

OBTENÇÃO DE NOVAS 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA DERIVADAS DA 2-AMINO BENZOTIAZOL

EULER VIEGAS LIMAS¹; MELINDA GOMES VICTOR²;
TAÍS PEREIRA FERREIRA³; CLAUDIO DOS SANTOS NASCIMENTO⁴;
WILSON CUNICO⁵.

¹Universidade Federal de Pelotas - eulerviegaslimas@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - melindagv@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas - tais_sls@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas - claudionsd@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelota - wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos são estruturas orgânicas que possuem uma cadeia carbônica fechada, na qual pelo menos um átomo é diferente do carbono, sendo frequentemente nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre (CLAYDEN et al., 2012). Um exemplo de substâncias heterocíclicas são as 1,3-tiazolidin-4-onas, que constituem um grupo relevante de compostos. Estas possuem um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e um grupo carbonílico na posição 4 (TRIPATHI et al., 2014).

As tiazolidinonas são um grupamento versátil, uma vez que podem ser realizadas derivatizações nas posições 2, 3 e 5 do anel. Essa classe tem atraído o contínuo interesse dos químicos medicinais devido a sua vasta gama de atividades biológicas como anticancerígena (AZIZ et al., 2022), antimicrobiana (CHEDDIE et al., 2018), antiviral (BENMOHAMMED et al., 2024), dentre outras.

Outra classe de compostos importantes são os tiazóis, como o benzotiazol (BTZ). O núcleo BTZ é composto pela fusão do anel tiazol com um anel benzênico (JAISWAL et al., 2012), e sua estrutura tem um amplo espectro de atividades como antidiabéticos (MATS et al., 2013), anti-inflamatória (VENKATESH et al., 2009), fungicida (LIU et al., 2013), e analgésica (ANGELIA et al., 2023). Se faz presente em muitos produtos naturais e é responsável pelas aplicações medicinais, farmacológicas e farmacêuticas destes produtos, bem como sua utilização como reagente para síntese de compostos. Logo, as estruturas do BTZ e da tiazolidinona são ilustradas na **Figura 1**.

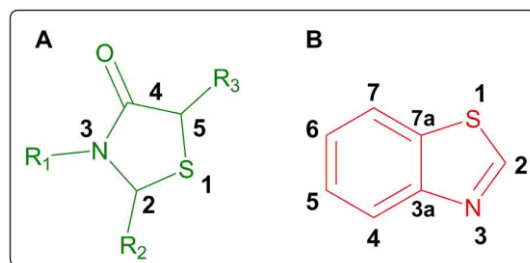


Figura 1. Estrutura geral de **A** 1,3-tiazolidin-4-ona e **B** benzotiazol.

Alguns fármacos derivados da tiazolidinona são encontrados comercialmente como, por exemplo, epalrestat (neuropatia diabética, **Figura 2A**), ralitolina (anticonvulsivante) e a etozolina (fármaco diurético) (TROTSKO, 2021). No caso do núcleo benzotiazol podem ser citados os fármacos zopolrestat

(neuropatia diabética) e riluzol (tratamento de esclerose lateral amiotrófica, **Figura 2B**).

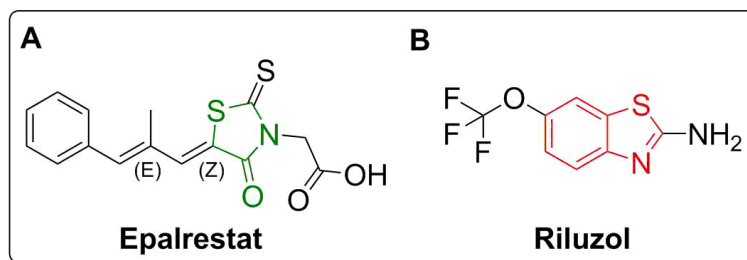


Figura 2. Exemplo de fármacos contendo os núcleos tiazolidinona (**A**) e benzotiazol (**B**).

