

SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS DERIVADAS DE TIOSSEMICARBAZIDAS E TIOSSEMICARBAZONAS

Mariana Falcão Lopes Princisval Carlos¹ & Aurea Echevarria²

1. Bolsista PIBIC, Discente do Curso de Química, ICE/UFRRJ; 2. Professora do ICE/DEQUIM/UFRRJ.

Palavras-chave: tiossemicarbazidas, tiazolidinonas, micro-ondas.

Introdução

As tiazolidinonas são compostos heterocíclicos contendo um anel de cinco membros que possuem um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre. Esse sistema está presente em uma série de compostos com diversificadas atividades farmacológicas (ZHANG, et al., 2009). Dentre essas atividades destacam-se atividade antiviral (MAYEKAR; MULWAD, 2008), antifúngica (OMAR et al., 2010), antituberculose (BABA OGLU et al., 2003) e anti-câncer (KAMINSKY et al., 2011) entre outras.

Diversos métodos de síntese têm sido desenvolvidos para a preparação de derivados da tiazolidinona como, por exemplo, através de reações de ciclocondensação envolvendo bases de Schiff e o ácido tioacético (MOBINIKHALEDI et al., 2010). A literatura também relata o uso de agentes desidratantes como DCC (*N,N*-dicicloexil-carbodiimida) (HOLMES et al., 1995), líquidos iônicos (SRIVASTAVA et al., 2002) e montmorilonita (FRAGA-DUBREUIL; DANDIA et al., 2006), além de, mais recentemente, método de multicomponentes (EBRAHIMI et al., 2011) para a obtenção desses compostos.

Dessa forma, os objetivos desse trabalho são: sintetizar duas séries de tiazolidinonas substituídas usando como intermediários tiossemicarbazidas (série A) e tiossemicarbazonas (série B), previamente sintetizadas, e posteriormente, avaliar a toxicidade geral dos compostos obtidos frente ao microcrustáceo *Artemia salina* Leach.

Metodologia

As tiazolidinonas foram obtidas utilizando duas rotas distintas possibilitando a síntese de duas séries: a partir de tiossemicarbazidas *N*₁,*N*₄-disubstituídas e o cloroacetato de etila (Série A) e a partir de *N*₁,*N*₄-tiossemicarbazonas e o cloroacetato de etila (Série B).

Série A (Figura 1): As tiossemicarbazidas substituídas, sintetizadas previamente, foram submetidas a refluxo na presença de cloroacetato de etila e acetato de sódio em etanol como solvente. Além da metodologia em refluxo, realizou-se a tentativa de síntese através da irradiação de ultrassom e através da irradiação de micro-ondas.

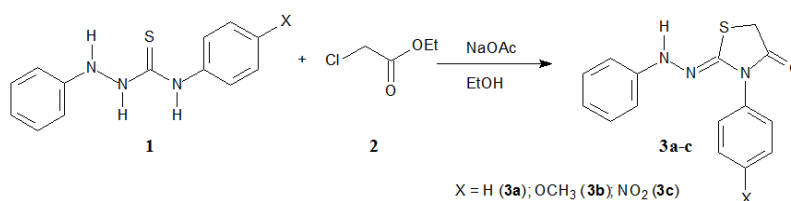


Figura 1. Série A: Esquema da síntese de tiazolidinonas a partir de tiossemicarbazidas.

Série B (Figura 2): As tiossemicarbazonas, assim como as tiossemicarbazidas foram sintetizadas previamente, e foram submetidas à reação com o cloroacetato de etila, acetato de sódio em etanol como solvente e, aquecidas a refluxo. Como na metodologia A, nessa série também se tentou a síntese das tiazolidinonas através da irradiação de ultrassom e de micro-ondas.

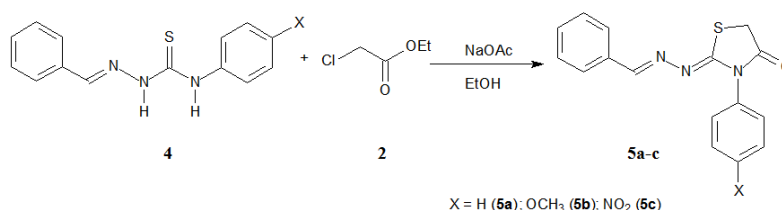


Figura 2. Série B: Esquema da síntese de tiazolidinonas a partir de tiossemicarbazonas.

