

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DE DERIVADOS DO NÚCLEO HETEROCÍCLICO BENZOTIAZOL EM CONDIÇÕES DA QUÍMICA VERDE

Gleicy Kelly Almeida Gonçalves, Irlon Maciel Ferreira, David Esteban Quintero Jimenez.

Universidade Federal do Amapá, Rodovia Josmar Chaves Pinto - KM 02, 68903-419 – Macapá - AP, Brasil, gleicy_kelly@hotmail.com, irlon.ferreira@gmail.com, derteriom@unifap.br.

Resumo

O objetivo deste estudo é otimizar a síntese para obtenção de derivados de núcleos benzotiazóis, a fim de melhorar o tempo, rendimento e redução do uso de solventes tóxicos. Foram utilizados derivados de 2-bromometilacetofenonas (1,0 mmol), tioureia (1,0 mmol) e avaliado o uso de solventes polares próticos e apróticos. Posteriormente identificados e caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . Os resultados mostram que o solvente mais adequado para essa reação de obtenção de benzotiazóis é o MeOH e EtOH (rendimentos de 97 e 98 % respectivamente), sendo assim, foram ampliadas as reações nas mesmas condições descritas utilizando várias α -bromoacetofenonas e tioureia. Após a análise dos resultados, constatou-se que a síntese mais bem-sucedida foi nas condições de 60 min, EtOH, 50°C sem catalisador, fornecendo rendimentos entre 82-97%. Conclui-se que a otimização demonstrou grande importância na obtenção dos compostos benzotiazóis, conforme os princípios da Química Verde.

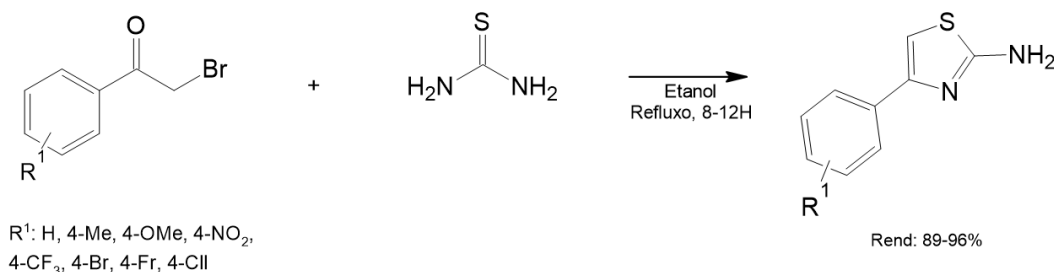
Palavras-chave: Benzotiazol. Otimização. Química Verde.

Área do Conhecimento: Ciências Exatas e da Terra (Química).

Introdução

O núcleo benzotiazol faz parte de uma classe de moléculas bioativas, apresenta um anel benzênico seguido de um anel tiazol. Gawali *et al.*, (2018) estudaram a obtenção de núcleos benzotiazóis usando derivados de 2-bromometilacetofenonas, tioureia, refluxo, 8-12 horas e etanol, com rendimentos de 89-96 %. Estes compostos foram usados como intermediários de reação para a síntese de compostos de dihidro-2-(4-(4-metoxifenil) tiazol-2-il)-1H-nafto[1,2-e][1,3]oxazina que apresentaram atividades significativas de inibição da atividade da HIV-1 RT comparada com os medicamentos comerciais como Zidovudine e Efavirenz. A Figura 1 corresponde ao esquema de síntese para obtenção de núcleo benzotiazóis.

Figura 1: Obtenção de núcleos benzotiazóis.



Fonte: Autores (2023).

Nos trabalhos de Shen *et al.*, (2010); Wan, (2010) são propostas várias modificações no procedimento original, uma vez que a reação exige aquecimento em altas temperaturas, requer tempo prolongado e resulta em baixo rendimento ao final da reação. Algumas dessas alterações incluem a

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

utilização de ácidos de Lewis para catalisação, a ausência de solventes, a aplicação de energia de micro-ondas.

A síntese de benzotiazóis tem sido bem estudada. Existem várias metodologias para melhorar as condições de reação (tempo, rendimento, pureza) como estão descritos na tabela 1. Este núcleo é a base de muitos fármacos, visto que, os seus derivados apresentam propriedades biológicas interessantes como agente antitumoral, bloqueador de neurotransmissores entre outros. Outro tipo de atividade biológica são: antifúngica, antiviral, antibacteriana, antitumoral, antimalárica antidiabética, antiesquizofrênica e anti-inflamatória. (BONDOCK *et al.*, 2010; KRHAN, *et al.*, 2012; KOK, *et al.*, 2008;) (Tabela 1).

