

## SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS UTILIZANDO COMO PRECURSOR O 2-TIOFENOCARBOXALDEÍDO

CLAUDIO DOS SANTOS NASCIMENTO<sup>1</sup>; MELINDA GOMES VICTOR<sup>2</sup>; TAIS PEREIRA FERREIRA<sup>3</sup>; EULER VIEGAS LIMAS<sup>4</sup>; WILSON CUNICO<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – claudionsd@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas - melindagv@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas - tais\_sls@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas - eulerviegaslimas@gmail.com

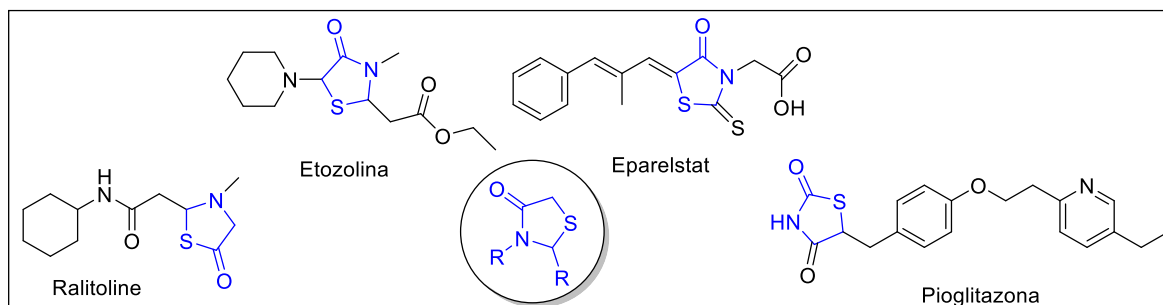
<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas - wjcunico@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

Heterocíclicos são definidos como compostos com uma cadeia carbônica fechada contendo pelo menos um heteroátomo, elemento diferente do carbono, sendo os mais comuns nitrogênio, enxofre e/ou oxigênio. São encontrados na grande maioria dos fármacos devido ao seu forte potencial biológico, possuindo uma ampla gama de aplicações na área da química orgânica com fins medicinais (GRAHAM, 2009).

As 1,3-tiazolidin-4-onas são uma importante classe de heterocíclicos, apresentando uma estrutura de cinco membros contendo um átomo de enxofre, um átomo de nitrogênio e uma carbonila. Esses compostos podem ser sintetizados através de reações de ciclocondensação entre um aldeído ou cetona, uma amina primária e o ácido mercaptoacético. Essas reações multicomponente podem ser de uma ou duas etapas, onde as chamadas *one-pot* não tem o isolamento do intermediário imínico e ocorrem em um único recipiente (NEVES et al., 2020).

As tiazolidinonas são multifuncionais biologicamente, pois na literatura são descritas atividades como inibidores de SARS-CoV-2 (CHEERALA et al., 2021), anti-inflamatórias (HAROUN et al., 2022), anticolinesterásicas (SAKARYA et al., 2023), dentre outras. Existem medicamentos contendo o núcleo tiazolidínico disponíveis comercialmente (**Figura 1**), tais como pioglitazona (antidiabético), epalrestat (neuropatia diabética), ralitoline (anticonvulsivante) e a etozolina (diurético).

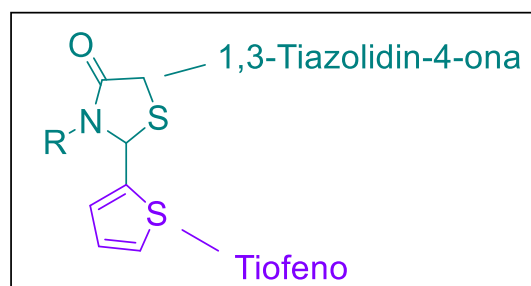


**Figura 1:** Medicamentos que contêm o anel tiazolidinônico em sua estrutura

O tiofeno é um outro heterocíclico formado por quatro átomos de carbono e um átomo de enxofre. Ele apresenta duas insaturações, sendo estas nas posições 2 e 4 de sua estrutura, e pela participação de um dos pares de elétrons do enxofre, o sistema é aromático. Sua estrutura gera também compostos com grandes contribuições biológicas. Alguns fármacos e medicamentos conhecidos que contêm

o tiofeno em sua estrutura são o raltitrexede, medicamento utilizado em pacientes para terapia do câncer (CUNNINGHAM et al., 1998), e o Suprofen, um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (CHAWLA et al., 2023).

