

SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DO N(3-AMINOPROPIL)IMIDAZOL

HERICA CORTINAZ MACHADO¹; MELINDA GOMES VICTOR²; TAÍS PEREIRA
FERREIRA³; WILSON JOÃO CUNICO FILHO⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – hericacortinazm@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – melindagv@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – tsispereira@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A síntese orgânica na produção de fármacos é uma área de grande importância atualmente, pois a maioria dos medicamentos utilizados clinicamente advém de rota sintética. A química medicinal engloba todo o processo de desenvolvimento de um novo fármaco, desde o planejamento até o desenvolvimento e estudos de avaliação biológica e toxicológica, sendo assim, essa é uma área de estudo que se faz necessária durante a descoberta e aplicação de um fármaco biologicamente ativo (MIKOVSKI et al., 2019).

Os compostos heterocíclicos têm grande importância para a indústria farmacêutica, pois fazem parte da composição de diversos fármacos. Exemplo de heterociclos, as 1,3-tiazolidin-4-onas substituídas são moléculas cíclicas que se constituem por um anel de cinco membros com dois heteroátomos, sendo um átomo de enxofre e um de nitrogênio, e uma carbonila no carbono 4 do anel, que demonstram considerável potencial biológico. Estudos demonstram que as tiazolidin-4-onas (**Figura 1, A**) apresentam atividade antifúngica e antibacteriana (PATEL et al., 2013) e antitumoral (KAMEL et al., 2009) e sua principal rota sintética envolve uma amina, um aldeído e ácido mercaptoacético (NEVES et al., 2019).

O imidazol (**Figura 1, B**) possui uma estrutura heterocíclica aromática, formada por um anel de cinco membros com dois átomos de nitrogênio que faz parte de uma classe de substâncias denominadas compostos azólicos. Os azóis são amplamente conhecidos por apresentarem atividade antifúngica, sendo o princípio ativo de diversos fármacos que atuam no combate desse tipo de infecção. Apesar de ter essa ação bem elucidada, estudos apontam que os mesmos podem manifestar, também, outras diversas atividades biológicas, como por exemplo, atividades anti-inflamatórias e analgésicas (SONDHI et al., 2007) e antibacterianas (SLASSI, 2022).

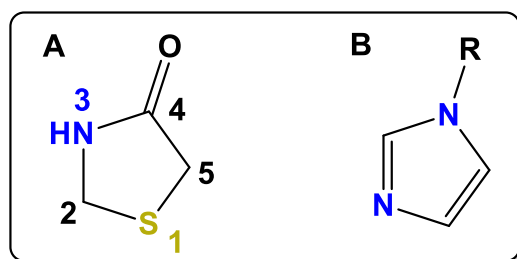


Figura 1. Estrutura molecular geral das 1,3-tiazolidin-4-onas (A) e do núcleo imidazol (B).

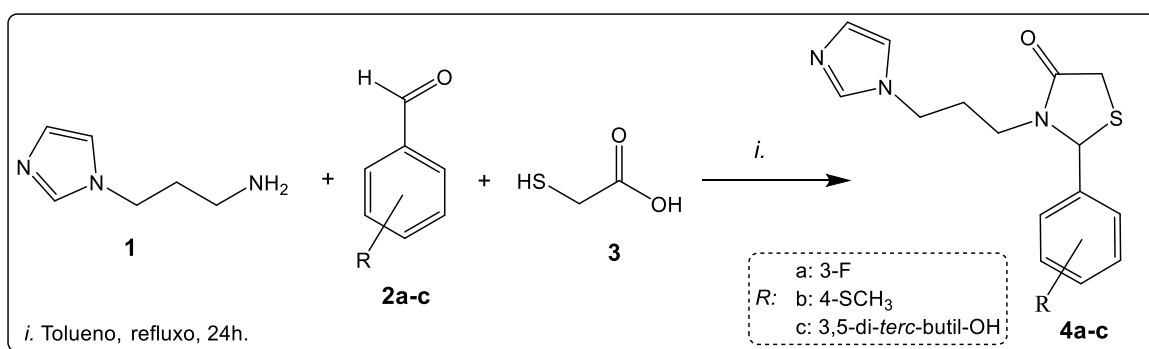
A hibridação molecular trata-se de um tipo de síntese onde uma nova molécula é sintetizada a partir de outras moléculas que já se conhece a bioatividade (SANTOS, 2020), sendo assim é uma estratégia relevante para a química medicinal. Considerando o potencial terapêutico tanto das tiazolidinonas quanto do imidazol, realizar a junção de seus grupos ativos em uma única molécula poderia potencializar seus efeitos.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi sintetizar e caracterizar 1,3-tiazolidin-4-onas inéditas na literatura, com possível potencial farmacológico, utilizando como precursores a amina N(3-aminopropil)imidazol, benzaldeídos diferentemente substituídos e o ácido mercaptoacético.

