

SÍNTESE DE TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DO 2-AMINOENZIMIDAZOL

BRUNA CAETANO MOREIRA ¹; JOSÉ COAN CAMPOS JÚNIOR ²; ADRIANA MACHADO DAS NEVES ³; GEONIR MACHADO SIQUEIRA ⁴.

¹Universidade Federal de Pelotas – bruna.caetano.moreira@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – coanjunior@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – adrianamdasneves@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – siqueiragm@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Tiazolidinonas pertencem a uma classe de compostos heterocíclicos que possuem propriedades sintéticas e biológicas importantes. O heterociclo de tiazolidinonas é um anel de cinco membros que desempenha um importante papel em síntese orgânica, uma vez que, novas metodologias sintéticas de moléculas que contêm átomos de nitrogênio e enxofre estão presentes em diversos fármacos, possuindo inúmeras aplicações na química medicinal (NEVES, 2015).

As tiazolidinonas exibem uma versatilidade de atividades biológicas: anti-inflamatória, analgésica, anti-HIV, anticancerígena, antibacteriana, antifúngica, antituberculínica, antihistamínica e também antidiabética (TRIPATHI, 2014). Na literatura há vários métodos para a síntese de tiazolidin-4-onas, dando destaque a reação de três componentes envolvendo uma amina primária, um aldeído ou cetona e o ácido tioglicólico usando o *Dean-Stark* para a destilação azeotrópica na remoção da água (GOUVÊA, 2012).

A reação multicomponente é uma moderna e ambiental estratégia sintética, no qual três ou mais matérias-primas são convertidas em um único produto. Esse tipo de reação tem atraído interesse em síntese orgânica, devido suas vantagens, tais como redução de tempos de reação, a economia dos átomos e a simplificação dos procedimentos sintéticos. Esta abordagem também tem sido amplamente explorada em química medicinal para obter compostos bioativos, incluindo heterociclos (FASCIO, 2015).

Outro núcleo heterocíclico que apresenta propriedades biológicas importantes é o benzimidazol, presente em diversos fármacos antiparasitários no mercado como: mebendazol (Pantelmin®), albendazol (Zentel®), entre outros. Portanto, esse núcleo desperta interesse na química medicinal (MAHIRE, 2016). Dentre elas, estão as atividades anti-histamínicas (RICHARDS, 2004), antibacterianas (RAUT, 2011), antifúngicas (KATHROTIYA, 2013) e antioxidantes (KUS, 2008).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar tiazolidin-4-onas derivadas do 2-aminobenzimidazol com o intuito de potencializar a atividade antifúngica, com os dois núcleos heterocíclicos presentes na mesma molécula.

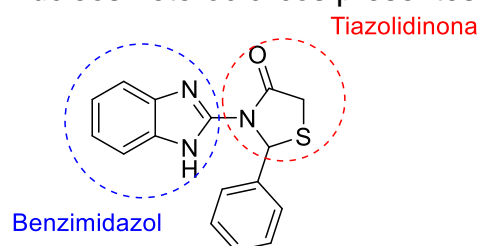


Figura 1: O composto 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-feniltiazolidin-4-ona.

2. METODOLOGIA

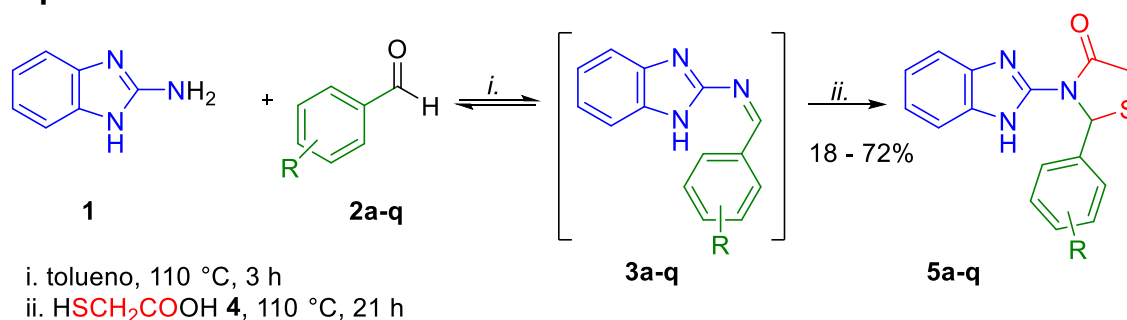
2.1 – Procedimento experimental para síntese de tiazolidin-4-onas

