

SÍNTESE DE TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DO 3,5-DI-*TERC*-BUTIL-4-HIDRÓXIBENZALDEÍDO COM POTENCIAL AÇÃO COMO CAPTURADORES DE RADICAIS

MELINDA GOMES VICTOR¹; CINARA TEIROBA DE ÁVILA²; ADRIANA MACHADO DAS NEVES³; WILSON CUNICO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – melindagomesvictor@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – cinara.t.avila@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – adrianaemdasneves@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

As 1,3-tiazolidin-4-onas (TZDO) são uma classe de compostos heterocíclicos constituídos por um anel de 5 membros com os heteroátomos enxofre (posição 1) e nitrogênio (posição 3), saturado com carbonila (posição 4), possuindo uma gama de possibilidades de substituições nas posições 2, 3 e 5 desse anel. A principal rota sintética para estes compostos envolve uma reação multicomponente de um aldeído ou cetona, uma amina primária e o ácido mercaptoacético, sendo que esse procedimento pode ser realizado em uma etapa (multicomponente ou multicomponente “*one-pot*”) ou duas etapas (TRIPATHI et al., 2014; MANJAL et al., 2017).

As TZDO possuem diversas atividades biológicas como antidiabética (RAZA et al., 2013), antibacteriana (DESAI et al., 2013), antitumoral (da SILVA et al., 2017), antioxidante (NEVES et al., 2015), dentre outras. Na literatura, tem-se que através da modificação estrutural é possível obter novos derivados de tiazolidinonas com propriedades bioativas. É importante destacar que resultados favoráveis dessa classe de heterociclos como agentes capturadores de radicais livres já foram realizados, justificando a pesquisa por novas tiazolidinonas com essas propriedades biológicas (TRIPATHI et al., 2014; MANJAL et al., 2017).

Os antioxidantes são substâncias que impedem a formação de radicais livres e também o desequilíbrio entre as defesas antioxidantes naturais e as espécies oxidativas no organismo, em um processo denominado de estresse oxidativo (EO). O EO é uma condição que favorece o surgimento de doenças como o câncer e envelhecimento precoce, tornando os antioxidantes de interesse para a química medicinal. Especialmente os que possuem ação como capturadores de radicais, capazes de neutralizar espécies reativas de oxigênio (EROs), visto que esses são os principais radicais envolvidos no EO, em conjunto com espécies reativas de nitrogênio (ERN), enxofre (ERS) e carbono (ERC) (DJUKIC et al., 2018).

Um capturador de radicais já conhecido é o BHT (3,5-di-*terc*-butil-4-metilfenol), utilizado na indústria de alimentos, de cosméticos dentre outras. Por possuir o mesmo grupamento do BHT, o aldeído 3,5-di-*terc*-butil-4-hidróbixibenzaldeído (BHB) é um reagente versátil e pode ser utilizado como precursor na síntese de moléculas híbridas TZDO-BHT com potencial ação antioxidante. Esta estratégia entre o BHT e a TZDO é conhecida na química medicinal como um processo de hidridização molecular, conforme observado na Figura 1 (SILIN et al., 2000; DJUKIC et al., 2018).

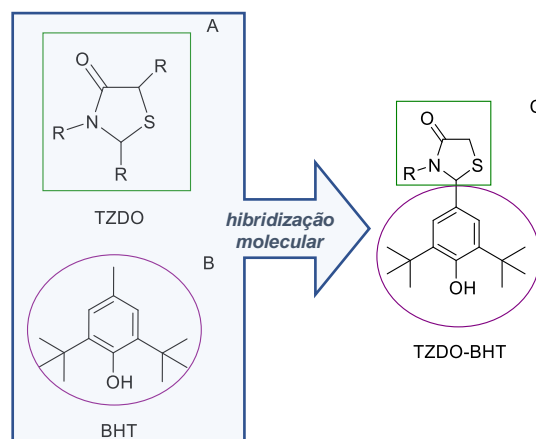


Figura 1: Estrutura geral TZDO(A), BHT(B) e do híbrido TZDO-BHT (C)

Baseado nestas informações, o objetivo deste estudo é realizar a síntese de TZDO-BHTs, através da hidridização molecular entre o agente capturador de radicais BHT e o bioativo núcleo TZDO, buscando moléculas com potencial propriedade de capturar radicais livres, ou seja, com potencial atividade antioxidante. Para tanto, serão realizados testes com essas substâncias para constatação da dita atividade biológica.