Tabela 1 - Exemplos de metodologias desenvolvidas para obtenção de compostos benzotiazóis.

Referência	Catalisadores	Condição de reação	Rendimento (%)
Wang <i>et al.</i> (2015)	N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), PyBOP	2-8 horas, t.a., DMF	57-82
Godugu <i>et al.</i> (2021)	HClO ₄ -SiO ₂	10-15 min, t.a., sem solvente	94-98
Gawali <i>et al.</i> (2018)	Sem catalisadores	8-12 horas, refluxo, etanol	89-96
Dai <i>et al.</i> (2019)	Sem catalisadores	2 horas, refluxo, etanol	67-97
Carballo <i>et al.</i> (2017)	Sem catalisadores	20 min, 138 °C, DMF	10-36
Azzali <i>et al.</i> (2020)	Sem catalisadores	20 min. 120 °C. DMF	45-56
Suh <i>et al.</i> (2015)	PPh ₃	1 hora, refluxo, dioxano	40-82

Fonte: Autores, 2023.

Na Tabela 1 é mostrada a efetividade destas metodologias para a obtenção de benzotiazóis. Porém, em alguns casos é necessário o uso ou desenvolvimento de catalisadores, refluxo, uso de solventes tóxicos como DMF e dioxano. A proposta de atual estudo foi o desenvolvimento de uma metodologia alternativa em condições mais brandas ao médio ambiente, focada na melhoria das condições de reação em função a altos rendimentos.

Considerando que o núcleo benzotiazol é importante para a síntese de novos fármacos e compostos bioativos, as metodologias de rotas sintéticas para obtenção de produtos derivados desses compostos, continuamente são estudadas para que novas rotas sejam otimizadas. Desta forma, o presente estudo objetiva-se em otimizar a rota sintética para obtenção de derivados de núcleos benzotiazóis, a fim de melhorar o tempo e rendimento das reações, seguindo os princípios da Química Verde.

Metodologia

Reagentes e solventes

Os derivados de 2-bromometilacetofenonas (2-bromo-1-feniletan-1-ona 98%, 2-bromo-1-(*p*-tolil) etan-1-ona 98%, 2-bromo-1-(4-bromofenil) etan-1-ona 98%, 2-bromo-1-(4-clorofenil) etan-1-ona 98%, 2-bromo-1-(4-fluorofenil) etan-1-ona 95%, 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-bromoetan-1-ona 98%), tioureia 99% foram obtidos comercialmente da Sigma-Aldrich.

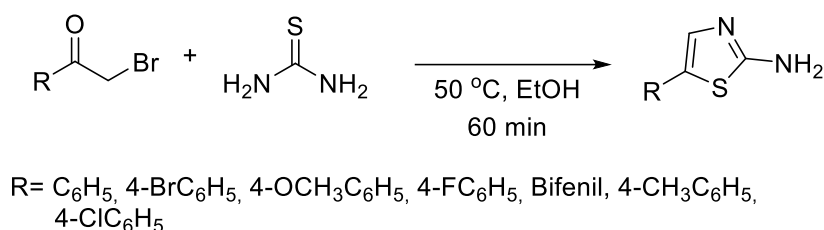
Os solventes (hexano, acetato de etila, metanol, THF, DMF, DMSO, acetona, dioxano, etanol) foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação (Aldrich, Fluka, Synth, Merck). A sílica gel flash empregada para cromatografia em coluna foi de 6 nm de diâmetro de poro (0,035-0,070 nm) obtida comercialmente de Acros Organic.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Síntese de derivados de 5-feniltiazol-2-amino a partir de derivados de 2-bromometilacetofenonas

Em um balão reacional de 25 mL foi adicionado os derivados de 2-bromometilacetofenonas (1,0 mmol), tioureia (1,0 mmol), EtOH (10 mL). A reação foi realizada com agitação magnética por 60 min a 50 °C. O progresso da reação monitorado por CCD. Posteriormente, a reação foi filtrada e extraída com AcOEt (3x10 mL) (Figura 2). As fases orgânicas foram combinadas, adicionando Na₂SO₄ anidro, filtrado, concentrada a vácuo até a evaporação do solvente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel flash ou por recristalização. Os derivados obtidos foram identificados e caracterizados por RMN ¹H e ¹³C.

