

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese

Tetraidronaftilaminas como precursoras para obtenção de tiazolidinonas e benzotiazepinonas: Síntese, atropoisomerismo e elucidação estrutural.

Bruna Bento Drawanz

Pelotas, 2017

Bruna Bento Drawanz

Tetraidronaftilaminas como precursoras para obtenção de tiazolidinonas e benzotiazepinonas: Síntese, atropoisomerismo e elucidação estrutural.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho

Pelotas, 2017

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

D756t Drawanz, Bruna Bento

Tetraidronaftilaminas como precursoras para obtenção de tiazolidinonas e benzotiazepinonas: Síntese, atropoisomerismo e elucidação estrutural. / Bruna Bento Drawanz ; Wilson João Cunico Filho, orientador. — Pelotas, 2017.

188 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2017.

1. Síntese. 2. Tiazolidinona. 3. Benzotiazepinona. 4. Atropoisomerismo. 5. Estereoquímica. I. Cunico Filho, Wilson João, orient. II. Título.

CDD : 547

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química

A comissão examinadora abaixo assinada aprova da Tese de Doutorado:

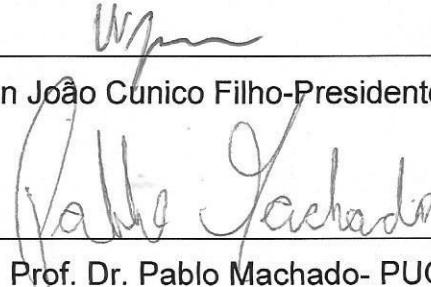
Tetraidronaftilaminas como precursoras para obtenção de tiazolidinonas e benzotiazepinonas: Síntese, atropoisomerismo e elucidação estrutural.

Elaborada por:
Bruna Bento Drawanz

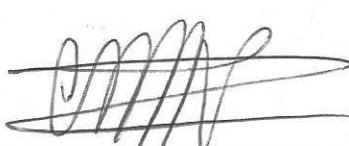
Como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Química

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho-Presidente/Orientador-UFPel


Prof. Dr. Pablo Machado- PUCRS

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher-UFSM


Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira-UFPel

Pelotas, 30 de junho de 2017.

*Ao meu marido e aos meus pais que
sem dúvidas foram as pessoas que
mais me apoiaram e me suportaram
nessa jornada.*

Agradecimentos

- A Deus por ser essa energia que nos envolve e nos momentos de maior desespero de alguma forma mostra que o desafio pode ser superado.
- Ao Juliano, meu esposo, meu amigo, meu parceiro, incentivador, apoiador, obrigada por tudo, especialmente por meu ouvir, por acreditar em mim e nunca me deixar desistir. Te amo!
- Aos meus pais Edison e Beatriz por todo o empenho em minha vida escolar, por tudo que abriram mão para eu chegar até aqui e ainda pela ajuda nas tarefas da vida. A vocês também peço desculpa pela falta de tempo, de atenção e pelas grosserias nos momentos de tensão.
- Ao professor Wilson, meu teacher, uma pessoa com um dos maiores corações que já conheci, atencioso, educado e amigo. Obrigada pela oportunidade ser a tua primeira IC na UFPel. Obrigada por cada ensinamento, pela paciência (e que paciência) que sempre tivestes comigo, principalmente nas vezes em que até eu ia até tua sala furiosa para reclamar, pedir ou até desabafar. Se um dia eu for 1 % do profissional e da pessoal que és serei imensamente feliz.
- Aos professores Geonir Siqueira e Cláudio Pereira grandes mestres e amigos, em vocês muitas vezes encontrei as palavras que precisava ouvir para seguir em frente.
- As amigas de bancada e para toda a vida Patrícia, Hellen e Camila muito obrigada pelo apoio e parceria. Vocês foram muito importantes na minha vida e a cada partida de uma de vocês levaram um pedacinho do meu coração. Mas a vida é assim, chegadas e partidas e hoje é finalmente, meu dia de partir.
- A todos os colegas de laboratório que ao longo dos meus 8 anos e meio de LaQuiABio eu vi entrar e sair, que eu auxiliei e me auxiliaram. A parceria e coleguismo do nosso lab. sempre ajudaram a tornar tudo mais fácil. Obrigada!

- Aos colegas do lab do Cláudio (porque é assim mesmo que nos referimos) obrigada por cada vidraria e reagente emprestado, pela erva, pelo açúcar, mas especialmente pela amizade, por serem meu refúgio nas horas de estresse. Nesse lab. eu sempre me senti em casa e parte do grupo. Vocês são demais!
- A Cátia, a Marina e a Paula, minhas amigas desde a graduação! Valeu por tudo!
- A professora Clarissa Frizzo (UFSM) e suas alunas, especialmente a doutoranda Georgia Zimmer, por todo o apoio e empenho em realizar os estudos estruturais que tornaram possível a conclusão da minha tese. Sem vocês não haveria trabalho para ser defendido e publicado! Muito muito obrigada!
- A UFSC pelas análises de RMN e a UFSM, também pelas análises de RMN e Raios X.
- A UFPel, especialmente ao PPGQ, pela oportunidade de estudo.
- Aos professores do PPGQ que contribuíram para minha formação, com os ensinamentos nas suas disciplinas.
- Ao coordenador do PPGQ Prof. Dr. Diego Alves e a secretaria Djanira Maciel, por toda a assistência e atenção.
- Aos órgãos de fomento: Capes pela bolsa de estudos, Fapergs e CNPq pelos financiamentos de projetos.
- Aos professores doutores da comissão examinadora por terem aceitado o convite de avaliar o meu trabalho.

*O meu destino eu mesmo faço e
ao santo padre eu entrego, sei que
algum dia eu sossego, mas não vai
ser por fracasso.*

Resumo

DRAWANZ, Bruna Bento. **Tetraidronaftilaminas como precursoras para obtenção de tiazolidinonas e benzotiazepinonas: Síntese, atropoisomerismo e elucidação estrutural.** 2017. 188f. Tese (Doutorado em Química)- Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

A metodologia multicomponente one-pot com aquecimento térmico convencional foi aplicada para a síntese de quatro séries de heterociclos contendo nitrogênio e enxofre, os quais foram sintetizados a partir de diferentes tetraidronaftilaminas: 5,6,7,8-tetraidronaft-1-ilamina (aromática), **R**-1,2,3,4-tetraidronaft-1-ilamina (alifática) e **S**-1,2,3,4-tetraidronaft-1-ilamina (alifática). Primeiramente, ao reagir a 5,6,7,8-tetraidronaftilamina com benzaldeídos substituídos por grupos retiradores de elétrons e o ácido mercaptoacético, foram sintetizadas nove 2-(aril)-3-(5,6,7,8-tetraidronaft-1-il)tiazolidin-4-onas com rendimentos entre 47-70%. A maioria dos exemplos dessa série apresentou o fenômeno de atropoisomerismo, caracterizado pelo método de ressonância magnética nuclear com variações de temperatura. A partir dessa análise foi estimado que o ΔG^\ddagger de interconversão entre os atropoisômeros é de 16,7 Kcal.mol⁻¹. Cálculos teóricos quânticos indicaram que o confôrmero mais estável é o que tem a porção alifática da tetraidronaftilamina abaixo do plano do anel tiazolidinônico. Interações espaciais observadas no NOESY demonstraram que, em solução, este também é o confôrmero mais estável. Por sua vez, quando esta mesma amina aromática reagiu com o ácido mercaptoacético, mas com benzaldeídos substituídos por grupos doadores de elétrons e com dois exemplos de retiradores de elétrons, em uma reação catalisada pelo ácido *p*-toluenosulfônico, foram sintetizadas cinco 5-(aril)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-**e**][1,4]tiazepin-2(3H)-onas (30-72 %). Quando utilizadas as aminas alifáticas de estereoquímica definida como materiais de partida, foram sintetizadas seis 2-(aril)-3-**R**-(1,2,3,4-tetraidronaft-1-il)tiazolidin-4-onas e seis 2-(aril)-3-**S**-(1,2,3,4-tetraidronaft-1-il)tiazolidin-4-onas com rendimentos entre 14-70%. Após a purificação foram obtidos exemplos dos pares de diastereoisômeros separados. Algumas moléculas dessas duas séries também foram obtidas como uma mistura de atropoisômeros. Todas as moléculas apresentadas nesse trabalho são inéditas na literatura e tiveram suas purezas avaliadas e suas estruturas elucidadas por técnicas de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e por difração de raios X em monocrystal.

Palavras-chave: síntese, tiazolidinona, benzotiazepinona, atropoisomerismo, estereoquímica.

Abstract

DRAWANZ, Bruna Bento. **Tetrahydronaphthyl-1-amine as precursor to obtain thiazolidinones and benzothiazepinones: Synthesis, atropisomerism and structural elucidation.** 2017. 188p. Thesis (Doctor in Chemistry)- Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

The multicomponent one-pot by conventional heating methodology was applied to development of four series of heterocycles containing nitrogen and sulfur. They were synthetized from tetrahydronaphthalen-1-amines: 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-amine (aromatic), *R*-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine (aliphatic) and (S)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine (aliphatic). Firstly, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-amine reacted with mercaptoacetic acid and arenealdehydes having electron-withdrawing groups gave nine 2-aryl-3-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)thiazolidin-4-one by satisfactory 47-70% yield. Also the atropisomerism phenomenon was observed in several molecules of this series. It was confirmed by variable-temperature nuclear magnetic resonance method. The energy required for the interconversion of one atropisomer into another is around 16.7 kcal.mol⁻¹. Chemical quantum calculation displayed that more stable isomer has the tethahidronaphthalene portion below the five-ring plane. NOESY showed that in solution the same isomer is more stable. In turn, when the same aromatic amine react with arenealdehydes bearing electron-donating groups and with two examples having electron-withdrawing groups, by *p*-TSOH catalysis five 5-aryl-1,5,8,9,10,11-hexahydronaphtho[1,2-*e*][1,4]thiazepin-2(3*H*)-one were obtained (56-72%). When aliphatic amines of defined stereochemistry were used as precursor were synthetized six 2-phenyl-3-*R*-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)thiazolidin-4-ones and six 2-phenyl-3-S-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)thiazolidin-4-ones (14-70 %), after purification some pairs of diastereoisomers were separated. The atropisomerism phenomenon was also observed in examples this kind of thiazolidinones. All compounds are unpublished and had their purities available and their structures elucidated by mass spectrometry and nuclear magnetic resonance techniques and available crystals by X-ray.

Key words: synthesis, thiazolidinone, benzothiazepinone, atropisomerism, stereochemistry.

Lista de Figuras

Figura 1	Estrutura química dos primeiros fármacos sintetizados.....	16
Figura 2	Exemplos de heterociclos na estrutura da vitamina C e de alguns fármacos.....	17
Figura 3	Estrutura geral do heterociclo tiazolidin-4-ona.....	17
Figura 4	Estrutura geral do heterociclo benzo[e][1,4]tiazepin-2(3H)-ona.....	18
Figura 5	Estrutura geral de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas.....	18
Figura 6	Fármacos inibidores da AChE disponíveis no mercado prescritos para o tratamento da DA.....	19
Figura 7	Relações estruturais entre a tacrina e as THNA: Simplificação molecular e bioisosterismo.....	19
Figura 8	Modificações nos sinais de RMN com o aumento da temperatura de experimento.....	24
Figura 9	Atropoisômeros (rotâmeros) do BINOL.....	24
Figura 10	Atropoisomerismo investigado por Suzuki et al (2015).....	25
Figura 11	Estruturas químicas de fármacos atropoisoméricos: vancomicina e metaquolona.....	26
Figura 12	Derivados do núcleo tiazolidina.....	27
Figura 13	Estruturas dos fármacos da classe das glitazonas.....	29
Figura 14	Rotação impedida para alilidenotiazolidin-4-onas <i>orto</i> (C e C') e <i>meta</i> (D) substituídas.....	30
Figura 15	Exemplos de 2-aryl/alquil-1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas pelo LaQuiABio.....	30
Figura 16	Reagentes envolvidos na obtenção de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas...	31
Figura 17	Confôrmeros A e B de 2-aryl-3-(2-piridil)tiazolidin-4-onas.....	31
Figura 18	Distastereoisômeros 33 (<i>SR</i>) e 34 (<i>RR</i>) separados e caracterizados por RAUTER et al (2005).....	33
Figura 19	Estrutura química do clorodiazepóxido e do clonazepan.....	35
Figura 20	Estruturas do núcleo benzodiazepônico e benzotiazepônico.....	35
Figura 21	Relação dos isômeros de posição das benzotiazepinonas.....	36
Figura 22	Estrutura química dos fármacos benzotiazepinônicos.....	36
Figura 23	Estrutura química da 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-ona CGP37157.....	37

Figura 24	Assistência do nitrogênio para formação do carbânion orto.....	40
Figura 25	Espectro de RMN ^1H da amida 74 (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 25 °C).....	49
Figura 26	Espectro de RMN ^{13}C da amida 74 (150 MHz, DMSO- <i>d</i> 6, 25 °C)....	50
Figura 27	Benzotiazepinona 5j anel de sete membros isômera da tiazolidin-4-ona 4j	50
Figura 28	Espectro de massas da substância 4f e as possíveis estruturas dos fragmentos.....	57
Figura 29	Espectro de RMN ^1H da molécula 4c (600 MHz; CDCl_3 , 25 °C).....	58
Figura 30	Expansões do espectro de RMN de ^1H de 4c (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C): A) expansão na região de H5a e H5b; B) Expansão na região dos Har do anel <i>p</i> -substituído; C) Expansão na região dos Har da THNA.....	59
Figura 31	Espectro de RMN de ^{13}C da substância 4c (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C)	60
Figura 32	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C da substância 4c na região dos carbonos alifáticos da THNA (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C).....	60
Figura 33	Espectros de RMN de ^1H de 4c em diferentes temperaturas expandidos na região dos hidrogênios diastereotópicos (DMSO- <i>d</i> 6, 600 MHz).....	61
Figura 34	Espectro de HMQC e expansão do espectro de ^1H na região de H5 da molécula 4c (600 MHz para ^1H ; 150 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C).....	63
Figura 35	Expansões do espectro de HMBC da substância 4c : E) região aromática da THNA, acoplamento entre H9 e C13; F) região alifática acoplamento de um grupo de H com Car; (600 MHz para ^1H ; 150 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C).....	64
Figura 36	Representação das geometrias moleculares dos atropoisômeros e distância espacial entre H7 e H21 de 4b/4b' , 4c/4c' e 4f/4f'	70
Figura 37	Espectro de NOESY expandido da substância 4b (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C, isômero I em vermelho e II em azul).....	72
Figura 38	ORTEPs dos produtos 4a , 4f e 4h	73
Figura 39	Espectro de massas da substância 5j e as possíveis estruturas dos fragmentos.	75
Figura 40	RMN de ^1H da benzotiazepinonas 5j (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C).....	76

Figura 41	Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5j (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C)	77
Figura 42	ORTEP da substância 5j	78
Figura 43	Possibilidades dos diasteroisômeros formados na síntese dos compostos 8 e 9	84
Figura 44	Espectro de CG do composto 8l e EM da tiazolidinona 8IA	87
Figura 45	Espectro de RMN de ^1H do diastereoisômero 8cA (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C).....	88
Figura 46	Espectro de RMN de ^1H do diastereoisômero 8cB (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C)	89
Figura 47	Espectros de RMN de ^1H expandidos na região de H2 e H6: A) 8cA ; B) 8cB	89
Figura 48	Espectro de RMN de ^1H da substância 8iA (200 MHz, CDCl_3).....	90
Figura 49	Espectro de RMN de ^1H da tiazolidinona 8j (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C)	91
Figura 50	Espectros de ^{13}C das tiazolidin-4-onas 8cB : Acima (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) e 8iA abaixo (50 MHz, CDCl_3 , 25 °C).....	92
Figura 51	Espectros de RMN de ^{13}C das substâncias: 8cA acima (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) e 9cA abaixo (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C).....	93
Figura 52	Espectro de HMQC da substância 9cA expandido na região dos sinais de H2, H2'', H5, H5'', H6, H6'', C2, C2'', C5, C5'', C6 e C6'' (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C).....	94
Figura 53	Espectro de HMQC da substância 9cB expandido na região dos sinais de H2, H2'', H5, H5'', H6, H6'', C2, C2'', C5, C5'', C6 e C6'' (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C).....	95
Figura 54	Espectro de HMBC da substância 9cA expandido nos acoplamentos de H6 (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C)	96
Figura 55	Espectro de HMBC da substância 9cA expandido nos acoplamentos de H2 (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C)	96
Figura 56	ORTEPs das tiazolidinonas 8i , 8n , 9i e 9n	101

Lista de Tabelas

Tabela 1	Estudos de condição de reação para obtenção da tiazolidin-4-ona 4d	47
Tabela 2	Condições de reação avaliadas para sintetizar o produto 5i	52
Tabela 3	Rendimentos, fórmulas moleculares, massas exatas, aspectos físicos e ponto de fusão das moléculas das series 4 e 5	55
Tabela 4	Dados espectrais δ ppm (multiplicidade e J_{H-H} Hz) obtidos por RMN de 1H dos principais H que caracterizam a formação das substâncias 4a-i	66
Tabela 5	Dados espectrais (δ ppm) obtidos por RMN de ^{13}C dos principais C que caracterizam a formação das substâncias 4a-i	67
Tabela 6	Parâmetros cinéticos para o processo de interconversão dos isômeros (4c e 4c') obtidos nos espectros de RMN-VT da substância 4c . (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 6).....	68
Tabela 7	Energias calculadas por DFT-B3LYP/cc-pVDZ par os isômeros / e // dos compostos 5b , 5c and 5d	70
Tabela 8	Distancia (Å) entre H7 e H21 e H7 e H17 encontrada nas estruturas calculadas para cada isômero.....	71
Tabela 9	Dados espectrais δ ppm (multiplicidade e J_{H-H} Hz) obtidos por RMN de 1H e ^{13}C que caracterizam a formação das estruturas de sete membros 5i-m (600 MHz para 1H e 150 MHz para ^{13}C , 25 $^{\circ}C$).....	78
Tabela 10	Estudos de condição de reação para a obtenção do produto 78c	82
Tabela 11	Rendimentos, fórmulas moleculares, massas exatas, aspectos físicos e ponto de fusão das tiazolidin-4-onas 8 e 9	86
Tabela 12	Dados espectrais ($CDCl_3$, 25 $^{\circ}C$, δ ppm, multiplicidade e J_{H-H} Hz) obtidos por RMN de 1H dos principais H que caracterizam a formação das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas 8 e 9	98
Tabela 13	Dados espectrais de δ (ppm) obtidos por RMN de ^{13}C dos principais C que caracterizam a formação das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas 8 e 9 ($CDCl_3$, 25 $^{\circ}C$).....	100

Sumário

1 Introdução e objetivos	16
2 Revisão da Literatura	22
2.1 Estereoisomeria.....	22
2.1.1 Atropoisomerismo	23
2.1.1.1 Atropoisomeria em fármacos.....	26
2.2 O heterociclo tiazolidinona.....	26
2.2.1 Atropoisomeria em tiazolidin-4-onas	29
2.3 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas	30
2.3.1 Estereoquímica de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas	31
2.3.2 Metodologias sintéticas para a obtenção de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas ..	33
2.4 Benzotiazepinonas	35
2.4.1 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas.....	36
2.4.2 Síntese de 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas.....	37
3. Materiais e Métodos	42
3.1 Equipamentos utilizados	42
3.1.1 Espectrômetro de Massas.....	42
3.1.2 Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear	42
3.1.3 Difratômetro de Raios X	42
3.1.4 Ponto de fusão	43
3.1.5 Cálculos Teóricos.....	43
3.2 Procedimentos experimentais.....	43
3.2.1 Procedimento geral para a síntese das 2-aryl-3-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil)tiazolidin-4-onas 4a-i.	43
3.2.2 Procedimento geral para a síntese das 5-aryl-benzotiazepin-2-onas 5i-m.44	44
3.2.3 Procedimento geral para a síntese das 2-aryl-3-(<i>R</i> ou <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)tiazolidin-4-onas 8 e 9	44

4 Apresentação e Discussão dos Resultados	45
4.1. Derivados da 5,6,7,8-tetrahidronaftilamina	46
4.1.1 Estudos de condição de reação para a síntese das 2-aryl-tiazolidin-4-onas	
4.1.2 Estudos de condição de reação para a síntese das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas 5	51
4.1.3 Síntese das Substâncias 4 e 5	53
4.1.4 Caracterização das substâncias.....	56
4.1.4.1 Estudos de caracterização das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas 4a-i	56
4.1.4.1.1 Espectrometria de Massas.....	56
4.1.4.1.2 Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C.....	57
4.1.4.1.3 Ressonância Magnética Nuclear em 2D	62
4.1.4.2 Estudo Conformatacional	68
4.1.4.2.1 Cálculo da energia livre do estado de transição para interconversão conformacional	68
4.1.4.2.2 Estabilidade dos isômeros	69
4.1.4.3 Raios X.....	72
4.1.4.4 Caracterização das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas 5i-m.	74
4.1.4.4.1 Espectrometria de massas.....	74
4.1.4.4.2 Ressonância Magnética Nuclear ¹ H e ¹³ C.....	75
4.1.4.4.3 Raios X	78
4.1.5 Mecanismos de Reação	79
4.1.5.1 Proposta de mecanismo para a formação das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas 4a-i	79
4.1.5.2 Proposta de mecanismo para a formação das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas 5i-m.	80
4.1.6 Conclusões sobre a primeira parte de discussões dessa tese: ITEM 4.1 derivados da 5,6,7,8-tetrahidronaftilamina	80

4.2 Derivados da <i>R</i> e <i>S</i> 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina	82
4.2.1 Estudos de condição de reação para a síntese das tiazolidinonas 8 e 9.	82
4.2.2 Síntese das substâncias 8 e 9	83
4.2.3 Estudos de Caracterização das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas 8 e 9.....	86
4.2.3.1 Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas.....	86
4.2.3.2 Estudos de Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C	88
4.2.3.2.1 RMN de ^1H	88
4.2.3.2.2 RMN de ^{13}C	91
4.2.3.2.3 RMN em 2D	94
4.2.3.3 Raios X.....	101
4.2.4 Mecanismo de reação	102
4.2.5 Conclusões sobre a segunda parte de discussões dessa tese: ITEM 4.2 derivados das <i>R</i> e <i>S</i> -1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas.....	102
6 Considerações Finais.....	103
7 Perspectivas Futuras.....	105
8 Referências	106
Anexo I	112
Anexo II	120
Anexo III	148
Anexo IV	151
Anexo V	159
Anexo VI.....	166

1 Introdução e objetivos

A síntese orgânica é uma importante área de pesquisa da química orgânica responsável por construir moléculas, seja por reprodução de substâncias de origem natural ou pela criação de novas. Aliás, foi a partir de 1859, quando Antoine Béchamp sintetizou o atoxil e o aplicou para o tratamento da sífilis que a síntese orgânica ganhou outra atribuição: a de ser uma ferramenta essencial na descoberta de fármacos (SOUZA, 2010).

A síntese e aplicação farmacológica do atoxil abriram os caminhos para a síntese de fármacos, posteriormente foi sintetizado o salvarsan, um análogo do atoxil, também utilizado no tratamento da sífilis. A síntese da aspirina ocorreu na mesma época, sendo o primeiro anti-inflamatório empregado para tratar gota, febre reumática e atrite (Figura 1) (SOUZA, 2010; BARREIRO & FRAGA, 2015).

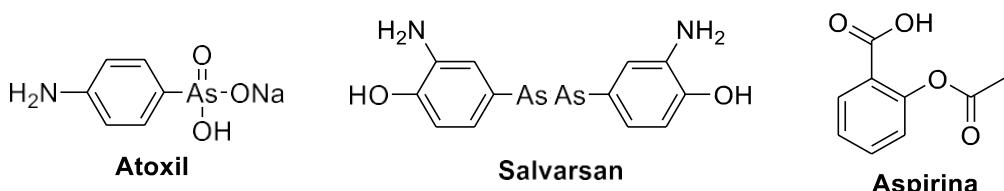


Figura 1: Estrutura química dos primeiros fármacos sintetizados.

Com o passar do tempo e avanços nas pesquisas, fica evidente que aliando a síntese orgânica com a química medicinal torna-se possível o planejamento, síntese e reprodução de moléculas que tenham valor como agentes terapêuticos (JAIN et al, 2013).

O trabalho do químico orgânico sintético não se destina, somente, a síntese e purificação de moléculas, deve se dedicar à caracterização das mesmas, definir corretamente sua estrutura levando em consideração os arranjos atômicos e a estereoquímica. Por um tempo, os pesquisadores não se preocupavam com o arranjo espacial dos átomos na estrutura química de um fármaco, mas isto mudou em meados da década de 60 com o polêmico caso da talidomida, em que foi descoberto que um dos enantiômeros causava a teratogênese nos filhos das mulheres grávidas que utilizavam o fármaco para aliviar enjoos (SOUZA, 2010).

No planejamento de novos fármacos é muito comum que a síntese de heterociclos esteja contemplada, ou que pelo menos façam parte da estrutura final dos mesmos. Substâncias heterocíclicas são primordiais a vida, pois constituem as

estruturas químicas de substâncias vitais como as vitaminas e os glicídios. Além de fazerem parte da estrutura química de inúmeros fármacos em uso clínico (Figura 2), sendo na maioria das vezes o núcleo farmacofórico e/ou auxofóricos desses fármacos (KUMAR, 2015; BARREIRO & FRAGA, 2011; VINAY, 2011; MARTINS, 2009).