2. METODOLOGIA

Em primeiro momento, adicionou-se a amina N(3-aminopropil)imidazol, os benzaldeídos diferentemente substituídos e ácido mercaptoacético, em excesso, nas proporções de 1:1:2 mmol respectivamente, ao balão com 35 mL de tolueno, conforme o **Esquema 1**. O balão foi levado ao aquecimento sob refluxo e com agitação por 24 horas. O acompanhamento da reação foi realizado através de cromatografia em camada delgada com 2:3 e 7:3 de hexano/acetato e 1:1 de etanol/acetona como eluentes. Após término de reação, a mesma foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio em funil de separação e procedeu-se com a remoção do solvente em um evaporador rotativo. Os produtos resultantes não necessitaram de purificação.

Em seguida, as amostras foram enviadas para a análise no Cromatógrafo a Gás acoplado a Espectrômetro de Massas (CG-EM) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H e ^{13}C para caracterização dos compostos obtidos.



Esquema 1. Reação geral de formação da 1,3-tiazolidin-4-ona e benzaldeídos utilizados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese ocorreu conforme a metodologia descrita, pela reação multicomponente com o uso de Dean-Stark em 24 horas. Os compostos obtidos, inéditos na literatura, foram obtidos na forma de óleos, com colorações distintas e rendimentos de moderados à bons, conforme exposto na tabela 1.

Tabela 1. Resultados referentes aos compostos obtidos.

Compostos	R	Coloração	Rendimento
4a	3-F	Amarelo	35%
4b	4-SCH ₃	Laranja	22%
4c	3,5- <i>terc</i> -butil-4-OH	Vermelho	89%

As caracterizações das moléculas foram realizadas através de análise do cromatograma e dos espectros obtidos do CG-EM e do RMN, as quais apresentaram os sinais característicos de formação do anel tiazolidínico referentes às moléculas desejadas. Ao analisar os resultados obtidos do CG-EM, comparando os valores encontrados para os íons moleculares com as massas moleculares previstas para as moléculas, observa-se que são condizentes, além de comparar a fragmentação e observar que a massa/carga do pico base e de outros fragmentos correspondem a quebra na vizinhança do imidazol.

No espectro de ¹H, verificou-se o H2 (CH do anel) em torno de 6ppm e os hidrogênios diastereotópicos H5A e H5B, em torno de 4ppm. Já no espectro de ¹³C, verificou-se o sinal do C4 (carbonila de amida) em torno de 170ppm, enquanto o C2 (CH do anel) apresentou seu sinal característico em torno de 60ppm. Portanto, pela caracterização realizada, foi observado que formaram os produtos desejados.

4. CONCLUSÕES

Sendo assim, foi possível obter satisfatoriamente através de síntese três tiazolidin-4-onas (**4a-c**) inéditas a literatura, de rendimentos moderados à bons, isentas de processo de purificação, com caracterização apropriada por CG-EM e RMN. Como futuros objetivos e prospecções da pesquisa, pretende-se expandir a série com mais compostos além de analisar sua potencial atividade biológica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KAMEL, M. M.; ALI, H. I.; ANWAR, M. M.; MOHAMED, N. A.; SOLIMAN, A. M. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45 p. 572-580, 2010.

MIKOVSKI, D.; BASSO, J.; SILVA, P.; RIBAS, J. L. C.; Química Medicinal E A Sua Importância No Desenvolvimento De Novos Fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v.12, n.13, p. 29-43, 2018.

NEVES, A. M.; BERWALDT, G. A.; AVILA, C. T.; GOULART, T. B.; MOREIRA, B. C.; FERREIRA, T. P.; SOARES, M. S. P.; PEDRA, N. S.; SPOHR, L.; SOUZA A. A.A.; SPANEVELLO, R. M.; CUNICO, W. Synthesis of thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones from 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine as acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 31-41, 2019.

PATEL, N. B.; PATEL, H. R.; SHAIKH, F. M.; RAJANI, D. New 4-thiazolidinones from 5-ethyl pyridine-2-ethanol: their antibacterial, antifungal, and antitubercular activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 1.360-1.370, 2014.

SANTOS, L. T. D.; TEIXEIRA, M. L.; CARNEIRO, J. Síntese de candidato à fármaco por hibridação molecular. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 22.223-22.233, 2021.

SLASSI, S.; AARJANE, M.; AMINE, A. Novel triazole derivatives possessing imidazole: Synthesis, spectroscopic characterization (FT-IR, NMR, UV–Vis), DFT studies and antibacterial in vitro evaluation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1276, n. 134788, p. 1-11, 2023.

SONDHI, S. M.;. One pot synthesis of pyrimidine and bispyrimidine derivatives and their evaluation for anti-inflammatory and analgesic activities. **Química Bioorgânica e Medicinal**, v. 15, p. 3.334-3.344, 2007.