

METODOLOGIA DE AQUECIMENTO CONVENCIONAL E POR IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO OS NÚCLEOS IMIDAZOL E TIAZOLIDIN-4-ONA

HERICA CORTINAZ MACHADO¹; MARIANA MARTINO MACIEL COELHO²
MELINDA GOMES VICTOR³; TAIS PEREIRA FERREIRA⁴; WILSON CUNICO⁵.

¹Universidade Federal de Pelotas – hericacortinazm@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – marianammcoelho@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – melindaqv@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – tsispereira@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – wicunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A maior parte dos compostos naturais e que apresentam função biológica são difíceis de isolar e têm concentração ínfima nas plantas (Stefani, 2008). Dessa maneira, a rota sintética é uma importante aliada na obtenção de substâncias bioativas, já que dessa forma é possível atingir maiores quantidades de compostos, com menor preço e, assim, suprir essa e outras demandas. Portanto, a síntese orgânica é vital para a química medicinal, que se dedica a buscar estruturas que possam ser compostos biologicamente ativos.

Para esse fim, muito tem sido falado sobre o uso de compostos heterocíclicos, observados em cerca de 80% dos medicamentos comercializados. Em relação à produção desses compostos orgânicos, as principais metodologias utilizadas, a nível de pesquisa, ocorrem por meio de aquecimento convencional, entretanto, existem metodologias como a sonoquímica e irradiação de micro-ondas. Essas possibilitam o uso dos princípios da química verde, com a redução de solventes e da energia necessária para que a reação aconteça, de maneira que a mesma seja menos prejudicial ao meio ambiente (CRUZ et al., 2019).

Uma classe de heterociclos com considerável potencial biológico são as 1,3-tiazolidin-4-onas, estruturas cíclicas de cinco membros onde há dois heteroátomos, enxofre na posição 1 e nitrogênio na posição 3, com carbonila na posição 4 do anel. Por conterem uma estrutura versátil, as tiazolidin-4-onas apresentam vasto potencial bioativo, como atividade antifúngica e antibacteriana (PATEL et al., 2013) e antitumoral (KAMEL et al., 2009). Sua principal rota sintética envolve uma amina, um aldeído e o ácido mercaptoacético (NEVES et al., 2019).

O imidazol, de estrutura heterocíclica aromática, é formado por um anel de cinco membros com dois átomos de nitrogênio e faz parte de uma classe de substâncias denominadas compostos azólicos. Os azóis são conhecidos por serem fármacos antifúngicos eficientes, atuando como princípio ativo em combate de infecções. Entretanto, os mesmos podem manifestar, também, outras diversas atividades biológicas, como atividades anti-inflamatórias e analgésicas (SONDHI et al., 2007) e antibacterianas (SLASSI, 2022).

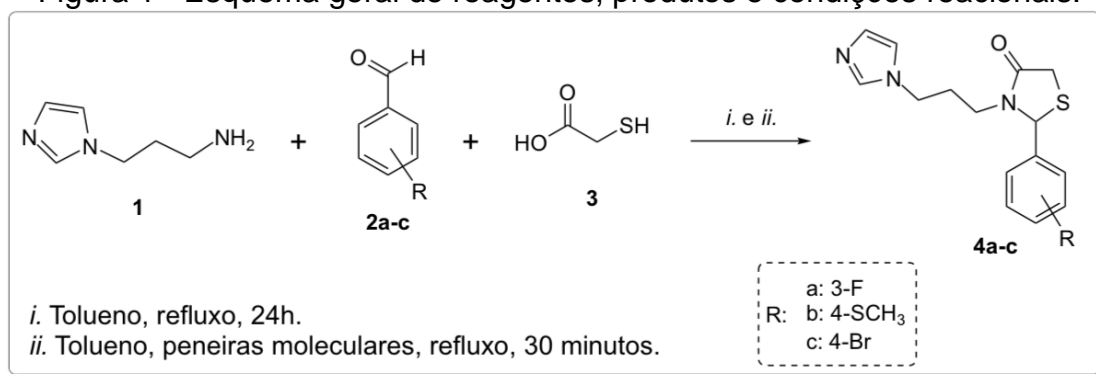
Considerando o potencial terapêutico tanto das tiazolidinonas quanto do imidazol, realizar a junção dos referidos grupos ativos em uma única molécula poderia potencializar seus efeitos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e caracterizar 1,3-tiazolidin-4-onas inéditas na literatura, com possível potencial farmacológico, utilizando como precursores o *N*-(3-aminopropil)imidazol, benzaldeídos substituídos e o ácido mercaptoacético, além de avaliar metodologias

de aquecimento térmico convencional e micro-ondas empregados aplicadas na síntese dos heterociclos.

2. METODOLOGIA

Para as reações sintetizadas através de aquecimento convencional, inicialmente adicionou-se, em um balão 35 mL de tolueno, a amina *N*-(3-aminopropil)imidazol, o benzaldeído referente a cada reação e o ácido mercaptoacético, nas proporções de 1:1:2 mmol, respectivamente. Em seguida, a mistura reacional foi levada ao aquecimento sob refluxo com agitação acoplada a um aparelho *Dean-Stark*, durante 24 horas. Para as reações utilizando o aquecimento por irradiação de micro-ondas, os reagentes e proporções foram os mesmos, diferindo pela adição de 1 g de peneiras moleculares ao balão com 10 mL de tolueno, em sistema aberto sob refluxo e agitação por 30 minutos, conforme representação na Figura 1.

Figura 1 - Esquema geral de reagentes, produtos e condições reacionais.