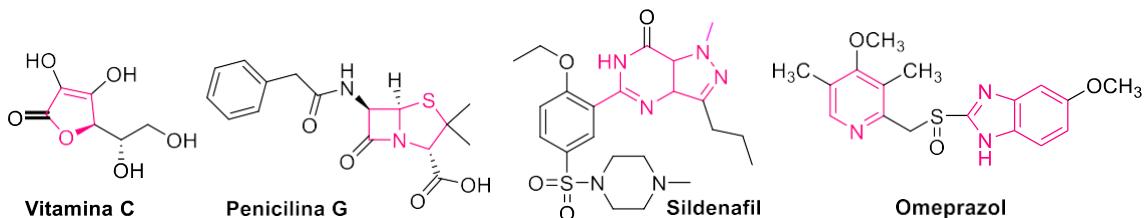


Figura 2: Exemplos de heterociclos na estrutura da vitamina C e de alguns fármacos.

Nesta perspectiva, o Laboratório de Química Aplicada a Bioativos (LaQuiABio), tem dedicado grande parte de seus estudos buscando a síntese de moléculas bioativas, cujo núcleo base é o heterociclo 1,3-tiazolidin-4-ona: um anel de cinco membros contendo átomos de enxofre e nitrogênio; e uma carbonila (Figura 3) (MASTELOTO, 2015; GOUVEA, 2016; SILVA, 2016).

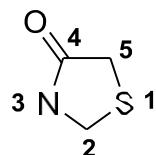


Figura 3: Estrutura geral do heterociclo tiazolidin-4-ona

O interesse em sintetizar tal estrutura deve-se a sua potencialidade farmacológica, uma vez que compostos contendo o núcleo 1,3-tiazolidin-4-ona apresentam diversas atividades biológicas como a inibição de bactérias e fungos (PITTA, 2015), das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) (KUMAR, 2015) e do vírus HIV (SURYAWANSI, 2017), também demonstram ser seletivos na inibição da COX 2 envolvida nos processos inflamatórios (ZARGHI, 2010). Bem como, demonstram ainda atividade antimalária (AGUIAR, 2017), antiglioma (SILVA, 2016), entre outras.

Além da potencialidade farmacológica, outro fator de interesse na exploração desse núcleo é a sua versatilidade sintética, visto que é possível promover diferentes modificações estruturais e sintetizar derivados por metodologias simples e eficientes (TRIPATTI, 2014).

Outro heterociclo de considerável relevância farmacológica é benzotiazepinona: um anel de sete membros fundido ao benzeno que também possui átomos de enxofre e nitrogênio; e uma carbonila (Figura 4).

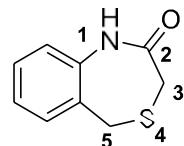
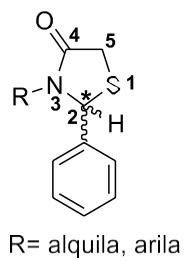


Figura 4: Estrutura geral do heterociclo benzo[e][1,4]tiazepin-2(3H)-ona

Derivados deste heterociclo também são importantes estruturas para a química medicinal, pois demonstraram distintas atividades farmacológicas, por exemplo: neuroprotetoras (SANZ, 2015), antioxidantes (SHI, 2012), antidiabéticas para o tipo II (PEI, 2003) e anticâncer (WU, 2017).

Desde o início de suas atividades o LaQuiABio conduz seus trabalhos explorando mais expressivamente os derivados 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas (Figura 5).



R= alquila, arila

Figura 5: Estrutura geral de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas.

Nas estruturas de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas existem centros de simetria planar e axial. Quando ocorre a ciclização do anel de cinco membros forma-se um centro de simetria planar na posição 2 (C2). Por sua vez, os eixos de ligação simples podem ser promotores de isomeria axial (atropoisomeria) se houver um impedimento do seu giro completo.

Nos recentes anos o LaQuiABio tem explorado a síntese de moléculas com potencialidades de inibição da enzima AChE, visando um tratamento novo e eficiente para a doença de Alzheimer. No mercado existem quatro medicamentos prescritos para as fases iniciais da doença: a tacrina, o donepezil, a galantamina e a rivastigmina (Figura 6). Esses fármacos são inibidores da enzima AChE. Esta enzima hidrolisa a acetilcolina, um neurotransmissor fundamental para a manutenção das funções cognitivas, por isso ao controlar a ação da AChE garante-

se a permanência de acetilcolina na fenda sináptica (PATRICK, 2009; VIEGAS, 2004)

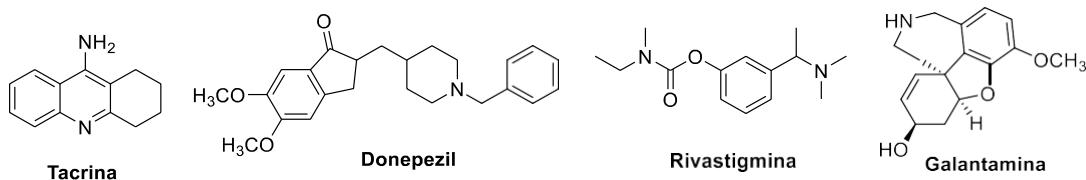


Figura 6: Fármacos inibidores da AChE disponíveis no mercado prescritos para o tratamento da DA.

Dentre as estratégias da química medicinal para sintetizar promissores candidatos a fármacos está a hibridização molecular (HM), o bioisosterismo (BI) e a simplificação molecular (SM).

A HM consiste na união de diferentes grupos ou subgrupos químicos bioativos (grupos farmacofóricos) em uma nova estrutura molecular. O BI é uma estratégia de modificação química de um composto protótipo, em que há uma troca entre determinados substituintes (Bioisósteros). Os bioisósteros são átomos ou grupos de átomos, íons ou moléculas, em que o número e arranjo dos elétrons na última camada são os mesmos culminando em formas e volumes moleculares semelhantes. Eles apresentam propriedades biológicas similares ou antagônicas em um mesmo sítio receptor. Por fim a SM consiste na diminuição da estrutura química de um fármaco ou candidato, visando a remoção de centros de assimetria, de grupos funcionais que não estão relacionados a atividade farmacológica e também, a redução da massa molecular (PATRICK, 2009; BARREIRO & FRAGA, 2015).

Ao comparar a estrutura química do fármaco tacrina e de duas tetraidronaftilaminas (THNA) na figura 7, percebe-se relações de simplificação molecular e bioisosterismo entre elas.

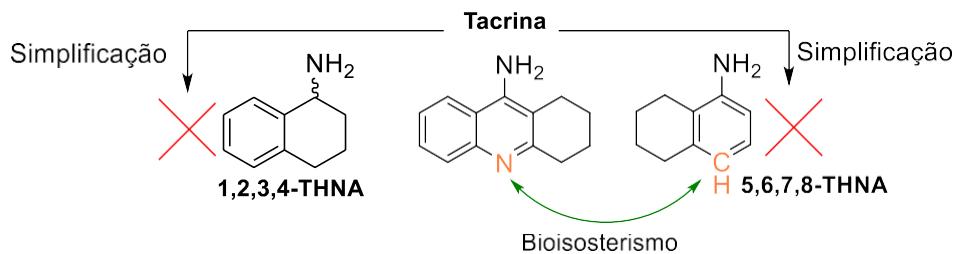


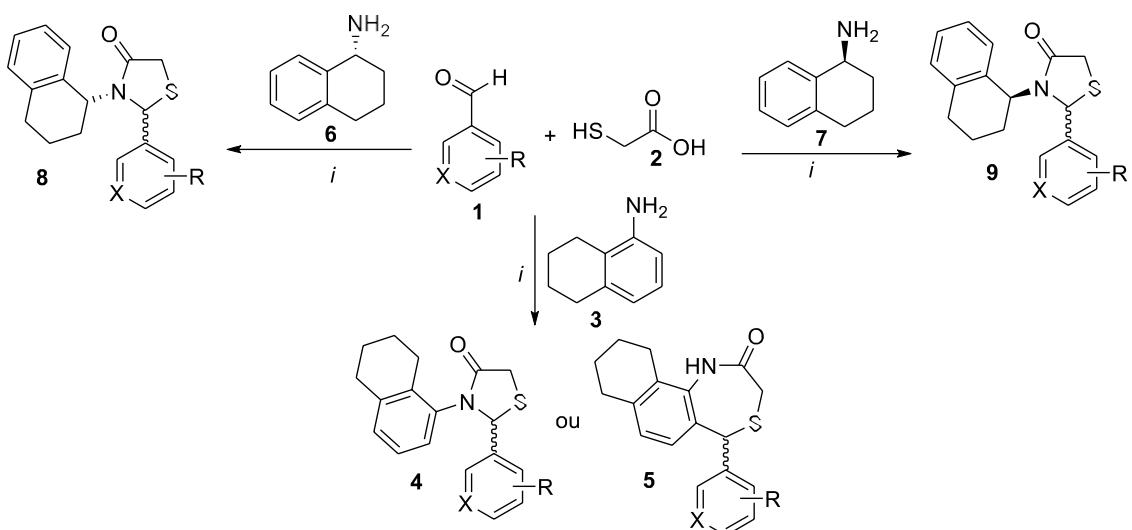
Figura 7: Relações estruturais entre a tacrina e as THNA: Simplificação molecular e bioisosterismo.

Em consequência dessas relações estruturais acredita-se na potencialidade dessas THNA como contribuintes para atuar na inibição da AChE. Além disso, foram citadas as potencialidades farmacológicas dos heterociclos tiazolidinona e benzotiazepinona para os mais diversos alvos terapêuticos, então criar estruturas moleculares que hibridizem a THNA e esses heterociclos é uma estratégia promissora para a obtenção de potenciais inibidores da AChE para um futuro tratamento da doença de Alzheimer.

Diante desta introdução, percebe-se a importância da química orgânica sintética na busca por novos fármacos. Nesse sentido, as tiazolidin-4-onas e as benzotiazepin-2-onas ganham destaque por seus potenciais farmacológicos e versatilidades sintéticas.

Dessa forma os objetivos do trabalho que será apresentado e discutido foram:

- Avaliar o efeito da nucleofilicidade da THNA aromática **3** e das THNA alifáticas **6** e **7** na síntese das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **4**, **8** e **9** pela metodologia de aquecimento térmico convencional (Esquema 1);
- Sintetizar 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas **5**, a partir, da 5,6,7,8-THNA **3** (Esquema 1);
- Separar os diastereoisômeros dos produtos **8** e **9** e definir a configuração absoluta dos carbonos assimétricos;
- Identificar e caracterizar as estruturas químicas de todas as substâncias obtidas através de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) e por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C ;
- Utilizar técnicas de RMN em duas dimensões (2D) e cristalografia de raios X na caracterização de alguns exemplos;
- Elucidar os efeitos estruturais observados por técnicas como: RMN em temperaturas variadas (RMN-TV) e por cálculos teóricos quânticos.



i: Aquecimento térmico convencional

R= Grupos doadores de elétrons: -OCH₃, -CH₃,

Grupos retiradores de elétrons: -F, -Cl, -Br, NO₂

X= N, CH

Esquema 1: Sínteses objetivadas neste trabalho.

2 Revisão da Literatura

A revisão da literatura busca a aproximação do leitor com os temas abordados nessa tese. Serão relatados conceitos de estereoisomeria, incluindo atropoisomeria, características estruturais e a importância medicinal dos heterociclos estudados (tiazolidinonas e benzotiazepinonas). Bem como, exemplos de metodologias sintéticas variadas para a obtenção, especificamente de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas e 1,4-benzotiazepin-2-onas.

2.1 Estereoisomeria

A gênese da palavra isomeria vem do grego *isoméres* (*Iso*= mesmo; *Meros*= partes), ou seja, isômeros são moléculas de mesma composição química com os átomos arranjados de maneiras diferentes (COELHO, 2001).

O estudo da estereoquímica de uma molécula define a organização espacial de seus átomos (estereoisômeros). Um dos tipos de estereoisomeria é a que se refere a moléculas que possuem pelo menos um centro de assimetria (centro estereogênico ou centro de quiralidade), comumente um carbono com quatro ligantes diferentes (carbono assimétrico). Essas moléculas podem existir como dois estereoisômeros, que são imagens especulares não sobreponíveis e são chamados de enantiômeros (BRUICE, 2006; CAREY, 2011).

As moléculas quirais são opticamente ativas e os enantiômeros diferem entre si, somente, pelo modo que interagem com a luz plano polarizada. A resolução deste tipo de isômero pode ser feita a partir da reação entre a mistura racêmica do composto cuja estereoquímica deseja-se definir com um derivado de quiralidade definida, dessa forma o produto sintetizado é uma mistura de diastereoisômeros, os quais podem ser separados por cromatografia em coluna. Com os diastereoisômeros separados é feita a clivagem da molécula, restabelecendo o reagente enantiometricamente puro e os enantiômeros separados com estereoquímica definida. Ainda, a separação de enantiômeros pode ser realizada através de cromatografia com fase estacionaria quiral (CLAYDEN, 2012).

Outro tipo de estereoisômero é o diastereoisômero. Esse têm propriedades físicas distintas, seus átomos ressonam em campos químicos diferentes no RMN e

sua separação é menos complexa podendo ser realizada através de cromatografia em coluna (RAUTER, 2005; BRUICE, 2006).

Uma vez definida à estrutura química de cada estereoisômero, a configuração de cada centro de assimetria pode ser determinada através da aplicação da regra de Cahn-Ingold-Prelog para atribuir as prioridades entre os ligantes do centro e definir como *R* (ordem de prioridade no sentido horário) ou *S* (ordem de prioridade no sentido anti-horário) (CLAYDEN, 2012).

Ainda existem moléculas que são quirais, mas sua estrutura é ausente de carbonos assimétricos. Em estruturas deste tipo a quiralidade é criada em decorrência de uma restrição na rotação de uma ligação simples e os isômeros são chamados de atropoisômeros (CLAYDEN, 2012).

2.1.1 Atropoisomerismo

O fenômeno de atropoisomerismo é atribuído a um tipo de estereoisomerismo característico de sistemas onde a rotação livre em torno de uma ligação simples é impedida, produzindo uma barreira energética suficientemente elevada, de modo a permitir o isolamento ou a detecção dos diferentes rotâmeros, chamados atropoisômeros. Este tipo de isomeria axial é caracterizada pela atividade ótica promovida por um eixo de ligação, não necessitando que a substância apresente carbono estereogênico como elemento de quiralidade (SANTOS et al, 2007). A ocorrência desse fenômeno pode ser observada nos espectros de RMN em que aparece uma duplicação de sinais (SKLADCHIKOV & GATAULLIN, 2013).

Experimentos de RMN com variações de temperatura é um método bem estabelecido para a comprovação do fenômeno, bem como para estimar a energia livre do estado de transição (ΔG^\ddagger) para interconverção dos conformêmeros que considera a temperatura de coalescência (T_c) e a diferença de deslocamento químico entre os sinais duplicados (δv em HZ). Com o aumento da temperatura de experimento os sinais que eram separados na temperatura inicial alargam-se, sobrepõem-se, ou seja, coalescem (T_c) e afinam (Figura 8) (BONACORSO, 1991; JOHNSTONE, 2014).

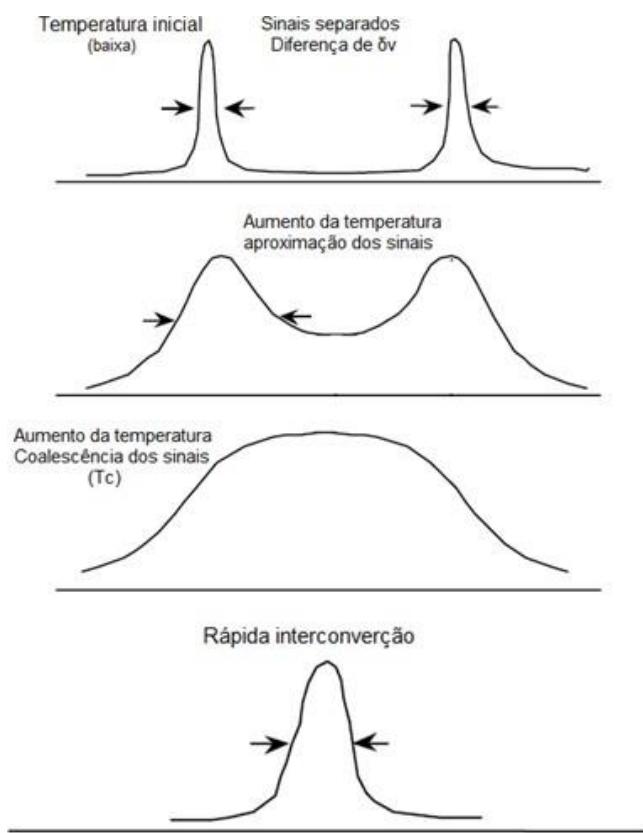


Figura 8: Modificações nos sinais de RMN com o aumento da temperatura de experimento.

A taxa de interconversão entre um e outro confôrmero é inversamente proporcional ao valor da energia de rotação da ligação simples impedida. Esses valores levam a possibilidade de isolamento ou não de cada confôrmero e manutenção ou não do excesso enantiomérico (ee) (SKLADCHIKOV & GATAULLIN, 2013; BARREIRO & FRAGA, 2015).

Quando as barreiras energéticas são superiores a 30 Kcal/mol, os confôrmeros podem ser obtidos e caracterizados separadamente (BARREIRO & FRAGA, 2015). O auxiliador quiral 1,1'-binaftalene-2,2'-diol (BINOL) é sintetizado como uma mistura atropoisomérica, o ΔG de racemização é de 42 Kcal/mol o que permite a separação dos dois isômeros (Figura 9) (MECA, 2003).

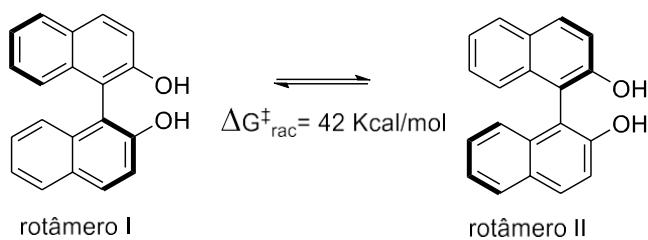


Figura 9: Atropoisômeros (rotâmeros) do BINOL.

Em diversas estruturas a quiralidade axial esta associada ao impedimento do giro de ligação entre nitrogênio e carbono (N-C). Suzuki e colaboradores em 2015 investigaram o atropoisomerismo ocorrido nos compostos 1-(2-(tert-butil)fenil)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **10** e 1-(2-(tert-butil)fenil)-3,4-dihidrobenzo[*H*]quinolin-2(1*H*)-ona **11** (Figura 10) (SUZUKI, et. al, 2015)

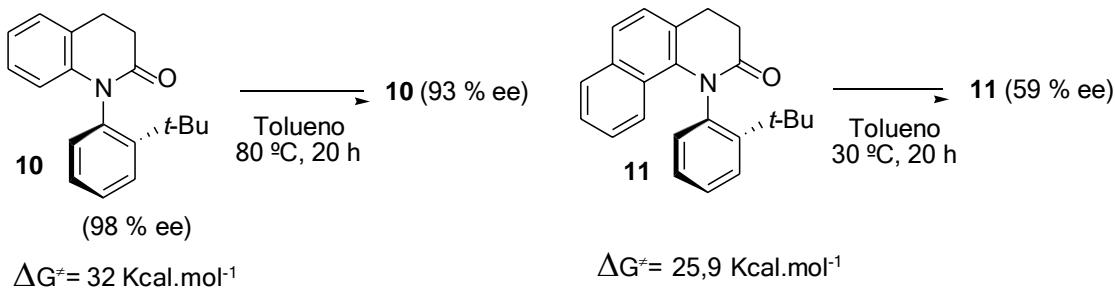


Figura 10: Atropoisomerismo investigado por Suzuki et al (2015).

Os autores primeiramente sintetizaram o biciclo **10**, onde observaram a ocorrência do atropoisomerismo e separam por HPLC com coluna quiral AD-H um dos atropoisômeros com 98% excesso enantiomérico (ee). Esse isômero mostrou-se estável a temperatura ambiente, apenas uma pequena racemização ocorreu sob refluxo de tolueno após 20 h. A barreira rotacional encontrada em torno do eixo de assimetria foi de 32 Kcal.mol^{-1} .

Após esses resultados, os autores adicionaram outro anel a estrutura (triciclo **11**) esperando obter um atropoisômero com uma maior barreira de rotação. Todavia, o valor encontrado foi de $25,9 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, ou seja, menor que no biciclo **10**. Como consequência dessa menor energia, o giro no eixo axial é facilitado, permitindo que a interconversão dos rotâmeros também seja mais rápida, por isso para esta estrutura o ee é menor. Os autores realizaram a separação dos isômeros pela mesma técnica citada anteriormente, mas observaram que em poucas horas após a separação o ee caiu para 92% e quando submetido a agitação com tolueno a 30 °C por 20 h caiu para 59% ee.

Susuki e col. atribuíram a diminuição de energia em **11** à perda de coplanaridade entre o anel naftaleno e o eixo quiral, pois ocorre uma distorção deste eixo para fora do plano do naftaleno.

2.1.1.1 Atropoisomeria em fármacos

Existem fármacos que apresentam e dependem desse tipo de estereoisomeria para o reconhecimento molecular do bioreceptor. A figura 11 apresenta a estrutura molecular de dois fármacos atropoisoméricos, o antibiótico vancomicina e o sedativo metaquolona (BARREIRO & FRAGA, 2015).

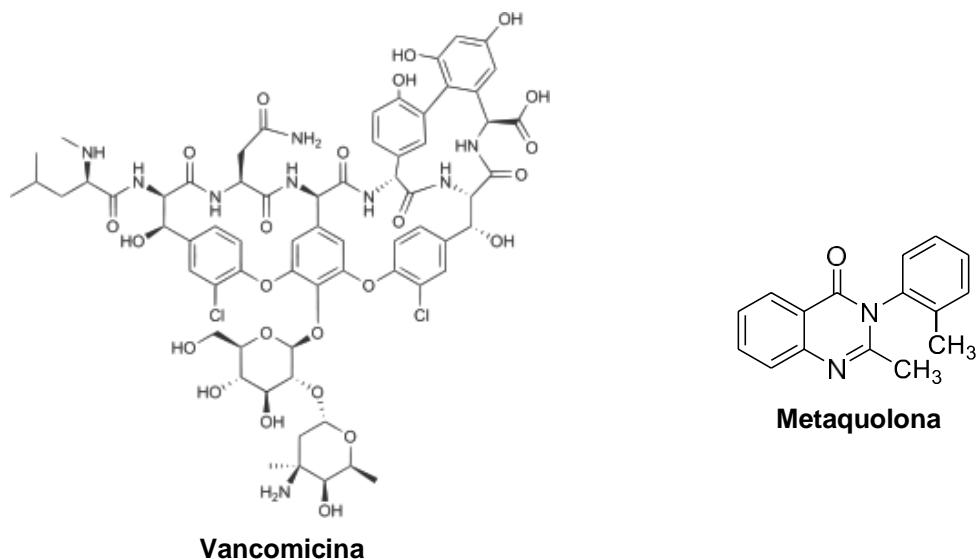


Figura 11: Estruturas químicas de fármacos atropoisoméricos: vancomicina e metaquolona

2.2 O heterociclo tiazolidinona

A estrutura base das tiazolidinonas é o núcleo tiazolidina, uma forma saturada do tiazol. Na posição 1 deste núcleo está o átomo de enxofre e na três o átomo de nitrogênio (GUPTA, 2016). A carbonila pode estar tanto na posição 4 originando a tiazolidin-4-ona, quanto na posição 2 formando a tiazolidin-2-ona, ou em ambas resultando na estrutura di-carbonilada tiazolidin-2,4-diona.

Além de um oxigênio duplamente ligado na posição 2, podem estar conectados átomos de enxofre (2-tioxotiazolidin-4-ona), nitrogênio (2-iminotiazolidin-4-ona) ou grupos arilas e alquilas (2-aryl/alquil-1,3-tiazolidin-4-ona), sendo atribuído ao grupo ligado nesta posição as maiores diferenças na reatividade e nas propriedades desses heterociclos (Figura 12) (TRIPATHI, 2014).

