

SÍNTSEDE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS INÉDITAS CONTENDO 3,5-DI-TERC-BUTIL-4-HIDROXIFENIL COM POTENCIAL AÇÃO ANTIOXIDANTE

MELINDA GOMES VICTOR¹; JOSÉ COAN CAMPOS JR²; WILSON CUNICO³

¹Universidade Federal de Pelotas – melindagomesvictor@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – coanjunior@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo é uma condição causada pelo desequilíbrio de defesas antioxidantes e um excesso de radicais livres no corpo. É presente no câncer, envelhecimento e doenças neurológicas. Dentre os radicais livres, as espécies reativas de oxigênio (EROs) possuem efeitos nocivos nas biomoléculas como proteínas e lipídios. O tratamento dessa condição envolve ingestão de antioxidantes, reestabelecendo a homeostase corporal (DJUKIC et al., 2018).

A presença de grupo 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil é característica comum a compostos antioxidantes, sendo este também parte da estrutura do antioxidante 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT). O estudo de compostos tiazólicos contendo este grupo mostrou potente capacidade antioxidant e neuroprotetora *in vivo* em modelos com toxinas (HARNETT et al., 2004).

O tiazol é um heterociclo formado por cinco membros, onde há os heteroátomos enxofre e nitrogênio nas posições 1 e 3, respectivamente. Uma forma saturada de tiazol, as 1,3-tiazolidin-4-onas contém uma carbonila na posição 4. A sua principal rota sintética envolve reação de um aldeído ou cetona, uma amina primária e o ácido mercaptoacético. Esse processo pode ser em uma etapa (*one-pot* ou *tandem*) ou duas etapas (MANJAL et al., 2017).

Os heterociclos são importantes na química medicinal pois estão largamente presentes em substâncias bioativas, incluindo fármacos. Alguns fármacos contendo tiazolidinona são a ralitolina (anticonvulsivo) e a etozolina (anti-hipertensivo). Ainda, outra atividade biológica encontrada para esses heterociclos é antioxidante (CAMPOS JR et al., 2013) onde os compostos atuam através da captura de EROs. Sendo a tiazolidinona uma estrutura bioativa, a junção com outras estruturas bioativas pode causar uma potencialização da atividade por sinergia. A estratégia de união de farmacóforos em uma única estrutura é conhecida como hibridação molecular, possibilitando planejamento de compostos mais bioativos (ANSARI et al., 2018; DJUKIC et al., 2018).

Observando o potencial da estrutura de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenueno e 1,3-tiazolidin-4-ona, o presente trabalho descreve a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas inéditas análogas ao BHT, conforme observado na Figura 1. Ainda, estas serão testadas em sua capacidade como capturadores de radicais livres.

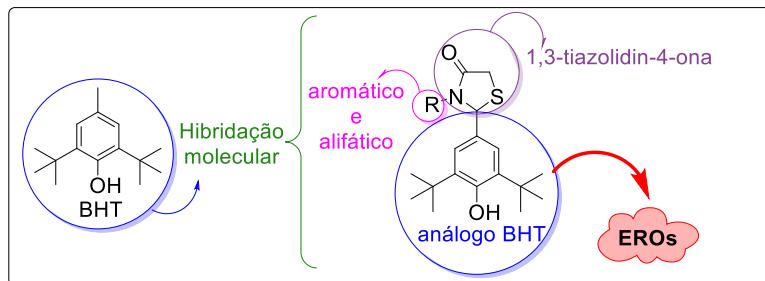


Figura 1: Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-onas análogas ao BHT.

2. METODOLOGIA

Para procedimento geral de síntese, o método para 1,3-tiazolidin-4-onas foi adaptado de Silin et al. (2000). Utilizando 3,5-di-terc-butil-4-hidróxibenzaldeído **1**, foram inicialmente adicionados a um balão de 50 mL, 35 mL de tolueno, 1 mmol de **1** e 1 mmol de aminas diversas **2a-m**. Se realizado procedimento “one-pot” foi adicionado 2 mmol de ácido mercaptoacético **3** no ínicio, simultaneamente à **1** e **2a-2h, 2k, 2m**. Já no procedimento “tandem” (**4i-4j**), foi adicionado 2 mmol de **3** após 3 à 4 horas de reação. Após, o balão foi deixado sob agitação, aquecimento (80°C à 110°C) e refluxo (para 110°C) por 24-72 horas utilizando um sistema Dean-Stark (exceção **4j**). O progresso da reação foi monitorado por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) com mistura de hexano:acetato de etila (7: 3) como eluente, observando consumo do aldeído precursor. Terminada a reação, o solvente foi retirado utilizando o evaporador rotativo e ao produto bruto foi adicionada solução aquosa saturada de NaHCO₃. Dependendo da precipitação, foi utilizado um dos dois processos; 1) caso precipitação, o sólido foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada. Ou 2) em caso de emulsão, era necessária uma extração líquido-líquido com funil de separação e um solvente orgânico. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada e o solvente foi removido novamente sob pressão reduzida. A purificação de 1,3-tiazolidina-4-onas e pirazolotiazepin-7-ona foi variada, determinada por três processos: 1) recristalização em hexano:acetato de etila (9:1); ou 2) por lavagem com solução quente de hexano ou hexano:acetato de etila (9:1); ou finalmente 3) cromatografia em coluna usando sílica em gradiente de hexano:acetato de etila (9:1 à acetato de etila) como eluente.