Figura 2 - Esquema reacional da síntese de derivados de compostos benzotiazol com tioureia.

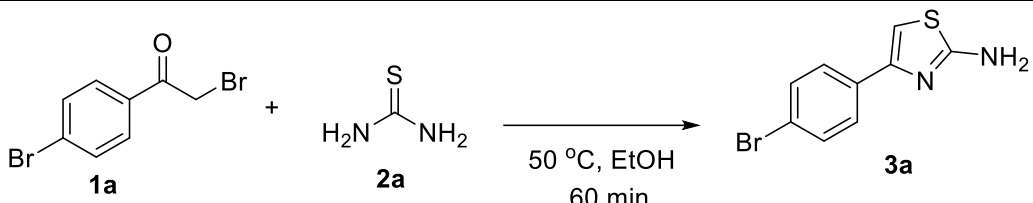


Fonte: Autores, 2023.

Resultados

De tal modo, foi feito o estudo de otimização da síntese de benzotiazóis partindo-se de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etan-1-ona, ureia, 50 °C usando diferentes solventes (Tabela 2).

Tabela 2 - Efeito dos solventes na obtenção de benzotiazóis **3a**.



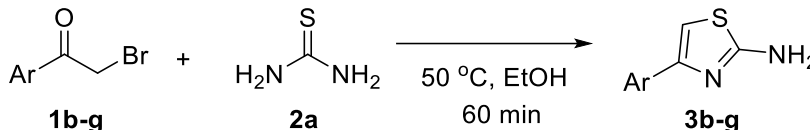
Solvente	Rendimento (%)
DMSO	89
THF	86
DMF	90
Dioxano	82
Etanol	98
Acetona	91
Água	78
Metanol	97

Fonte: Autores, 2023.

Assim, o etanol foi selecionado como solvente para obtenção dos compostos benzotiazóis e a partir disto o composto foi caracterizado e identificado por técnicas espectroscópicas (RMN ¹H e ¹³C-Discussão). Portanto, identificado e otimizado as melhores condições de reação para os benzotiazóis na preparação do composto **3a**, foi ampliado o escopo da reação nas mesmas condições descritas utilizando-se de várias α-bromoacetofenonas **1b-1g**, e tioureia **2a** (Tabela 3).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Tabela 3 - Síntese de derivados de compostos benzotiazóis.

	
Substituinte	Rendimento (%)
C ₆ H ₅ (1b)	93
4-OCH ₃ C ₆ H ₄ (1c)	91
4-FC ₆ H ₄ (1d)	90
C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ (1e)	84
4-CH ₃ C ₆ H ₄ (1f)	89
4-ClC ₆ H ₄ (1g)	91

Fonte: Autores, 2023.

Discussão

Como foi observado na tabela 2 (Resultados) foram avaliados o uso de solventes polares próticos (MeOH, EtOH) e solventes polares apróticos (DMSO, DMF, THF, Acetona) na obtenção de compostos benzotiazóis que mostraram que a síntese foi bem-sucedida, fornecendo rendimentos quantitativos na faixa de 82-97%.

Contudo, para solventes como dioxano e a água, o rendimento foi moderado. Este fato pode estar relacionado com a natureza da pouca solubilização da α -bromoacetofenona nos solventes citados. Neste caso, a reação para obtenção de benzotiazóis, os melhores solventes são, MeOH e EtOH (97 e 98 % respectivamente).

O EtOH foi selecionado como solvente para a reação devido a seu alto rendimento, facilidade para obtenção do produto (Rota-evaporação) e por ser um solvente pouco agressivo ao meio ambiente.

O composto **3a** foi caracterizado por técnicas espectroscópicas RMN (¹H, e ¹³C) apresentado os seguintes sinais: Na análise de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) observou-se em 7,65 ppm (m, 2H) um sinal para hidrogênios aromáticos; em 7,59 ppm (m, 2H) um sinal para hidrogênios aromáticos, em 7,01 ppm (s, 1H) foi observado um singleto ligado que se encontra no anel tiazol. No espectro de RMN de ¹³C (100MHz, CDCl₃) foi observado uma linha espectral em 168,2 ppm característico do carbono *ipso* do anel tiazol; em 147,8 ppm característico do carbono *ipso* entre o anel benzênico e o anel tiazol; em 133,6 ppm característico do carbono *ipso* entre o anel benzênico e o anel tiazol; em 131,5 ppm característico de carbonos aromáticos; em 126,1 ppm característico de carbonos aromáticos; em 121,7 ppm característico do carbono *ipso* entre anel aromático e o grupo substituinte (Br); em 108,6 ppm característico do carbono sp². Mostrando a síntese exitosa para o composto **3a**.

