

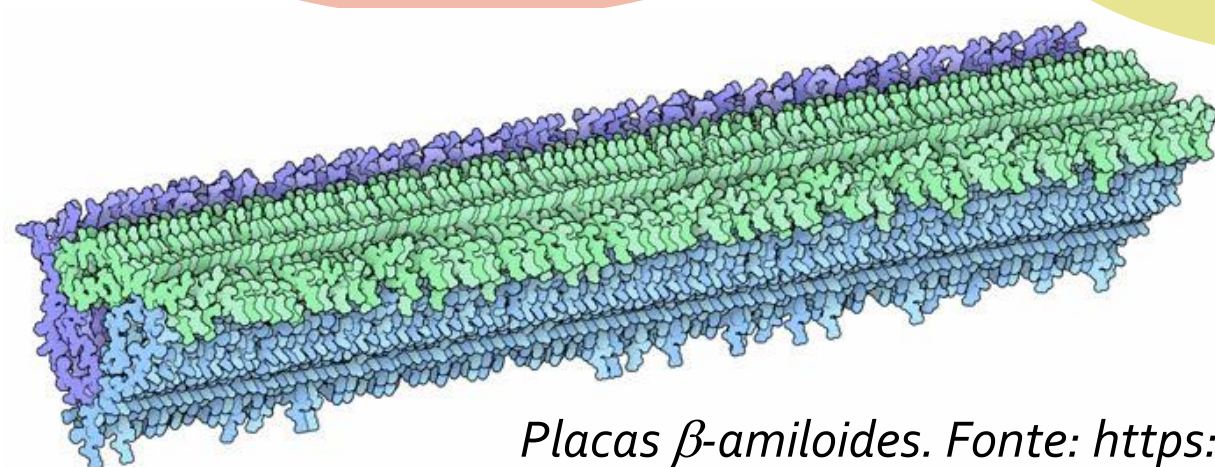
Síntese de 2-arylbenzotiazóis

Autora: Lidiane da Silva Pluczinski (lidipluc@hotmail.com. Instituto de Química UFRGS)

Orientadora: Leandra Franciscato Campo (leandra.campo@ufrgs.br. Instituto de Química UFRGS)

Introdução e Objetivos

O diagnóstico definitivo da doença de Alzheimer (DA) só é possível por estudos histopatológicos *post-mortem* com o uso de corantes como a tioflavina T (ThT), vermelho do congo ou crisamina G, os quais marcam seletivamente as placas beta-amilóides. Dentre estes três, destaca-se a ThT e seu análogo neutro o 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (6-OH-BTA).¹⁻³ Ao ser marcado isotopicamente, o 6-OH-BTA adquire a propriedade de um radiofármaco, atuando seletivamente na detecção das placas beta-amilóides características da DA.



Placas β -amiloides. Fonte: <https://pdb101.rcsb.org/motm/189>

Figura 1- Estrutura dos corantes ThT e do BTA utilizados no diagnóstico da DA.

A bibliografia revela um grande número de métodos de síntese de 2-arylbenzotiazóis,³ sendo a ciclização de Jacobsen da tiobenzamida na presença de hidróxido de sódio aquoso e ferricianeto de potássio seguido por redução foi o método descrito por Mathis para obter o análogo neutro da ThT, o 6-OH-BTA.²

Nesse trabalho, é proposta a síntese do 6-OH-BTA já descrito por Mathis e col.² através de um número reduzido de etapas, aplicando-se metodologias mais limpas. Deste modo, foi desenvolvida uma nova rota sintética que envolve a condensação direta entre o 2-aminotiofenol gerado *in situ* a partir da clivagem de ligações de dissulfeto e o ácido p-aminobenzóico (PABA).

Metodologia

A metodologia sintética inicia-se com a síntese do 2-amino-6-metoxibenzotiazol a partir da *p*-anisidina, tiocianato de potássio e bromo com ácido acético como solvente. (Figura 2).

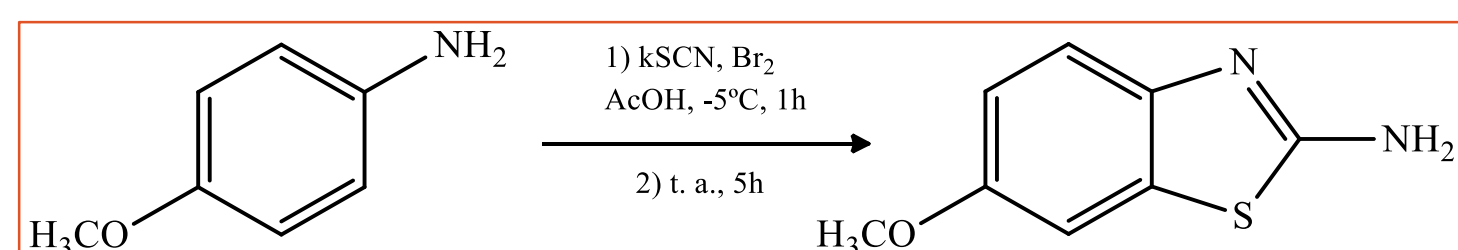


Figura 2 - Síntese do 2-amino-6-metoxibenzotiazol

A segunda etapa da rota consiste na hidrólise do 2-amino-6-metoxibenzotiazol em meio alcalino utilizando uma solução de hidróxido de sódio 10 M, gerando o 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto. (Figura 3).