Resultados e Discussão

A primeira série de tiazolidinonas (série A), sintetizadas através de tossemicarbazidas, foi realizada através de refluxo, irradiação de ultrassom e de micro-ondas. Na metodologia de refluxo o produto esperado foi obtido com rendimentos por volta de 71%, porém, o tempo de reação foi demasiado longo, sendo necessárias seis horas para que houvesse formação de precipitado e que todo reagente fosse consumido. A metodologia através de irradiação de ultrassom como fonte de energia se mostrou insatisfatória, utilizou-se também o etanol como solvente, e depois de três horas de reação o produto de interesse não foi obtido, tendo a presença apenas dos reagentes, logo descartou-se esse tipo de metodologia para essa síntese.

Por último a metodologia através de irradiação de micro-ondas foi realizada, e depois de quinze minutos de reação os resultados foram satisfatórios e os produtos de interesse foram obtidos. Nesta metodologia teve-se o cuidado de realizar a reação em tempos de irradiação de cinco minutos em três vezes. Os rendimentos ficaram em torno de 70%.

Na segunda série de tiazolidinonas (série B), a partir de tiossemicarbazonas, as reações realizadas em refluxo necessitaram de mais tempo que na série A. As reações necessitaram de sete horas para precipitação dos produtos de interesse, os rendimentos ficaram por volta de 80%. A metodologia através de irradiação de ultrassom, assim como na série A, foi insatisfatória, não ocorrendo a formação dos produtos de interesse. A metodologia por irradiação de micro-ondas ainda está sendo testada, faltando duas das tiazolidinonas para serem sintetizadas, mas espera-se que assim como na série A essa metodologia também seja satisfatória.

Além disso, as tiazolidinonas sintetizadas (**3a-c** e **5a-c**) serão submetidas ao ensaio de toxidez geral frente à *Artemia salina* Leach. Os microcrustáceos serão obtidos a partir da eclosão dos cistos através de migração fototrópica em água do mar artificial

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos pode-se concluir que as reações via irradiação de micro-ondas podem substituir as reações em refluxo, com economia de tempo, visto que são necessários apenas 15 minutos para obter-se os produtos de interesse, enquanto que na metodologia tradicional de refluxo são necessárias de 6 a 7 horas.

Referências Bibliográficas

- BABOGLU, K.; PAGE, M.A.; JONES, V.C.; MCNEIL, M.R.; DONG, C.; NAISMITH, J.H.; LEE, R.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13:3227-3230, **2003**.
- EBRAHIMI, S.; MOBINIKHALDEI, A. EIBAGI, H. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 186:2279–2285, **2011**.
- FRAGA-DUBREUIL, J.; BAZUREAU, J.P. *Tetrahedron* 59:6121-6130, **2003**.
- HOLMES, C.P.; CHINN, J.P.; LOOK, G.C.; GORDON, E.M.; GALLOP, M.A. *J. Org. Chem.* 60:7328-7333, **1995**.
- KAMINSKY, D.; KHYLUK, D.; VASYLENKO, O.; LUCJUSZ ZAPRUTKO, L.; LESYK, R. *Sci. Pharm.* 79:763–777, **2011**.
- MAYEKAR, S.A.; MULWAD, V.V. *Ind. J. Chem.* 47:1438-1442, **2008**.
- MOBINIKHALEDI, A.; FOROUGHIFAR, N.; KALHOR, M.; MIRABOLFATHY, M. *J. Heterocycl. Chem.* 47:77-80, **2010**.
- OMAR, K.; GERONIKAKI, A.; ZOUMPOULAKIS, P.; CAMOUTSIS, C.; SOKOVIC, M.; CIRIC, A.; GLAMOCLIIJA, J. *Bioorg. Med. Chem.* 18:426-432, **2010**.
- SRIVASTAVA, T.; HAQ, W.; KATTI, S.B. *Tetrahedron* 58:7619–7624, **2002**.
- ZHANG, X.; LI, D.; QU, G.; WANG, J.; LOISEAU, P.M.; FAN, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19:6280-6283, **2009**.