2. METODOLOGIA

Relacionado ao procedimento de síntese, o método escolhido foi adaptado de Silin et al. (2000). Foram adicionados simultaneamente a um balão de 50 mL, 35 mL de tolueno, 1 mmol de **1** (BHB), 1 mmol de **2a-e** (aminas diversas), respectivo ao composto **4** (TZDO-BHT) híbrido correspondente, e 2 mmol de **3** (ácido mercaptoacético). Após, o balão foi deixado sob agitação e refluxo por 24 horas utilizando um sistema Dean-Stark. Terminada a reação, foi retirado o solvente utilizando o evaporador rotativo e o produto bruto foi lavado três vezes com solução de NaHCO₃ de concentração 5%. Finalmente, para purificação foi adicionado etanol à quente ao recipiente para cristalização do produto e consequente filtração à vácuo ou realizadas lavagens com hexano à frio. Os compostos foram caracterizados por Cromatografia a Gás acoplada a Espectrometria de Massas (Shimadzu CG/EM) e por Ressonância Magnética Nuclear (espectrômetro Bruker 400 MHz para obtenção de espectros de RMN ¹H e ¹³C); além de ser realizado o ponto de fusão (PF) e rendimentos reacionais.

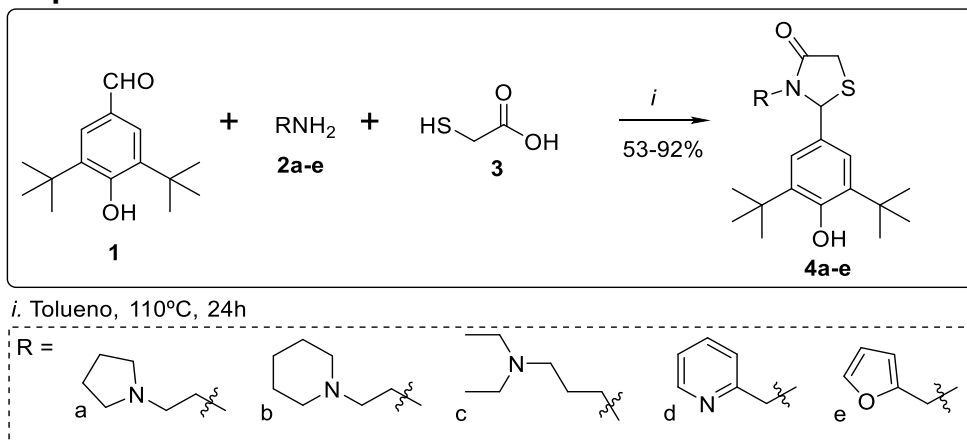
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As tiazolidin4-onas híbridas **4a-e** foram sintetizadas através de um procedimento multicomponente com a adição simultânea dos reagentes **1**, **2a-e** e **3** com base na condição reacional demonstrada no Esquema 1.

Nesta síntese, o mecanismo se dá inicialmente por um ataque da carbonila do aldeído ao eletrófilo do ácido mercaptoacético, com a captura do hidrogênio do ácido formando a sua base conjugada e a protonação do oxigênio da carbonila do aldeído. Em seguida, ocorre a reação de adição nucleofílica da amina à carbonila do aldeído protonado que com a eliminação de água, gera o intermediário *in situ* imina. Essa sofre um processo de ciclocondensação com perda de água novamente para formação final da TZDO-BHT. As duas moléculas de água geradas na reação são retiradas via destilação azeotrópica pelo Dean-Stark.

As reações foram acompanhadas através de Cromatografia de Camada Delgada (CCD) por meio da formação do produto e consumo do aldeído precursor. Os compostos **4c-e**, na etapa de cristalização apresentam precipitação do BHB. Nesse caso o BHB é filtrado e o etanol é retirado no evaporador rotativo, sobrando o produto.