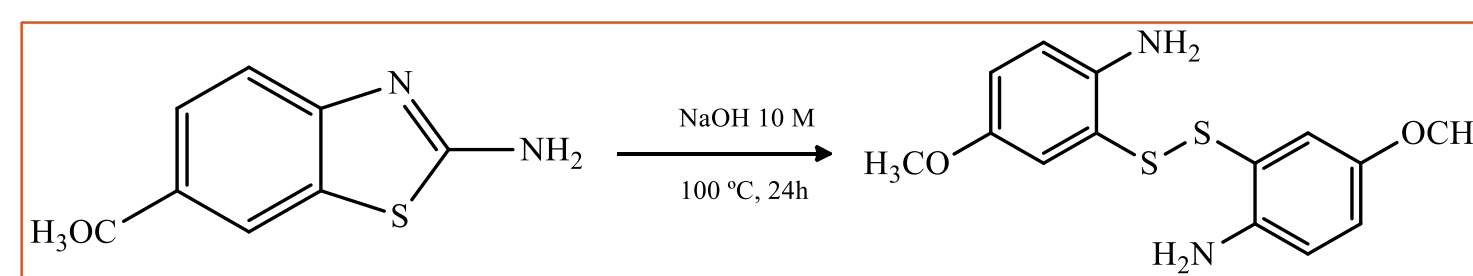


Figura 3- Síntese do 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol

A terceira etapa consiste na clivagem do dissulfeto empregando-se tributílfosfina em tolueno para formar o 2-(4-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol através da condensação com o PABA. (Figura 4).

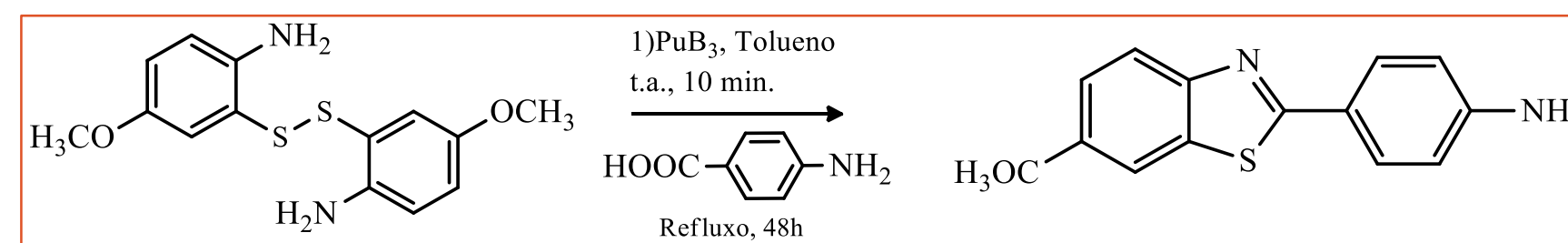


Figura 4- Síntese do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol

A última etapa consiste na clivagem do grupamento éter com tribrometo de boro em diclorometano gerando o 2-(4-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol. (Figura 5).

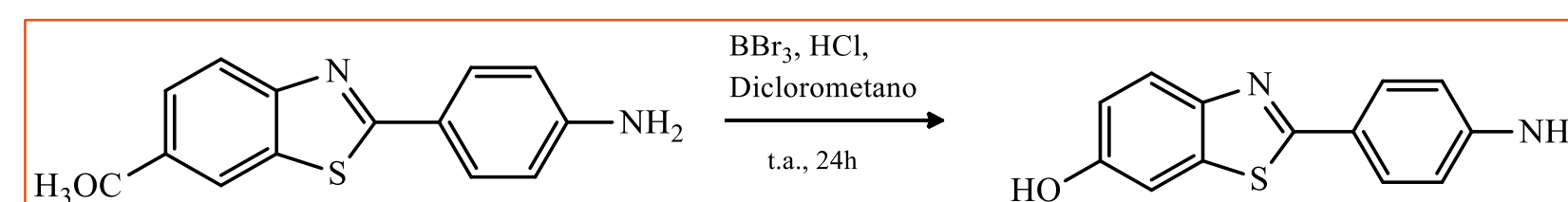


Figura 5 - Síntese do 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol

Resultados e discussão

A síntese dos compostos intermediários 2-amino-6-metoxibenzotiazol e 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto foram obtidas com rendimentos de 73% e 75%, respectivamente. Os compostos foram confirmados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono. Quanto a síntese dos compostos 2-(4-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol e 2-(4-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol ainda estão em fase de otimização.

Referências

- Gupta, A.; Rawat, S., J. Curr. Pharma. Res. 2010, 3(1), 13-23.
- Wang, Y. M.; Mathis, C. A.; Huang, G. F.; Debnath, M. L.; Holt, D. P.; Shao, L.; Klunk, W. E., J. Mol. Neurosci. 2003, 20 (3), 255-260.
- F. L. Coelho, L. F. Campo. Tetrahedron, 58 (2017), pp 2330-2333.

Agradecimentos