Em um balão de duas bocas de 100 mL adiciona-se 3 mmol de 2-aminobenzimidazol, 3 mmol de benzaldeído e 70 mL do solvente tolueno, sob agitação magnética a 110 °C. Após 3h de reação adicionou-se o ácido mercaptoacético na mistura reacional e deixou-se reagir por 24h. Ao término da reação a mistura foi transferida de balão e levada ao evaporador rotatório para a remoção do solvente. Na sequência, recristaliza-se o sólido obtido com aquecimento em álcool etílico absoluto até solubilização e posterior repouso a temperatura ambiente para formação de cristais (*over-night*). Finalmente, filtra-se o sólido sob vácuo com funil de buchner, determina-se o rendimento e analisa-se o produto puro por cromatografia de camada delgada (CCD) e métodos espectrométricos (CG/EM, RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As tiazolidin-4-onas foram sintetizadas pela reação multicomponente *one-pot* com o uso de *Dean Stark* para remoção de água via destilação azeotrópica. A reação de adição/substituição a carbonila ocorreu entre 2-aminobenzimidazol e diferentes benzaldeídos com grupos doadores e retiradores de elétrons, com a formação inicial do intermediário imina **3a-q**. Neste procedimento, o intermediário imina foi completamente formado em 3h. Posterior a adição do ácido mercaptoacético ocorre a reação de ciclização intramolecular para formação dos produtos **5a-q** (Esquema 1).

Esquema 1.



Com o término da reação notou-se o surgimento de sólidos em suspensão na mistura reacional, levando a utilização de um método de extração diferente do usual para esse tipo de reação. Normalmente, utiliza-se extração química para remover o excesso de ácido tioglicólico (fase aquosa) do produto (fase orgânica). Entretanto, observou-se perdas de rendimentos devido à baixa solubilidade do produto em solventes como acetato de etila, tolueno, éter etílico e diclorometano. O aumento de concentração da amina **1** não alterou o observado, evidenciando a necessidade de otimizar o processo de extração/purificação dos compostos. Assim, usou-se a recristalização com etanol absoluto, que mostrou por análise de CCD que o excesso de ácido tioglicólico **4** e possíveis traços de aldeídos **2a-q** foram removidos. A pureza dos compostos foi posteriormente confirmada por dados de CG/EM e RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.



As Tiazolidin-4-onas foram obtidas após recristalizações com rendimentos de moderados a bons, conforme destacado na tabela 1, que também mostra dados de pontos de fusão obtidos. Todas as moléculas foram identificadas e caracterizadas por CG/EM e RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$.

Tabela 1. Propriedades físicas e rendimentos tiazolidin-4-onas **5a-q**.

| Composto | R | Fórm. Mol (g/mol) | P. M. (g/mol) | Rend. (%) | p. f. (°C) ^c |
|-----------------------|----------------------|--|------------------|--------------|----------------------------|
| 5a^a | H | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SO | 295,08 | 50 | 215-217 |
| 5b^b | 2-Cl | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOCl | 343,05 | 59 | 213-215 |
| 5c^b | 3-Cl | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOCl | 343,05 | 60 | 200-202 |
| 5d^b | 4-Cl | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOCl | 343,05 | 51 | 215-217 |
| 5e^b | 2-F | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOF | 313,07 | 68 | 212-214 |
| 5f^b | 3-F | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOF | 313,07 | 70 | 222-224 |
| 5g^b | 4-F | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOF | 313,07 | 31 | 206-208 |
| 5h^b | 2-NO ₂ | C ₁₆ H ₁₃ N ₄ SO ₃ | 340,06 | 64 | - ^d |
| 5i^b | 3-NO ₂ | C ₁₆ H ₁₃ N ₄ SO ₃ | 340,06 | 72 | - ^d |
| 5j^b | 2-OCH ₃ | C ₁₇ H ₁₆ N ₃ SO ₂ | 325,09 | 56 | 226-228 |
| 5k^b | 3-OCH ₃ | C ₁₇ H ₁₆ N ₃ SO ₂ | 325,09 | 55 | 200-202 |
| 5l^b | 4-OCH ₃ | C ₁₇ H ₁₆ N ₃ SO ₂ | 325,09 | 57 | 219-221 |
| 5m^b | 2,4-Cl | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOCl ₂ | 363,00 | 50 | - ^d |
| 5n^b | 2,6-Cl | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOCl ₂ | 363,00 | 52 | - ^d |
| 5o^a | 2,4-F | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ SOF ₂ | 331,06 | 18 | - ^d |
| 5p^a | 2,3-OCH ₃ | C ₁₈ H ₁₉ N ₃ SO ₃ | 355,10 | 22 | - ^d |
| 5q^a | 2,4-OCH ₃ | C ₁₈ H ₁₉ N ₃ SO ₃ | 355,10 | 23 | - ^d |