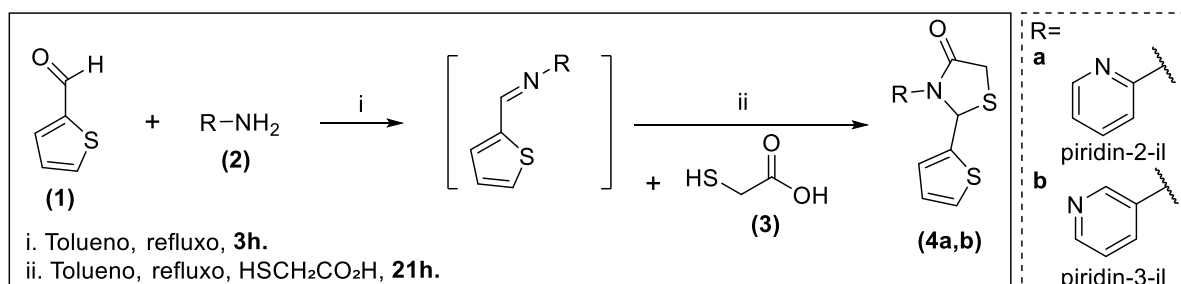
Sendo assim, esse trabalho tem por objetivo sintetizar e caracterizar as novas 1,3-tiazolidin-4-onas, contendo o grupo tiofeno, como mostrado na **Figura 2**, via reações multicomponentes *one-pot*, com intuito de futuramente verificar seu potencial bioativo.



**Figura 2:** Medicamentos que contêm o anel tiazolidínico em sua estrutura

## 2. METODOLOGIA

Foram adicionados a um balão de duas bocas de 100 mL, 1 mmol de 2-tiofenocarboxaldeído **1**, 1 mmol de aminas primárias diferentes **2** e 60 mL de tolueno, sob agitação em um sistema de refluxo utilizando o aparelho de Dean-Stark. Após 3 horas, foi adicionado 0,21 mL de ácido mercaptoacético **3**, chegando as proporções de 1:1:3 mmol, o esquema reacional se encontra na **Figura 3**. A reação continuou em refluxo por mais 21 horas e foi acompanhada através da cromatografia em camada delgada, com a utilização de placas de sílica gel em alumínio com misturas de 7:3 e 8:2 hexano/acetato de etila como eluentes até observar-se a formação do produto **4**.



**Figura 3:** Condições reacionais para obtenção de 1,3-tiazolidin-4-onas.

Após o término da reação, foi desligada e retirada para uma extração líquido-líquido, em funil de separação, com lavagem de solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub> 3x10 mL), separando a fase orgânica que, foi seca com sulfato de magnésio (MgSO<sub>3</sub>), filtrada com papel filtro e o solvente restante removido em um evaporador rotativo.

Os produtos analisados como puros foram armazenados em frascos com uso de solvente (hexano ou diclorometano) para solubilização e, para secagem completa de **4b**, utilizou-se também de bomba de vácuo a fim de calcular os rendimentos. Uma amostra foi enviada para o Cromatógrafo a Gás acoplado com

Espectrômetro de Massas (CG-EM) e para o Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a sua caracterização.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado do trabalho foram obtidas duas 1,3-tiazolidin-4-onas contendo tiofeno inéditas na literatura com bons rendimentos, na forma de um sólido e um óleo, sem necessidade de purificação.

Os resultados de CG-EM e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão demonstrados nas tabelas abaixo. Na **Tabela 1** estão dispostos os dados do composto como o rendimento e a coloração. O pico observado com tempo de retenção ( $T_R$ ) equivalente ao produto confirmou-se pelo íon molecular correspondente a massa molecular em g/mol (MM) dos compostos foi observada no EM.