2. METODOLOGIA

Foram adicionados à um balão de 100 mL, 1 mmol do 2-aminobenzotiazol **1** e 1 mmol de benzaldeídos diferentemente dissustituídos com grupamentos metoxilas **2a-b**, e 60 mL de tolueno. A reação iniciou-se com aquecimento convencional, refluxo e agitação magnética por vinte e quatro horas. Nas primeiras três horas do refluxo com aparelho Dean-Stark, é removida a água gerada na reação e ocorre a formação do intermediário imínico **3**. Após esse período, foi adicionado à reação com auxílio de uma seringa 0,21 mL de ácido mercaptoacético **4**, totalizando as proporções 1:1:3 mmol. A reação permaneceu em refluxo por mais vinte e uma horas, sendo acompanhada nesse período por cromatografia em camada delgada com misturas de 7:3 e 9:1 hexano/acetato de etila como eluentes, finalizando na formação dos produtos **5a-b**, esquematizado na **Figura 3**.

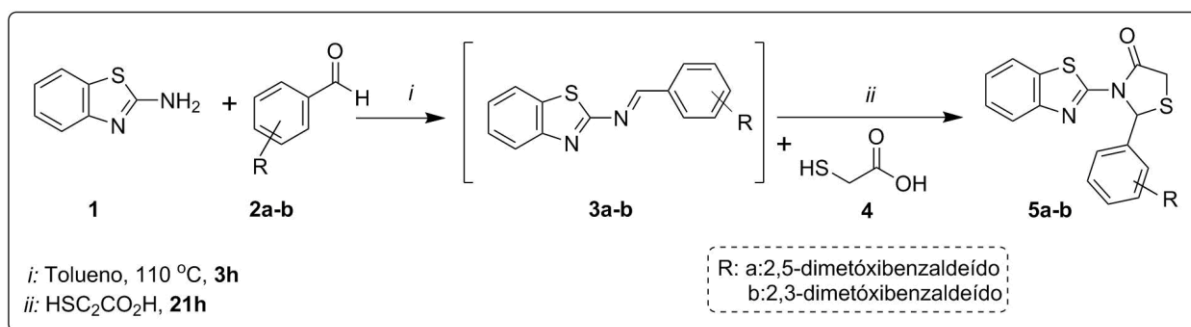


Figura 3. Reação geral de formação das 1,3-tiazolidin-4-onas **5a-b**.

Posteriormente ao término do tempo de reação, a mistura foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO₃ 3x10 mL), na qual a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₃), filtrada com o auxílio de um papel filtro e o solvente utilizado na reação foi retirado através de evaporador rotativo. O produto puro foi obtido após retirada do solvente, e a amostra foi enviada para análise no Cromatógrafo a Gás acoplado com Espectrômetro de Massas (CG-EM) e no Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C para a sua caracterização.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese de novas tiazolidin-4-onas foi utilizada a metodologia *one-pot*, para minimizar o desperdício químico e economizar etapas durante o processo. Foram obtidas duas novas tiazolidin-4-onas, inéditas na literatura, com rendimentos moderados à bons na forma de sólidos com tons amarelados, e que não precisaram de purificação, evidenciados na tabela abaixo.

Tabela 1. Resultados obtidos dos compostos.

Compostos	R	Rendimento	Coloração	Ponto de fusão
5a	2,5-dimetóxi-benzaldeído	39%	Amarelo esverdeado	130°C - 136°C
5b	2,3-dimetóxi-benzaldeído	76%	Amarelo	130°C - 136°C

Os compostos **5a-b** apresentam mesma massa molecular, uma vez que possuem estrutura química semelhantes diferindo apenas na posição dos substituintes. O cromatograma dos compostos **5a-b** mostra que esses tiveram um tempo de retenção de 17 a 20 minutos. Conforme esperado, o espectro de massas demonstrou o íon molecular de 372 g/mol, correspondente à massa molecular dos compostos (372,06 g/mol). O pico base dos mesmos (100%) corresponde à fragmento de massa/carga de 341, equivalente a perda de um grupo metoxila, e outras quebras observadas são decorrentes da clivagem no anel tiazolidínico.