Após o término de reação, ambas as sínteses foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio em funil de separação, secas com sulfato de magnésio (MgSO₄) e filtradas em funil simples, em seguida, procedeu-se com a remoção do solvente em um evaporador rotativo. Os produtos resultantes foram analisados através de Cromatografia em Camada Delgada utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção 7:3, na qual demonstraram não necessitarem de purificação. Em seguida, as amostras foram enviadas para a análise em Cromatógrafo a Gás acoplado a Espectrômetro de Massas (CG-EM) e em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ¹H e ¹³C para a caracterização dos compostos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese ocorreu conforme a metodologia descrita, pela reação multicomponente com aquecimento convencional (AC) e uso de *Dean-Stark* para promover a remoção da água da reação, em 24 horas, bem como pela reação com aquecimento por irradiação de micro-ondas (MO) e uso de peneiras moleculares, em 30 minutos. Os compostos, inéditos na literatura, foram obtidos na forma de óleos com colorações distintas e rendimentos de moderados a bons, com tempos

de retenção (T_R) semelhantes nas duas metodologias testadas, conforme representação na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados referentes aos compostos obtidos.

Compostos	T_R (minutos)	Rendimento AC	Rendimento MO
4a (R: 3-F)	14.713	56%	16%
4b (R: 4-SCH ₃)	19.994	31%	9%
4c (R: 4-Br)	17.019	45%	-

Os resultados obtidos através do CG-EM, no que diz respeito aos íons moleculares, quando comparados com os valores das massas moleculares previstas para as moléculas, foram condizentes, indicando a formação das moléculas esperadas. A fragmentação observada mostra que a massa/carga do pico base e de outros fragmentos correspondem à quebra na vizinhança do imidazol. No espectro de ^1H do RMN, verificou-se o H2 (CH do anel) em torno de 6 ppm e os hidrogênios diastereotópicos H5A e H5B em torno de 4 ppm. Já no espectro de ^{13}C , verificou-se o sinal do C4 (carbonila de amida) próximo de 170 ppm, enquanto o C2 (CH do anel) apresentou seu sinal característico nas imediações de 60 ppm.

Como demonstrado na Tabela 1, referente ao rendimento da metodologia estudada para a irradiação por micro-ondas, não foi possível realizar o cálculo de rendimento do composto **4c** até o presente momento, visto que o mesmo apresentou sinais de impureza durante a análise. Apesar disso, o sinal majoritário, referente ao produto, conta com o íon molecular condizentes a massa molecular e estrutura do composto.

De acordo com a caracterização realizada, ambas as metodologias promoveram a formação dos produtos almejados; porém, através do rendimento, é possível notar que por meio do aquecimento convencional as reações ocorreram de maneira mais eficiente, enquanto para a metodologia por irradiação de micro-ondas houve uma baixa na formação dos produtos.

4. CONCLUSÕES

Pode-se concluir que foi possível sintetizar e caracterizar, de maneira eficiente, 1,3-tiazolidin-4-onas inéditas na literatura e com possível potencial farmacológico, uma vez que contêm os importantes grupos tiazolidinona e imidazol.

Quanto à avaliação das metodologias, o aquecimento convencional se mostrou mais eficiente que a irradiação por micro-ondas; contudo, é importante seguir buscando reações que utilizem de menos volume de reagentes e que ocorram em menos tempo, visto a importância da síntese mais verde. Ainda, como prospecções futuras, pretende-se avaliar a metodologia de micro-ondas com outros catalisadores e solventes. De modo a reduzir a energia necessária e, assim, viabilizar maior formação de produto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CRUZ, J. N. et al. Síntese orgânica, inorgânica e de nanomateriais assistida por micro-ondas: uma mini revisão. In: RIBEIRO, J.C.; SANTOS, C.A. **As Ciências Exatas e da Terra no Século XXI 2**. Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. Cap.12, p. 123-131.

KAMEL, M. M.; ALI, H. I.; ANWAR, M. M.; MOHAMED, N. A.; SOLIMAN, A. M. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45 p. 572-580, 2010.

NEVES, A. M.; BERWALDT, G. A.; AVILA, C. T.; GOULART, T. B.; MOREIRA, B. C.; FERREIRA, T. P.; SOARES, M. S. P.; PEDRA, N. S.; SPOHR, L.; SOUZA A. A. A.; SPANEVELLO, R. M.; CUNICO, W. Synthesis of thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones from 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine as acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 31-41, 2019.

PATEL, N. B.; PATEL, H. R.; SHAIKH, F. M.; RAJANI, D. New 4-thiazolidinones from 5-ethyl pyridine-2-ethanol: their antibacterial, antifungal, and antitubercular activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 1.360-1.370, 2014.

SLASSI, S.; AARJANE, M.; AMINE, A. Novel triazole derivatives possessing imidazole: Synthesis, spectroscopic characterization (FT-IR, NMR, UV-Vis), DFT studies and antibacterial in vitro evaluation. **Journal of Molecular Structure**, v.1276, n. 134788, p. 1-11, 2023.

SONDHI, S. M.; JAIN, S.; DINODIA, M.; SHUKLA, R.; RAGHUBIR, R. One pot synthesis of pyrimidine and bispyrimidine derivatives and their evaluation for anti-inflammatory and analgesic activities. **Química Bioorgânica e Medicinal**, v. 15, p. 3.334-3.344, 2007.

STEFANI, H. A. **Ciências Farmacêuticas - Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2008. *E-book*. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2038-0/>.