

Síntese de um novo derivado de 2-{2-(piperidina-1-tiocarbonotiol)acetamida}tiazol com potencial atividade antimicrobiana

Laís G. R. Vale¹ (PG), Alcino P. de Aguiar¹ (PQ)*

alcino@ime.eb.br

¹Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, Praça General Tibúrcio 80, Urca, Rio de Janeiro, RJ, 22290-270

Palavras Chave: Tiazol, antibacteriano, heterociclo

Introdução

Doenças infecciosas causadas por bactérias vêm sendo um problema de saúde pública global. Neste contexto a resistência microbiana tem favorecido o surgimento de bactérias resistentes aos fármacos disponíveis incentivando a pesquisa e desenvolvimento de novos protótipos. Dessa forma a síntese ou avaliação de derivados tiazólicos vem sendo o foco de diferentes trabalhos científicos.¹⁻³ O interesse neste núcleo é reforçado pela diversificada ação biológica de seus diferentes derivados, tais como: antifúngica, anti-inflamatória, antiviral, antimalárica, antitumor e antibacteriana. Ainda que tenha ocorrido um progresso na terapêutica antimicrobiana ao longo dos anos, o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos mais eficientes e preferencialmente com amplo espectro de ação vem sendo uma das atividades da química medicinal. Este trabalho reporta a síntese de um potencial antibacteriano inédito (**5**) derivado do núcleo tiazólico.

Resultados e Discussão

A síntese do derivado inédito (**5**) foi planejada conforme a estratégia reportada na Figura 1. Inicialmente o 3-oxo-butanoato de etila (**1**) reagiu com tiourea (**2**) produzindo o aminotiazol (**3**) com rendimento de 83 %. Este produto apresentou um ponto de fusão de 176-178 °C.⁴ A reação deste heterociclo com cloreto de cloroacetila produziu 2-(2-cloroacetamida)-4-metil-tiazol-5-carboxilato de etila (**4**) em 70 % de rendimento obtido como um sólido branco com ponto de fusão de 187-189 °C. O espectro de RMN ¹H de **4** apresentou um simpleto em δ 4,30 que foi atribuído a H11, enquanto os sinais em δ 41,9 e 164,3, no RMN ¹³C, foram atribuídos aos carbonos C11 e C10 respectivamente.

Finalmente a reação do intermediário (**4**) com o sal de ditiocarbamato produziu o composto inédito (**5**) em 79 % de rendimento e ponto de fusão de 192-195 °C. O sal de ditiocarbamato foi sintetizado pela reação de dissulfeto de carbono com piperidina em presença de hidróxido de potássio. A estrutura do produto inédito **5** foi caracterizada por técnicas espectrométricas. O RMN ¹H apresentou sinais em δ: 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 1,74 (s, 6H, H16,17,18), 2,62 (s, 3H, H20), 3,89 (t, 2H, H19), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H7), 4,31 (t, 2H, H15), 4,36 (s, 2H, H11). O RMN ¹³C apresentou como

principais sinais δ 24,0 (C17), 25,5 (C16/18), 26,0 (C18/16), 52,1 (C15/19), 54,5 (C19/15) e 193,1 (C13).

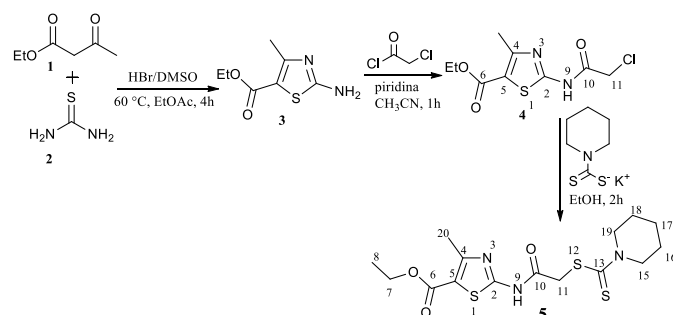


Figura 1. Esquema geral de síntese do derivado inédito 2-{2-(piperidina-1-tiocarbonotiol)acetamida}tiazólico (**5**).

Conclusões

A presente estratégia de síntese adotada forneceu o produto inédito 2-{2-(piperidina-1-tiocarbonotiol)acetamida}tiazol-4-metil-5-carboxilato de etila com rendimento global de 46 %. O novo produto é um candidato a agente antibacteriano, haja vista, estruturas semelhantes reportadas na literatura. Essa estratégia permite a síntese de novos derivados a partir do uso de diferentes aminas nucleofílicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e ao Instituto de Tecnologia em Fármacos (Plataforma Analítica - Farmanguinhos) pelos espectros de RMN.

¹ Yurttaş, L.; Özkay, Y.; Duran, M.; Turan-Zitouni, G.; Özdemir, A.; Cantürk, Z.; Küçüköğlü, K.; Kaplancıklı, Z. A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2016**, *191*, 1166.

² Santosh, R.; Selvami, M. K.; Kanekar, S. U.; Nagaraja, G. K.; Kumar, M. *Chemistryselect* **2018**, *3*, 3892.

³ Zeng, H.; Luo, P.; Luo, M.; Ding, H., & Ding, Q. *Tetrahedron* **2019**, *130472*.

⁴ Zav'yalov, S. I.; Kravchenko, N. E.; Ezhova, G. I.; Kulikova, L. B.; Zavoziin, A. G.; Dorofeeva, O. V. *Pharmaceutical chemistry Journal* **2007**, *41*, 105.