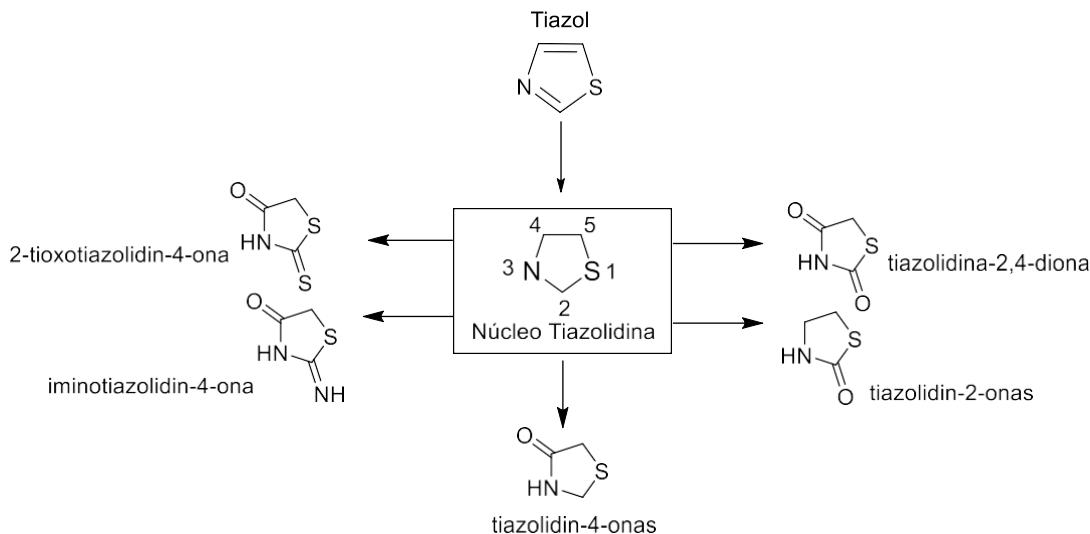
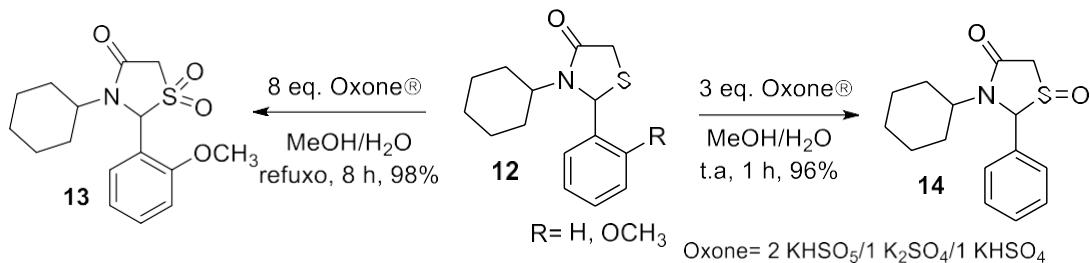


Figura 12: Derivados do núcleo tiazolidina.

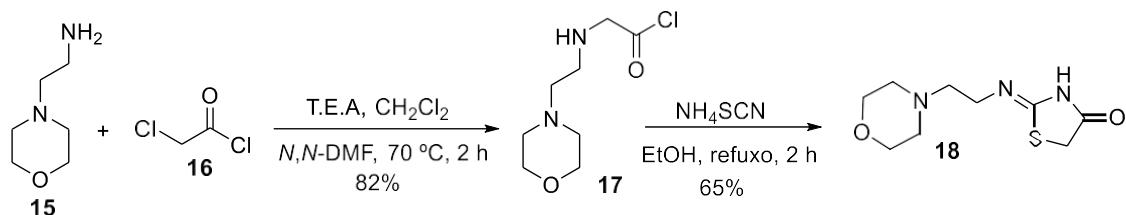
Na literatura são relatadas modificações em várias posições do heterociclo tiazolidinona, por exemplo:

1- Cannon e colaboradores em 2015 oxidaram o enxofre das tiazolidin-4-onas **12** com o uso de Oxone® (Esquema 2).



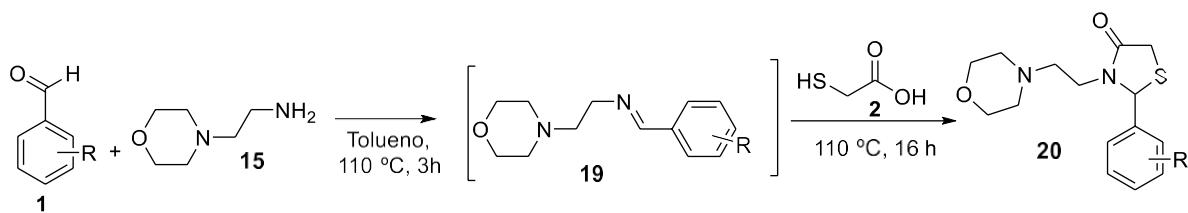
Esquema 2: Oxidação do enxofre da tiazolidin-4-ona com oxone®.

2- Um exemplo de modificação na posição 2 é o trabalho de War e colaboradores (2017) em que o grupamento etilmorfolina **15**, foi ligado ao C2 formando a imino-tiazolidin-4-ona **18** (Esquema 3).



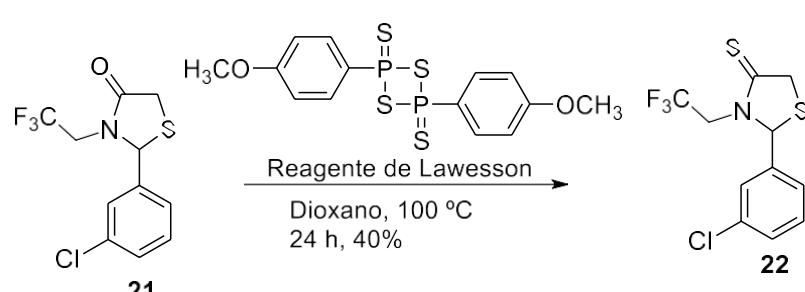
Esquema 3: Modificação da posição 2 da tiazolidin-4-ona por inserção de um grupo etilmorfolina.

3- O mesmo grupamento etilmorfolina **15** foi adicionado a estrutura do anel tiazolidin-4-ona **20** por Gouvêa e colaboradores (2016) modificando a posição 3 (Esquema 4).



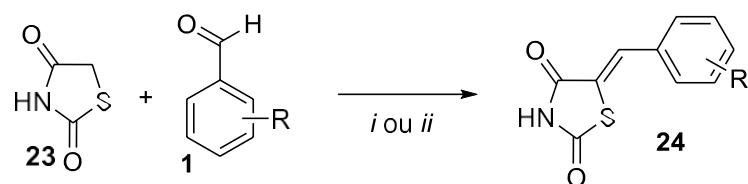
Esquema 4: Modificação da posição 3 da tiazolidin-4-ona por inserção de um grupo etilmorfolina.

4- O grupo carbonila pode ser trocado por um grupo tiocarbonila pelo uso do reagente de Lawesson (Esquema 5) (Pelletier, 2013).



Esquema 5: Tionação do oxigênio carbonílico pelo reagente de Lawesson.

5- A posição 5 das tiazolidin-4-onas é um carbono α -carbonila, logo possui caráter ácido, podendo ser removido gerando um carbânion permitindo a realização de reações de condensação aldólica. Contudo, a reatividade desta posição é afetada pelos substituintes na posição 2. Quando esse carbono está hibridizado sp^2 , torna-se possível obter as 5-ariildenotiazolidinonas **24** através de condições de reação simples e brandas (Esquema 6) (Venkatesan, 2010; Drawanz, 2014).



Esquema 6: Modificação na posição 5 da tiazolidin-4-ona.

Além dos exemplos da potencialidade farmacológica das tiazolidin-4-onas citadas na introdução, especificamente o anel da tiazolidin-2,4-diona **23** é encontrado nos medicamentos antidiabéticos da classe das glitazonas e é considerado o grupo farmacofórico, sendo o responsável por aumentar a atividade da insulina (Figura 13) (JAWALE, 2012; JAIN, 2013).

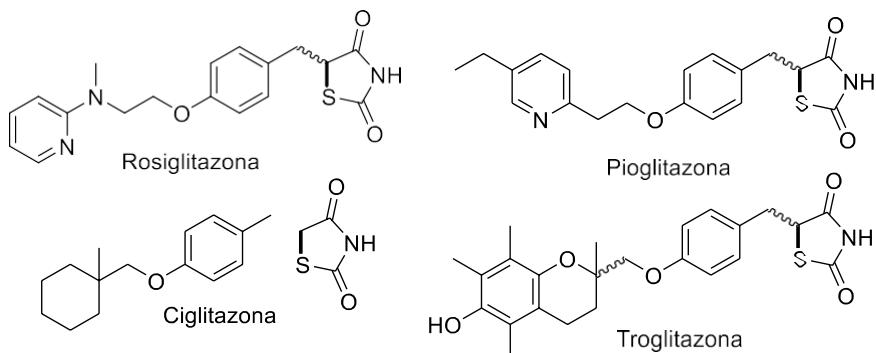
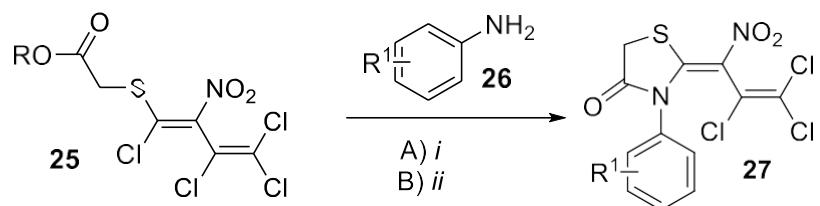


Figura 13: Estruturas dos fármacos da classe das glitazonas.

2.2.1 Atropoisomeria em tiazolidin-4-onas

A atropoisomeria já foi observada em derivados de tiazolidin-4-onas, Zapol'skii et al (2014) sintetizaram (*Z*)-2-alilidenotiazolidin-4-onas **27** conforme a metodologia apresentada no esquema 7.



i: MeOH, EtOH ou THF, 0 °C, 2h *R*= Et *R*¹= -H; -Cl, -Br, -F, -OCH₃, -NO₂, -CH₃, -OCH₃
ii: t.a, 48h, 53-81 % *R*= Me

Esquema 7: Síntese de Zapol'skii et al (2014).

Nessa síntese os autores promoveram reações entre o éster policlorado **25** e anilinas substituídas **26** e após 50 h de reação obtiveram as alilidenotiazolidin-4-onas **27** com 53 a 81% de rendimento.

No estudo de caracterização das moléculas **27**, os autores identificaram a ocorrência de atropoisomerismo nas estruturas obtidas a partir de anilinas *ortho* e *meta* substituídas (2-CH₃, 2-OCH₃ e 3-OCH₃), devido ao impedimento do giro na ligação C-N pela proximidade com o grupo butadieno em conformação *s-cis* (Figura 14).

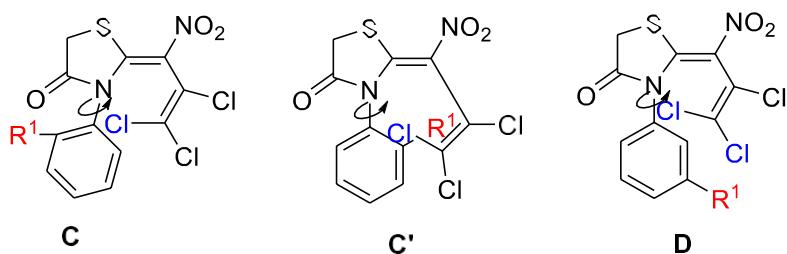
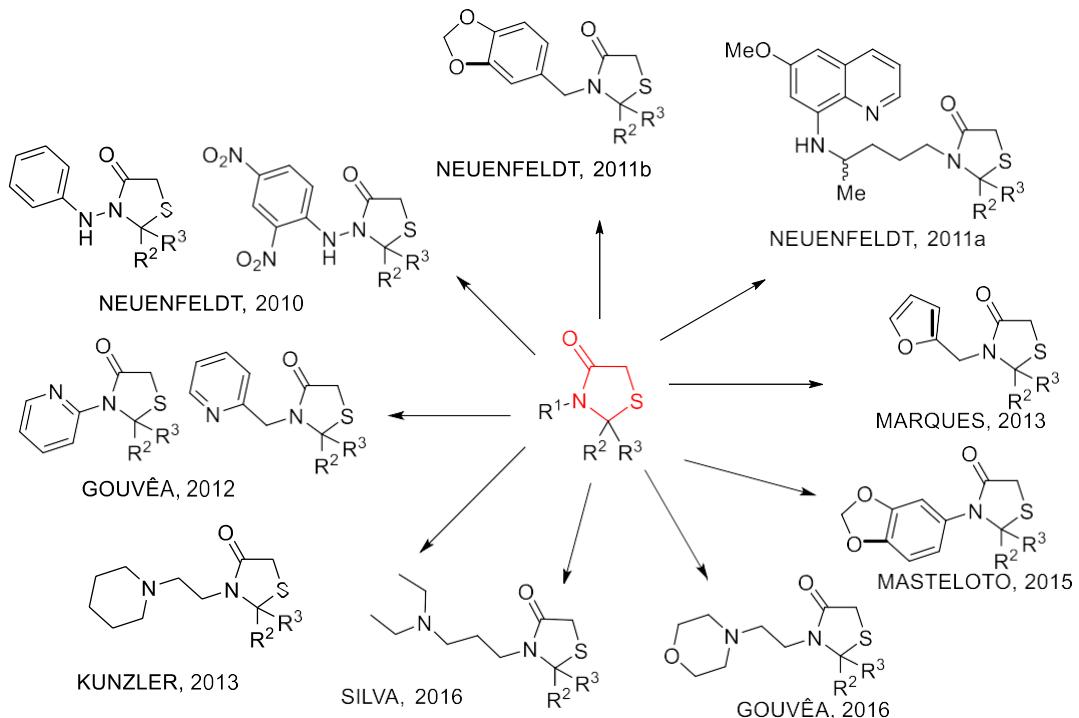


Figura 14: Rotação impedida para alilidenetiazolidin-4-onas *ortho* (**C** e **C'**) e *meta* (**D**) substituídas.

Os cálculos de DFT indicaram valores da energia da barreira de rotação maiores para os *ortho* substituídos: cerca de 40 Kcal.mol⁻¹ para **27** com R¹= 2-CH₃ e 45 Kcal/mol para o produto **27** com R¹= 2-OCH₃, por sua vez para o composto **27** com R¹= 3-OCH₃ a energia calculada foi em torno de 16 Kcal.mol⁻¹.

2.3 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas

Entre as variações possíveis no anel da tiazolidin-4-ona é de interesse do LaQuiABio promover modificações nas posições 2 e 3 e obter as 2-aryl/alquil-1,3-tiazolidin-4-onas (Figura 15).



R²= Aril mono/di-substituídos (H, F, Cl, OCH₃, CH₃, OH, SO₂); -CH₂CH₂CH₂CH₃
 R³= H; R²=R³= -CH₂CH₂CH₂CH₂-

Figura 15: Exemplos de 2-aryl/alquil-1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas pelo LaQuiABio.

A obtenção de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas envolve um processo entre três componentes: um aldeído aromático ou uma aril acetona (posição 2), uma amina primária (posição 3) e o ácido mercaptoacético (posições 1, 4 e 5) (Figura 16) (TRIPATHI, 2014).

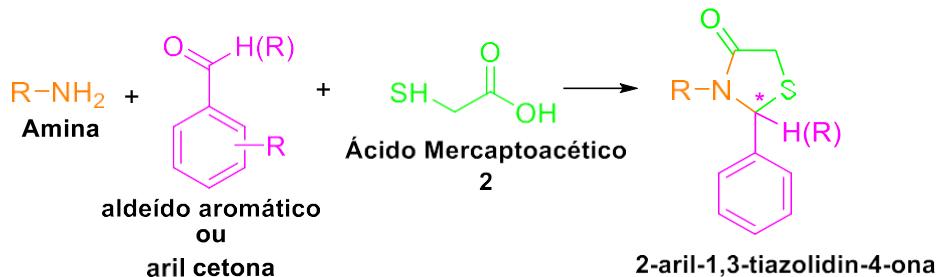


Figura 16: Reagentes envolvidos na obtenção de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas.

Quando este tipo de tiazolidin-4-ona é sintetizada, um carbono assimétrico é formado na posição 2 (C2) gerando estereoisômeros (enantiômeros ou diastereoisômeros).

2.3.1 Estereoquímica de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas

Tripathi e colaboradores no seu artigo de revisão sobre tiazolidin-4-onas publicado em 2014, relataram o trabalho de Vigorita (1979) que relatou um estudo conformacional em 2-aryl-3-(2-piridil)tiazolidin-4-onas. Para essas estruturas são possíveis os estereoisômeros **A** e **B** apresentados na figura 17, no trabalho foi verificado que a configuração preferencial é a **A**, em que um dos hidrogênios do C2 e um dos hidrogênios do metileno têm configuração *cis*-1,3 diequatorial, pois o grupo fenila tende a preferir a orientação axial para evitar o impedimento estérico com o grupo piridila.

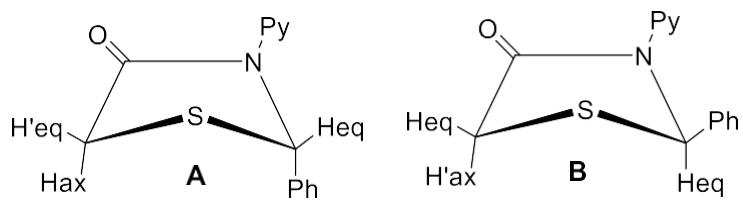
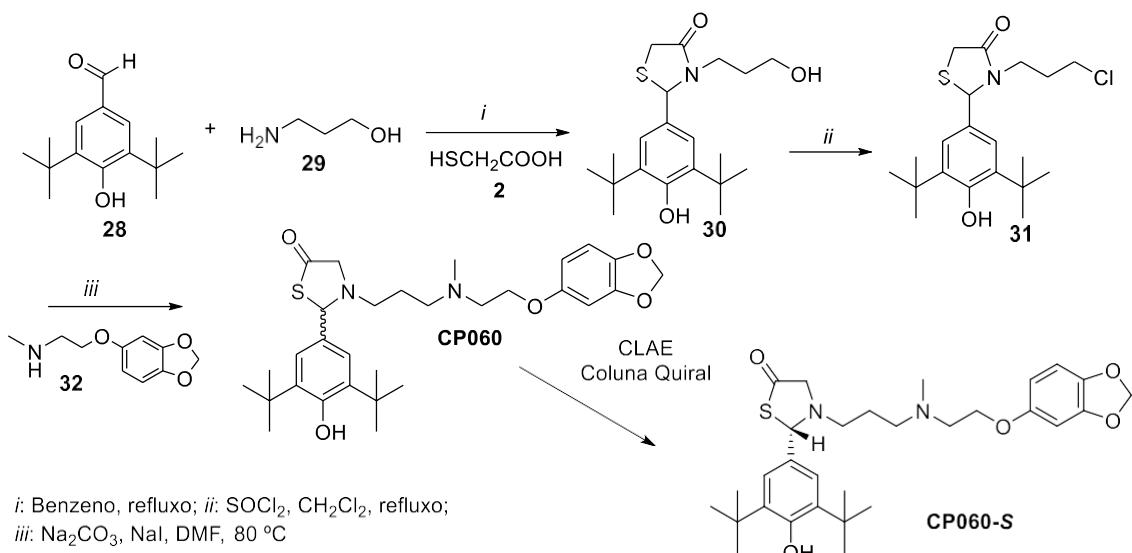


Figura 17: Conformers A and B of 2-aryl-3-(2-pyridyl)tiazolidin-4-ones.

Todavia, a literatura é sutil em relação a trabalhos envolvendo o estudo dos estereoisômeros de 2-aryl-1,3-tiazolidinonas separadamente. Tendo em vista os

custos e as dificuldades de separá-los, bem como a precariedade de referências teóricos para sintetizar tais compostos estereosseletivamente a maioria das avaliações do perfil farmacológico é realizada com a mistura dos isômeros.

Um exemplo a parte é o trabalho de Kato et al (1999), que sintetizou uma série de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas e avaliou a atividade antagonista dos canais de Ca^{2+} e ação antioxidante. Entre os compostos da série, a molécula CP060 (Esquema 8) mostrou-se a mais potente. Os autores separaram os enantiômeros por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com coluna quiral. Reavaliaram cada um separadamente e encontraram que ambos possuem atividade, mas o *S* (CP060-*S*) é um antagonista dos canais de Ca^{2+} 10 vezes mais potente que o *R* (KATO et al, 1999).



Esquema 8: Síntese do CP060

Rauter et al (2005) obtiveram separadamente os diastereoisômeros **33** e **34** isolados por cromatografia em coluna com 57 e 13% de rendimento, respectivamente (Figura 18). Em virtude das diferenças de propriedades físicas entre os diastereoisômeros, uma técnica mais simples como esta foi eficiente para o processo. Cada diastereoisômero foi avaliado frente sua capacidade de inibição das enzimas BChE e AChE e ambos mostraram atividades semelhantes na inibição das enzimas.

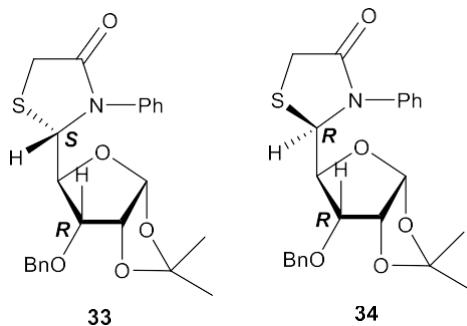


Figura 18: Isômeros 33 (SR) e 34 (RR) separados e caracterizados por RAUTER et al (2005).

2.3.2 Metodologias sintéticas para a obtenção de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas.

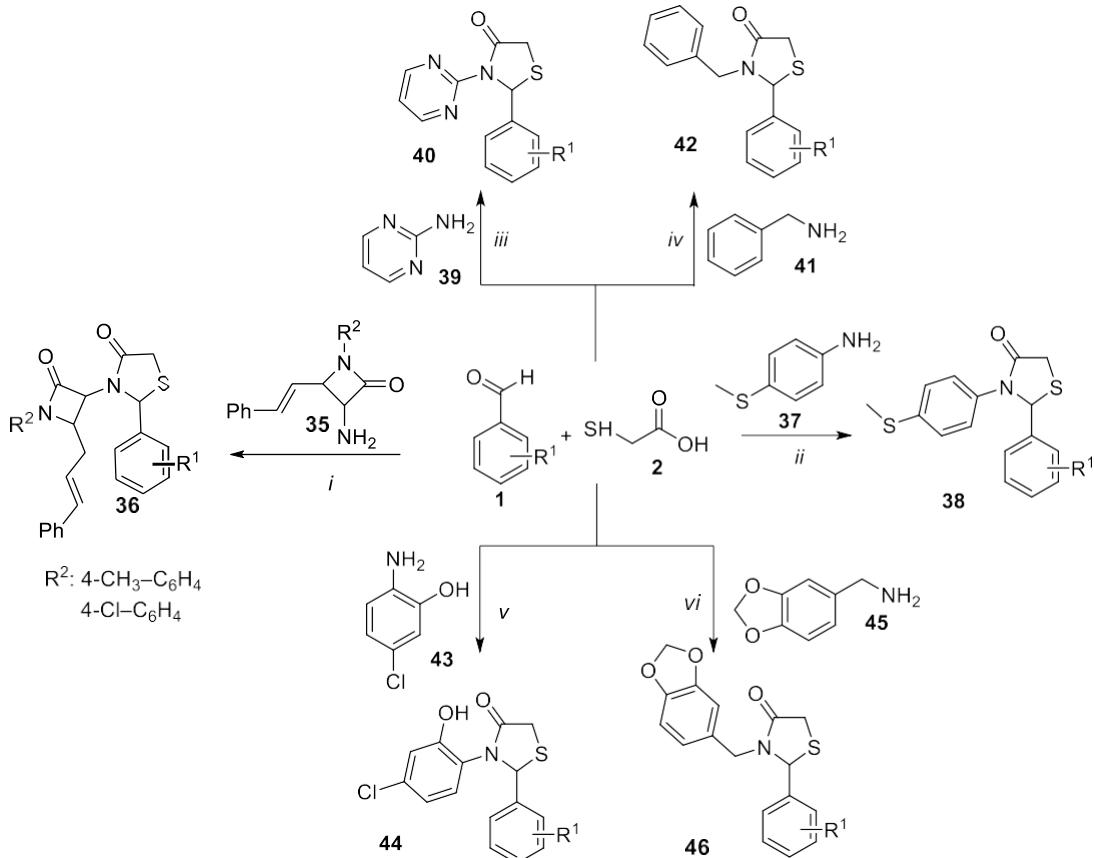
No mecanismo proposto para a formação das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas (sessão 4.1.5.1), primeiro ocorre a formação de um intermediário imina (reação entre a amina e o aldeído), que posteriormente reage com o ácido mercaptoacético **2** promovendo a ciclização do anel de cinco membros (MASTELOTO, 2015). Contudo, um dos maiores atrativos sintéticos na obtenção desses compostos é a possibilidade dessas reações serem realizadas através de um processo multicomponente ou multicomponente *one-pot*, ou seja, todo em uma única etapa reacional, sem isolamento de intermediários.

As reações multicomponentes podem ser realizadas por meio de diversas metodologias. Em uma delas a energia para reação advém do aquecimento térmico convencional, tolueno ou benzeno como solvente da reação e um Dean-Stark, peneira molecular ou um agente dessecante deve ser utilizado (SILVA, 2016; CAMPOS, 2013; KUILA, 2016). Esta metodologia descrita é simples e pode ser reproduzida em qualquer laboratório resultando em produtos com bons rendimentos.

Nos últimos anos tem sido proposto o uso de energias alternativas para promover estas reações, por exemplo, o emprego da radiação ultrassônica (NEUENFELDT^b, 2011) e da energia de micro-ondas (PANSARE, 2014). Dentre as vantagens do uso desses tipos de energia está o curto tempo das reações, normalmente, em torno de minutos.

Junto a proposta de energias alternativas, vem crescendo o estudo de metodologias de reação menos agressivas ao meio ambiente, que contemplem os princípios da química verde (LENARDÃO, 2003) dentre elas esta a metodologia livre de solvente (NEUENFELDT, 2010; ABONIA, 2017).