Na análise da aplicação das melhores condições de reação, como foi realizado na tabela 3, foi observado que na maioria dos casos os resultados apresentaram rendimentos favoráveis, o que indica que independentemente do tipo de grupo substituinte (eletrodoador ou eletrorretirador), do número de grupos substituintes, bem como, natureza do núcleo aromático (benzenóide, bifenil) os rendimentos dos compostos benzotiazol foram elevados.

Conclusão

Pode-se observar o desenvolvimento de uma metodologia sintética eficiente para a obtenção de compostos benzotiazol usando os princípios da Química Verde o que faz desta metodologia interessante para aplicações em química fina.

Foi determinado experimentalmente que o melhor solvente para a reação foi o EtOH em comparação com outros solventes como DMSO, DMF, THF, acetona, dioxano, MeOH e água.

Foi determinado também que as melhores condições de reação foram 60 min, EtOH 50 °C sem a necessidade do uso de catalisadores, atingindo um rendimento de 98% e essas condições otimizadas foram aplicadas num escopo de reações variando-se o composto α -bromoacetofenona obtendo-se rendimentos na faixa de 84-93%.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Referências

- AZZALI, E. et al. 2-Aminooxazole as a Novel Privileged Scaffold in Antitubercular Medicinal Chemistry. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 7, p. 1435–1441, 9 jul. 2020.
- BONDOK, S.; FADALY, W.; METWALLY, M. A. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 9, p. 3692–3701, set. 2010.
- CARBALLO, R. M. et al. Synthesis and *in vitro* antiprotozoal activity of some 2- amino-4-phenyloxazole derivatives. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 8, p. 1951–1956, 7 set. 2017.
- DAI, W. et al. Structure-Based Design of N-(5-Phenylthiazol-2-yl)acrylamides as Novel and Potent Glutathione S-Transferase Omega 1 Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 6, p. 3068–3087, 28 mar. 2019.
- GAWALI, R. et al. Design, synthesis, docking studies and biological screening of 2-thiazolyl substituted -2,3-dihydro-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazines as potent HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 310–319, 5 set. 2018.
- GODUGU, K. et al. Solid state thiazole-based fluorophores: Promising materials for white organic light emitting devices. **Dyes and Pigments**, v. 187, p. 109077, 1 mar. 2021.
- KHAN, K. M., SHAH, Z., AHMAD, V. U., AMBREEN, N., KHAN, M., TAHA, M., VOELTER, W. 6-Nitrobenzimidazole derivatives: Potential phosphodiesterase inhibitors: Synthesis and structure–activity relationship. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 20(4), 2012. 1521–1526.
- KOK, S. H. L., GAMBARI, R., CHUI, C. H., YUEN, M. C. W., LIN, E., WONG, R. S. M. CHAN, S. H. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 16(7), 2008. 3626–3631.
- SHEN, Z-L; XU, X-P; JI, S-J Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type Reaction: An Efficient Synthesis of 4,5,6-Triaryl-3,4-dihydropyrimidin- 2(1H)-one and Mechanistic Study. **The journal of Organic Chemistry** V. 75, No. 4, 2010. 1162-1167.
- SUH, J. H.; YOUM, E. K.; CHO, Y. S. Synthesis and Biological Evaluation of N-Aryl-5-aryloxazol-2-amine Derivatives as 5-Lipoxygenase Inhibitors. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. V. 63 Issue 8, 2015. p. 573-578.
- WAN, J.-P., & LIU, Y. Synthesis of Dihydropyrimidinones and Thiones by Multicomponent Reactions: Strategies Beyond the Classical Biginelli Reaction. **Synthesis**, 2010, No. 23, 3943–3953.
- WANG, D.-C. et al. Efficient and Mild Cyclization Procedures for the Synthesis of Novel 2-Amino-4H-pyran Derivatives with Potential Antitumor Activity. **ChemInform**, v. 46, n. 3, jan. 2015.

Agradecimentos

Aos professores Dr. David Jimenez e Dr. Irlon Maciel. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, ao Laboratório de Bioacatalise e Síntese Orgânica da Universidade Federal do Amapá pelo apoio e estrutura.