

SÍNTESE E DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE TIAZOLIDINONAS COM POTENCIAL BIOLÓGICO

GOUVÊA, Venise A.¹; CAMPOS, José Coan²; SIQUEIRA, Geonir M.³

¹ IC, UFPel, Licenciatura em Química, CCQFA, venizinha_gouvea@hotmail.com

² Mestrando, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Bioprospecção, CCQFA, e-mail: coanjunior@hotmail.com

³ Orientador, Núcleo de Química Aplicada, CCQFA, e-mail: siqueiragm@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos em geral desempenham um importante papel no desenvolvimento da vida no planeta. Como exemplos desta classe de compostos podem ser citados o praziquantel e a fenitoína. O praziquantel é um anti-helmíntico parasitário de amplo espectro, que atua contra numerosas espécies de cestódeos e trematódeos, no tratamento da esquistossomose (*Schistosoma mansoni*, *S. Japonicum*), a cisticercose, *Taenia solium*, *Hymenolepis nanis* e fasciolíase. Devido a este fato, este composto tem sido usado como parâmetro em testes de atividade biológica de derivados contendo enxofre, como aqueles que contêm o anel 2-aminobenzotiazóis. A fenitoína é um anticonvulsivante, antiepiléptico e antinevrálgico encontrado no mercado como o nome de Epelin ou Unifenitoin e que também serve de padrão em testes de atividade biológica. Mais especificamente, pode ser citado o composto 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(6-metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il) uréia que mostrou ser um bom antibiótico contra a pneumonia (CHAVAN 2007). Seguindo essa tendência, nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese sistemática de quatorze tioésteres derivados de 2-mercaptobenzoxazol e 2-mercaptobenzotiazol a partir de reações de acilação de cloretos de acila ($R^1C(=O)Cl$ onde $R^1 = C_6H_5$, 4- $CH_3C_6H_4$, 2- $OCH_3C_6H_4$, 4- $OCH_3C_6H_4$, 2- FC_6H_4 , 3- FC_6H_4 , 4- $NO_2C_6H_4$). Além da metodologia convencional também foram empregadas metodologias por irradiação na região do ultrassom e microondas. Os rendimentos obtidos através da irradiação de ultrassom foram superiores àqueles obtidos pelo uso das outras metodologias testadas (81-98%), num tempo de reação menor (5 minutos) com sistema de reator de vidro aberto e sem monitoramento do calor gerado (SIQUEIRA 2010; DUARTE 2009).

Neste trabalho, teve-se como objetivo a síntese e desenvolvimento de condições de reação, por metodologia convencional e ultrassom, para obtenção de intermediários acilados monohalogenados **1-6** (Tabela 1), derivados dos precursores 2-aminobenzotiazol, 2-mercaptobenzoxa(tia)zóis, 2-aminopiridina, 2-aminopirimidina, 2-aminotiazol ao reagirem com cloreto de cloroacetila. Os produtos obtidos serão precursores de tiazolidinonas com potencial ação biológica.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Primeiramente a metodologia adotada foi à convencional (aquecimento em chapas de aquecimento com agitação magnética). Depois a utilização de irradiação de ultrassom (aparelho de ultrassom Sonics, modelo VC 500, 500Watts, frequência 20KHz, com probe com microtip cônico de 3mm). Foram testadas condições reacionais para obtenção destes compostos baseados em estudos existentes na

literatura para compostos correlatos e aquelas aplicadas e desenvolvidas em nossos laboratórios de pesquisa. Posteriormente estes intermediários **1-6** reagirão com tiocianato de amônio (NH_4SCN). A pureza e/ou identificação dos compostos destas reações foram acompanhados por cromatografia em camada fina (CCF) e gasosa. Suas estruturas químicas foram determinadas principalmente por espectrometria de massas (GC-MS) e técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C .