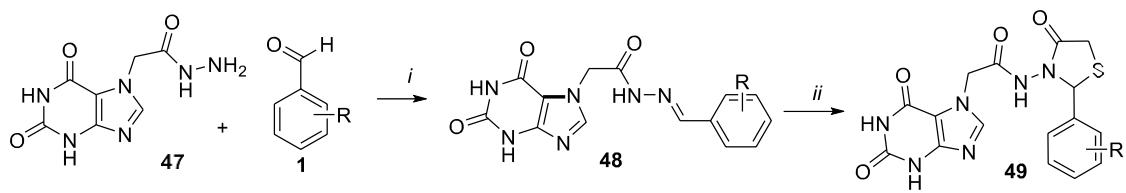
O esquema 9 sumariza exemplos de diversas metodologias multicomponentes para a obtenção de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas, realizadas com o emprego de energia convencional (aquecimento térmico) ou de energias alternativas.



Esquema 9: Sínteses multicomponentes de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas por aquecimento térmico convencional e energias alternativas.

Embora a metodologia multicomponente seja vantajosa, em alguns casos os pesquisadores necessitam realizar a síntese em duas etapas. Constantin e colaboradores em 2017 descreveram a síntese das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **49** por um procedimento em duas etapas. Primeiramente, a hidrazida **47** reagiu com os benzaldeídos substituídos **1** para formar o intermediário **48**. Na segunda etapa, o intermediário isolado **48** e o ácido mercaptoacético **2** foram submetidos a refluxo de

tolueno por 18 h para formar os produtos desejados **49** com rendimento de 6-54 % (Esquema 10).



i: EtOH, refluxo, 2-48 h, 74-95 %.

ii: HSCH_2COOH **2**, tolueno, 120 °C, 18 h, 6-54 %.

R= -H, -F, -Cl, -Br, -OCH₃, -CH₃

Esquema 10: Síntese de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas em duas etapas.

2.4 Benzotiazepinonas

Outra importante classe de heterocíclcos é a das benzodiazepinas, cujas potencialidades farmacológicas são elucidadas desde a descoberta do clorodiazepóxido (Librium) e, posteriormente, pelo derivado carbonilado clonazepan (Rivotril) (Figura 19) (BARREIRO & FRAGA, 2015; PEI, 2003).

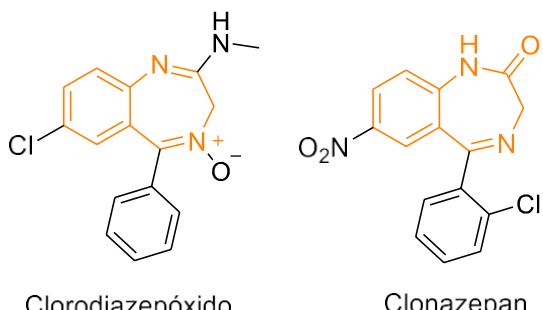


Figura 19: Estrutura química do clorodiazepoxido e do clonazepam

Na estrutura do clonazepan está presente um grupo carbonílico, tratando-se de um derivado benzodiazepinônico. Entre as variações estruturais derivadas das benzodiazepíonas, estão as benzotiazepíonas formadas por um anel benzênico fundido a um anel de sete membros contendo nitrogênio, enxofre e uma carbonila. Entre um e outro sistema, percebe-se uma troca bioisóstera de um dos átomos de nitrogênio do diazepinônico por um de enxofre no tiazepinônico (Figura 20).



Figura 20: Estruturas do núcleo benzodiazepônico e benzotiazepinônico.

Na literatura são relatados diferentes isômeros de posição para as benzotiazepinonas (Figura 21) (ZANG, 2016; TU, 2009; TARASIU & SHYSHKINA, 2016; INCERT, 2009).

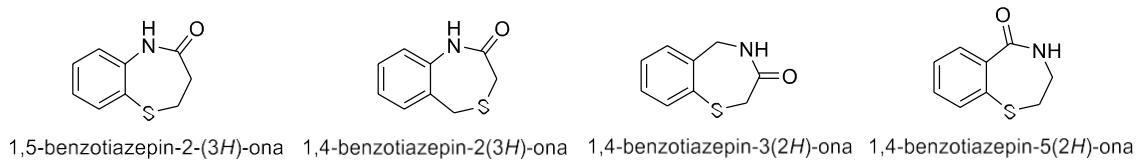


Figura 21: Relação dos isômeros de posição das benzotiazepinonas.

A importância farmacológica deste núcleo é tão grande, que além das atividades citadas na introdução, o mesmo encontra-se em medicamentos disponíveis no mercado. O Diltiazem é um fármaco indicado para aliviar a angina, pois é um bloqueador dos canais de cálcio. Além desse, o anti-hipertensivo Clentiazem, o antidepressivo Tiazesim e o antipsicótico Quetiapina (Figura 22) (ZANG, 2016).

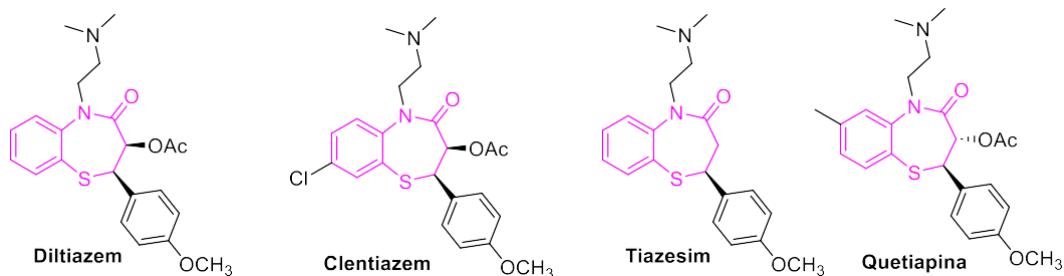
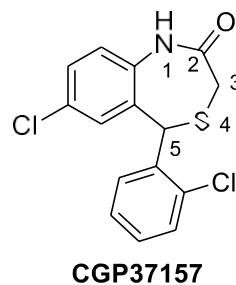


Figura 22: Estrutura química dos fármacos benzotiazepinônicos.

2.4.1 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas

Além da importância já mencionada para a classe das benzotiazepinonas, especificamente o isômero 1,4-benzotiazepin-2-ona 5-aryl substituído destaca-se pela sua potencialidade biológica. O composto CGP37157 (Figura 23) é um importante bloqueador da troca mitocondrial Na^+/Ca^+ . Desde a sua descoberta tem sido utilizado como composto de referência, pois demonstrou atividade de bloqueio 20 vezes maior que as substâncias previamente estudadas (PEI, 2003; SANZ, 2015).



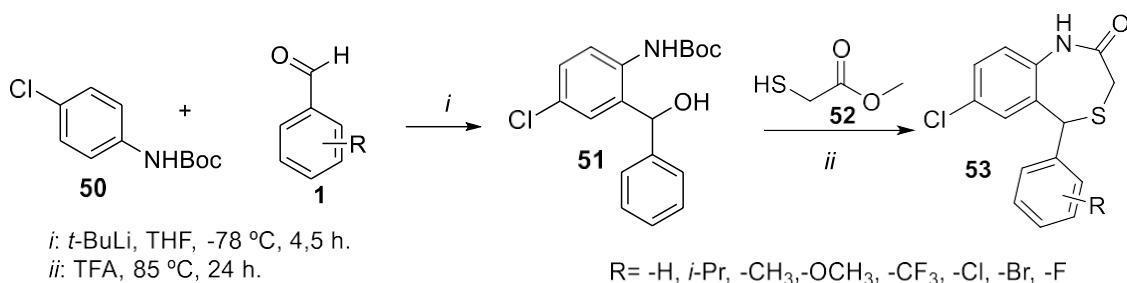
CGP37157

Figura 23: Estrutura química da 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-ona CGP37157.

A síntese de 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas gera um centro de simetria na molécula que é o carbono 5. Relatos da literatura não indicam resolução quiral e os ensaios biológicos são realizados com a mistura dos isômeros.

2.4.2 Síntese de 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas

Para a síntese de 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas algumas metodologias são relatadas na literatura. Por exemplo, Sanz e colaboradores em 2015 obtiveram as 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas **53** em três etapas de reação. A primeira, não descrita pelos autores, trata-se da proteção da *p*-cloroanilina com *t*-butiloxicarbonila (Boc). A amina protegida **50** reage com benzaldeídos substituídos **1** em condições drásticas de reação (*t*-butil-lítio a -78 °C). Na terceira etapa, o intermediário **51** reage com metil tioglicolato **52** em ácido trifluoroáacetico (TFA) a 85 °C por 24 h para formar as 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas **53** com rendimentos de 46-74% (Esquema 11).



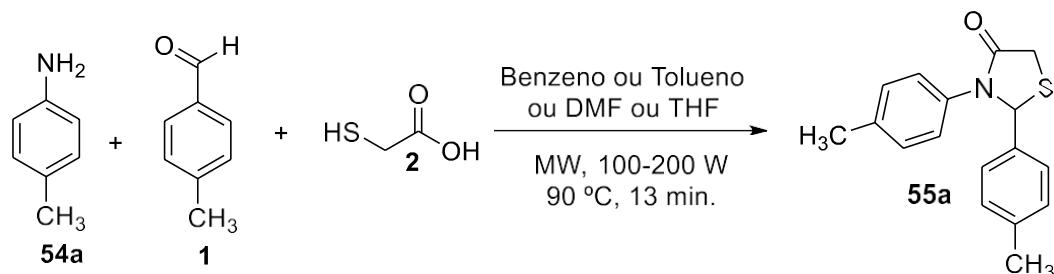
Esquema 11: Síntese das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas **53** proposta por Sanz et al (2015).

Tu et al (2009) tinha como objetivo propor uma metodologia sintética simples e limpa para a obtenção de 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas. Então, eles propuseram o uso de irradiação de micro-ondas e água como solvente, em uma reação multicomponente entre aminas aromáticas substituídas ou não **54a-d**, aldeídos

aromáticos substituídos **1** e o ácido mercaptoacético **2**, exatamente os mesmos reagentes para a obtenção do heterociclo de 5 membros 1,3-tiazolidin-4-ona.

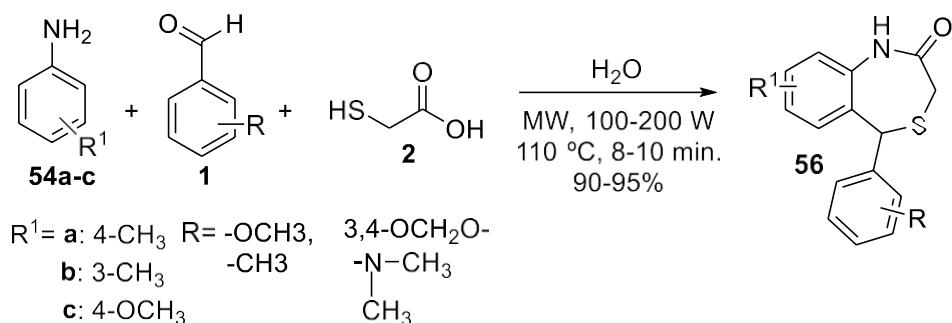
Os autores concluíram sobre uma serie de fatos em relação a quimiosseletividade deste processo:

1º) A reação entre a 4-metilanilina **54a**, o 4-metilbenzaldeido **1** e **2** em solvente aprótico polar ou apolar favorece a formação da 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-ona **55a** (Esquema 12)



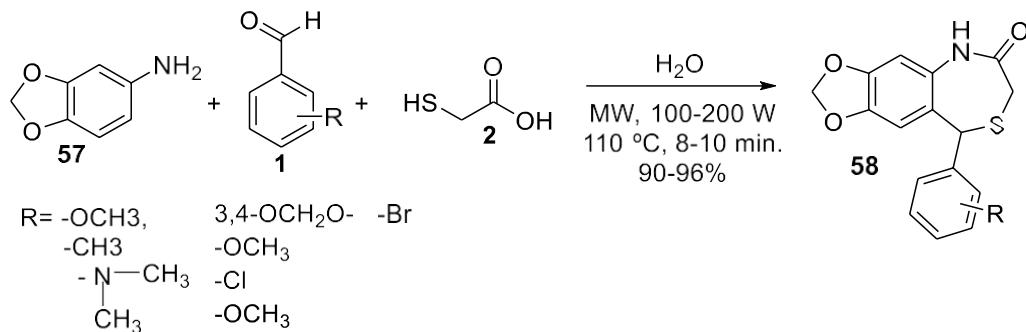
Esquema 12: Reação multicomponente para síntese de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-ona **55** em micro-ondas.

2º) Em reações entre a 4-metilanilina **54a**, 3-metilanilina **54b** ou 4-metoxianilina **54c** com benzaldeídos substituídos por grupos doadores de elétrons (GDE) **1** e o ácido mercaptoacético **2** em água (solvente polar prótico) formam-se os derivados de 7 membros as 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas **56** (Esquema 13).



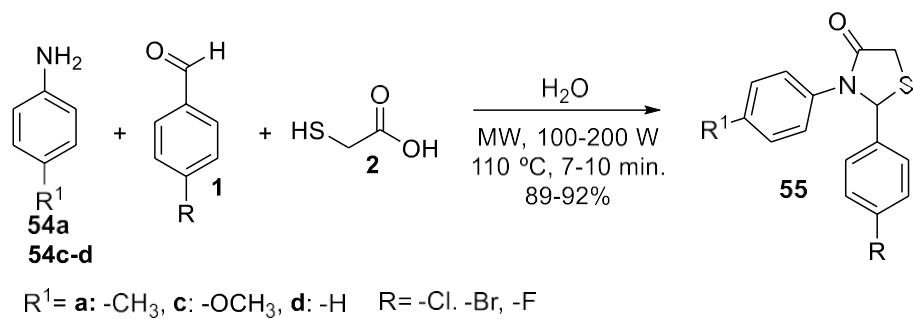
Esquema 13: Síntese de 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas **56** a partir de benzaldeídos substituídos por GDE.

3º) Nas reações com 3,4-(metilenodioxi)anilina **57**, a natureza do substituinte do aldeído (GDE ou GRE) é desprezível, pois a reação destes com **2** em água conduzirá a formação do anel de 7 membros **58** (Esquema 14).



Esquema 14: Reação entre a 3,4-(metylenodioxi)anilina e benzaldeidos substituídos por GDE e GRE para a síntese de 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas **58**.

4º) Ainda, durante a síntese da série das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas, nas mesmas condições de reação (MW e água) quando as aminas precursoras foram 4-metilanilina **54a**, anilina **54d** ou 4-metoxianilina **54c** em reação com 4-Br, 4-Cl e 4-F-benzaldeido **1** o produto formado foi o anel de 5 membros **55** (Esquema 15).

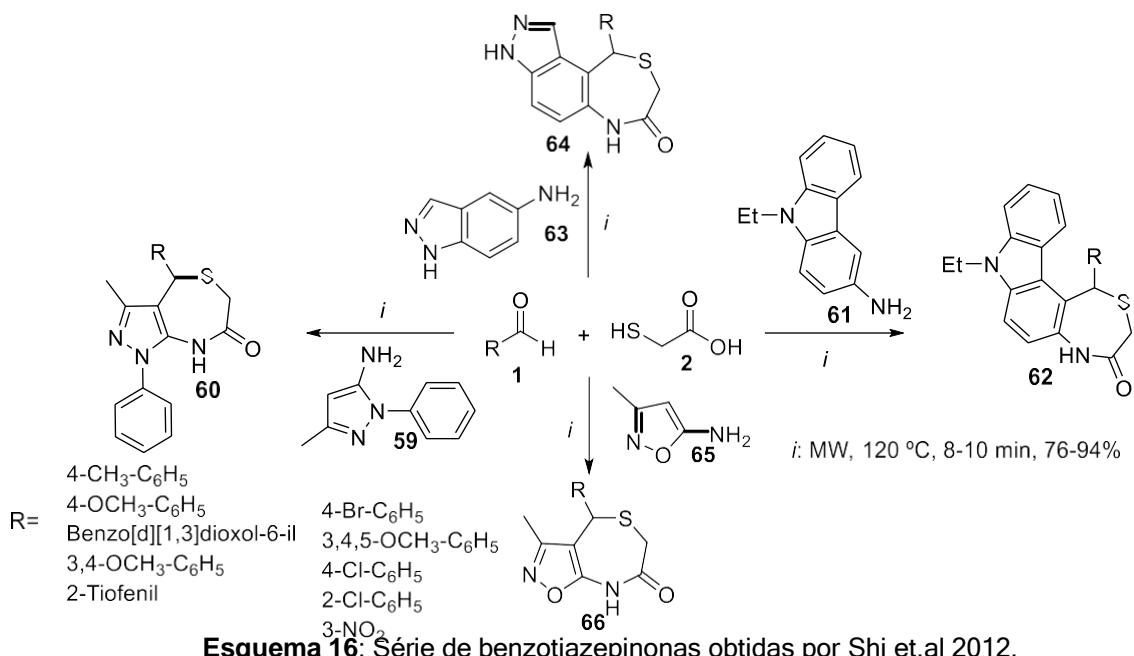


Esquema 15: Síntese de tiazolidinonas nas mesmas condições de reação para benzotiazepinonas.

A partir dos resultados obtidos por Tu e seus colaboradores, onde os reagentes utilizados são comuns à síntese de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas e 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas fica evidente que o solvente, a natureza da amina e do substituinte no benzaldeído tem influência sobre o tipo de estrutura a ser formada. Se a amina for substituída por fracos grupos doadores de elétrons (H, CH₃) e reagir com aldeídos substituídos por GDE moderados a fortes formam-se as benzotiazepinonas, por sua vez se reagir com aldeídos substituídos por GRE formam-se as tiazolidinonas.

Os autores justificam que a forte doação de elétrons do grupo metilenodioxo na amina **57** sobreponem o efeito que o grupo substituinte no aldeído exerce na reação, por isso independentemente da natureza deste o anel de sete membros é formado.

Shi e colaboradores, entre eles Tu, em 2012 publicaram a síntese de 1,4-benzotiazepinonas **60**, **62**, **64** e **66** também em micro-ondas, porém aprimorando o método para uma condição de reação livre de solvente. As reações partiram de diferentes aminas aromáticas **59**, **61**, **63** e **65**, aldeídos aromáticos diversificados **1** em reação com o ácido mercaptoacético **2**, a 120 °C sob irradiação de MW num tempo de reação que variou de 8 a 10 minutos. (Esquema 16).



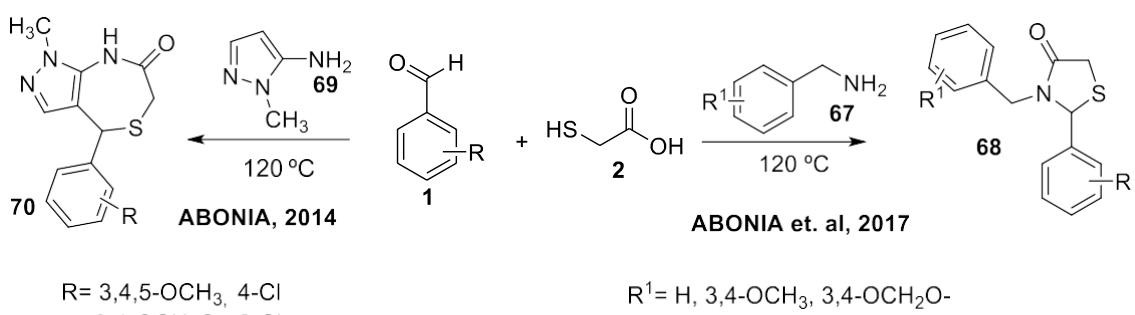
Na discussão deste trabalho os autores não mencionam a formação de 1,3-tiazolidin-4-onas. Mesmo na reação com o benzaldeído substituído por um grupo fortemente retirador de elétrons (3-NO₂) foi sintetizada a estrutura de sete membros.

Nota-se no trabalho de Tu et. al (2009) e Shi et. al (2012), que as aminas de partida para obtenção das estruturas de sete membros são todas aromáticas. O mecanismo completo de formação dessas moléculas proposto por Tu et. al (2009) é discutido na sessão 4.1.5.2 e indica que o ataque inicial ocorre pelo carbono aromático *ortho* ao grupo NH₂, que torna-se nucleofílico em decorrência da deslocalização de elétrons do nitrogênio para o anel aromático (Figura 24).



Figura 24 Assistência do nitrogênio para formação do carbânion orto.

A importância da aromaticidade da amina fica ainda mais evidente no trabalho de Abonia e colaboradores de 2017, em que inicialmente pretendiam obter benzotiazepinonas, nas mesmas condições de reação do estudo publicado anteriormente: livre de solvente e catálise, à 120 °C (ABONIA, 2014). Contudo, no trabalho de 2017 eles partiram de benzilaminas primárias **67** em reação com benzaldeídos substituídos **1** e ácido mercaptoacético **2**, obtendo as tiazolidinonas **68** como produto (Esquema 17).



Esquema 17: Sínteses de ABONIA et. al: 2014 partindo da amina aromática **69**; 2017 partindo a amina alifática **67**.

Analizando a estrutura das aminas de partida dos dois trabalhos de Abonia, tem-se a reafirmação do proposto por Tu et. al (2009), uma vez que Abonia só obteve a estrutura de sete membros no primeiro trabalho quando partiu da amina aromática **69**. Nas benzilaminas **67** a deslocalização de elétrons para o anel aromático é impedida pela presença do carbono sp^3 , deste modo o nitrogênio tem seus pares de elétrons totalmente à disposição para iniciar a reação em sentido a formação das tiazolidinonas.

Esse estudo de comparação de reatividade das aminas na síntese de tiazolidin-4-onas ou benzotiazepinonas encerra a revisão da literatura. Nesta foram abordadas características gerais sobre os heterociclos em estudo, como variações estruturais, reatividade, estereoquímica, além do relato de metodologias sintéticas para a obtenção dos mesmos.

3. Materiais e Métodos

3.1 Equipamentos utilizados

3.1.1 Cromatograma Gasoso

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-2010, equipado com coluna HP-1 (30 m x 0,32 mm x 0,25 mm). Pressão no inicio da coluna de 14 psi. Curva de aquecimento: $T_i = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t_i = 2.0\text{ min}$; taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$; $T_f = 280\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t_f = 13,0\text{ min}$; Injeção= $250\text{ }^{\circ}\text{C}$; Detecção= $280\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.1.2 Espectrômetro de Massas

Os espectros de CG/EM foram obtidos em um espectrômetro de massas acoplado a um cromatógrafo a gás Shimadzu modelo GCMS-QP 2010SE, com injetor automático AOC-20i e coluna Rtx-5MS com as seguintes medidas: 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm .

3.1.3 Espectrômetros de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através de três equipamentos diferentes: 1) Espectrômetro Bruker Ac-200F (200,13 MHz para ^1H e 50,33 MHz para ^{13}C), localizado na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). 2) Espectrômetro Bruker DRX 400 (400,14 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C), também localizado na UFSC. 3) Espectrômetro Bruker Avance III 600 (600,13 MHz para ^1H e 150,62 MHz para ^{13}C), localizado na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Os solventes de análise foram CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$ com TMS como parâmetro interno. Os espectros do estudo de variação de temperatura, assim como o NOESY foram obtidos no espectrômetro Bruker Avance III (600 MHz) na UFSM. Espectros de HMQC e HMBC foram obtidos por dois equipamentos destintos: 1) Varian Oxford AS-400 (400,14 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C , UFSC). 2) Bruker Avance III (600 MHz para ^1H e 150,62 MHz para ^{13}C , UFSM).

3.1.4 Difratômetro de Raio X

As medições de difração de raio X em monocrystal foram realizadas por radiação monocromatizada Mo Ka com grafite com $\lambda = 0,71073\text{ \AA}$ em um

difratômetro Bruker D8 Venture, ou por radiação monocromatizada Cu K α com grafite com $\lambda = 1,54080$ Å num difractómetro Bruker D8 QUEST. Os dois difratômetros estão equipados com goniômetro KAPPA quatro círculos e com PHOTON II CPAD detector de área. As estruturas foram resolvidas com métodos diretos usando o programa SHELXS e refinadas em F2 por mínimos quadrados de matriz completa com o pacote SHELXL. Toda a análise foi realizada na UFSM.

3.1.5 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Fisatom modelo 430, 230 V, 60 Hz, 50 W utilizando um termômetro com capacidade para medir até 360 °C.

3.1.6 Cálculos Teóricos

As projeções gráficas foram construídas usando o programa Ortep3 para Windows incluído no pacote do programa WinGx. Todos os cálculos teóricos foram realizados com o pacote Gaussian09 de programas. Os confôrmeros mais estáveis foram re-otimizados em B3LYP/cc-pVDZ. Todas as outras geometrias dos compostos foram totalmente otimizadas ao nível teórico por B3LYP/cc-pVDZ considerando o efeito do solvente (clorofórmio).

3.2 Procedimentos experimentais

3.2.1 Procedimento geral para a síntese das 2-aryl-3-(5,6,7,8-tetraidro-1-naftil)tiazolidin-4-onas 4a-i.

Em um balão de duas bocas de 50 mL acoplado a um Dean-Stark e este a um condensador de refluxo, foram adicionados 1 mmol (0,147g) da amina **3**, 1 mmol dos aldeídos **1a-i** e 35 mL de tolueno. O sistema foi submetido a agitação e refluxo (110 °C) por 30 minutos. Então, o ácido mercaptoacético **2** [3 mmol (0,21 mL) para os produtos **4a-c** e 6 mmol (0,42 mL) para os produtos **4d-i**] foi adicionado ao meio de reação e o sistema foi mantido nas mesmas condições por mais 24 horas. O produto de reação foi lavado com solução satura de NaHCO₃ (3x de 20 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ seco, filtrada e o solvente removido em evaporador rotativo. Os produtos brutos **4a** e **4b** foram recristalizados em etanol. Os demais foram

purificados por cromatografia em coluna utilizando 27 g de sílica gel (230-500 mesh, 60 Å). O produto puro recolhido na eluição de hexano e acetato de etila 8:2.

