

SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS POTENCIAIS AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS

SOARES, Maiéli C.¹; GOUVÊA, Daniela P.²; CUNICO, Wilson³

¹Universidade Federal de Pelotas/Química Industrial-Bacharelado. maieli_soares@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas/PPQG. daniela_gouvea@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas. Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos. wilson.cunico@ufpel.edu.br

1 INTRODUÇÃO

Tiazolidinonas são compostos heterocíclicos de 5 membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre, um átomo de nitrogênio e uma carbonila. São encontradas na literatura diversas aplicações das tiazolidinonas nos campos da medicina como antiretroviral, antibacteriana, anticonvulsivante e tuberculostática entre outros.¹ Em especial, as tiazolidinonas possuem importante ação antiinflamatória, inclusive atuando como inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2) de prostaglandinas.^{2,3} A inibição seletiva desta enzima combate a inflamação sem provocar danos gástricos comuns em fármacos que inibem indiscriminadamente as enzimas COX-1 e COX-2.

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 por mecanismo em duas etapas, com formação de uma imina e posterior reação de acoplamento com o ácido mercaptoacético. Nosso grupo de pesquisa vem extensivamente estudando nos últimos anos as condições reacionais para a síntese desses heterociclos. Recentemente, desenvolvemos uma metodologia de síntese eficiente livre de solvente a partir de hidrazonas derivadas da fenilhidrazina e da 2,4-dinitrofenilhidrazina.⁴ Alternativamente, também estudamos metodologias ditas não convencionais para obter tiazolidinonas, por exemplo, o uso de irradiação de ultrassom (sonoquímica).⁵

Recentemente, o biodiesel surgiu como uma nova alternativa de combustível renovável, onde sua principal rota de obtenção é a partir da reação de transesterificação de óleos vegetais com alcoóis. Como resultado desse processo, a glicerina é gerada como co-produto. O glicerol por ser um solvente biorenovável é menos agressivo ao meio ambiente e tem uma boa compatibilidade com compostos orgânicos, tornando-se um economicamente atrativo.⁶

Continuando a linha de pesquisa desenvolvida no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal, este trabalho tem por objetivo a síntese de tiazolidinonas como potenciais agentes farmacológicos, derivadas da piperonilamina, usando glicerol como solvente verde.

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 piperonilamina **2**, 1 mmol do benzaldeído **1a-j** e 3 mmol (0,6 mL) do ácido mercaptoacético em 35 mL de tolueno. A solução foi aquecida sob refluxo do

solvente até o completo consumo dos reagentes monitorado por cromatografia em camada fina (CCF) por 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 separada foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado no rota-evaporador. Quando necessário, o produto foi lavado com hexano : acetato de etila (9:1).