Esquema 1



Esses compostos são inéditos na literatura e foram caracterizados por CG/EM e RMN de ^1H e ^{13}C , assim como por PF e as demais informações estão demonstradas na Tabela 1. Pode se observar que os rendimentos encontrados são de moderados a excelentes.

Tabela 1. Caracterização e propriedades de TZDO-BHT **4a-e**.

Composto	Fórmula Molecular	P.M. (g/mol)	Rendimento (%) ^a	P.F. (°C)	Coloração
4a	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₂ S	404,25	92	152-154	Laranja
4b	C ₂₄ H ₃₈ N ₂ O ₂ S	418,26	76	139-142	Laranja
4c	C ₂₄ H ₄₀ N ₂ O ₂ S	420,28	53	83-85	Vermelho
4d	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ S	398,20	88	óleo	Vermelho
4e	C ₂₂ H ₂₉ NO ₃ S	387,19	86	102-105	Laranja

^a Rendimentos dos compostos após purificação.

No CG/EM realizado pra **4a-b** foi observado a presença do íon molecular equivalente ao P.M. e o pico base correspondente a um fragmento proveniente da amina. Já no RMN, os sinais característicos que comprovam a formação do anel TZDO são a carbonila, o CH e os hidrogênios diastereotópicos de CH₂ ilustrados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação de sinais característicos das TZDO-BHT.

	^1H (ppm, J=Hz)			^{13}C (ppm)		
	CH (s) ^a	CH _{2a} (dd) ^b	CH _{2b} (d) ^c	C=O	CH	CH ₂
4a	5,74	3,76 ($^2J=15,66$, $^4J=1,79$)	3,72 ($^2J=15,53$)	171,4	65,2	33,3
4b	5,78	3,76 ($^2J=15,48$, $^4J=1,77$)	3,69 ($^2J=15,49$)	171,3	65,2	33,3
4c	5,61	3,79 ($^2J=15,46$, $^4J=1,77$)	3,68 ($^2J=15,45$)	171,2	64,7	33,3
4d	5,65	3,88 ($^2J=15,53$) ^c	3,81 ($^2J=15,47$)	171,8	64,7	33,2
4e	5,49	3,83 ($^2J=15,93$, $^4J=1,83$)	3,73 ($^2J=15,63$)	171,2	64,3	33,3

^a Simpleto. ^b Duplo dupletto. ^c Dupletto.

4. CONCLUSÕES

Pode-se concluir acerca da síntese destes novos compostos, levando em consideração sua caracterização inicial e rendimentos, que a metodologia funciona de modo eficaz. Devido a este fato, o trabalho continua em andamento e novos compostos estão sendo sintetizados para aumentar o escopo da reação.

Ainda, as moléculas sintetizadas serão futuramente aplicadas em testes como agentes capturadores de radicais livres para observar a efetividade desta hibridização molecular em potencializar a atividade antioxidante.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Da SILVA, D. S. et al. Thiazolidin-4-ones from 4-(methylthio)benzaldehyde and 4-(methylsulfonyl)benzaldehyde: Synthesis, antiglioma activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p.574-582, 2016.

DESAI, N. C. et al. Microwave induced synthesis of fluorobenzamides containing thiazole and thiazolidine as promising antimicrobial analogs. **Journal of Fluorine Chemistry**, v.145, n. 24, p.102-111,2013.

DJUKIC, M. et al. In vitro antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. **Chemico-Biological Interactions**, v. 286, p.119-131, 2018.

MANJAL, S. K. et al. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, p.406-423, 2017.

NEVES, A. M. et al. 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.

RAZA, S. et al. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.63, p.611-620, 2013.

SILIN, M. A. et al. Synthesis of 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones containing the sterically hindered 4-hydroxy-3,5-di(tert-butyl) phenyl grouping. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 36, n. 2, p. 214-218, 2000.

TRIPATHI, A. C. et al. 4-Thiazolidinones: The advances continue.... **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p.52-77, 2014.