3.2.2 Procedimento geral para a síntese das 5-aryl-benzotiazepin-2-onas 5i-m.

Em um balão de duas bocas de 50 mL acoplado a um Dean-Stark e este a um condensador de refluxo, foram adicionados 1 mmol (0,147 g) da amina **3**, 1 mmol dos aldeídos **1i-m** 1 mmol (0,198 g) de *p*-TSOH e 35 mL de tolueno. O sistema foi submetido a agitação e refluxo do solvente por 30 minutos. Após 3 mmol (0,21 mL) de **2** foi adicionado e o sistema mantido nas mesmas condições por mais 23 h. Após o resfriamento da solução de reação, a mesma foi lavada com solução satura de NaHCO₃ (3x de 20 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ seco, filtrada e o solvente destilado em evaporador rotativo. Os produtos brutos **5i** e **5l** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando 27 g de sílica gel (230-500 mesh, 60 Å) sendo as frações puras recolhidas na eluição de hexano e acetato de etila 8:2. As demais benzotiazepinonas foram recristalizadas em etanol.

3.2.3 Procedimento geral para a síntese das 2-aryl-3-(*R* ou *S*)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftil)tiazolidin-4-onas **8 e **9**.**

Em um balão de duas bocas de 50 mL acoplado ao um Dean-Stark e a um condensador de refluxo, foram adicionados 1 mmol da amina **6** ou **7**, 1 mmol dos aldeídos **1c**, **1d**, **1i**, **1l** e **1n** e 35 mL de tolueno. O sistema foi submetido a agitação e aquecimento (110 °C) por 1 hora. Então, ácido mercaptoacético **2** foi adicionado (3 mmol, 0,21 mL). O sistema de reação foi mantido nas mesmas condições por mais 5 horas. Após, o produto bruto foi isolado pela lavagem da solução de reação com solução satura de NaHCO₃ (3x de 20 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ seco, filtrada e o solvente eliminado em evaporador rotativo. Os produtos brutos foram purificados e quando possível os isômeros separados por cromatografia em coluna utilizando 30 g de sílica gel (230-500 mesh, 60 Å) sendo os produtos puros recolhidos na eluição de hexano e acetato de etila 85:15 (diastereoisômero A) e 8:2 (diastereoisômero B).

4 Apresentação e Discussão dos Resultados

No tópico de apresentação e discussão dos resultados serão abordados os estudos de condição de reação, a síntese das moléculas e as suas caracterizações. No entanto, antes de iniciar torna-se necessário situar o leitor sobre o histórico desse trabalho.

Considerando a experiência do grupo na síntese de tiazolidin-4-onas e a necessidade de iniciar um estudo estereoquímico sobre as mesmas, o trabalho experimental começou com a síntese das tiazolidin-4-onas **8** e **9** visando a obtenção do par de diastereoisômeros separadamente. Contudo, quando os primeiros espectros de RMN foram analisados foi percebida uma duplicação nos sinais de ^1H e ^{13}C em decorrência do fenômeno de atropoisomerismo, tal comportamento nunca havia sido observado pelo grupo. Além da duplicação dos sinais, para exemplos das séries **8** e **9**, em alguns casos, não foi possível uma separação entre os diastereoisômeros, o que complicou ainda mais a identificação das estruturas, pois nesses espectros além dos sinais de cada diastereoisômero, haviam ainda os sinais duplicados, ou seja, nesses espectros eram observados quatro sinais diferentes para um mesmo H ou C.

O trabalho sobre a série **8** e **9** ficou em segundo plano e partiu-se para o estudo dos derivados da amina aromática **3** com a expectativa de evitar tais fenômenos estruturais e ter uma caracterização molecular menos complexa e mais acessível.

Entretanto, novamente os espectros de RMN mostraram a duplicação dos sinais, mas os espectros são mais comprehensíveis devido a menor complexidade estrutural, já que para os produtos **4**, os isômeros são, somente, enantiômeros. Então foi decidido investir na elucidação do fenômeno de atropoisomerismo e priorizar o trabalho envolvendo os produtos obtidos a partir da amina aromática **3**. Além disso, durante os estudos de condição de reação para obtenção dos produtos **4** foi observada a formação das benzotiazepinonas **5**, para as quais dedicou-se um tempo no estudo de sua obtenção.

Diante desse breve e resumido histórico sobre os fatos ocorridos no desenvolvimento experimental, a apresentação e discussão dos resultados será dividida em duas partes:

4.1 Derivados da 5,6,7,8-tetraidronaftilamina 3.

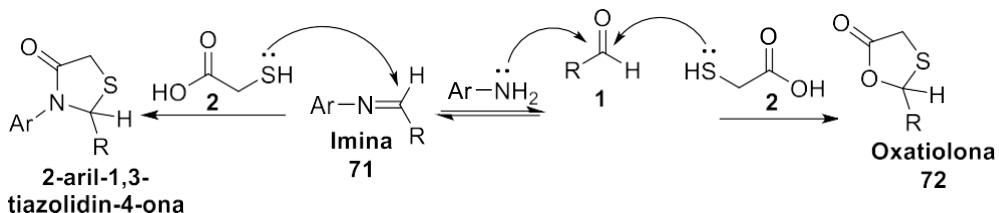
4.2 Derivados da R e S 1,2,3,4-tetraidronaftilamina 6 e 7.

4.1. Derivados da 5,6,7,8-tetraidronaftilamina

4.1.1 Estudos de condição de reação para a síntese das 2-aryl-tiazolidin-4-onas

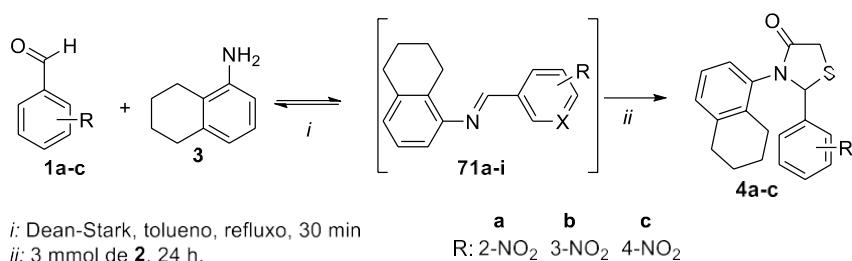
4.

A amina **3**, precursora na síntese dos produtos **4** é aromática e por isso, o par de elétrons do átomo de nitrogênio é menos disponível para um ataque a centros eletrofílicos pois está em ressonância com o anel aromático. Na síntese de tiazolidin-4-onas a partir de aminas aromáticas há uma competição nucleofílica entre o par de elétrons do nitrogênio e o par de elétrons do enxofre de **2** no ataque a carbonila de **1**. Se nesta competição o ataque ocorrer pelo nitrogênio haverá a formação do intermediário imina **71** e a reação seguirá para as tiazolidin-4-onas, mas se o enxofre atacar ocorre a formação do subproduto oxatiolona **72** e a formação das tiazolidin-4-onas é prejudicada (Esquema 18).



Esquema 18: Competição nucleofílica pelo ataque a carbonila de **1**.

Masteloto e colaboradores em 2015, estudaram a síntese de tiazolidin-4-onas partindo da amina aromática 3,4-(metylenodioxi)anilina **57** e determinaram a metodologia multicomponente, com adição de **2** após o refluxo do solvente, como a ideal, pois evita a formação do subproduto **72**. Considerando a semelhança estrutural da amina **3** com a **57** foi realizada a reprodução da metodologia proposta por esses autores e os produtos **4a-c** foram obtidos (Esquema 19).



i: Dean-Stark, tolueno, refluxo, 30 min
ii: 3 mmol de **2**, 24 h.

a R: 2-NO₂
b R: 3-NO₂
c R: 4-NO₂

Esquema 19: Síntese dos produtos **4a-c** pela metodologia de Masteloto *et al* (2015).

Mesmo com a indicação da literatura de que a síntese dos produtos **4** necessitariam de 24 h de reação, fez-se um acompanhamento do progresso da mesma. Na análise do produto de 8 horas de reação, por CG-EM e RMN de ¹H, foi verificado que, somente, a imina **71c** foi formada. Por outro lado, ao fim das 24 h de reação foi isolada a tiazolidin-4-ona **4c**. Os dados espectrais desses produtos encontram-se no Anexo I.

Contudo, a metodologia exposta no esquema 19 foi eficiente, somente, para a síntese dos três exemplos **4a-c**, sua aplicação em reações com outros aldeídos arílicos não favoreceu a conversão da imina **71** em produto, necessitando um estudo de otimização das condições de reação.

O estudo de condição de reação foi realizado utilizando 1mmol do aldeído **1d** e da amina **3**, mantendo o uso de Dean-Stark e do solvente tolueno (Condição A, B e C). O acompanhamento foi feito por Cromatografia em Camada Fina (CCF) e CG-EM e as variações analisadas estão sumarizadas na tabela 1.

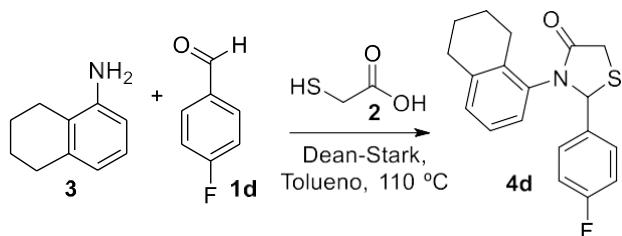


Tabela 1: Estudos de condição de reação para obtenção da tiazolidin-4-ona **4d**.

Condição	Metodologia	Variações	Conversão 4d (%) ^c
A	Multicomponente <i>One-pot</i> ^a	48h, 3 mmol de 2	52
B	Multicomponente <i>One-pot</i> ^a	24h, 6 mmol de 2	85
C	Multicomponente	24h, 6 mmol de 2	50
D	Duas etapas ^b	24h, 1 mL de 2	12

^a- Adição de **2** após refluxo do solvente; ^b- 1^a etapa: síntese da imina catalisada com sílica, 2^aetapa: sem solvente; ^c- porcentagem da integração da área do pico referente ao produto **4d**.

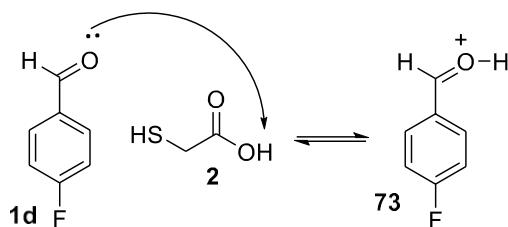
Primeiramente, o tempo de reação foi alterado para 48 h (Condição A), mas não houve aumento significativo na formação do produto **4d**, pois na metodologia em 24 h foi observado 48 % de formação do mesmo.

Na análise de CG-EM da reação realizada na condição A, além do produto **4d** estava presente a imina **71d**. A literatura indica o uso de um excesso, normalmente

3 equivalentes, de ácido mercaptoacético **2** para a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas (TRIPATTI, 2014). Contudo, a presença de imina **71d** ao fim das 48 h de reação poderia ser consequência da falta de **2** para ciclizá-la, por isso foi dobrado seu excesso para 6 mmol (Condição B). Tal excesso propiciou um maior consumo da imina **71d** e formação de 85 % de **4d**.

A metodologia multicomponente (Condição C) também foi avaliada, e a formação de **4d** diminuiu em relação a condição B, principalmente pela formação da oxatiolona **72d**.

Uma característica importante sobre a reatividade da amina **3** foi observada no estudo do procedimento em duas etapas, inicialmente não catalisado. No acompanhamento da reação entre a amina **3** e o aldeído **1d** após três horas de refluxo nenhum sinal na CCF indicava a formação da imina **71d**. Com essa observação experimental ficou evidente a baixa nucleofilicidade de **3**, sendo a imina **71d** formada, somente, mediante catálise. Esta ocorre nas metodologias multicomponentes, quando a carbonila do aldeído é ativada através da protonação do seu oxigênio pelo captura do hidrogênio ácido de **2** (Esquema 20) e dessa forma tornando-se mais suscetível ao ataque dos pares de elétrons do nitrogênio da amina **3** permitindo o inicio da reação.



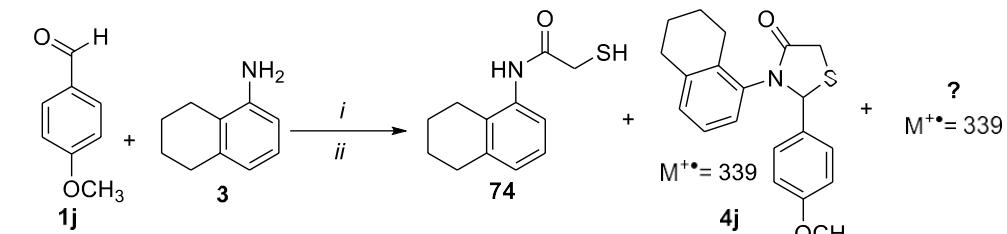
Esquema 20: Protonação do oxigênio da carbonila pela captura do hidrogênio ácido de **2**.

Considerando tal fato, a condição D foi realizada com base no trabalho de Thakare et al (2014). Inicialmente, a imina **71d** foi sintetizada em uma reação entre **3** e **1d** em 1 hora sob refluxo de tolueno utilizando sílica gel como catalisador. A imina **71d** foi isolada reagida em meio livre de solvente com 1 mL de ácido mercaptoacético **2**, a 120 °C por 24 horas. Contudo, esta condição resultou mais baixa formação de produto **4d** observada no estudo (12%), corroborando para salientar a importância do solvente e da destilação azeotrópica para a reação.

Tendo em vista que a condição B proporcionou a maior formação da tiazolidin-4-ona **4d**, a amostra bruta foi purificada por cromatografia em coluna e o

produto **4d** obtido puro com 53% de rendimento. Esta metodologia foi estendida para o preparo do restante da série de tiazolidinonas **4**.

Parte dos objetivos do trabalho foi obter as 2-aryl-tiazolidin-4-onas **4** derivadas de benzaldeídos substituídos por GDE. Ao aplicar a condição B para a reação entre amina **3**, o aldeído **1j** e **2**, novos resultados foram encontrados. A análise de CG-EM do produto bruto dessa reação mostrou possíveis formações de três espécies: a amida **74**, o produto **4j** e outro produto com o mesmo íon molecular da tiazolidin-4-ona **4j** (isômero) (Esquema 21).



Esquema 21: Produtos da reação entre **1j**, **3** e **2**.

Na separação dos produtos formados nessa reação, foi possível obter quantidades analisáveis por RMN de ^1H e ^{13}C de dois produtos. A caracterização mostrou que o primeiro composto a ser recolhido na coluna foi a amida **74**, cujos espectros estão apresentados nas Figuras 25 e 26. A formação de amida como um dos produtos da síntese de 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas nunca havia sido observada pelo grupo LaQuiABio.

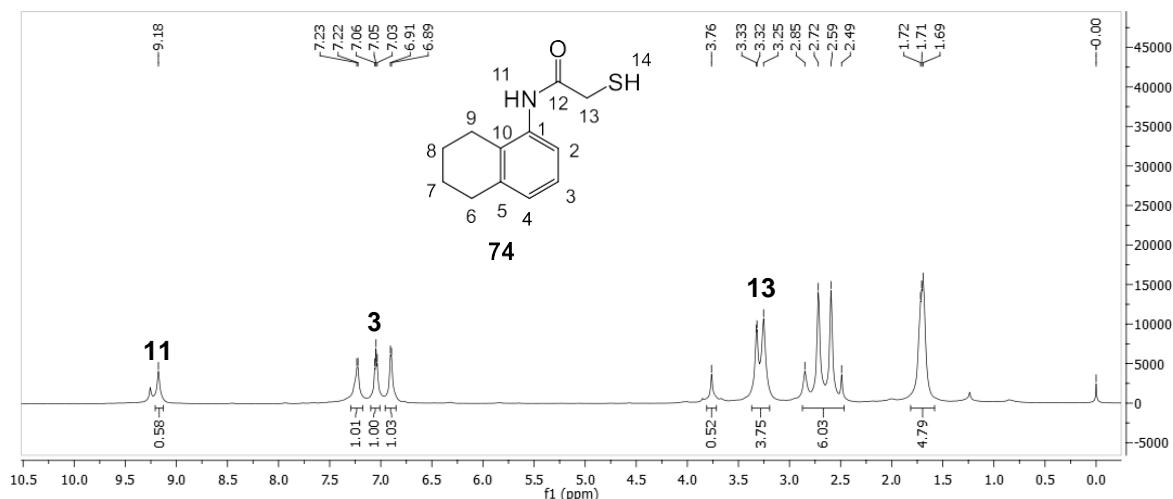


Figura 25: Espectro de RMN ^1H da amida **74** (600 MHz, DMSO-d_6 , 25 °C).

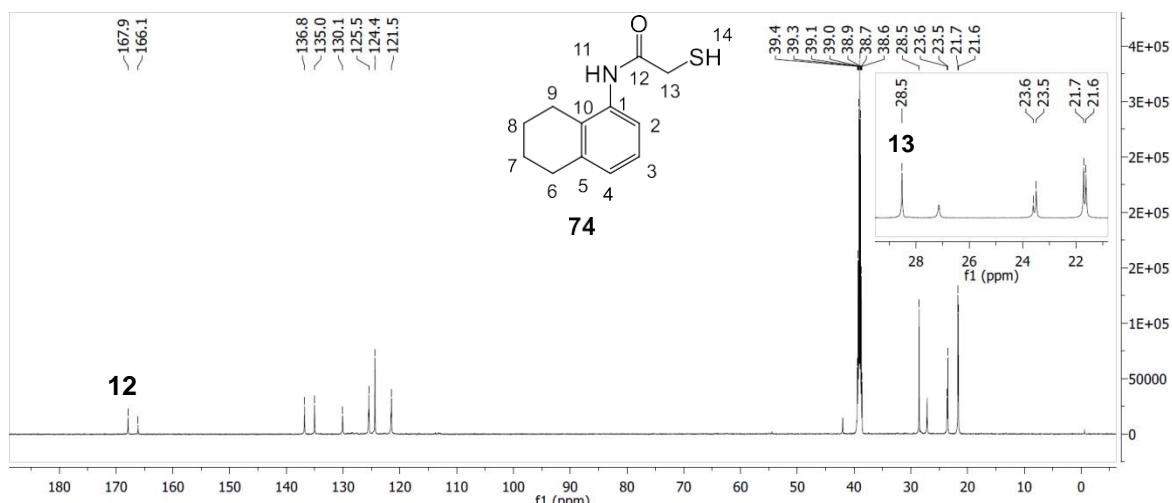


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C da amida **74** (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C).

Para a determinação da outra estrutura recolhida após a amida **74** na purificação, fez uma comparação entre os dados espectrais de tal estrutura, com os dados dos produtos de Tu e colaboradores (2009) e foi determinado que o isômero é o heterociclo de sete membros: a benzotiazepinona **5j** (Figura 27).

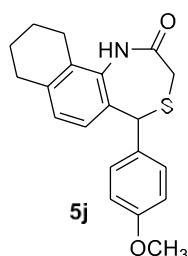


Figura 27: Benzotiazepinona **5j** anel de sete membros isômera da tiazolidin-4-ona **4j**.

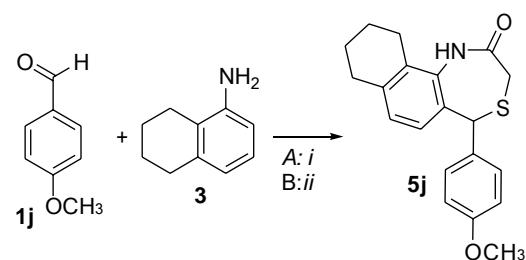
Através da análise da reação com o aldeído **1j**, percebe-se que a condição B foi ineficiente para a síntese de **4j**. Com a intenção de finalizar a série das tiazolidin-4-onas **4** substituídas por GDE, um novo estudo de condição de reação baseado no trabalho de Gouvêa et al (2012) foi realizado. Dessa forma, catalisou-se a síntese da tiazolidin-4-ona **4j** com $\text{BF}_3\text{-MeOH}$ 50%. Entretanto, o uso desse catalisador proporcionou um aumento na formação do produto **5j** aproximadamente três vezes superior a formação de **4j**.

Os benzaldeídos substituídos por GDE têm suas carbonilas menos reativas, considerando a baixa nucleofilicidade dos pares de elétrons do nitrogênio de **3** para atacá-las e que nem mesmo um novo catalisador foi eficiente para aumentar a

formação da tiazolidin-4-ona **4j**, foi determinado que os estudos deveriam ser focados na síntese da molécula cíclica de sete membros.

4.1.2 Estudos de condição de reação para a síntese das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas 5.

Na reação entre a amina **3**, o benzaldeído **1j**, o ácido mercaptoacético **2** e o $\text{BF}_3\text{-MeOH}$ 50% houve preferência na formação do produto **5j**. Em uma nova etapa de trabalho, objetivando a síntese específica de **5j** e considerando a importância do catalisador para favorecê-la, uma nova avaliação de condição de reação foi avaliada. Nesta o ácido *para*-toluenosulfônico (*p*-TSOH) foi utilizado como catalisador (Esquema 22).

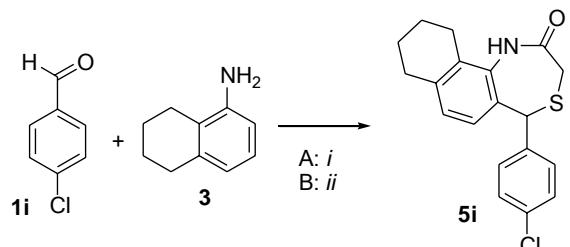


Esquema 22: Síntese da 1,4-benzotiazepin-2-ona **5j**.

Na condição de reação apresentada no esquema 22, inicialmente reagiram 1mmol de **1j**, 1 mmol de **3** e 1 mmol do catalisador *p*-TSOH; para posterior adição de 3 mmol do ácido mercaptoacético **2**. Por CG-EM foi confirmada a eficiência desta condição, pois houve uma conversão de 90% dos materiais de partida no produto **5j**. Após recristalização em etanol, a benzotiazepinona **5j** foi obtida pura com rendimento de 72%. Tal condição foi estendida para a síntese de outros exemplos com benzaldeídos substituídos por GDE (**5k**= 3,4-OCH₃; **5l**= 4-CH₃).

Entretanto, quando a metodologia foi aplicada para reações com aldeídos arílicos substituídos por GRE **1a-i**, a mesma não foi eficiente. A avaliação por CG-EM dos produtos brutos dessas reações indicou uma presença significativa de amina **3**, além do produto **5** (Tabela 2, condição E). Essa quantidade de amina **3** sem reagir não havia sido notada em outros exemplos (**4a-i** e **5j-l**). Acredita-se que a reatividade da amina **3** foi comprometida pelo *p*-TSOH na presença dos benzaldeídos substituídos por GRE, prejudicando a formação do carbânion *ortho* ao grupo amino.

Todavia, há relatos na literatura que indicam a obtenção das benzotiazepinonas substituídas por GRE (SHI, 2012), por isso foram estudadas algumas condições de reação com esse objetivo. A tabela 2 resume as condições de reação avaliadas para sintetizar o produto **5i**.



i: *p*-TSOH, dean-stark, tolueno, refluxo, 30 min.
 ii: Ácido mercaptocético 2, 24 h

Tabela 2: Condições de reacão avaliadas para sintetizar o produto **5i**.

Condição	<i>p</i> -TSOH	Proporção molar 1i:3:2 (mmol)	Porcentagem de conversão		
			3	4i	5i
E	1 mmol	1:1:3	47	-	48
F	10 mol%	1:1:3	12	15	26
G	1 mmol	2:1:3	23 ^b	-	70 ^b

^a- subproduto 72i, 74 ou 1i completam os 100%; ^b- 1i não foi integrado.

Considerando importância do *p*-TSOH para conduzir a reação de formação dos produtos de sete membros, foi avaliada uma condição de reação com o uso catalítico do *p*-TSOH (Condição F). Na utilização de 10 mol% desse catalisador houve a formação de ambos heterociclos **4i** e **5i** e a amina **3** não foi totalmente consumida.

Outra estratégia aplicada foi a utilização de 1 equivalente de *p*-TSOH em relação a amina **3** e 2 equivalentes de **1i** (Condição G), nessa condição obteve-se uma maior conversão em **5i** e uma considerável quantidade de **3** sem reagir. O produto dessa reação foi purificado por coluna cromatográfica e o produto **5i** foi obtido puro com 30% de rendimento.

Embora tenha sido possível sintetizar **5i**, a condição para tal não foi vantajosa, tendo em vista que foram necessários dois equivalentes de aldeído **1i** e uma purificação complexa devido a presença da amina **3**. Por isso, foi decidido não investir na síntese das substâncias **5a-h**.

Como mencionado, o LaQuiABio não havia sintetizado as estruturas de sete membros. Em decorrência, na revisão da literatura, o trabalho de Tu e colaboradores (2009) (Item 2.4.2) foi minuciosamente descrito, propositalmente, para haver uma fundamentação as observações feitas no presente trabalho.

