

SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS E OXATIOLONAS EM MEIO A FLUIDO SUPERCRÍTICO

Synthesis of thiazolidinones and oxathiolones by supercritical fluid

Anderson Berti Pagliari¹; Angélica Roman Bianchi¹; Juliana da Silva Zanatta¹;
Tainára Orlando¹; Daniel Jacintho Emmerich¹ e Wilson Cunico²

¹ Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS. Email: anderson2166@yahoo.com.br,

² Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS

Data do recebimento: 19/05/2015 - Data do aceite: 03/07/2015

RESUMO: Heterociclos contendo em sua estrutura átomos como o enxofre, oxigênio e o nitrogênio, possuem grande importância para a química medicinal. Tiazolidinonas são compostos heterocíclicos de 5 membros que possuem propriedades químicas e biológicas com grande interesse. Com síntese e estrutura similar, as oxatiolonas são precursores na síntese de potenciais compostos farmacêuticos e agroquímicos. Reações em fluido supercrítico (FSC) tem sido alvo de estudo, bem como a sua aplicação em síntese orgânica, em substituição às sínteses tradicionais envolvendo condições mais drásticas. Dentro deste contexto, obtivemos as tiazolidinonas e as oxatiolonas utilizando o CO₂ na condição de supercrítico e pressurizado, alcançando bons rendimentos, 88% e 90%, respectivamente, condições mais brandas e respeitando os princípios química verde, que nos últimos anos, vêm ganhando um destaque nas questões ambientais. Os produtos obtidos, foram caracterizados pela técnica de Cromatografia a Gás acoplada a um Espectrometro de Massa (CG-MS).

Palavras-chave: Tiazolidinonas. Oxatiolonas. Fluido supercrítico. Química verde.

ABSTRACT: Heterocycles containing sulfur, oxygen and nitrogen have great importance in the medicinal chemistry field. Thiazolidinones are 5-membered heterocyclic compounds which have chemical and biological properties with great interest. With synthesis and similar structure, oxathiolones are precursors in the synthesis of potential pharmaceutical and agrochemicals compounds. Reactions in supercritical fluid (SCF) has been the subject of study as well as its

application in organic synthesis, replacing the traditional syntheses involving drastic conditions. Within this context, we obtained the thiazolidinones and oxathiolones using CO₂ in supercritical and pressurized conditions, achieving good yields, 88% and 90%, respectively, softer and respecting the principles of green chemistry conditions, which in recent years have been gaining one featured in environmental issues. The products obtained were characterized by chromatography technique coupled to a gas mass spectrometer (GC -MS).

Keywords: Thiazolidinones. Oxathiolones. Supercritical fluid. Green chemistry.

Introdução

Os compostos heterocíclicos, compreendidos por compostos orgânicos cíclicos estáveis contendo em seu anel um ou mais átomos diferentes do carbono, estão distribuídos na natureza e desempenham papel essencial no desenvolvimento da vida do planeta. Uma grande quantidade destes compostos vem sendo descobertos ou sintetizados, número este que vem aumentando exponencialmente. O grande interesse de pesquisadores no estudo de heterocíclicos nos diversos campos da química, deve-se à grande variedade e complexidade estrutural desta classe de compostos orgânicos. Esta grande variedade nos remete a uma série infinita de novas estruturas, com propriedades físicas, químicas e biológicas variadas, e uma larga escala de reatividade e estabilidade (KATRITZKY et al., 2010).

Dentre os vários compostos que abrangem os heterocíclicos, destacam-se as tiazolidin-4-onas que representam uma classe de compostos de grande interesse científico devido às suas propriedades químicas e biológicas, tais como antibacteriana, anti-inflamatória, analgésica, dentre outras. Tem sua estrutura química consistida de um anel de cinco membros contendo um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 do anel, podendo apresentar diversos grupos

químicos nas posições 2, 3 e 5. A química de tiazolidin-4-onas é amplamente descrita na literatura (JAIN et al., 2012; TRIPATHI et al., 2014).

Oxatiolan-5-onas por sua vez são anéis de 5 membros contendo um átomo de oxigênio na posição 1, um átomo de enxofre na posição 3 e a carbonila na posição 4. Estes heterocíclicos possuem atividade inibitória contra fosfolipase A2 secretória tipo-II humana (PLA2) e são utilizados como precursores na síntese de potenciais compostos farmacêuticos e agroquímicos (CUNICO et al., 2008).