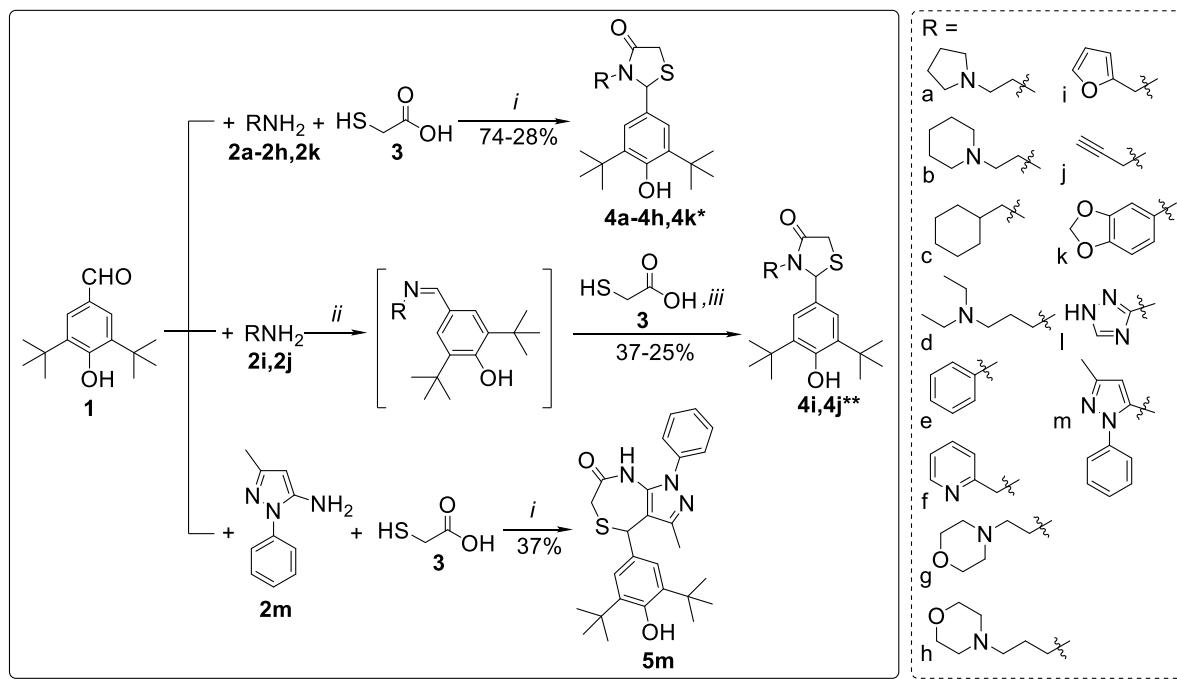
A síntese do 1,2,3-triazol **7j** utilizando **4j** e 1-azido-4-metilbenzeno **6** foi de acordo com descrito por Himo et al. (2005) e adaptada na purificação. Primeiramente por cromatografia em coluna usando sílica em gradiente de hexano:acetato de etila (9:1 à acetato de etila) e posteriormente por recristalização em hexano:acetato de etila (9:1). Todos os compostos foram identificados e caracterizados por Cromatografia a Gás acoplada a Espectrômetro de Massas (CG/EM, Shimadzu), com exceção dos triazóis **4l** e **7j**. E também por Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e ¹³C, Bruker 400 MHz).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos via síntese química quatorze compostos, onde as condições finais de **4a-l** e **5m** foram mencionadas anteriormente e demonstradas no Esquema 1. Algumas condições foram optimizadas conforme necessário, tais como metodologia (one-pot ou tandem), tempo, temperatura, solventes de recristalização entre outras. A metodologia one-pot e tandem se assemelha em que são ambas multicomponentes utilizando somente uma etapa (one step) para formação do produto. Contudo, diversificam-se no mecanismo devido a adição inicial ou posterior do ácido mercaptoacético. Porém, em ambos mecanismos haverá formação de um intermediário imínico, perda de duas moléculas de água, ciclocondensação e restauração de um equivalente de ácido mercaptoacético.

Notavelmente, a metodologia utilizada foi específica para formação de anel de sete membros **5m** quando a amina **2m** foi utilizada. No caso, hidrogênios do metileno no anel de sete (H6a,b) são mais blindados que os do anel de cinco (H5a,b). Nessas condições não foi observado presença do anel de 5 membros (**4m**).