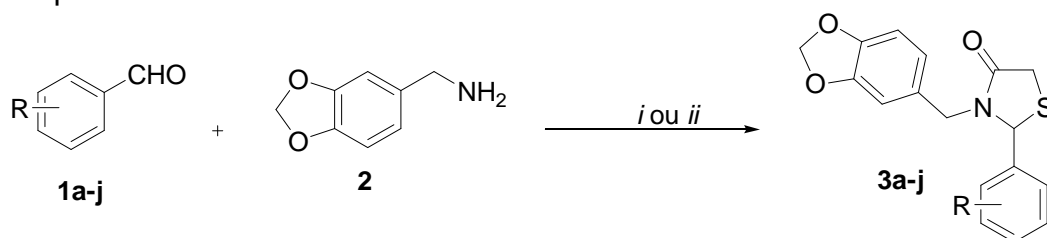
2.2. Metodologia com glicerol

Em um balão de 50 mL foram adicionados 5 mmol de piperonilamina **2**, 5 mmol do benzaldeído **1a-j** e 15 mmol do ácido mercaptoacético em 30 mL de glicerol. A solução foi aquecida a uma temperatura de 60° C durante 16h monitorado por CCF. Após o tempo de reação a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionada H₂O para que ocorresse a precipitação do produto, que foi filtrado a vácuo. A substância **3h** foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), seca com MgSO₄ e o solvente foi removido em um evaporador rotativo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As 1,3-tiazolidin-4-onas foram obtidas a partir de reações ciclocondensação “one-pot” utilizando duas condições reacionais. A primeira proveniente de informações relatadas na literatura (condição *i*) e a segunda utilizando o glicerol como solvente da reação (condição *ii*). Na metodologia convencional as substâncias **3a-j** foram obtidas com bons rendimentos que variaram na faixa de 69-90%. Quando necessário, os produtos foram lavados com hexano / acetato de etila (1:9) a quente. Na metodologia com glicerol os compostos **3a-j** obtiveram bons rendimentos de 69-94% com alta pureza, não sendo necessário a posterior processo de purificação. Foi possível constatar que a temperatura da reação foi um fator importante na síntese utilizando o solvente glicerol. Em altas temperaturas (110°C), uma mistura complexa de produtos foi observada, identificando o produto em pequenas quantidades através da análise por cromatografia gasosa (CG) e CCF. Todas as moléculas foram analisadas por CG confirmando a formação do produto bem como sua pureza.

Esquema 1.



i. HSCH₂COOH, tolueno, 110°C, 16h

ii. HSCH₂COOH, glicerol, 60°C, 16h

Tabela 1: Rendimento^a dos compostos sintetizado **3a-j**

	R	PF (°C)	Rendimento(%)	
			Condição <i>i</i>	Condição <i>ii</i>
3a	2-NO ₂	145-146	69	94
3b	3-NO ₂	137-139	77	88

3c	4-NO ₂	149-151	90	83
3d	2-F	93-94	71	94
3e	3-F	135-136	75	94
3f	4-F	95-97	51	56
3g	2-OCH ₃	131-133	65	73
3h	3- OCH ₃	Óleo	84	92
3i	4-OCH ₃	116-118	81	76
3j	4-CN	175-179	70	69

^a Rendimento do produto isolado.

4 CONCLUSÃO

Desta forma a síntese das tiazolidinonas derivadas da piperonilamina através de duas metodologias mostrou ser eficiente e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (69-90%). A utilização do solvente glicerol enquadra-se nos princípios da química verde uma vez que é menos poluente que o tolueno comumente utilizado para essas reações de ciclocondensações. Além disso, apresentamos nesse trabalho uma forma de aproveitar o subproduto da produção de biodiesel.

5 AGRADECIMENTOS

FAPERGS, CNPq, UFPel-PROBIC

6 REFERÊNCIAS

1. CUNICO, W.; GOMES, C.R.B.; VELLASCO JUNIOR, W.T. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones. **Mini-Rev. Org. Chem.** 5, 336-344, 2008.
2. GOEL, B.; RAM, T.; TYAGI, R.; BANSAL, E.; KUMAR, A.; MUKHERJEE, D.; SINHA, J.N. 2-Substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as potential anti-inflammatory agents. **Eur. J. Med. Chem.**, 34, 265-269, 1999.
3. VIGORITA, M.G.; OTTANÀ, R.; MONFORTE, F.; MACCARI, R.; TROVATO, A.; MONFORTE, M.T.; TAVIANO, M.F. Synthesis and antiinflammatory, analgesic activity of 3,3'-(1,2-Ethanediy)-bis[2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds. Part 10. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 11, 2791-2794, 2001.
4. NEUENFELDT, P.D.; DUVAL, A.R.; DRAWANZ, B.B.; ROSALES, P.F.; GOMES, C.R.B.; PEREIRA, C.M.P.; CUNICO, W. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. **Ultrasonics Sonochem.** 18, 65-67, 2011.
5. 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 Lett.** 51, 3106-3108, 2010.
6. MOTA, C.J.A.; da SILVA, C.X.A.; GONÇALVES, V.L.C. Gliceroquímica: Novos produtos e processos a partir da glicerina de produção de biodiesel. **Quim. Nova**, 32, 639-648, 2009.