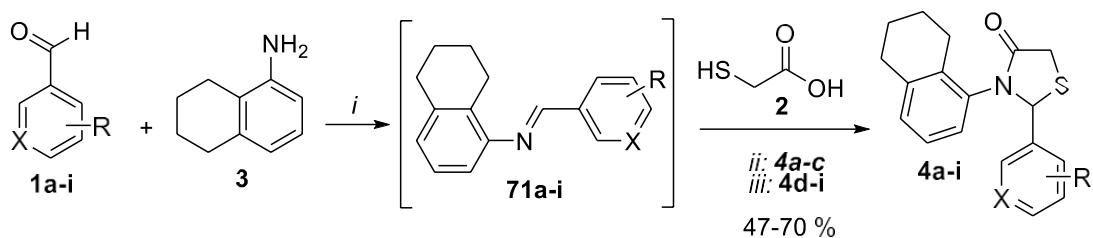
Com base nos dados de Tu, acredita-se que as tiazolidinonas **4a-i** e não as benzotiazepinonas **5a-i** foram obtidas da maneira convencional (sem catalisador), porque os grupos metilas (porção tetraidronaftil) não são fortes doadores de elétrons, como é o grupo metilenodioxi na amina **57** (percussora na síntese de Tu). Logo, o efeito dos grupos nos aldeídos arílicos comanda a formação dos heterociclos de cinco (**4a-i**) ou sete membros (**5j-l**).

Além disso, os autores descrevem o papel do solvente na condução da reação. Quando utilizado um solvente polar prótico o produto obtido foi o de sete membros. No presente trabalho as estruturas de sete membros foram obtidas em melhores rendimentos quando um ácido de Bronsted-Lowry (*p*-TSOH) foi utilizado.

Estudadas as condições de reação e considerando as particularidades descobertas em cada processo, foi sintetizada uma série de produtos de cinco e sete membros.

4.1.3 Síntese das Substâncias **4** e **5**

A partir da aplicação da condição de reação de Masteloto et al (2015) e da condição B foram sintetizadas nove 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **4a-i** derivadas da 5,6,7,8-THNA **3**, todas inéditas (Esquema 23).



i: Dean-stark, tolueno, refluxo, 30 min.

ii: 3 mmol de **2**, refluxo, 24 h.

iii: 6 mmol de **2**, refluxo, 24 h.

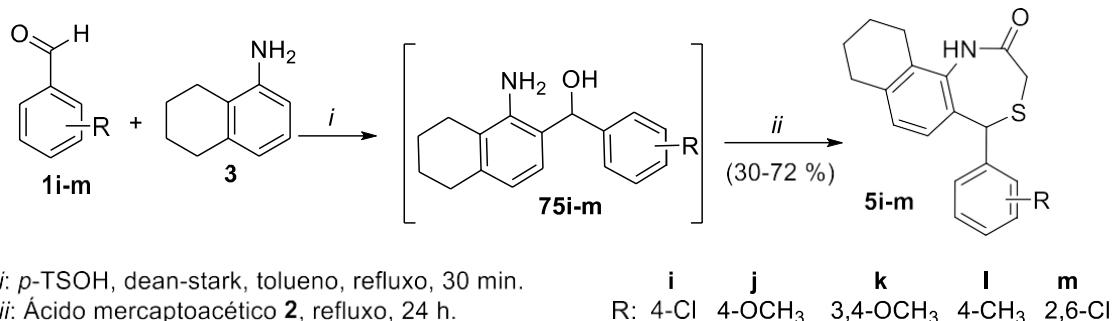
a **b** **c** **d** **e** **f** **g** **h** **i**

R: 2-NO₂ 3-NO₂ 4-NO₂ 4-F 2-F H H 2-Cl 4-Cl

X: CH CH CH CH CH CH N CH CH

Esquema 23: Síntese das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **4a-i**.

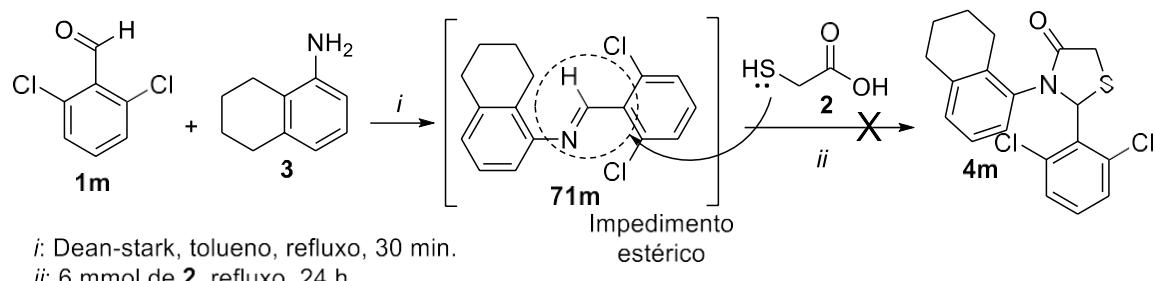
As benzotiazepinonas **5i-m** foram sintetizadas conforme a condição de reação apresentada no esquema 24 (Condição E), todas as moléculas dessa série também são estruturas químicas inéditas.



Esquema 24: Síntese das benzotiazepinonas **5i-m**.

Os rendimentos dos produtos **4a-i** puros variaram de 47 a 68%, sendo os menores encontrados nas moléculas em que o grupo R esta *ortho* a C2 (**4a** 52%, **4e** 47% e **4h** 47%). Esses rendimentos são aceitáveis considerando as características da reação, já que é favorável à formação do subproduto **72** e em 24 horas não houve conversão total da imina **71** nas tiazolidinonas.

Na avaliação por CG-EM do produto formado na reação para síntese de **4m** foi identificada, somente, a formação da imina **71m**, ou seja, não houve reação entre o intermediário **71m** e o ácido mercaptoacético **2**, provavelmente, por causa do impedimento estérico sobre o carbono imínico pelos átomos de cloro (Esquema 25). Tal impedimento pode também ter contribuído para os menores rendimentos apresentados pelas tiazolidin-4-onas *ortho*-substituídas.



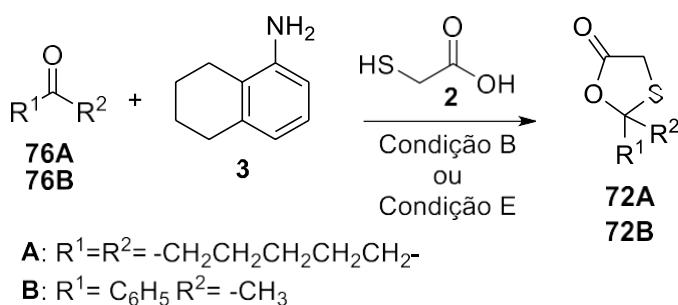
Esquema 25: Síntese da imina **71m**.

Por outro lado, o produto **5m** foi sintetizado pela mesma condição que os demais produtos **5**. No mecanismo proposto por Tu e colaboradores (2009) para a

formação das 5-aryl-1,4-benzotiazepinonas (Sessão 4.1.5.2) o intermediário a ser ciclizado é o amino álcool **75**, que nestas condições reagiu com **2** (Esquema 25).

Os rendimentos dos produtos **5** puros variaram entre 56 e 72 %, sendo os maiores para os que partiram de aldeídos substituídos por fortes GDE (-OCH₃), reafirmando a importância do efeito do substituinte no aldeído para o mecanismo da reação.

Cabe o relato de que as mesmas condições de reação para obtenção dos produtos **4** e **5**, a partir dos arenoaldeídos **1a-m** foram aplicadas para reações com cetonas (ciclohexanona **76A** e acetofenona **76B**), mas houve somente a formação de subproduto **72A** e **72B**, reforçando a baixa nucleofilicidade da amina **3** (Esquema 26).



Esquema 26: Formação do subproduto **72A-B** em reações com cetonas **76A-B**.

Para finalizar a apresentação dos resultados a cerca da síntese das moléculas **4** e **5** obtidas a partir da amina aromática 5,6,7,8-tetraidronaftilamina **3**, na tabela 3 são apresentados os rendimentos, as fórmulas moleculares, as massas exatas, aspectos físicos e ponto de fusão das moléculas.

Tabela 3: Rendimentos, fórmulas moleculares, massas exatas, aspectos físicos e ponto de fusão das moléculas das series **4** e **5**.

	Rendimento (%)	Fórmula Molecular	Massa exata	Aspecto físico	Ponto de fusão (°C)
4a	52	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	354,10	Sólido amarelo	179-181
4b	56	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	354,10	Sólido bege	147-149
4c	60	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	354,10	Sólido amarelo	191-193
4d	53	C ₁₉ H ₁₈ FNOS	327,11	Sólido bege	145-148
4e	47	C ₁₉ H ₁₈ FNOS	327,11	Sólido laranja	142-145
4f	51	C ₁₉ H ₁₉ NOS	309,12	Sólido bege	184-186

4g	68	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ OS	310,11	Oleo laranja	---
4h	47	C ₁₉ H ₁₈ CINOS	343,08	Sólido bege	154-156
4i	54	C ₁₉ H ₁₈ CINOS	343,08	Oleo laranja	---
5i	30	C ₁₉ H ₁₈ CINOS	343,08	Sólido amarelo	201-203
5j	72	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S	339,13	Sólido dourado	206-209
5k	70	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ S	369,14	Sólido bege	182-185
5l	56	C ₂₀ H ₂₁ NOS	323,13	Sólido bege	229-231
5m	57	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ NOS	377,04	Sólido bege	232-235

Na sequencia do trabalho, de posse das substâncias sintetizadas e purificadas foram iniciados os estudos de identificação e caracterização estrutural.

4.1.4 Caracterização das substâncias

Todos os compostos sintetizados nesse trabalho foram identificados por CG-EM e RMN de ¹H e ¹³C. Alguns exemplos foram submetidos à análise de RMN em 2D e raio X em monocrystal. Para elucidação de fenômenos estruturais observados (atropoisomerismo) foi realizado um estudo de RMN com variação de temperatura e foram desenvolvidos cálculos de geometria e energia molecular.

A apresentação das caracterizações das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **4a-i** e das 5-arylbenzotiazepin-2-onas **5i-m** será feita separadamente.

4.1.4.1 Estudos de caracterização das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **4a-i**

4.1.4.1.1 Espectrometria de Massas

Nos espectros de massas das substâncias da série **4** foram encontrados os íons moleculares e picos base dos respectivos compostos, além de fragmentos que comprovam a formação das estruturas. Para a discussão dessa caracterização foi eleito o espectro de massas da tiazolidin-4-ona **4f** (Figura 28). As quebras observadas nesses espectros são comuns as outras substâncias da série. Os espectros de CG-EM e os dados espectrais das demais substâncias encontram-se em anexo (Anexo I e II).

Iniciando a discussão do espectro da substância **4f**, nota-se que o íon molecular (M⁺) possui razão massa carga (m/z) de 309, valor igual a massa molecular de **4f**. O pico base (100% de intensidade) tem m/z 234 e é oriundo da

quebra na ligação entre C2 e a fenila. Um fragmento de elevada intensidade é o de m/z 159, este mantém unido o C2 e a porção THNA.

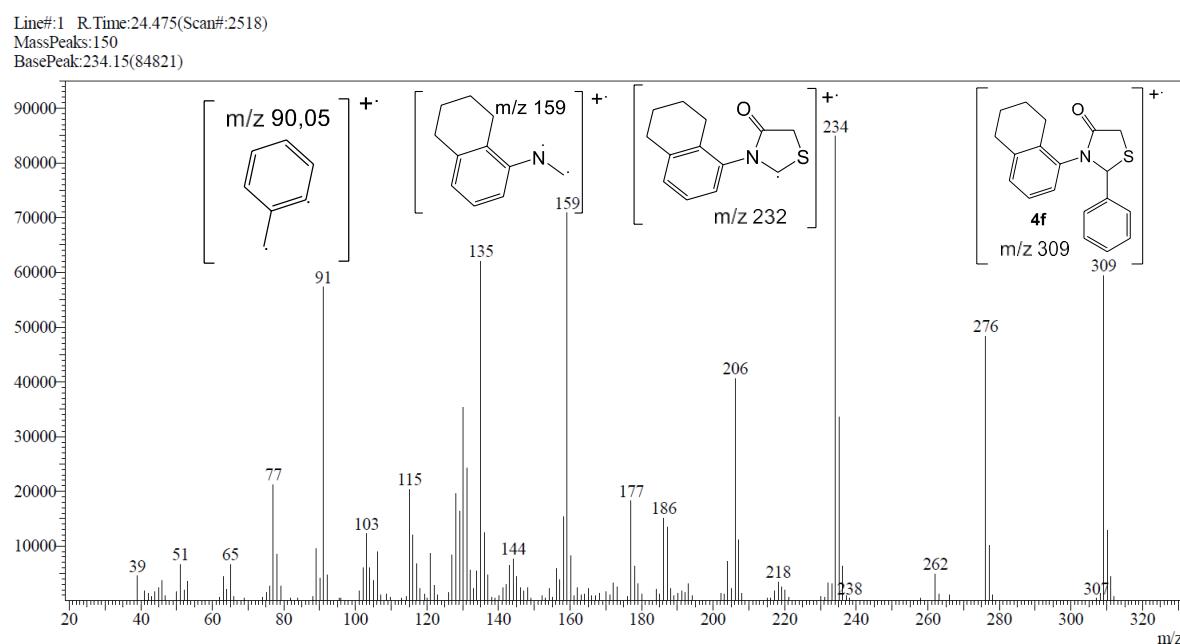


Figura 28: Espectro de massas da substância 4f e as possíveis estruturas dos fragmentos.

4.1.4.1.2 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

Para a discussão da caracterização por RMN 1D das tiazolidinonas **4a-i**, foram eleitos os espectros da substância **4c** ($R = 4\text{-NO}_2$) para representar os demais. É importante mencionar que nos espectros completos e nas expansões será percebida a duplicação dos sinais de ^1H e ^{13}C , tal fenômeno inicialmente será ignorado, mas no momento oportuno será explicado e discutido.

O espectro de RMN de ^1H da 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-ona **4c** apresenta todos os sinais esperados e confirma a formação da estrutura (Figura 29).

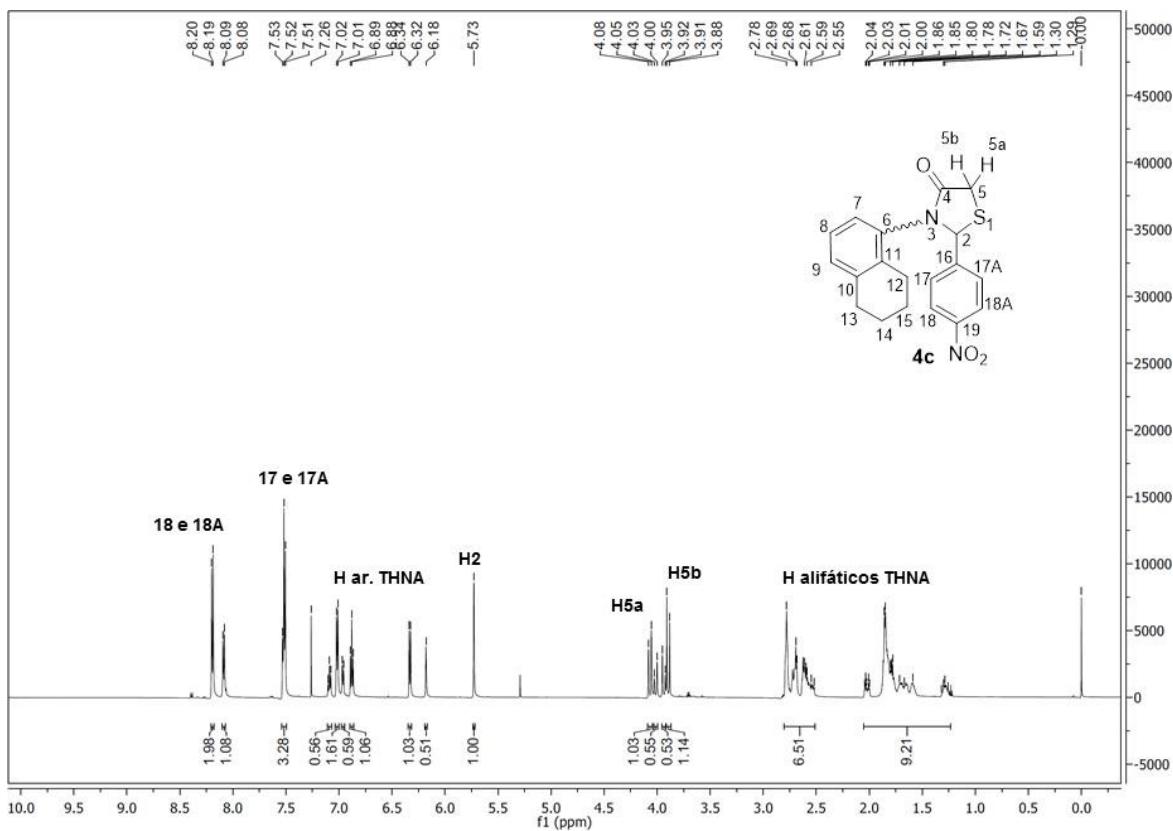


Figura 29: Espectro de RMN ^1H da molécula **4c** (600 MHz; CDCl_3 , 25 °C).

Analizando os sinais do espectro da figura 29, no deslocamento químico (δ) de 5,73 ppm aparece o simpleto largo referente ao H2. Na expansão da região entre 3,88 e 4,08 (Figura 30 quadro A) aparecem os dupletos de $J^2 = 15,8$ Hz dos hidrogênios diastereotópicos H5a (4,06 ppm) e H5b (3,89 ppm). A designação “a” refere-se ao sinal mais deslindado e “b” ao mais blindado. Esses três sinais de hidrogênios são característicos do heterociclo tiazolidin-4-ona. Em outros trabalhos do LaQuiABio, o sinal de H5a ressona como um duplo duplo, mas nas tiazolidinonas da série **4** somente, o H5a de **5b** (3- NO_2) apresentou esse tipo de sinal.

Em campo baixo aparecem os sinais dos hidrogênios aromáticos do anel aromático *p*-substituído, onde se notam um dupletos (δ 8,20 ppm; $J^3 = 8,6$ Hz) e um multipletos (7,53-7,50 ppm) referentes a 2 hidrogênios cada (Figura 30 quadro B). Os sinais dos três hidrogênios aromáticos mais blindados são parte do anel THNA (Figura 30 quadro C) dentre eles, somente o H8 desdobra seu sinal em um triploto ($J^3 = 7,7$ Hz) devido ao acoplamento com os outros dois H (H7 e H9) ressonando em

6,88 ppm. A definição dos outros dois sinais será feita posteriormente na discussão do HMBC.

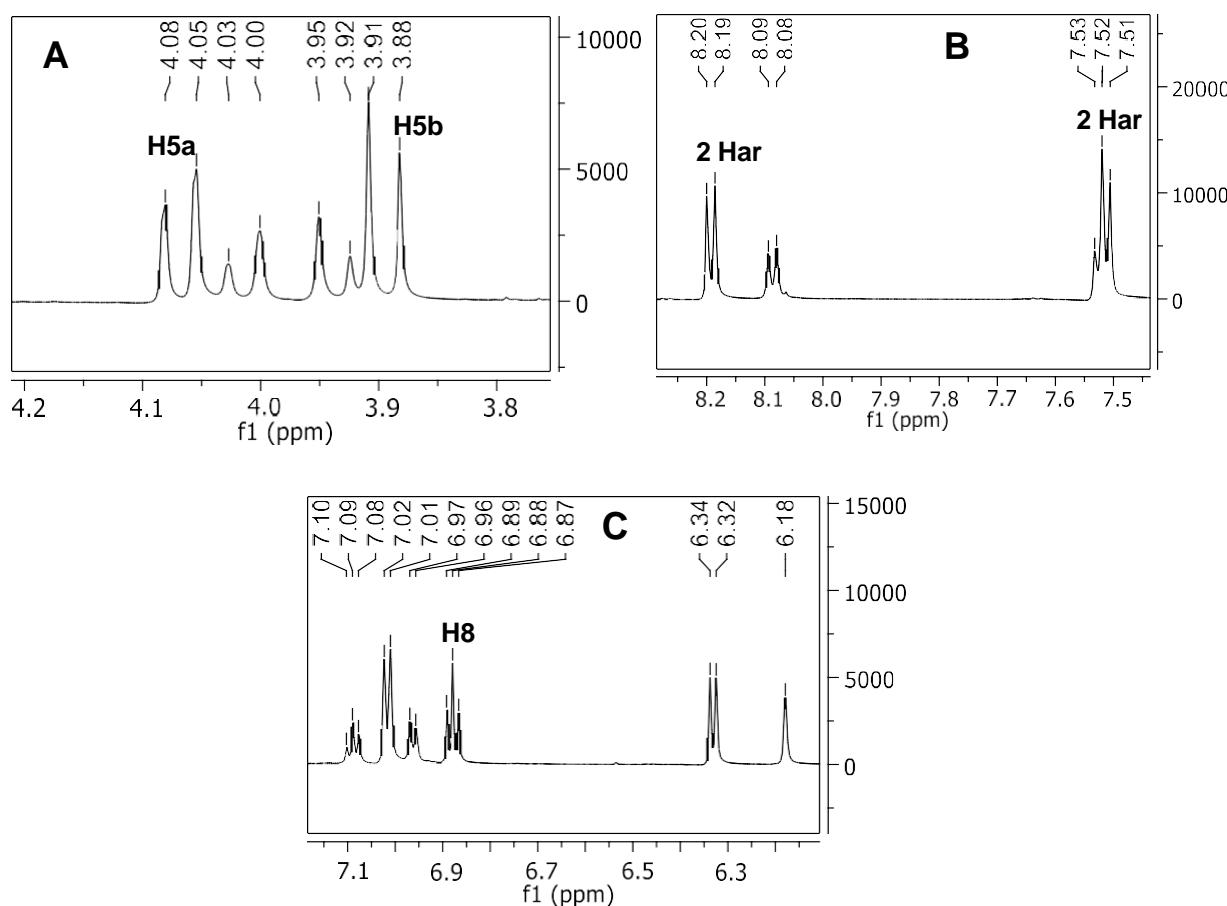


Figura 30: Expansões do espectro de RMN de ^1H de **4c** (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C): A) expansão na região de H5a e H5b; B) Expansão na região dos Har do anel *p*-substituído; C) Expansão na região dos Har da THNA.

Os sinais dos hidrogênios alifáticos aparecem todos sobrepostos e em duas regiões químicas distintas: δ = 2,55-2,18 ppm e δ = 1,29-2,04 ppm. Acredita-se que cada região refere-se a quatro os oito hidrogênios alifáticos.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 31) novamente foram encontrados os sinais esperados e equivalentes aos carbonos da estrutura química de **4c**. Os sinais dos carbonos indicativos da formação do heterociclo C2 e C5 ressonam nas regiões características de 63,8 e 32,3 ppm, respectivamente. Além destes, o sinal de C4 foi identificado em 170, 9 ppm um deslocamento químico típico de carbonos de carbonilas amídicas.

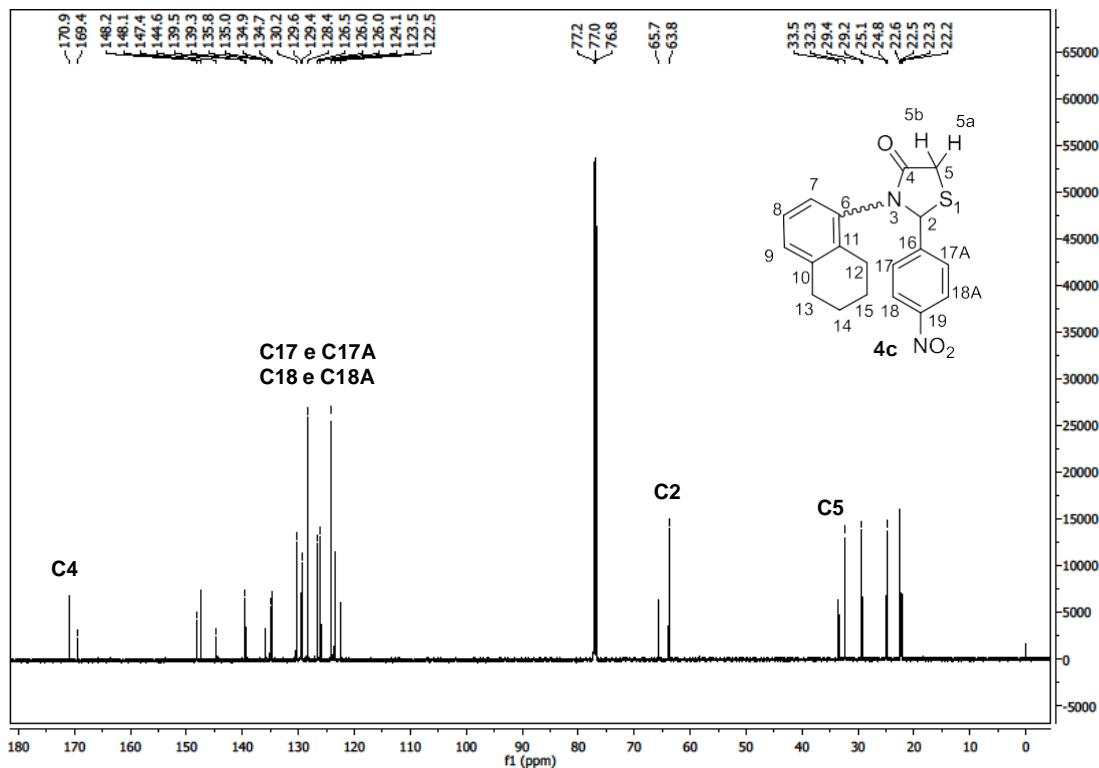


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C da substância **4c** (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

Diferentemente do espectro de ^1H , no ^{13}C é bem clara a identificação dos 4 carbonos alifáticos em 29,4; 24,8; 22,6 e 22,5 ppm (Figura 32).

