

SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA DERIVADA DO 4-(TRIFLUOROMETIL)BENZALDEÍDO

EULER VIEGAS LIMAS¹; TAÍS PEREIRA FERREIRA²; MELINDA GOMES VICTOR³; WILSON JOÃO CUNICO FILHO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – eulerviegaslimas@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – tsispereira@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – melindagv@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Vários fármacos contêm heterociclos, compostos que têm um anel com no mínimo dois átomos distintos de carbono. Como reportado na literatura, cerca de 85% de agentes químicos biologicamente ativos contêm um heterociclo, refletindo o seu protagonismo no design moderno de medicamentos. A aplicação de heterociclos fornece uma ferramenta favorável para modificação de solubilidade, lipofilicidade, polaridade, e capacidade de ligação de hidrogênio de agentes biologicamente ativos, resultando na otimização de propriedades farmacocinéticas (ADMET) de medicamentos ou candidatos a medicamentos (JAMPILEK, 2019).

As 1,3-tiazolidin-4-onas são anéis formados por cinco membros contendo átomo de enxofre na posição 1, nitrogênio na posição 3 e grupo carbonila na posição 4. São necessários três componentes para a síntese de derivados das tiazolidinonas: um aldeído ou cetona, uma amina primária e o ácido mercaptoacético (TRIPATHI et al., 2014).

Esses heterociclos caracterizam uma classe de compostos de interesse para a química farmacêutica e medicinal, pois apresentam uma pluralidade de atividades biológicas, como anticancerígena, antimicrobiana, anti-inflamatória, antiviral, dentre outras. Alguns fármacos encontrados comercialmente derivados da tiazolidina-4-ona são a ralitolina (anticonvulsivante), a etozolina (fármaco diurético) e a pioglitazona (hipoglicêmico) (TROTSKO, 2021).

O flúor como elemento se tornou uma ferramenta importante na investigação medicinal pelas propriedades moleculares, na potência de medicamentos e na farmacocinética (LANDELLE; PANOSSIAN; LEROUX, 2014). Os compostos fluorados são sintetizados rotineiramente em pesquisas farmacêuticas por melhorarem a estabilidade metabólica, e exercerem um efeito substancial na conformação de uma molécula (BÖHM et al., 2004).

O grupo trifluorometil (CF₃) tem um papel privilegiado em produtos farmacêuticos pois a sua incorporação pode aumentar a estabilidade química e metabólica, melhorar a lipofilicidade e a biodisponibilidade, além de aumentar a afinidade de ligação às proteínas (CHU; QING, 2014). Existem alguns exemplos de medicamentos muito bem-sucedidos contendo grupos CF₃. Por exemplo, o medicamento Efavirenz, antiviral (ZHU et al, 2014), e o antidepressivo Fluoxetina (FULLER et al. 1991). Desses compostos, demonstrados estruturalmente na **Figura 1**, cada um representa um tipo distinto de grupo CF₃ que requer métodos diferentes para sua trifluorometilação.

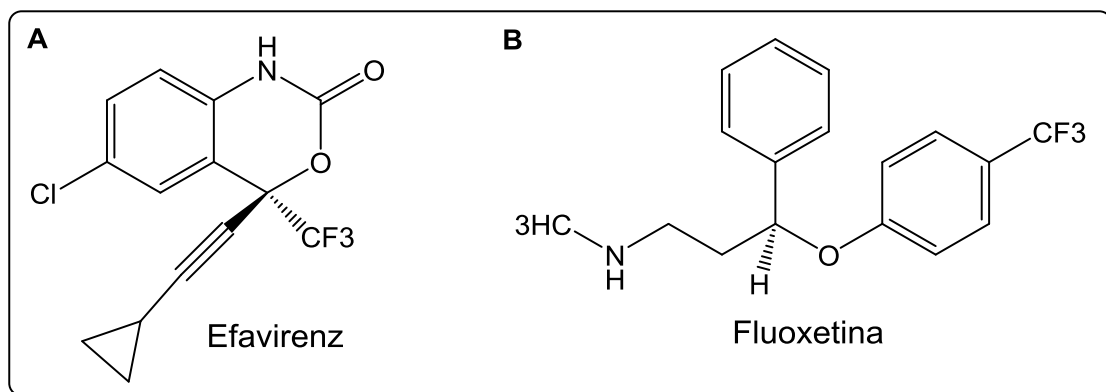


Figura 1: Estrutura de medicamentos **A** (Efavirenz) e **B** (Fluoxetina) que contém o grupo CF_3 .

2. METODOLOGIA

Foram adicionados à um balão de 100mL, 1mmol de 4-(Trifluorometil)benzaldeído **2** e 1mmol de 3-(Dietilamino)propilamina **1**, em seguida foi colocado 70mL de Tolueno. A reação foi iniciada com aquecimento convencional, refluxo e agitação magnética por cinco horas, após duas horas, para formação de intermediário imínico **3**, foi adicionado à reação com auxílio de uma seringa 0,3mL de ácido mercaptoacético **4**, totalizando as proporções 1:1:3, e a reação prosseguiu por mais duas horas, onde formou o produto **5**. Após o término, a mistura foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3 3x10mL), onde a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_3), a qual foi filtrado com o auxílio de um papel filtro e o solvente utilizado na reação foi retirado através de evaporador rotativo. O produto puro foi obtido após uma lavagem a quente, utilizando as misturas de solventes 8:2, 9:1 e 7:3 de hexano/acetato de etila e a amostra foi enviada para análise no Cromatógrafo a Gás acoplado com Espectrômetro de Massas (CG-EM) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para a sua caracterização.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese da tiazolidin-4-ona (**Figura 2**) foi usado a metodologia *one-pot*. Inicialmente foi adicionado a 3-(Dietilamino)propilamina **1** e o 4-(Trifluorometil)benzaldeído **2** através de uma reação de adição/substituição para a formação do intermediário imina **3**. Posteriormente, adicionou-se o ácido mercaptoacético **4** ocorrendo uma reação de ciclocondensação até a formação do produto **5**.