Por razões sociais, econômicas e ambientais, a química tem a obrigação de aperfeiçoar os seus métodos e transformações trazendo consigo grandes benefícios para a humanidade, como a fabricação de defensivos agrícolas, desenvolvimento de medicamentos, nanotecnologia, dentre outros. Contudo, a utilização demasiada desses processos, principalmente pela indústria, trouxe efeitos nocivos ao meio ambiente. A questão ecológica voltada para uma maior preocupação com o meio ambiente surgiu no final da década de 1960 e tomou forte impulso nos anos 70. Atualmente, este é um assunto de grande relevância e enorme repercussão na sociedade (DUPONT, 2000). Dentro dessa questão ambiental, a recuperação e descarte de solventes tem tido grande destaque uma vez que são fatores relevantes nos aspectos econômicos e ambientais

(KAKABASE, 1984). Em decorrência, o emprego de solventes alternativos em síntese orgânica é um dos propulsores dos processos limpos (TORRES, 1996).

Focados na busca por métodos mais simples, eficientes e com baixos custos para a obtenção destes compostos, algumas pesquisas têm sido desenvolvidas. Em contrapartida, a síntese dita convencional utiliza-se de condições drásticas podendo ou não gerar resíduos. Algumas soluções para minimizar os inúmeros inconvenientes envolvidos nesses processos químicos estão englobadas na chamada “Química Verde”, uma mentalidade que vem crescendo muito nos últimos tempos (MACHADO, 2012; SOUSA-AGUIAR et al., 2014). Uma área importante da Química Verde está na investigação do meio reacional. Um dos principais problemas vigentes está relacionado com a utilização de solventes orgânicos (voláteis ou não), adentrando no âmbito da química verde estudar estratégias para diminuir estes problemas (SILVA et al., 2005).

Visando a minimização dos resíduos gerados pelas sínteses orgânicas, em busca de uma química mais “limpa”, emprega-se, dentre outros meios, a utilização de catalisadores heterogêneos, sínteses sem solvente ou utilizando como solventes a água, líquidos iônicos ou o fluido supercrítico. O fluido supercrítico demonstra ser uma alternativa nova para reações orgânicas com menos geração de resíduo, utilizando as propriedades do solvente próximo do seu ponto crítico (CARRILHO et al., 2001).

Com base nestes aspectos, este estudo contribui para o desenvolvimento de uma tecnologia limpa para a síntese de tiazolidinonas e oxatilonas, utilizando o fluido supercrítico como meio reacional com o intuito de buscar bons rendimentos e condições mais amenas para a obtenção destes heterociclos.

Material e Métodos

Para a síntese dos compostos orgânicos de interesse, foram utilizados como reagentes o benzaldeído, o ácido mercaptoacético (Sigma-Aldrich), a anilina (Vetec) e, com função de solventes, o diclorometano (Carlo Erba) e o gás dióxido de carbono (CO₂) (White Martins).

No que diz respeito à aparelhagem, utilizou-se uma balança (Shimadzu – AY220) para a pesagem dos compostos, um reator (PARR 4843), um banho ultratermostático (Nova Ética) e uma bomba de pressão (Isco – 500D), um cilindro de gás de dióxido de carbono (CO₂) (White Martins), que fazem parte da aparelhagem do supercrítico. Ainda, um Cromatógrafo a Gás acoplado a um Espectrometro de Massa (GC-MS) – (Shimadzu - QP5050A) para a detecção dos produtos e um evaporador rotativo (Multitec – IKA RV10).

A síntese das tiazolidinonas e oxatilonas foi realizada de acordo com técnicas desenvolvidas entre os laboratórios de Termodinâmica Aplicada e o Laboratório de Química Ambiental (LAQAM). Em um primeiro momento, foi realizado um estudo de otimização de experimentos através de reações já encontradas na literatura, fazendo, assim, que fossem aplicadas as melhores condições reacionais, onde foi avaliada a relação entre as variáveis pressão, temperatura e tempo reacional, no intuito de se obter os compostos de interesse em fluido supercrítico e pressurizado nos melhores rendimentos possíveis. O processo reacional envolveu a adição dos reagentes em um reator, o qual estava conectado a uma bomba tipo seringa de alta pressão. Este reator estava acoplado a um banho ultratermostático de controle de temperatura, com o intuito de resfriar o sistema, sendo que o gás utilizado como solvente foi o CO₂.

