

5-Aminotiadiazol como Precursor na Síntese de 4-Tiazolidinonas

Núbia Boechat (PQ),¹ Mônica M. Bastos (PQ),¹ Lindalva C. Maciel (PQ),¹ Lucia M. U. Mayer (PQ),¹ Claudia R. B. Gomes (PQ),¹ Marcele Moreth (IC),^{1,2} Wilson Cunico (PQ)^{1*}

*wjcunico@far.fiocruz.br

1. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos

2. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia.

Palavras Chave: tiazolidinona, 5-aminotiadiazol, heterociclos

Introdução

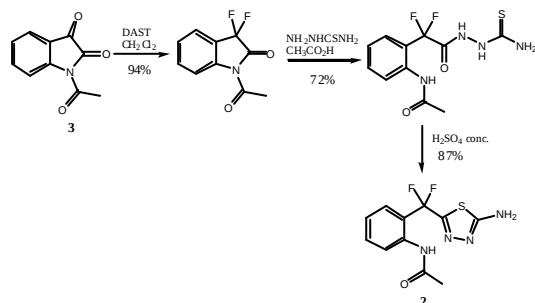
Alguns heterociclos têm sido muito importantes para a Química Medicinal, pois são facilmente preparados e funcionalizados. Neste contexto, o núcleo tiazolidinona apresenta amplo campo de atividade biológica. Seus compostos apresentam atividade hipnótica, antibacteriana, anti-hemolítica, tuberculostática, anticonvulsivante, antiinflamatória, antifúngica e antiviral.¹

A principal rota sintética para obtenção de tiazolidinonas é a ciclocondensação de três componentes em uma única etapa: uma amina, um aldeído e o ácido mercaptoacético.^{2,3}

Neste trabalho, visou-se a síntese de novas 1,3-tiazolidin-4-onas **1a-j** utilizando como amina a 2[(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-difluormetil]-fenilacetamida **2**, previamente sintetizada por Boechat e colaboradores.⁴

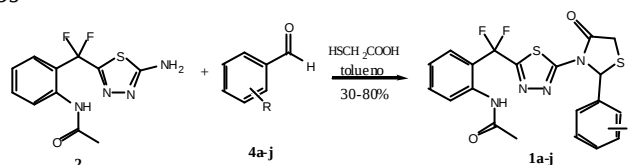
Resultados e Discussão

O composto **2** foi sintetizado a partir da isatina N-acetilada **3**, que após difluoracção com dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST), em diclorometano, sofre a ruptura do anel indólico na presença de tiosemicarbazida em ácido acético. A posterior ciclização intramolecular do intermediário formado foi realizada em ácido sulfúrico concentrado levando à obtenção da amina **2** (Esquema 1).⁴



Esquema 1: Obtenção da amina **2**

As tiazolidinonas **1a-j** foram obtidas através da reação de ciclocondensação entre o ácido mercaptoacético, os benzaldeídos substituídos (**4a-j**) e a 5-aminotiadiazina **2**, sob refluxo de tolueno, utilizando-se de sistema Dean-Stark. (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas **1a-j**

Estas reações foram acompanhadas por CCF e o tempo reacional variou de 18-24 horas. Todas as moléculas sintetizadas foram purificadas por cromatografia em coluna, tendo como eluentes hexano:acetato de etila em crescente polaridade, levando a obtenção dos produtos desejados em rendimentos razoáveis (Tabela 1). Os compostos **1a-j** foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F.

Tabela 1: Rendimentos e Pontos de Fusão **1a-j**

	R	Rend. (%)	p.f. (°C)
1a	H	66	154-155
1b	2-NO ₂	30	208-210
1c	3-NO ₂	45	202-204
1d	4-NO ₂	37	74-76
1e	2-F	71	92-93
1f	3-F	65	110-111
1g	4-F	42	164-165
1h	2-OMe	40	194-198
1i	3-OMe	59	131-133
1j	4-OMe	80	72-73

Conclusões

Neste trabalho foram obtidas dez moléculas inéditas com potencial atividade farmacológica. Esta metodologia pode ser aplicada para a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas com diferentes substituintes nas posições 2 e 3 do heterociclo dependendo dos precursores aldeído e amina.

Agradecimentos

Farmanguinhos, Fiocruz e CNPq

¹Stenberg, V.I.; Singh, S.P.; Parmar, S.S.; Stenberg, V. I. *Chem. Rev.* **1981**, 81,175

²Srivastava, T.; Hag, W.; Katti, S.B.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 7619.

³Munson, M.C.; Cook, A. W.; Josey, J. A.; Rao, C.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7223.

⁴ a) Boechat, N.;Pinto, A.C. US 6034266, **2000**. b) Boechat, N.; Pinto, A. C.; da Silva, F. S. Q; Mendonça, J. S.; Maciel, L. C.;

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Mayer, L. M. U.; Bastos, M. M.; Sá, P. M.; Wardell, S. M. S. V. J.
Braz. Chem. Soc. In press.