Observando os resultados de RMN pode-se perceber similaridade entre os dois compostos, uma vez que **5a** e **5b** obtiveram os valores na mesma faixa. Os espectros de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) evidenciam os sinais característicos de formação do anel tiazolidínico, que são o hidrogênio do CH (H2), como um simpleto largo em torno de 7 ppm de deslocamento químico, e seu carbono (C2) em torno de 60 ppm, para ambos os compostos. O carbono (C5) apresentou-se como um sinal em torno de 33 ppm, e seus correspondentes hidrogênios diastereotópicos em torno de 4 ppm (H5a), como um duplo duplete de $J=16$ Hz (acoplamento com o H5b), e 0,7 a 0,9 Hz (acoplamento com o H2). Já o H5b foi observado em 3,8 ppm, como um duplete de $J=16$ Hz (acoplamento com o H5a). Para a carbonila (C4), os deslocamentos químicos ficaram próximos de 171 ppm. Todos esses sinais corroboram para a formação do produto tiazolidinona.

4. CONCLUSÕES

Conclui-se então, através dos resultados obtidos, que foi possível obter e caracterizar duas novas 1,3-tiazolidin-4-onas, usando como precursor o 2-aminobenzotiazol. A metodologia *one-pot* mostrou-se eficiente na síntese dessas moléculas que são inéditas na literatura e apresentaram rendimentos de moderados à bons. Como prospecções de pesquisa, pretende-se aumentar a série, utilizando aldeídos estruturalmente diversos, e encaminhar para a realização de teste biológicos para investigar o potencial farmacológico desses novos compostos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELIA, J.; WENG, X.; SOLOMATOV, A.; CHIN, C.; FERNANDEZ, A.; HUDSON, P. K.; MORISSEAU, C.; HAMMOCK, B. D.; KANDASMY, R.; PECIC, S. Structure-activity relationship studies of benzothiazole-phenyl analogs as multi-target ligands to alleviate pain without affecting normal behavior. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**. v. 164, p. 1–12, 2023.

AZIZ, M. N.; PATEL, A.; ISKANDER, A.; CHINI, A.; GOUT, D.; MANDAL, S. S.; LOVELY, C. J. One-Pot Synthesis of Novel 2-Imino-5-Arylidine-Thiazolidine Analogues and Evaluation of Their Anti-Proliferative Activity against MCF7 Breast Cancer Cell Line. **Molecules**. v. 27, n. 841, p. 1-15, 2022.

BENMOHAMMED, A.; SAIDJ, M.; DJAFRI, A.; GUERROUDJ, A. R.; RABAH, A. O.; GOUDJIL, M.; BOUKABCHA, N.; CHOUAIIH, A.; DJAFRI, A. Insight into (Z)-ethyl-2-(2-((E)-2,4-dinitro benzylidene amino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-ylidene) acetate in-silico anti-SARS-CoV-2 performance: Synthesis, structural-spectral characterizations and DFT computations. **Journal of Molecular Structure**. v.1295, n.136696, p. 1-18. 2024.

CHEDDIE, A.; SHINTRE, S. A.; BANTHO, A.; MOCKTAR, C.; KOORBANALLY, N.A. Synthesis and antibacterial activity of a series of 2-trifluoromethylbenzimidazole-thiazolidinone derivative. **Journal Heterocyclic Chemistry**. v. 57 p.1–9, 2019.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.

JAISWAL, S.; MISHRA, P. A.; SRIVASTAVA, A. The different kinds of reaction involved in synthesis of 2-substituted 2-enzothiazole and its derivatives: a review. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**. v. 3, p. 631–641, 2012.

LIU, Y.; WANG, Y.; DONG, G.; et al. Novel benzothiazole derivatives with a broad antifungal spectrum: design, synthesis and structure–activity relationships. **MedChemComm**. v. 4, p. 1551–61, 2013

MATS, M. E.; SHANI, B. G.; PASTERNAK, L.; et al. Synthesis and mechanism of hypoglycemic activity of benzothiazole derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 56, p. 5335–50, 2013.

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, 2014.

TROTSKO, N. Antitubercular properties of thiazolidin-4-ones – A review. **European Journal of Medical Chemistry**, v.2015, n.1, p.22, 2021.

VENKATESH, P.; PANDEYA, N.S. Synthesis, characterisation and anti-inflammatory activity of some 2-amino benzothiazole derivatives. **International Journal of ChemTech Research**. v. 1, p. 1354–8, 2009.