilidade sintética da 2-picolilamina na síntese de tiazolidinonas, através da metodologia convencional em comparação com a metodologia via sonoquímica.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

2.1 Metodologia Convencional

Em um balão, de 50 mL conectado com um *Dean-Stark*, foram adicionados, 1 mmol de 2-picolilamina **1**, 1 mmol do arilaldeído **2a-m** e 3 mmol (0,6 mL) do ácido mercaptoacético **3** em 35 mL de tolueno. A solução foi aquecida a refluxo do solvente até o completo consumo dos reagentes e monitorado por cromatografia em camada fina (CCF) (aproximadamente 16h). Após o tempo de reação a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3x10mL), formando duas fases, uma orgânica e outra aquosa. A fase orgânica foi

separada, seca com $MgSO_4$ e o solvente removido em evaporador rotativo. Quando necessário, o produto foi purificado por lavagem com hexano:acetato de etila (9:1) a quente.

2.2 Metodologia Empregando o Ultra-som

As tiazolidinonas **4a-m** foram sintetizadas em bons rendimentos (tabela 1) a partir da reação de 1mmol de 2-picolilamina **1**, 1mmol do benzaldeído **2a-m** e 0,5mL de ácido mercaptoacético **3**, em 10mL de tolueno, usando irradiação ultrasônica durante 10 minutos. Após o tempo de reação a mistura foi lavada com solução saturada $NaHCO_3$ (3x10mL). A fase orgânica foi separada, seca com $MgSO_4$ e o solvente removido em evaporador rotativo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As 1,3-tiazolidin-4-onas foram obtidas por meio de duas metodologias conforme Esquema 1. Na metodologia convencional (condição *i*) os compostos **4a-m** foram obtidos com rendimentos de 43-98%. Na metodologia alternativa por irradiação de ultrassom (condição *ii*), os heterociclos **4a-m** foram obtidos com rendimentos de 52-94% (Tabela 1) sem a necessidade de purificação. As substâncias foram confirmadas e identificadas através de espectros de RMN de 1H e ^{13}C (Tabela 2). A pureza das moléculas foi confirmada por cromatografia a gás (CG).

Tabela 1: Rendimento dos compostos sintetizados **4a-m**^a

Composto	R	Rendimento(%)	
		Condição <i>i</i>	Condição <i>ii</i>
4a	2-Cl	98	52
4b	3-Cl	98	62
4c	4-Cl	59	72
4d	2-F	93	53
4e	3-F	95	83
4f	4-F	43	58
4g	2-OCH ₃	83	71
4h	3-OCH ₃	90	70
4i	4-OCH ₃	99	58
4j	3-NO ₂	58	79
4k	4-NO ₂	88	55
4l	4-CN	78	94
4m	4-OH	63	63

^aRendimento dos produtos isolados

Os rendimentos obtidos para as duas metodologias foram muito semelhantes, porém o tempo de reação é a grande diferença. A metodologia convencional requer 16 horas de reação, enquanto que a metodologia alternativa (com emprego de ultrason) requer apenas 10 minutos.

Esquema 1.