**Tabela 1.** Dados químicos dos compostos sintetizados.

Compostos	R	PM	Tr	Rendimento	Coloração
<b>4a</b>	Piridin-2-il	262,35	13,2 minutos	70,1%	Alaranjado
<b>4b</b>	Piridin-3-il	262,35	13,1 minutos	65,9%	Castanho

As fragmentações observadas no EM foram o pico base (100%) de **4a** como fragmento de 79  $m/z$  correspondente a uma quebra  $\beta$  à carbonila, já para **4b** foi analisado como 138  $m/z$ , sendo equivalente a perda do grupo tiofeno e a quebra no anel tiazolidin-4-ona.

Já na análise dos espectros RMN de carbono-13 e hidrogênio-1, os principais sinais que comprovam a formação do produto/fechamento do anel são: a carbonila (C4), o carbono quiral (C2) e seu hidrogênio (H2), e o carbono  $\text{CH}_2$  (C5) e seus respectivos hidrogênios diastereotópicos H5a e H5b, conforme apresentado na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Sinais observados na RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .<sup>a</sup>

Compostos	C2	C4	C5	H2	H5a	H5b
<b>4a</b>	58,92	170,60	34,53	7,14 (s)	4,03 (dd, $^2J=15,97^b$ ; $^4J=1,09^b$ )	3,72 (d, $^2J=15,93^b$ )
<b>4b</b>	61,03	170,62	33,35	6,38 (d, $^4J=0,56^b$ )	4,01 (dd, $^2J=15,94^b$ ; $^4J=1,49^b$ )	3,88 (dd, $^2J=15,91^b$ ; $^4J=0,52^b$ )

<sup>a</sup> Em partes por milhão (ppm).

<sup>b</sup> Em Hertz (Hz), constante de acoplamento.

### 4. CONCLUSÕES

Dado o exposto, conclui-se que a metodologia *one-pot* foi eficiente, uma vez que resultaram na obtenção de duas moléculas inéditas na literatura e com bons rendimentos por meio da síntese com 2-tiofenocarboxaldeído. Está em andamento a ampliação da série com outras aminas primárias aromáticas, objetivando a pesquisa para a realização de testes que evidenciem algum potencial farmacológico.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHAWLA, S.; SHARMA, S.; KASHID, S.; VERMA, P. K.; SAPRA, A. Therapeutic Potential of Thiophene Compounds: A Mini-Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 15, p. 1514-1534, 2023.

CHEERALA, V. S. K.; GHANTA, P.; NEELAKANTAN, S.C. Design, synthesis and in silico screening of benzoxazole-thiazolidinone hybrids as potential inhibitors of SARS-CoV-2 proteases. **Royal Society Chemistry Advances**, v. 11, p. 39328–39342, 2021.

CUNNINGHAM, D. Mature results from three large controlled studies with raltitrexed ('Tomudex'). **British journal of cancer**, v. 2, p. 15-21, 1998.

GRAHAM, P. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. 4ª ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 2009. 752p.

HAROUN, M.; PETROU, A.; TRATRAT, C.; KOLOKOTRONI, A.; FESATIDOU, M.; ZAGALIOTIS, P.; GAVALAS, A.; VENUGOPALA, K. N.; SREEHARSHA, N.; NAIR, A. B.; ELSEWEDY, H. S.; GERONIKAKI, A. Discovery of 5-Methylthiazole-Thiazolidinone Conjugates as Potential Anti-Inflammatory Agents: Molecular Target Identification and In Silico Studies. **Molecules**. v. 27, n. 8137, p. 1-14, 2022.

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 thiazinam-4-ones from 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine as acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 31-41, 2020.

SAKARYA, M.T.; GUL, H.I.; YAMAIL, C.; TASLIMI, P.; TOK, T.T. Molecular docking studies and biological activities of benzenesulfonamide-based thiourea and thiazolidinone derivatives targeting cholinesterases,  $\alpha$ -glucosidase, and  $\alpha$ -amylase enzymes. **Journal of Turkish Chemical society A**. v. 10, n.2, p. 385-424, 2023.