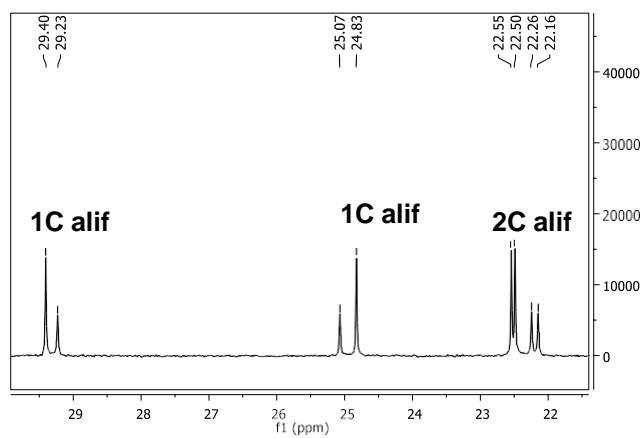


Figura 32: Expansão do espectro de RMN de ^{13}C da substância **4c** na região dos carbonos alifáticos da THNA (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

A duplicação dos sinais de ^1H e ^{13}C nos espectros de RMN foi identificada na maioria dos espectros das tiazoldin-4-onas **4**, exceto nas estruturas *ortho*-substituídas **4a** e **4h**. Considerando a possibilidade da identificação de confôrmeros pelo RMN, a

sequência do estudo de caracterização tendeu para a investigação do fenômeno de atropoisomerismo, pois em decorrência do volume e da proximidade do substituinte (THNA) na posição três do anel da tiazolidin-4-ona, com o próprio heterociclo ou com o grupo arila em 2, poderia haver um impedimento na rotação da ligação C-N levando a uma quiralidade axial, o que possibilitaria a identificação de rotâmeros.

Para isso foram realizados experimentos de RMN de ^1H com variações de temperaturas (RMN-VT). A figura 33 mostra a estrutura dos dois possíveis rotâmeros (isômeros I e II) e as expansões na região dos hidrogênios diastereotópicos de espectros adquiridos em temperaturas que variaram de 25 °C a 60 °C.

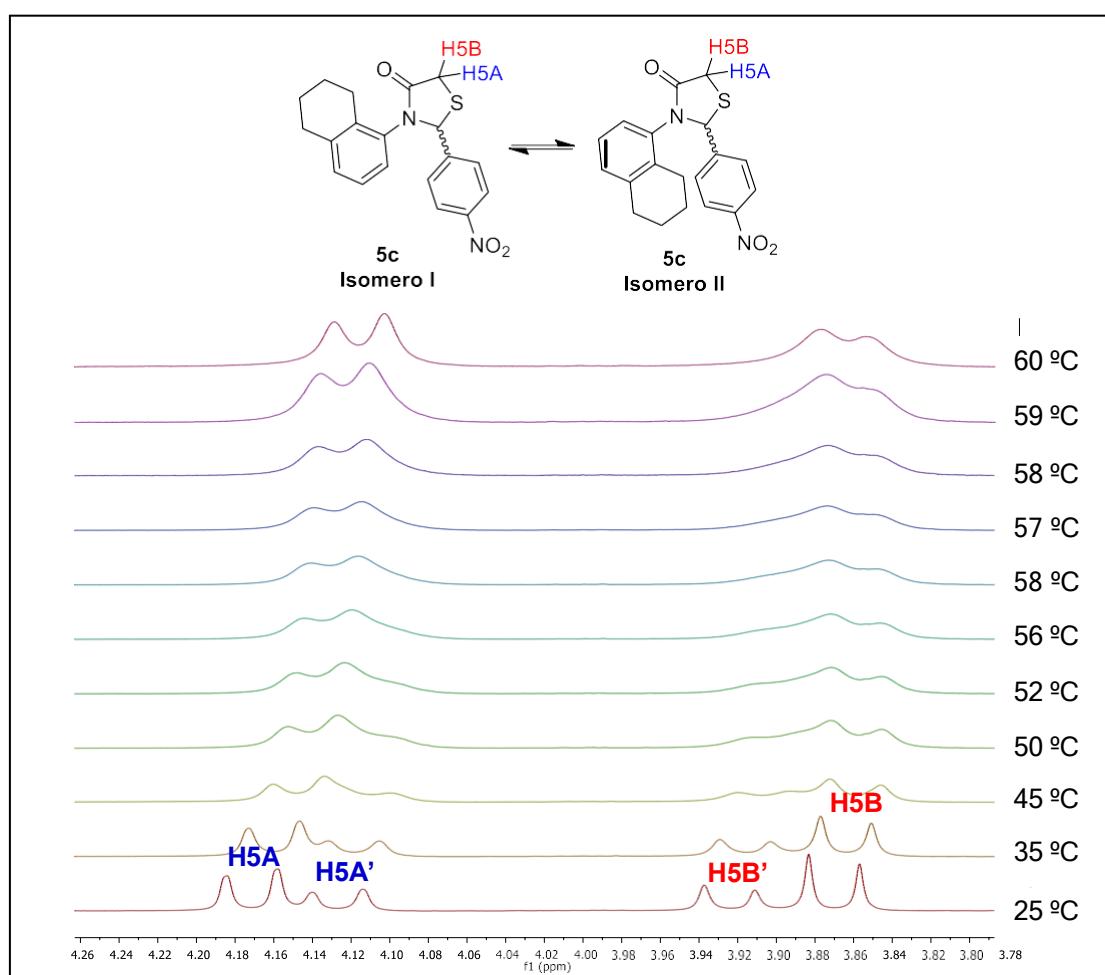


Figura 33: Espectros de RMN de ^1H de **4c** em diferentes temperaturas expandidos na região dos hidrogênios diastereotópicos ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz).

Na identificação dos sinais dos isômeros foi atribuída uma aspa (') para remeter-se aos sinais menos intensos, tratados como duplicados. Nos experimentos a 25 °C e 35 °C nota-se nitidamente os dois sinais para H5a e H5b. A partir de 45 °C começa a acontecer o alargamento dos sinais dos H5' e em 59 °C eles coalescem (Tc). A partir dessa temperatura é detectado um único sinal de H5a e de H5b, ou seja a barreira energética de interconversão entre os isômeros foi superada. Assim, por essa técnica foi possível confirmar que a duplicação dos sinais advém de acontecimento do atropoisomerismo.

4.1.4.1.3 Ressonância Magnética Nuclear em 2D

Neste item serão discutidas as análises de HMQC e HMBC da tiazolidinona **4c**. O Espectro de HMQC (Figura 34) mostra a relação entre os carbonos e seus hidrogênios para os dois isômeros. Nesse espectro foi confirmado que os sinais de carbono em 33,5 e 33,2 ppm são do C5' e do C5 e não de carbonos da porção THNA. Os sinais duplicados (') não mantêm um padrão de serem mais ou menos blindados que os sinais do isômero mais abundante, por exemplo, H5a' é mais blindado que H5a, mas H5b' é mais desblindado que H5b (Figura 34 quadro D). Nesse sentido o HMQC foi importante para determinar que o sinal de H em 6,18 ppm é a duplicação de H2 (H2') e não a duplicação do H aromático ao lado.

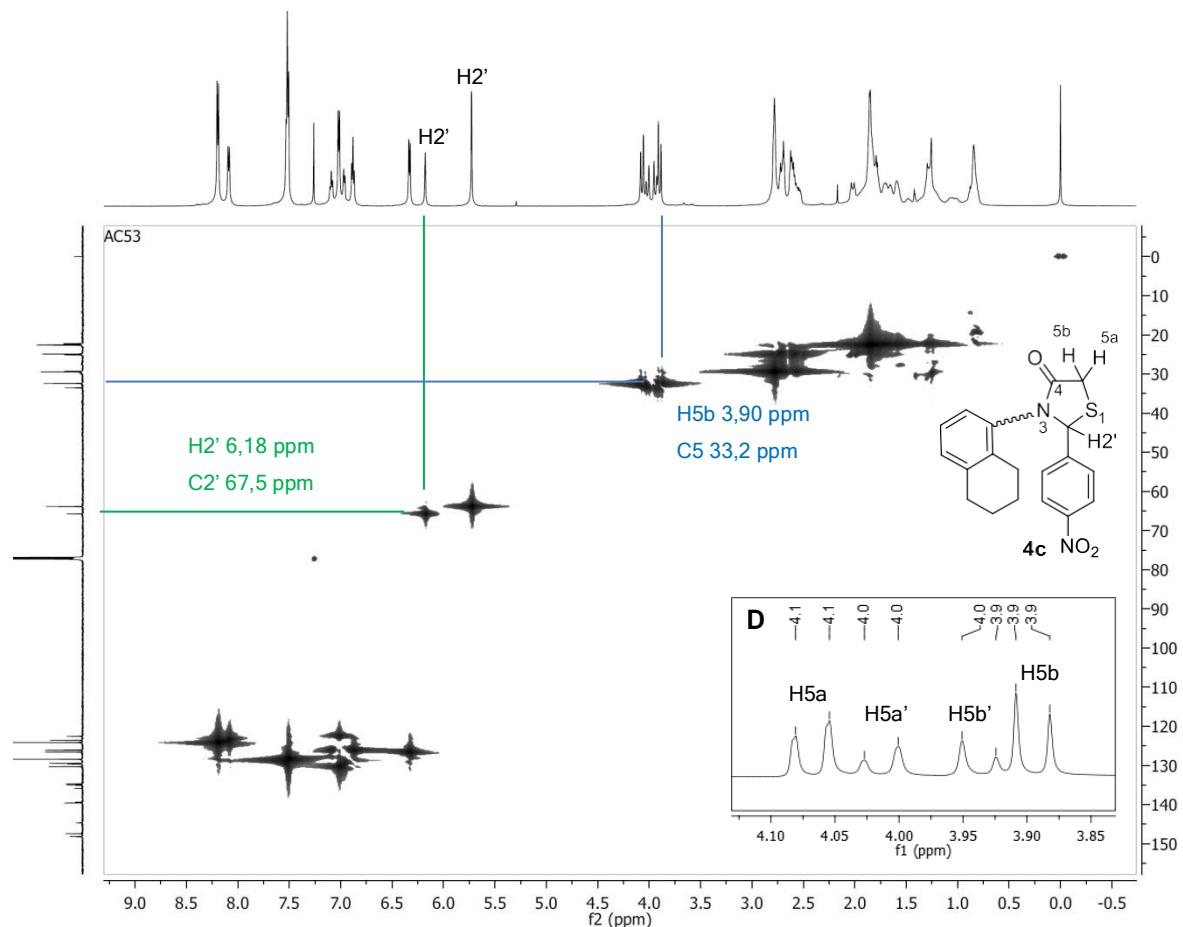


Figura 34: Espectro de HMQC e expansão do espectro de ^1H na região de H5 da molécula **4c** (600 MHz para ^1H ; 150 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C).

Já na caracterização por HMBC, foi possível determinar os sinais de H7 e H9. Na ampliação do espectro que relaciona Har e H alifáticos (Figura 35 quadro E), aparece um único sinal de acoplamento entre o Har de δ = 7,02 ppm e um carbono alifático de δ = 29,4 ppm. Devido a aproximação dos átomos esse sinal equivale ao acoplamento do H9 com o C13. O sinal de H9 é um duploto (β = 7,8 Hz) alargado devido a uma sobreposição com o sinal de H7'. Por fim, o duploto de β = 7,7 Hz em 6,33 ppm é o sinal do H7.

Sobre os hidrogênios alifáticos, embora seus sinais sejam sobrepostos, pode-se inferir que o multiplet mais desblindado (δ = 2,78-2,52 ppm) são os sinais dos 4 hidrogênios dos carbonos 12 e 13, pois esses hidrogênios mostram acoplamento com os carbonos aromáticos. O multiplet entre 2,04-1,96 ppm pertence aos sinais dos hidrogênios H14 e H15 que estão mais distantes dos carbonos aromáticos (Figura 35 quadro F).

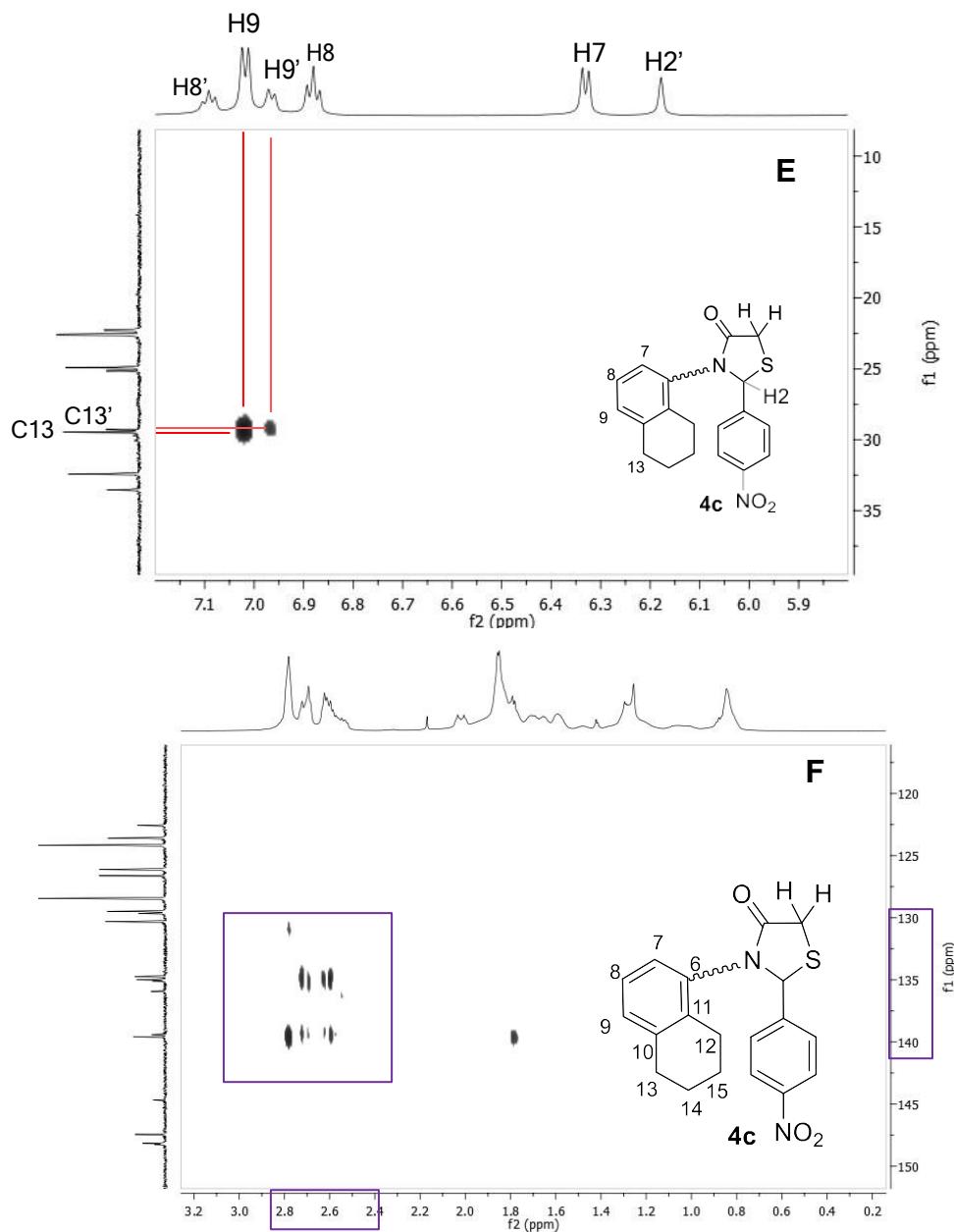


Figura 35: Expansões do espectro de HMBC da substância **4c**: E) região aromática da THNA, acoplamento entre H9 e C13; F) região alifática acoplamento de um grupo de H com Car; (600 MHz para ^1H ; 150 MHz para ^{13}C , CDCl_3 , 25 °C).

As técnicas de RMN 2D finalizam o estudo de caracterização dos sinais de ^1H e ^{13}C que comprovam a formação das estruturas **4a-i** sintetizadas. Com exceção dos H alifáticos todos os outros foram caracterizados, incluindo os H'. Contudo, a caracterização dos carbonos aromáticos é bem dificultada pela presença dos sinais de C', que tem baixa intensidade sendo difícil de distinguir dos carbonos aromáticos quaternários. As tabelas 4 e 5 apresentam os deslocamentos químicos,

desdobramentos e constantes de acoplamento dos principais sinais de ^1H e ^{13}C , que caracterizam a formação das tiazolidin-4-onas **4a-i**. Os dados espectrais completos encontram-se em anexo (Anexo I).

Tabela 4: Dados espectrais δ ppm (multiplicidade e J_{H-H} Hz) obtidos por RMN de 1H dos principais H que caracterizam a formação das substâncias **4a-i**.

	R	H2'	H2	H5a	H5a'	H5b'	H5b
4a^a	2-NO ₂	---	6,29 (s)	3,97 (d, $J^{\parallel} = 15,9$ Hz)	----	----	3,76 (d, $J^{\parallel} = 15,9$ Hz)
4b^a	3-NO ₂	6,20 (s)	1,5 Hz)	5,76 (d, $J^{\parallel} =$ Hz, $J^{\perp} = 1,7$ Hz)	4,09 (dd, $J^{\parallel} = 15,9$ $J^{\perp} = 1,5$ Hz)	4,02 (dd, $J^{\parallel} = 15,9$ Hz, $J^{\perp} = 1,5$ Hz)	3,95 (d, $J^{\parallel} = 15,9$) 3,91 (d, $J^{\parallel} = 15,9$ Hz)
4c^a	4-NO ₂	6,18 (s)	5,73 (br)	4,07 (d, $J^{\parallel} = 15,8$)	4,01 (d, $J^{\parallel} = 15,9$ Hz)	3,94 (d, $J^{\parallel} = 15,8$ Hz)	3,90 (d, $J^{\parallel} = 15,9$ Hz)
4d^a	4-F	6,06 (s)	5,65 (s)	4,03 (d, $J^{\parallel} = 15,8$ Hz)	3,97 (d, $J^{\parallel} = 15,8$)	3,91-3,86 (m, H5b'e H5b)	
4e^a	2-F	6,44 (sob o sinal de H7)	5,94 (s)		4,07-4,01 (m, H5a e H5a')	3,88 (d, $J^{\parallel} = 15,6$ Hz)	3,82 (d, $J^{\parallel} = 15,6$ Hz)
4f^a	H	6,07 (s)	5,64 (s)	4,06 (d, $J^{\parallel} = 15,8$)	4,00 (d, $J^{\parallel} = 15,7$ Hz)	3,90 (d, $J^{\parallel} = 15,8$ Hz)	3,86 (d, $J^{\parallel} = 15,7$ Hz)
4g^b	H		5,71 (d, $J^{\parallel} =$				
4g^b	X= N	6,10 (s)	1,4 Hz)		4,08-3,99 (m, H5a e H5a')	3,95-3,89 (m, H5b' e H5b)	
4h^a	2-Cl	----	6,25 (br)	3,98 (d, $J^{\parallel} = 15,4$ Hz)	-----	-----	3,80 (d, $J^{\parallel} = 13,7$ Hz)
4i^a	4-Cl	6,05 (s)	5,62 (br)	4,03 (dd, $J^{\parallel} = 15,8$, $J^{\perp} = 1,5$ Hz)	3,96 (d, $J^{\parallel} = 15,9$ Hz)	3,89 (d, $J^{\parallel} = 16,0$ Hz)	3,86 (d, $J^{\parallel} = 15,8$)

^a- 1H 600 MHz, CDCl₃, 25 °C; ^b- 1H 400 MHz, CDCl₃, 25 °C

Tabela 5: Dados espectrais (δ ppm) obtidos por RMN de ^{13}C dos principais C que caracterizam a formação das substâncias **4a-i**.

	R	C4	C4'	C2'	C2	C5'	C5
4a^a	2-NO ₂	172,6	----	----	59,9	----	31,6
4b^a	3-NO ₂	170,9	169,4	65,7	63,9	33,5	32,5
4c^a	4-NO ₂	170,9	169,4	67,5	63,8	33,5	32,5
4d^a	4-F	171,1	169,4	66,2	64,3	33,6	32,6
4e^a	2-F	171,2	169,5	59,5	58,8	33,6	32,5
4f^a	H	171,1	169,7	67,1	65,1	33,7	32,6
4g^b	H X=N	170,9	169,4	64,3	62,3	33,5	32,5
4h^a	2-Cl	171,7	----	----	60,6	----	33,7
4i^a	4-Cl	170,9	169,5	66,2	64,3	33,6	32,5

^a- ^1H 600 MHz, CDCl₃, 25 °C; ^b- ^1H 400 MHz, CDCl₃, 25 °C

4.1.4.2 Estudo Conformatacional

4.1.4.2.1 Cálculo da energia livre do estado de transição para interconversão conformacional

Com o estudo de RMN-VT a coalescência foi observada e foi possível calcular a energia livre do estado de transição (ΔG^\ddagger) para interconversão conformacional pela Equação 1.

$$\Delta G^\ddagger = -RT_C \ln \frac{k_c h}{k_B T_C} \quad \text{Eq. 1}$$

R = Constante universal dos gases
 T_c = Temperatura de coalescência em K
 k_B = Constante de Boltzmann
 h = Constante de Planck
 k_c =taxa de conversão na T_c

A taxa de conversão (k_c) é determinada pela aplicação da equação de Eyring (Equação 2), onde Δv é a diferença de frequência em Hz entre os dois sinais na temperatura mais baixa.

$$k_c = \frac{\pi \sqrt{\Delta v^2 + 6J_{AB}^2}}{\sqrt{2}} \quad \text{Eq. 2}$$

A tabela 6 sumariza os parâmetros cinéticos encontrados no estudo de RMN-VT de ^1H necessários para a determinação do ΔG^\ddagger de interconversão dos confôrmeros da substância **4c** (**4c** e **4c'**).

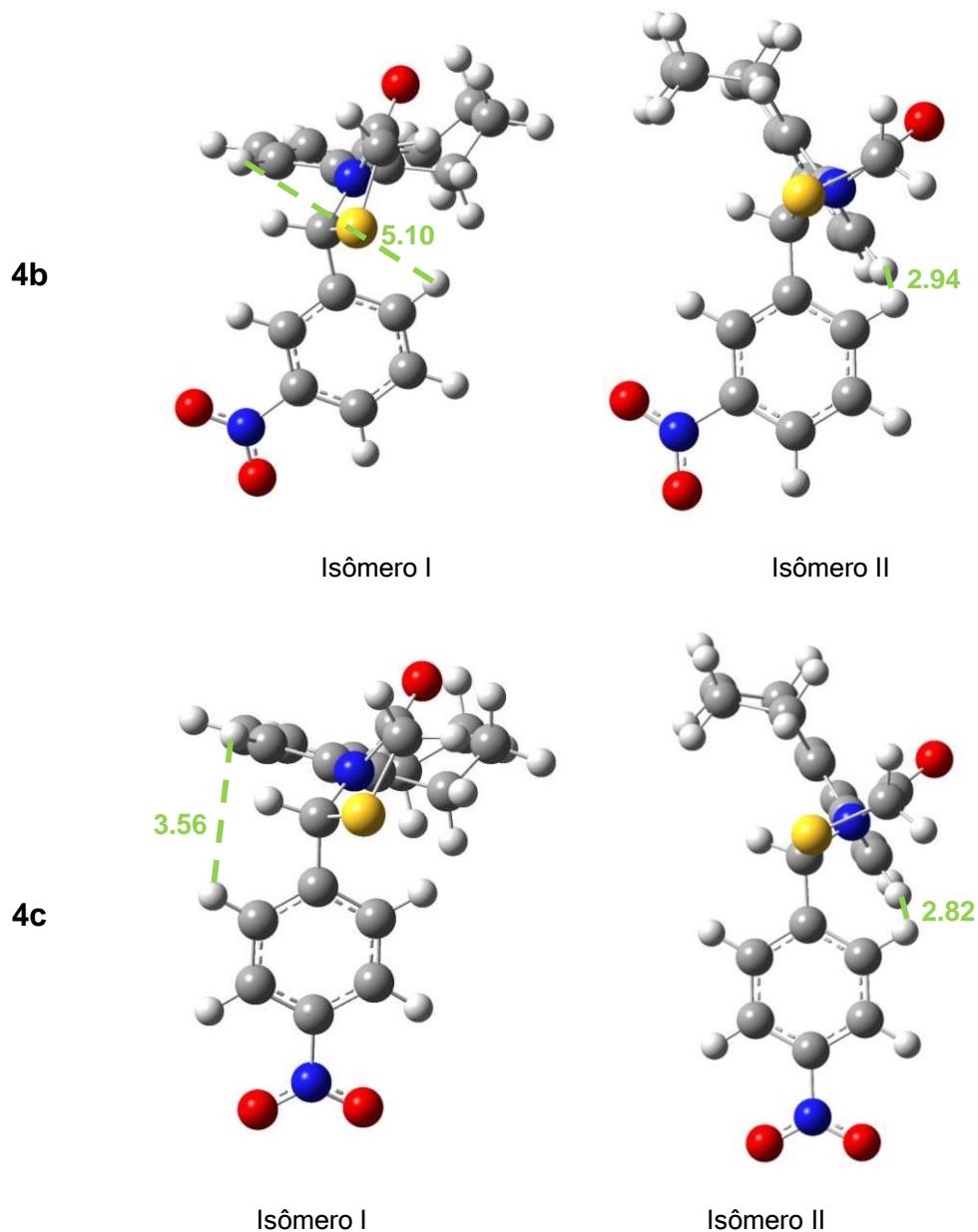
Tabela 6: Parâmetros cinéticos para o processo de interconversão dos isômeros (**4c** e **4c'**) obtidos nos espectros de RMN-VT da substância **4c**. (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

	Δv (Hz)	J	k_c (s^{-1})	T_c (K)	ΔG^\ddagger (kcal mol^{-1})
$\text{H5a} \rightarrow \text{H5a}'$	24,00	15,67	57,50	332,15	16,83
$\text{H5b} \rightarrow \text{H5b}'$	30,00	15,70	70,04	332,15	16,70

A aplicação dos valores encontrados (Tabela 6) e das constantes necessárias nas equações 2 e 1 mostram que a energia necessária para interconversão de um isômero em outro é cerca de 16,8 Kcal.mol^{-1} . Esse valor explica o fato dos isômeros não terem sido isolados, mas somente identificados por RMN.