O benzaldeído, o ácido mercaptoacético e a anilina foram utilizados como reagentes para a síntese da tiazolidinona **5** e o benzaldeído e o ácido mercaptoacético para síntese da oxatiolona **4**. Estes foram pesados contendo uma quantidade de 2 mmol de cada reagente. Após transferir estes reagentes para o reator, este foi fechado com um sistema de seis parafusos, devido aos cuidados com a pressão e temperatura envolvidos no sistema. Em seguida, começou-se a agitação de 300 rpm e a manta térmica foi conectada/ligada ao reator juntamente com a bomba de pressão de CO₂, sempre refrigerando a bomba a aproximadamente 5 °C pelo banho ultratermostático. Aqueceu-se e pressurizou-se o reator seguindo as temperaturas (45 °C, 65 °C e 85 °C) e as pressões (50, 70, 90 e 110 bar) a serem testadas, contando um tempo reacional de 45 minutos, baseado em reações anteriores realizadas na síntese de diidropiridinas (GIRARDELLO, 2012) e nas próprias condições do aparelho. Reação em tempo reacional superior a 45 minutos não é viável e não foi realizada.

Depois de decorrido o tempo reacional, foi fechada a alimentação da bomba de pressão e a válvula de alívio de pressão do reator foi aberta, diminuindo até a pressão ambiente. Desmontou-se o sistema e, com ajuda de em média 1 mL de solvente orgânico (diclorometano) retirou-se o produto final, transferindo para um frasco previamente pesado e, através de um evaporador rotativo, evaporou-se o solvente.

Os produtos obtidos, tiazolidinona e oxatiolona, foram caracterizados pela técnica de Cromatografia a Gás acoplada a um Espectrômetro de Massa (CG-MS).

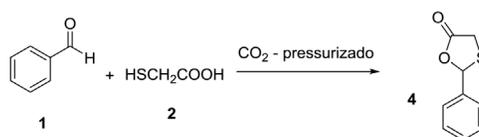
Resultados e Discussão

Após a realização dos experimentos propostos, são apresentadas as discussões sobre

os resultados obtidos nas reações de síntese da oxatiolona e da tiazolidinona em meio a fluido supercrítico (FSC) e pressurizado, observado nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Nesta etapa do trabalho, no procedimento experimental de síntese de oxatiolonas, o objetivo inicial foi observar se estas reações eram possíveis de serem obtidas em meio a FSC. Para isso foram escolhidos, como reagentes, padrões o benzaldeído, este por ser um aldeído aromático sem nenhuma influência de substituintes, e o ácido mercaptoacético. Após, as reações foram testadas variando-se as condições reacionais conforme mostra a Tabela I.

Figura 1- Esquema do procedimento usado na síntese da 2-fenil-1,3-oxatiolo-5-ona (**4**), sendo o benzaldeído (**1**) e o ácido mercaptoacético (**2**) os materiais de partida utilizados.



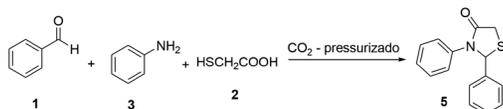
Conforme mostra a Tabela I, a oxatiolona **4** foi obtida com bom resultado na condição de 50 bar e 65°C onde atingiu-se 90% de rendimento total, não se encontrando ainda nas condições supercríticas (já que o CO₂ tem como ponto crítico 31 °C e 73 atm) (ANDREWS, 1869) estando apenas com o CO₂ no estado pressurizado (experimento 2), Já nas condições de supercrítico, encontraram-se também ótimos resultados como em 90 bar e 85°C (experimento 9), mostrando também, bons rendimentos nas outras condições acima testadas.

Já para o procedimento experimental de síntese da tiazolidinona **5**, foram escolhidos como reagentes padrões o benzaldeído, este por ser um aldeído aromático sem nenhuma influência de substituintes, a anilina por ser uma amina aromática sem influência de substituintes e, o ácido mercaptoacético.

Tabela I - Condições experimentais e rendimentos na síntese da oxatiolona 4 em um tempo reacional de 45 minutos.