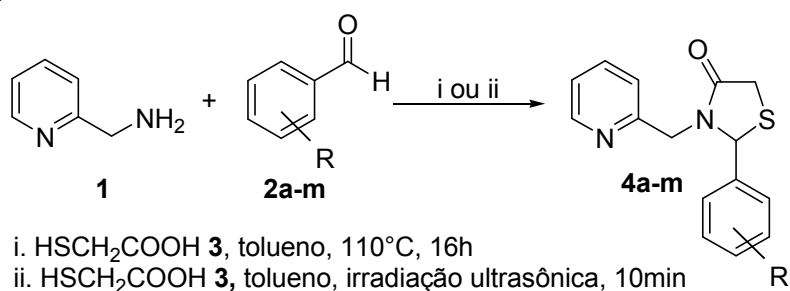


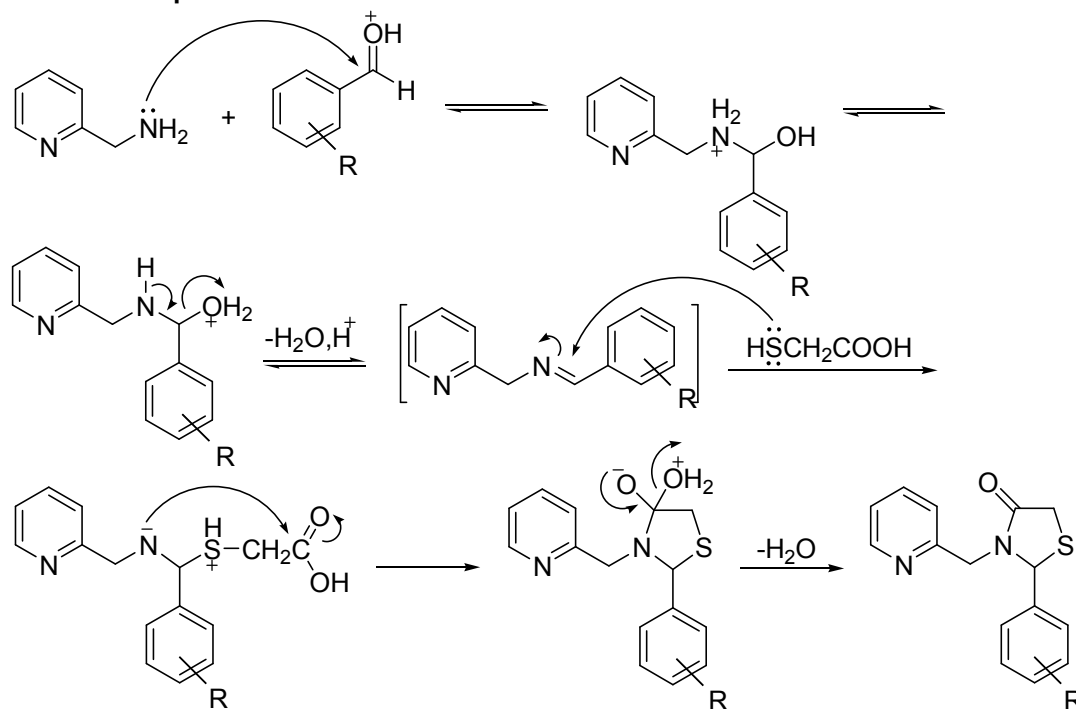
Tabela 2: Dados de RMN de ¹H e ¹³C para a substância **4e**

Comp	¹ H (ppm, J _{H-H} Hz)	¹³ C (ppm, J _{C-F} Hz)
4e	8,53 (d, 1H, Ar, J=5); 7,63 (td, 1H, Ar, ¹ J=7,8; ² J=2,0); 7,32 (m, 1H, Ar); 7,20 (m, 2H, Ar); 7,08-7,00 (m, 3H, Ar); 5,75 (s, 1H, H ₂); 5,07 (d, 1H, CH ₂ _a , J=14,6); 3,88 (d, 2H, CH ₂ _b e H ₅ _a , J=14,6); 3,79 (d, 1H, H ₅ _b , J=15,6).	171,6(C4); 163,2(d, C-F, ¹ J _{C-F} =247,5); 155,5; 149,7; 142,0(d, ⁴ J _{C-F} =6,3); 136,9; 130,8(d, ⁴ J _{C-F} =8,7); 123,0(d, ² J _{C-F} =33,2); 122,6; 116,3(d, ³ J _{C-F} =21,2); 114,4(d, ³ J _{C-F} =22,5, Ar); 66,1(C2); 48,1(CH ₂); 32,8(C5)

^a-Aparelho Bruker DPX 500MHz em CDCl₃/TMS

O mecanismo da reação de formação de tiazolidinonas é apresentado no Esquema 2. A reação começa pelo ataque nucleofílico do grupo amina da 2-picolilamina à carbonila protonada do arilaldeído. A reação passa pelo estado intermediário no qual há a formação de uma imina. A seguir ocorre o ataque nucleofílico do enxofre presente no ácido mercaptoacético, ao carbono imínico. O nitrogênio ataca a carbonila do ácido mercaptoacético em uma ciclização intramolecular, gerando um heterociclo de cinco membros. No decorrer do mecanismo da reação, duas moléculas de água são eliminadas.

Esquema 2.



4 CONCLUSÃO

O método convencional térmico mostrou bons rendimentos, porém o tempo de reação necessário foi significativamente maior do que o método ultrasônico, 16 horas em comparação com 10 minutos.

O ultra-som foi utilizado para promover a síntese de compostos em bons rendimentos e boa pureza, em tempos de reação curto. Este procedimento pode ser usado como um substituto para a metodologia sintética térmica convencional, permitindo acesso rápido a uma vasta gama de tiazolidinonas, substâncias essas de relevante aplicação na química farmacêutica.

5 AGRADECIMENTOS

CNPQ (proc. 507690/2010-9 e proc. 557373/2010-7), Pibic-UFPEL.

6 REFERÊNCIAS

1. CUNICO, Wilson; GOMES, Cláudia.R.B.; VELLASCO JUNIOR, Walcimar T. Chemistry and biological activities of 1,3-thiazolidin-4-ones. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, 5, 336-344, 2008.
2. CRAVOTTO, Giancarlo; CINTAS, Pedro. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry academia to innovative and large-scale applications. **Chemical Society Reviews**, 35, 180-196, 2006.
3. NEUENFELDT, Patrícia D.; DRAWANZ, Bruna B.; SIQUEIRA, Geonir M.; GOMES, Claudia R.B.; WARDELL, Solange M.S.V.; FLORES, Alex F.C.; CUNICO, Wilson. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. **Tetrahedron Letters**, 51, 3106-3108, 2010.
4. NEUENFELDT, Patrícia D.; DUVAL, Auri R.; DRAWANZ, Bruna B.; ROSALES, Pauline F.; GOMES, Claudia R.B.; PEREIRA, Claudio M.P.; CUNICO, Wilson. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonylamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, 18, 65-67, 2010.