^a Condição: 1:1:3, sendo utilizado 1 mmol de amina; ^b condição: 1:1:3, sendo utilizado 3 mmol de amina; ^c equipamento não calibrado; ^d não realizado.

Como exposto, a finalidade de síntese de séries sistemáticas de compostos heterocíclicos como deste trabalho é averiguar e determinar estudos de estrutura/atividade biológica, uma vez que, a união de dois núcleos heterocíclicos com comprovada ação podem potencializar propriedades biológicas similares ou superiores. Assim, como potencial alvo terapêutico primeiramente será feito estudos de atividade antifúngicas desta série.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o exposto, foram sintetizadas tiazolidin-4-onas **5a-q** derivadas do 2-aminobenzimidazol, através de metodologia convencional. A etapa de recristatização com etanol absoluto, seguida de filtração a vácuo mostrou-se eficiente para o isolamento dos compostos, com rendimentos de moderados a bons. Espera-se assim, que a união desses dois núcleos heterociclos potencialize a ação biológica antifúngica nestes compostos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FASCIO, M. L.; ERREA, M. I.; D'ACCORSO, N. B.; **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.90, p.666–683, 2015.

GOUVÊA, D.P.; BARENO, V.D.O.; BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B.B.; NEUENFELDT, P.D.; SIQUEIRA, G.M.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolyamine. **Ultrason Sonochem**, v.19, n.6, p.1127–1131, 2012.

KATHROTIYA, H.G.; PATEL, M.P. An efficient synthesis of 3'-indolyl substituted pyrido[1,2-a]benzimidazoles as potential antimicrobial and antioxidant agentes. **Journal of Chemical Sciences**, v.125, n.5, p.993–1001, 2013.

KUS, C., AYHANKILCIGIL, G.; ÖZBEY, S.; KAYNAK, F.B.; KAYA, M.; ÇOBAN, T.; CAN-EKE, B. Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.16, p.4294–4303, 2008.

MAHIRE, V.N.; PATEL, V.E.; CHAUDHARI, A.B.; GITE V.V.; MAHULIKAR, P.P; Silane@tio2 nanoparticles-driven expeditious synthesis of biologically active benzo[4,5]imidazo[1,2-a]chromeno[4,3-d]pyrimidin-6-one scaffolds: a green approach. **Journal of Chemical Sciences**, v.128, n.4, p.671–679, 2016.

NEVES, A.M.; DUVAL, A.R.; BERWALDT, G.A.; GOUVÊA, D.P.; FLORES, N.P.; SILVA, P.G.; STEFANELLO, F.M.; CUNICO, W. Thiazolidin-4-ones from 3-(aminomethyl)pyridine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid: Synthesis and radical scavenger activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.26, n.2, p.381–388, 2015.

RAUT, C.N.; BHARAMBE S.M.; PAWAR, Y.A.; MAHULIKAR, P.P. Microwave-mediated synthesis and antibacterial activity of some novel 2-(substituted biphenyl) benzimidazoles *via* Suzuki-Miyaura cross coupling reaction and their *N*-substituted derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v.48, p.419–425, 2011.

RICHARDS, M.L.; LIO, S.C.; SINHA A.; TIEU K.K.; SIRCAR J.C.; Novel 2-(substituted-phenyl)benzimidazole derivatives with potent activity against IgE, cytokines, and CD23 for the treatment of allergy and asthma. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.47, p.6451–6454, 2004.

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 Medicinal Chemistry**, v.72, p.52–77, 2015.