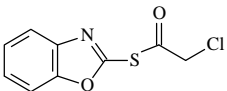
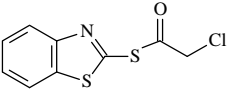
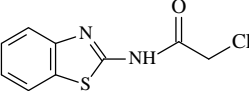
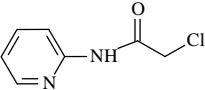
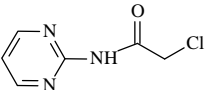
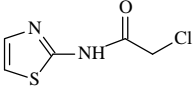
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Tabela 1 foram sintetizados os compostos **1-6** por metodologia convencional e pelo uso de ultrassom. As condições testadas, os rendimentos obtidos, bem como dados de identificação dos compostos encontram-se na Tabela 1. Para a síntese por metodologia convencional dos compostos foi usado um balão de 25 mL contendo 2 mmol do cloreto de monocloroacetila previamente destilado e 7 mL de tetraidrofurano (THF) ou clorofórmio anidro. Em seguida adicionou-se através de um funil de adição 1 mmol do reagente de partida (2-aminobenzotiazol, 2-mercaptobenzoxa(tia)zóis, 2-aminopiridina, 2-aminopirimidina, 2-aminotiazol), diluído em 8 mL de THF ou clorofórmio e 2 mmol de base (piridina ou trietilamina). Para o tempo de reação foram usadas condições previamente relatadas na literatura (24h) e testes de monitoramento usando cromatografia de camada fina (CCF), usando gradientes de solventes como clorofórmio, metanol, hexano, acetato de etila, dependendo do reagente de partida. Os mais usados foram CHCl_3 :metanol (9:1) e acetato de etila:hexano (3:1). Foi observado que os rendimentos variaram com a mudança do solvente empregado, tempo de reação e temperatura. Quanto ao solvente empregado, em algumas reações o rendimento foi maior em THF e em outras em clorofórmio, dependendo do composto de partida. Também foi feito reações à baixas temperaturas (0°C) usando banho de gelo ou adição a baixa temperatura e remoção do mesmo após 30 minutos. Com o monitoramento da reação por CCF e cromatografia gasosa, para algumas reações, foi possível observar que num tempo reacional de 6h praticamente todo o reagente foi convertido ao produto. Assim, este procedimento foi estendido às demais reações. Quanto à base usada, os dados não mostram uma variação muito significativa com o emprego de piridina ou trietilamina nas reações. Por metodologia de ultrassom, pesando-se 1 mmol do reagente de partida em um reator com sistema aberto usando clorofórmio como solvente e 2 mmol de piridina. Em seguida 2 mmol do acilante cloreto de monocloroacetila foi gotejado e o aparelho de ultrassom ligado. Como o sistema é aberto e ocorre um gradativo aquecimento da solução reacional, este processo foi feito em 15 minutos, em 3 etapas de 5 minutos com intervalo de 1 minutos para coleta de material para acompanhamento da reação.

Após o tempo de reação a mistura foi extraída com diclorometano e lavada com HCl 0,1N e água. As reações convencionais feitas com 2-aminobenzotiazol e 2-aminopirimidina, também foram lavadas com a solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4) e o solvente evaporado em um evaporador rotativo. As reações que foram feitas com solvente THF foram levadas primeiramente ao rotaevaporador para retirada do mesmo, antes da purificação, devido a este ser miscível com a água. Desta forma, foram preparados 6 compostos precursores monocloroacilados que serão usados posteriormente na síntese de compostos mais funcionalizáveis. O processo de otimização das condições reacionais ainda está em andamento para melhorar o rendimento de reação e diminuir o tempo de formação do produto. A metodologia de ultrassom possibilitou a

obtenção dos compostos num menor tempo de reação (15 minutos) e com rendimentos em alguns casos superiores aqueles obtidos por metodologia convencional. Reações usando como precursores os compostos **1-6** serão relatadas futuramente.

Tabela 1. Condições reacionais e rendimentos dos compostos **1-6**

Nº	Estrutura	Condições	Rend.ª (%)	
			Convencional	ultrasom
1		1) THF, piridina, 0°C, 24h 2) CHCl ₃ , piridina, 15min. (3x5)	55	-
			-	76
2		1) THF, piridina, 0°C, 24h 2) CHCl ₃ , piridina, US 15min. (3x5)	23	-
			-	90
3		1) CHCl ₃ , piridina, 25°C, 24h 2) THF, piridina, 0°C, 24h 3) CHCl ₃ , piridina, US 15min. (3x5)	29	-
			05	-
			-	21
4		1) THF, piridina, 0°C, 24h 2) CHCl ₃ , piridina, 0°C, 24h 3) CHCl ₃ , piridina, 25°C, 24h 4) CHCl ₃ , piridina, US 15min. (3x5)	14	-
			19	-
			95	-
			-	67
5		1) THF, piridina, 0°C, 24h 2) CHCl ₃ , piridina, 25°C, 24h 3) CHCl ₃ , piridina, US 15min. (3x5)	14	-
			95	-
			-	23
6		1) THF, piridina, 0°C, 24h 2) THF, trietilamina, 0°C, 24h 3) THF, trietilamina, 0°C, 5h 4) CHCl ₃ , trietilamina, 0°C, 24h 5) CHCl ₃ , piridina, US 15min. (3x5)	62	-
			40	-
			75	-
			27	-
			-	54

ª Rendimento do composto isolado.

4 CONCLUSÃO

Os compostos **1-6** podem ser obtidos por metodologia convencional ou por metodologia empregando ultrasom, que mostrou ser mais promissora por levar a bons rendimentos num menor tempo de reação (15 minutos). As estruturas dos compostos **1-6** foram caracterizados por cromatografia gasosa (GC-MS) e espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C.

5 REFERÊNCIAS

- [1] CHAVAN, A.A.; PAI, N.R. Synthesis and Antimicrobial Screening of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones. **Arkivoc.** xvi, 148-155, 2007.
- [2] SIQUEIRA, G.M.; DUARTE, A.; CUNICO, W.; PEREIRA, C.M.P.; FREITAG, R.A.; Ultrasound promoted synthesis of thioesters from 2-mercaptobenzoxa(thia)zoles **Ultrasonics Sonochem.** 17, 281-283, 2010.
- [3] DUARTE, A.; **Aplicação de Sonoquímica na tioesterificação e amidação de Benzoxa(tia)zóis.**, Dissertação (Mestrado em Química) – IQG, Universidade Federal de Pelotas, Brasil, 2009.