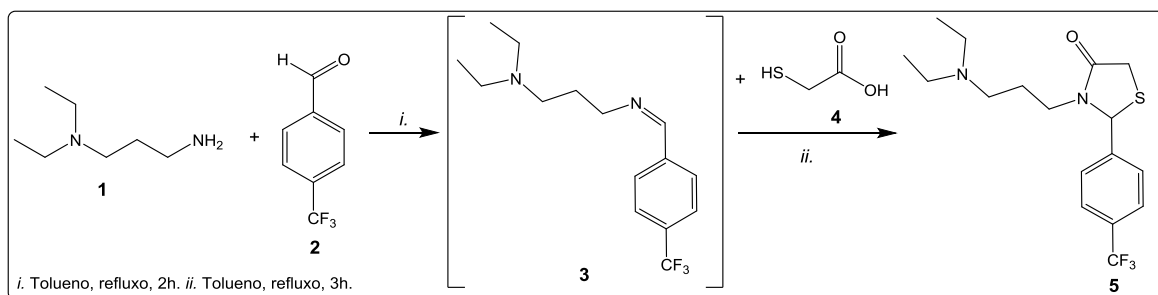


Figura 2. Reação geral de formação da tiazolidin-4-ona.

Ao final da reação obteve-se um óleo amarelo de baixo rendimento, mas suficiente para as análises, e foi possível observar a formação do anel tiazolidínico, confirmando-se assim o produto.

O cromatograma do composto **5** mostra que esse teve um tempo de retenção de 13,15 minutos. Já o espectro de massas demonstrou o íon molecular de 360 (4%) correspondente à massa molecular do composto (360,44g/mol). A fragmentação corresponde a quebras na região vizinha a dietilamina, como o pico base (100%) de massa/carga igual a 86 e um fragmento de massa/carga igual a 288 (6%)

Já o RMN de Hidrogênio e Carbono demonstram os sinais equivalentes de formação do anel, o Hidrogênio do CH (H2) apresentou-se como um duplete em 5,97 ppm de constante de acoplamento (*J*) igual à 1,3 Hz, e seu Carbono (C2) em 61,35 ppm. O carbono (C5) dos hidrogênios diastereotópicos se apresentou como sinal em 31,88 ppm, e seus hidrogênios (H5a e H5b) em 3,88 ppm (H5a), como duplo duplete de *J*= 15,5 Hz, com H5b, e de 1,4Hz, com H2. Já o H5b foi observado em 3,68 ppm (H5b), como duplete de *J*=15,5Hz com o H5a. A carbonila da tiazolidin-4-ona (C4) apresentou-se como sinal em 170,72 ppm. Esses sinais comprovam a formação do anel e do produto.

4. CONCLUSÕES

Pela síntese foi possível obter um composto de tiazolidin-4-ona **5** com grupamento CF₃ presente, e realizou-se sua caracterização inicial por CG-EM e RMN ¹H e ¹³C. Para o futuro, pretende-se sintetizar mais compostos com o 4-(Trifluorometil)benzaldeído e caracterizar com RMN ¹⁹F.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BÖHM, H.-J.; BANNER, D.; BENDELS, S.; KANSY, M.; KUHN, B.; MÜLLER, K.; OBST-SANDER, U.; STAHL, M. Fluorine in Medicinal Chemistry. **European Journal of Chemical Biology**, Weinheim, v.5, n.637, p.643, 2004.

CHU, L.; QING, F. Oxidative Trifluoromethylation and Trifluoromethylthiolation Reactions Using (Trifluoromethyl)Trimethylsilane as a Nucleophilic CF₃ Source. **Accounts of Chemical Research**, China, v.47, n.1513, p.1522, 2014.

FULLER, R.; WONG, D. T.; ROBERTSON, D. W. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake. **Medicinal Research Reviews**, v.11, n.017, p.034, 1991.
JAMPILEK, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. **Molecules(Basel, Switzerland)**, Bratislava, Slovakia, v.24, n.1. p.4, 2019.

LANDELLE, G; PANOSSIAN, A; LEROUX, F. Trifluoromethyl Ethers and – Thioethers as Tools for Medicinal Chemistry and Drug Discovery. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, França, v.14, n.941, p.951, 2014.

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 Medical Chemistry**, v.72, p.52-77, 2014.

TROTSKO, N. Antitubercular properties of thiazolidin-4-ones – A review. **European Journal of Medical Chemistry**, Polonia, v.2015, n.1, p.22, 2021.

ZHU, W.; WANG, J.; WANG, S.; GU, Z.; ACEÑA, J.-L.; IZAWA, K.; LIU, H.; SOLOSHONOK, V.-A. Recent advances in the trifluoromethylation methodology and new CF₃-containing drugs. **Journal of Fluorine Chemistry**, v.167, n.37, p.54, 2014.