Experimento	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	50	45	80
2	50	65	90
3	50	85	75
4	70	45	30
5	70	65	35
6	70	85	10
7	90	45	80
8	90	65	75
9	90	85	85
10	110	45	65
11	110	65	57
12	110	85	50

Figura 2 - Esquema do procedimento usado na síntese da 2,3-difenil-1,3-tiazolidin-4-ona (5), sendo o benzaldeído (1), o ácido mercaptoacético (2) e a anilina (3) os materiais de partida utilizados.



Uma vez escolhidos os reagentes, realizou-se a variação das condições reacionais (pressão X temperatura) visando a obtenção da tiazolidinona **5** com bom rendimento. As condições testadas, bem como os resultados obtidos, estão demonstradas na Tabela 2.

De acordo com os resultados, a tiazolidinona **5** foi obtida com bom resultado na condição de 50 bar e 65°C onde atingiu-se 88% de rendimento total (experimento 2). Já nas condições de supercrítico, encontraram-se também ótimos resultados como nas condições de 90 bar e 85°C de temperatura, mostrando também outros bons rendimentos nas outras condições acima testadas.

Observando as Tabelas I e II, é possível perceber que, nas condições testadas, os rendimentos obtidos foram considerados bons se comparados com os encontrados na

literatura de (CUNICO et al., 2008; SATSUMABAYASHI et al., 1972), uma vez que os rendimentos convencionais da literatura variam bastante, como 20% 30% e com grandes tempos reacionais como 12 ou 16 horas e utilização de solventes como o benzeno ou tolueno.

Pôde-se observar através dos espectros de massa, que durante a síntese das tiazolidinonas, em determinadas pressões e temperaturas, encontra-se como subproduto a oxatiolona. Já o contrário não ocorre, não se observando a presença da oxatiolona nas reações da tiazolidinona, uma vez que os reagentes para a síntese da oxatiolona (aldeído e ácido mercaptoacético) são igualmente utilizados para a tiazolidinona, porém, sem a amina.

Ao analisarmos os espectros CG-MS, observamos que colocando os materiais de partida para a formação da tiazolidinona (benzaldeído, ácido mercaptoacético e anilina) podemos obter a oxatiolona (benzaldeído e o ácido mercaptoacético) como um subproduto se administrada em condições de maior pressão e temperatura testadas. Na temperatura de 45 °C e pressão de 50 bar obtemos

Tabela II - Condições Experimentais e Rendimentos na Síntese de Tiazolidinonas em um tempo reacional de 45 minutos.

Experimento	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	50	45	77
2	50	65	88
3	50	85	71
4	70	45	33
5	70	65	35
6	70	85	12
7	90	45	81
8	90	65	77
9	90	85	86
10	110	45	63
11	110	65	58
12	110	85	54

uma grande formação da tiazolidinona, com presença da molécula intermediária e uma leve quantidade de material de partida, **purificado através de** cromatografia em **coluna**. Se utilizarmos pressões maiores, como 70-90 bar e temperatura de 65-85 °C, conseguimos ver a formação da oxatiolona. Este resultado é bem importante, mostrando que podemos variar a formação e seletividade dos produtos apenas mexendo nas condições utilizadas para a síntese da tiazolidinona. Porém este procedimento necessita de um estudo ainda maior, uma vez que tais resultados não eram esperados.

A Tabela III, refere-se aos rendimentos e dados de espectrometria da 2-fenil-1,3-oxatiolo-5-ona **4** e 2,3-difenil-1,3-tiazolidin-4-ona **5**.

Assim, novos estudos estão em andamento, pois como vimos, dependendo das condições utilizadas, encontra-se uma mistura dos dois compostos. Observamos, também, as melhores condições para a síntese das tiazolidinonas que terão seu estudo aprimorado, quando serão testados novos aldeídos e aminas para estudar a influência dos substituintes em trabalhos futuros.

Considerações Finais

Com a análise dos resultados foi possível selecionar a melhor condição para as tiazolidinonas em 50 bar de pressão e temperatura de 65 °C, alcançando um rendimento de 88% e, para as oxatiolonas, igualmente os 50 bar

Tabela III - Rendimento e dados de espectrometria de massa da 2-fenil-1,3-oxatiolo-5-ona (4) e 2,3-difenil-1,3-tiazolidin-4-ona (5).