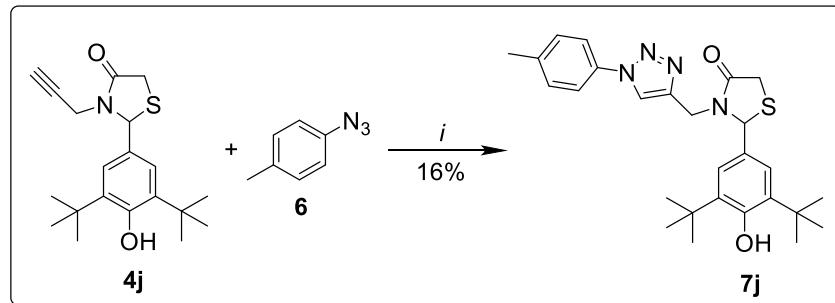
Esquema 1



i. Tolueno, 110°C, 24h or 48h*; ii. Tolueno, 80°C, 3-4h; iii. Tolueno, 110°C, 24h or 72h**

Para síntese de 1,2,3-triazóis (**7j**) foi utilizada a reação denominada *click chemistry*. Nessa metodologia, o uso de catalisador Cu(I) permite maior especificidade para 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Nesse caso, obtidos através de sais de Cu (II) usando ascorbato de sódio como agente redutor.

Esquema 2



i. CuSO₄·5H₂O, Ascorbato de Sódio, H₂O/tBuOH (1:1), t.a., 48h

Todos os quatorze compostos são inéditos na literatura e foram confirmados e caracterizados por CG/EM e RMN de ¹H e ¹³C. A espectroscopia de massas demonstrou dois padrões de fragmentação. Cerca de metade dos compostos demonstram quebras de fragmento m/z de intensidade elevados relativos à porção “amina”. Enquanto os demais (com **5m**) demonstraram quebras mais diversas com fragmentos relativos às rupturas no anel heterociclo tiazolidinona ou tiazepin-7-ona.

No espectro de ¹H, os sinais que indicam a formação da 1,3-tiazolidin-4-ona – hidrogênio do carbono assimétrico (H2) e hidrogênios diastereotópicos (H5a e H5b) – foram observados. Assim determinou-se como H2 de 6,48-5,49 ppm, H5a de 4,05-3,76 ppm e H5b de 3,86-3,62 ppm. Já no espectro ¹³C, os sinais característicos da 1,3-tiazolidin-4-ona são carbono assimétrico (C2, 66,9-63,0 ppm), carbono metilênico (C5, 33,8-32,9 ppm) e carbono da carbonila (C4, 170,8-

172,4 ppm). Para a pirazolotiazepin-7-oná no espectro de ^1H , os sinais que indicam a sua formação são o hidrogênio do carbono assimétrico (H4) e os hidrogênios diastereotópicos (H6a e H6b). Determinados como 5,22 ppm de H4, 3,38 ppm e 3,23 ppm de H6a e H6b, respectivamente. Já no espectro ^{13}C , os sinais característicos da pirazolotiazepin-7-oná são o carbono assimétrico (C4), carbono de hidrogênios diastereotópicos (C6) e carbono da carbonila (C7). Estes foram identificados como C7 em 170,8 ppm, C6 em 32,4 ppm e C4 em 43,7 ppm. Em comparação, os hidrogênios e o carbono metíleno do anel de sete membros (H6, C6) são mais blindados que os do anel de cinco membros (H5, C5).

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, todos os quatorze compostos (**4a-l, 5m** e **7j**) inéditos foram obtidos, com rendimentos baixos a bons. Já o tempo de reação permaneceu o mesmo para maioria dos produtos, com exceções (**4k, 4j** e **7j**). Os compostos alvo foram adequadamente caracterizados por espectros de CG/EM e RMN ^1H e ^{13}C . Logo, a purificação foi variada, mas efetiva para os todos os compostos.

A síntese originou nova linha de estudo para pirazolotiazepin-7-onas, enquanto que a síntese de triazóis (com **4j**) também se demonstra interessante e inédita. Presentemente o aspecto da atividade como capturadores de radicais livres dos compostos sintetizados está em estudo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSARI, M. F. et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyridine-Thiazolidinone Derivatives as Anticancer Agents: Targeting Human Carbonic Anhydrase IX. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 144, n. 3, p. 544-556, 2018.
- CAMPOS JR, J. C. et al. Efficient Synthesis and Antioxidant Evaluation of 2-Aryl-3-(Pyrimidin-2-Yl)-Thiazolidinones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 27, n. 9, p. 445-450, 2013.
- DJUKIC, M. et al. In vitro antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. **Chemical-Biological Interactions**, v. 286, p. 119–131, 2018.
- HARNETT, J. J. et al. Phenolic Thiazoles as Novel Orally-Active Neuroprotective Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 1, p. 157-160, 2004.
- HIMO, F. et al. Copper(I)-catalysed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210-216, 2005.
- MANJAL, S. K. et al. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, p.406-423, 2017.
- 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.