Composto	Fórmula Molecular P. M. (g.mol ⁻¹)	Rendimento (%)	MS [m/z (%)]
4	C ₉ H ₈ NOS 178,23	90	152 (7), 104 (14), 77 (66), 51 (21)
5	C ₁₅ H ₁₃ NOS 255,33	88	255 (83), 180 (67), 135 (78), 77 (97)

de pressão e temperatura de 65 °C, alcançando um rendimento de 90%.

A partir das análises feitas sobre os resultados das sínteses, é possível concluir que os resultados alcançados foram bons, uma vez que foi possível a síntese das tiazolidinonas e oxatiolonas em bons rendimentos e com possível seletividade dos produtos, dependendo das condições utilizadas, resultado este que não era esperado, necessitando assim de um estudo mais aprofundado.

É possível reconhecer os benefícios da técnica do fluido supercrítico, que utiliza as propriedades do próprio solvente, fazendo

parte de alguns conceitos da química limpa, principalmente, se comparado aos métodos de síntese convencionais citados, que utilizam condições mais drásticas, como o tempo reacional e solventes mais tóxicos, gerando rendimentos não tão satisfatórios como os alcançados neste trabalho.

Conclui-se, portanto, afirmando que os objetivos foram alcançados, tanto na parte de síntese, como também nas condições utilizadas. A técnica pode ser empregada em uma metodologia verde, trazendo benefícios para a ciência e respeitando o meio ambiente.

REFERÊNCIAS

- ANDREWS, T. The Bakerian Lecture: On the Continuity of the Gaseous and Liquid States of Matter. **Phil. Trans. R. Soc. Lond.**, v. 159, p. 575-590, jan. 1869.
- CARRILHO, E.; TAVARES, M. C. H.; LANCAS, F. M. Fluidos supercríticos em química analítica. I. Cromatografia com fluido supercrítico: conceitos termodinâmicos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 509-515, ago. 2001.
- CUNICO, W.; VELLASCO Jr, W. T.; MORETH, M.; GOMES, C. R. B. Microwave-Assisted Synthesis of 1,3-Thiazolidin-4-ones and 2-Aryl-1,3-oxathiolan-5-ones. **Lett. Org. Chem.**, v. 5, p. 349-352, 2008.
- DUPONT, J. Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 23, n. 6, p. 825-831, dez. 2000.
- GIRARDELLO, M. B. **Síntese de diidropiridinas via fluido supercrítico**. 2012. 28 f. Trabalho de conclusão de curso - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, 2012.
- JAIN, A. K.; VAIDYA, A.; RAVICHANDRAN, V.; KASHAW, S. K.; AGRAWAL, R. K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. **Bioorg Med Chem.**, v. 20, n. 11, p. 3378-3395, 2012.
- KAKABASE, G. **Solvent Problems in Industry**. Londres: Elsevier, 1984.
- KATRITZKY, A. R.; RAMSDEN, C. A.; JOULE, J. A.; ZHDANKIN V.V. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. Oxford: Elsevier, 2010.
- LEISEN, A. P.; AQUINO, T. M.; GÓES, A. J. S.; LIMA, J. G.; FARIA, A. R.; ALVES, A. J. Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 369-376, 2008.
- MACHADO, A. A. S. C. Dos primeiros aos segundos doze princípios da Química Verde. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 1250-1259, 2012.

SATSUMABAYASHI, S.; IRIOKA, S.; KUDO, H.; TSUJIMOTO, K.; MOTOKI, S. Syntheses of 1,3-oxathiolan-5-one derivatives. **Bull. Chem. Soc. Jpn**, Tokyo, v. 45, n. 3, p. 913-915, 1972.

SILVA, F. M.; LACERDA, P. S. B.; JUNIOR, J. J. Desenvolvimento sustentável e química verde. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 103-110, fev. 2005.

SOUSA-AGUIAR, E. F.; ALMEIDA J. M. A. R.; ROMANO P. N.; FERNANDES R. P.; CARVALHO Y. Química verde: a evolução de um conceito. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 37, n. 7, p. 1257-1261, 2014.

TORRES, E. M. M. A necessidade de redução da geração de resíduos nos processos de fabricação. **Rev. Quim. Ind.**, Rio de Janeiro, v. 64, n. 704, p. 12-14, 1996.

TRIPATHI, A. C.; GUPTA, S. J.; FATIMA, G. N.; SONAR, P. K.; VERMA, A.; SARAF, S. K. 4-Thiazolidinones: The advances continue... *Eur. J. Med. Chem.*, n. 72, p. 52-77, 2014.