4.1.4.2.2 Estabilidade dos isômeros

A estabilidade dos isômeros dos compostos **4b**, **4c** e **4f** foi avaliada por cálculos quânticos, a partir da procura da geometria molecular de menor energia global. A geometria molecular para cada par de isômeros é apresentada na figura 36 e os dados das coordenadas atômicas encontram-se em anexo (Anexo IV).



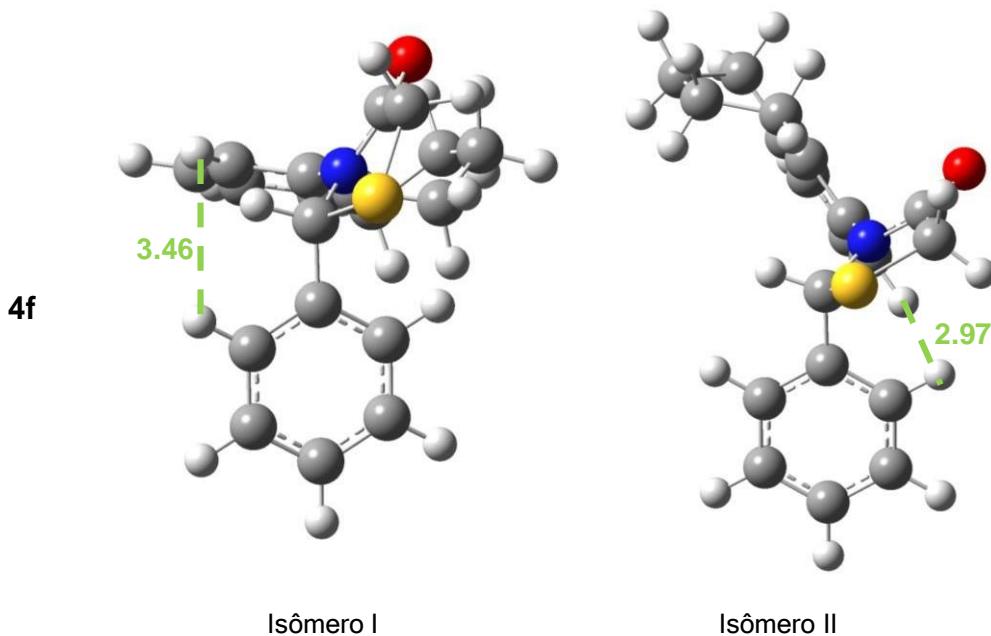


Figura 36: Representação das geometrias moleculares dos atropoisômeros e distância espacial entre H7 e H21 de **4b/4b'**, **4c/4c'** e **4f/4f'**.

O angulo diedro entre o substituinte THNA e o heterociclo de cinco membros é cerca de 90º nos dois isômeros. No isômero I a porção alifática da THNA está posicionada acima do plano do heterociclo e no isômero II esta porção esta posicionada abaixo do plano do heterociclo.

Também foram calculadas as diferenças de energia (ΔG°) dos isômeros individuais por DFT-B3LYP/cc-pVDZ (Tabela 7). Os valores indicam uma pequena diferença de energia entre os isômeros, variando de 0,21 até 0,84 Kcal.mol⁻¹. Esses dados sugerem uma preferência pela formação do isômero II.

Tabela 7. Energias calculadas por DFT-B3LYP/cc-pVDZ par os isômeros I e II dos compostos **5b**, **5c** e **5d**.

	Isômero	ΔG° (kcal.mol ⁻¹) ^a		
5b	I	0		
	II	-0,84		
5c	I	0		
	II	-0,44		
5d	I	0		
	II	-0,21		

^a $\Delta G = (G_{(I)-\text{isômero}} - G_{(II)-\text{isômero}})$

Nas otimizações das estruturas moleculares, também foi revelada as distâncias espaciais entre o H7 e H17 e H7 e H21. Estas distâncias mostraram-se menores no isômero II (Tabela 8).

Tabela 8: Distancia (Å) entre H7 e H21 e H7 e H17 encontrada nas estruturas calculadas para cada isômero.

	Isômero I	Isômero II
	$d_{(H7-17)} \text{ Å}$	$d_{(H7-21)} \text{ Å}$
4b	3,46	5,10
4c	5,06	3,56
4f	5,06	3,46
		$d_{(H7-17)} \text{ Å}$
		4,56
		2,94
		4,62
		2,82
		4,48
		2,97

Considerando os resultados apresentados na tabela 7 e 8, o estudo de NOESY para o composto **5b** foi realizado para caracterizar os isômeros em solução. Os dados espectrais mostram um acoplamento espacial entre o H7 e o H21 (Figura 37), indicando que o isômero favorecido em solução é realmente o II, onde a distância entre H7 e H21 é mais curta. Por sua vez, a ausência de acoplamento entre H7' e H21' confirma esse resultado. Dessa forma, os sinais extraídos do RMN de ¹H e ¹³C sem a aspa são do isômero II majoritário e os sinais com as aspas do isômero I, minoritário.

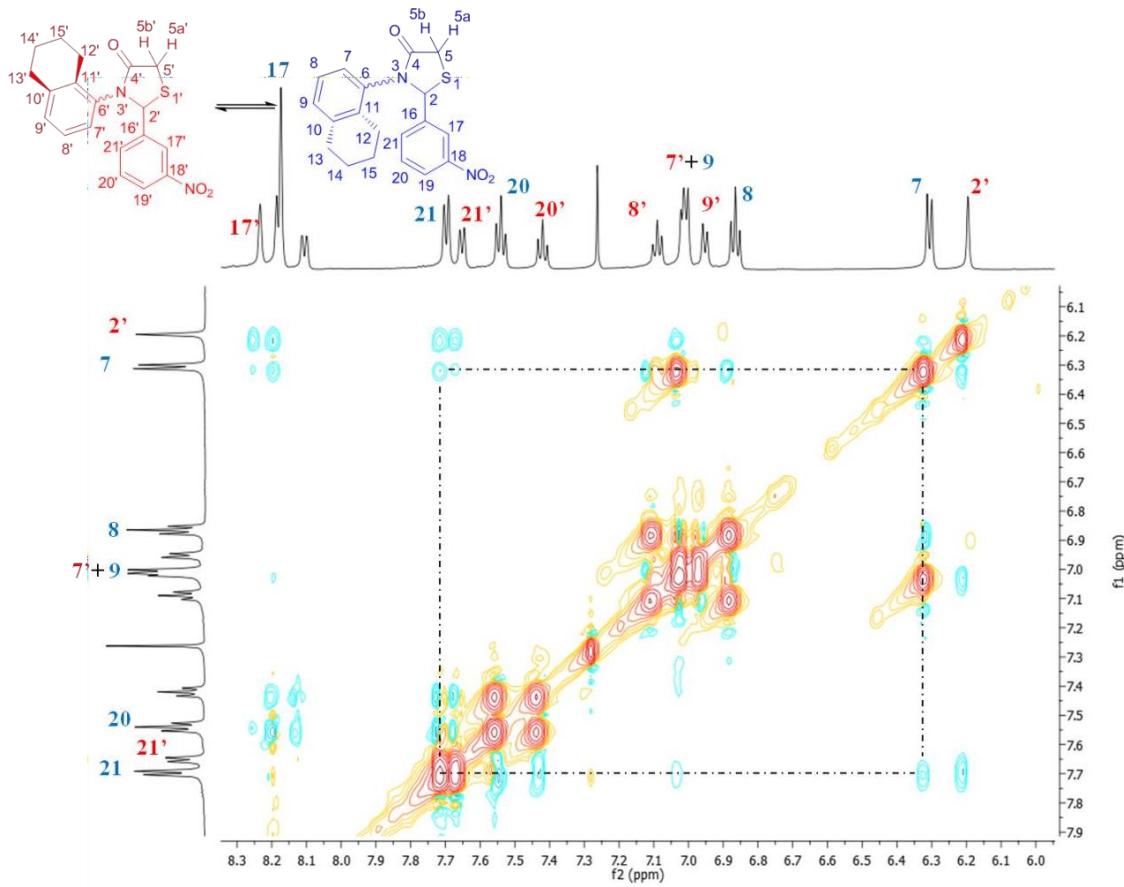
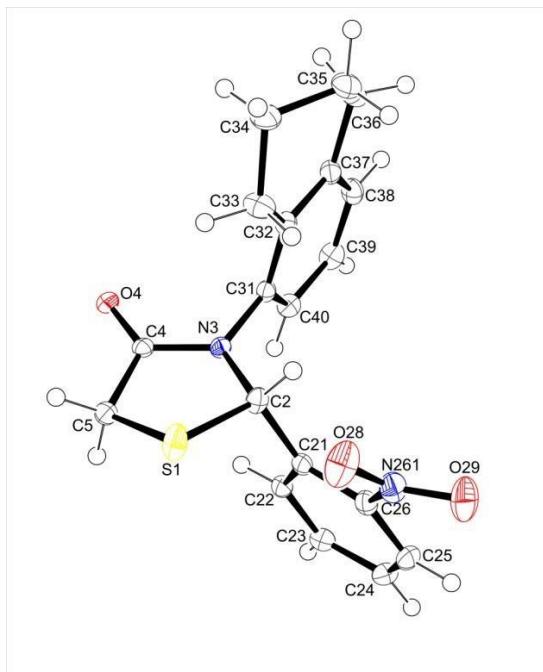


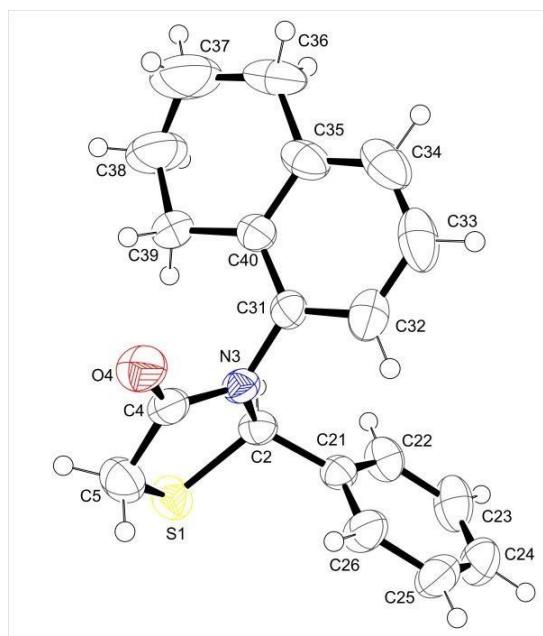
Figura 37. Espectro de NOESY expandido da substância **4b** (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C, isômero I em vermelho e II em azul).

4.1.4.3 Raios X

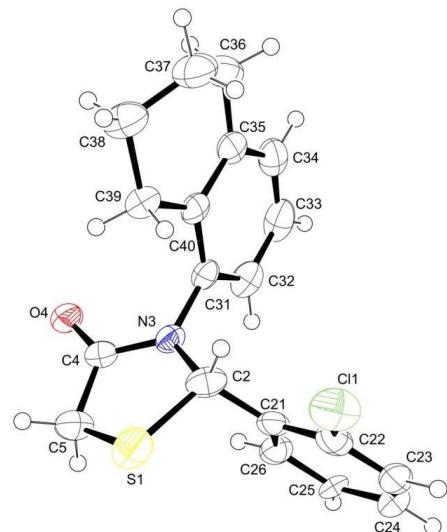
Os compostos **4a**, **4f** e **4h** formaram monocristais avaliáveis para a determinação das suas estruturas por difração de raios X. Os ORTEP com elipsóides térmicos de 50% de probabilidade são mostrados na Figura 38. Cabe ressaltar que a forma cristalizada para **4f** foi a do isômero I, os demais mantiveram a relação da estrutura em cristal igual à em solução.



4a



4f



4h

Figura 38: ORTEP dos produtos **4a**, **4f** e **4h**.

Todas as análises estruturais apresentadas e discutidas no item 4.1.4.1 foram fundamentais para confirmar a formação das inéditas 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **4a-i**. Ainda, os estudos especiais como RMN-VT e os cálculos químicos permitiram o esclarecimento da duplicação de sinais e a elucidação das estruturas dos isômeros formados, em que a diferença entre um e outro se dá na orientação dos metilenos da porção THNA em relação ao heterociclo tiazolidin-4-ona: isômero I acima do plano e isômero II abaixo do plano do anel de cinco membros.

4.1.4.4 Caracterização das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas 5i-m.

4.1.4.4.1 Espectrometria de massas

A figura 39 é o espectro de massas da benzotiazepinona **5j**, nota-se que embora seja um isômero das tiazolidinonas o padrão de quebras é diferente. No espectro, verifica-se a presença do íon molecular bastante intenso e com razão m/z de 339, respectivo à massa molecular do composto **5j**. Para essa substância o pico base é um fragmento de $m/z= 264$ e indica a separação da porção oriunda do ácido mercaptoacético **2** do restante da estrutura. Nos demais espectros da série **5** o pico com 100 % de intensidade é o próprio íon molecular. O fragmento de m/z 297 mostra que houve reação entre o intermediário amino álcool **75** e o ácido **2**, já que tem o enxofre ligado a porção originaria do intermediário, assim como o fragmento de m/z 184 que mostra a porção THNA conectada a carbonila oriunda de **2**.

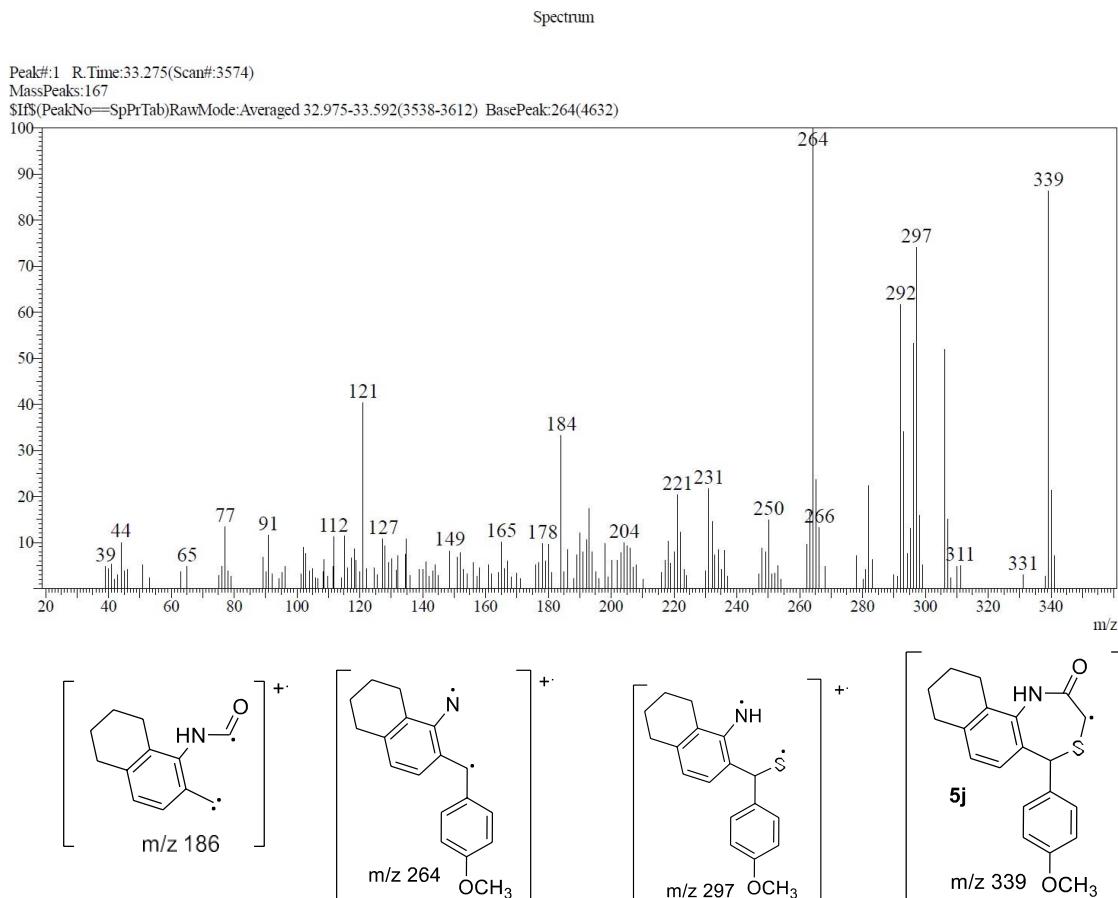


Figura 39: Espectro de massas da substância **5j** e as possíveis estruturas dos fragmentos.

4.1.4.4.2 Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C

Para a discussão da caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C das benzotiazepinonas **5i-m** foram eleitos os espectros da substância **5j** (Figura 40). Em um primeiro momento a caracterização dos sinais foi realizada com auxílio da literatura publicado por Tu et al (2009). Nota-se, que a principal diferença entre os espectros das substâncias de cinco e sete membros está nos deslocamentos químicos e nas constantes de acoplamento dos hidrogênios diastereotópicos H5 (tiazolidinona) e H3 (benzotiazepinona), bem como na ausência do sinal do H7.

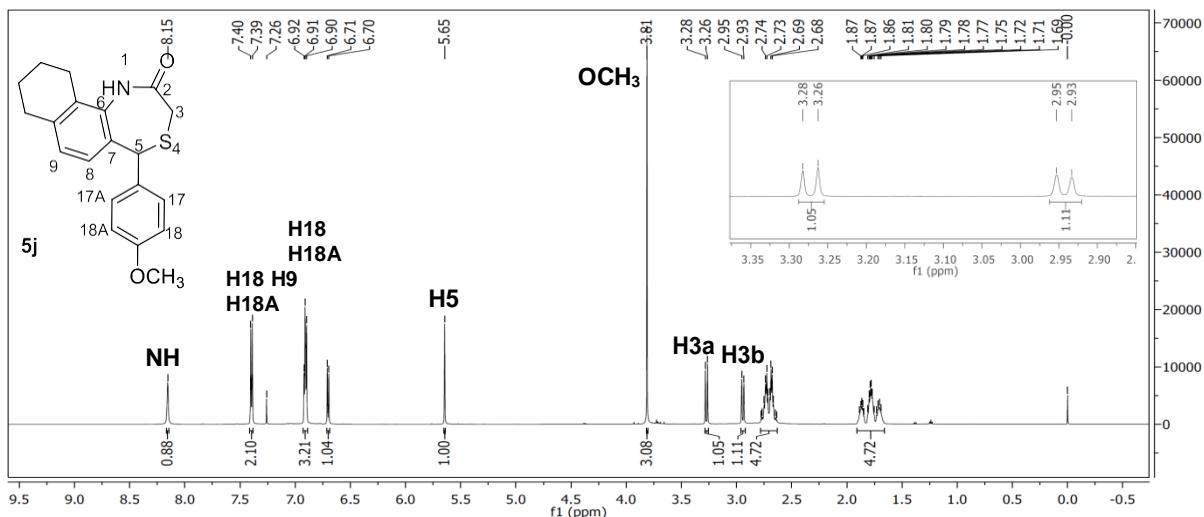


Figura 40: RMN de ^1H da benzotiazepinonas **5j** (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

Os sinais característicos da formação do anel de sete membros são: o sinal do hidrogênio do grupo amido, que aparece como um simpleto em 8,15 ppm; o sinal do H5, também como um simpleto em 5,65 ppm e dos hidrogênios diastereotópicos H3a e H3b, ambos desdobram seus sinais em dupletos de $J = 11,8$ Hz, com deslocamentos químicos de 3,27 ppm e 2,94 ppm, respectivamente.

Ainda, são encontrados os sinais equivalentes aos seis hidrogênios aromáticos e duas regiões de hidrogênios alifáticos bem nítidas, cada uma com um multiplet cujas integrais condizem com o número desses hidrogênios na molécula.

O espectro de ^{13}C (Figura 41) apresenta todos os sinais correspondentes aos carbonos da substância **5j**. Dentre os sinais característicos da formação do heterociclo de sete membros, nota-se que em 170,6 ppm ressona o carbono da carbonila amídica C2. O carbono do substituinte metoxi, aparece em deslocamento químico característico (55,2 ppm), o carbono assimétrico C5 em 47,1 ppm e o sinal do centro pró-quiral C3 aparece em 31,7 ppm.

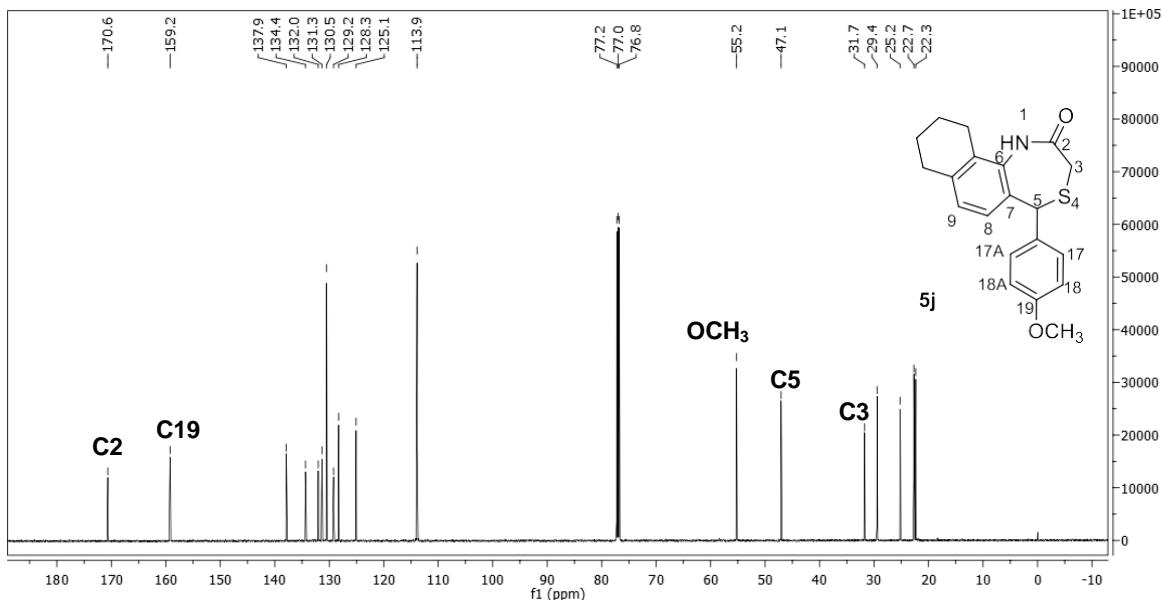


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5j** (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

Os sinais dos carbonos alifáticos (C10, C11, C12 e C13) são nitidamente identificados e ressonam em campo alto. Os sinais dos carbonos aromáticos ressonam na região característica entre 159,2 e 113,9 ppm.

Nas estruturas das benzotiazepinonas **5i-m** não houve atropoisomeria, por não haver o eixo de simetria axial que há nas tiazolidinonas, pois nessas estruturas o substituinte tetraidronaftil está fundido ao heterociclo. Ficando a estereoquímica dos enantiômeros depende da configuração do carbono assimétrico C5.

Os estudos de espectrometria de massas e de RMN ^1H e ^{13}C foram suficientes para identificar e confirmar a formação das 5-aryl-benzotiazepin-2-onas **5i-m**. A tabela 9 resume os principais sinais característicos de ^1H e ^{13}C das substâncias **5i-m**, os dados espectrais completos destas estruturas encontram-se no anexo I desse documento.

Tabela 9: Dados espetrais δ ppm (multiplicidade e $J_{\text{H-H}}$ Hz) obtidos por RMN de ^1H e ^{13}C que caracterizam a formação das estruturas de sete membros **5i-m** (600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C , 25 °C).

	NH	H5	H3a	H3b	C2	C5	C3
5i^a	8,96 (s)	5,54 (s)	2,98 (d, $J= 12,0$)	2,90 (d, $J= 11,9$)	167,6	46,0	30,3
5j^b	8,15 (s)	5,65 (s)	3,27 (d, $J= 11,8$)	2,94 (d, $J= 11,8$)	170,6	47,1	31,7
5k^b	7,72 (s)	5,64 (s)	3,26 (d, $J= 11,8$)	2,95 (d, $J= 10,8$)	170,3	47,6	31,7
5l^b	7,87 (s)	5,58 (s)	3,18 (d, $J= 11,8$)	2,87 (d, $J= 11,5$)	170,4	47,5	31,7
5m^b	7,29 (br)	6,73 (s)	3,57 (d, $J= 12,4$)	2,96 (dd, $J= 12,4, J= 1,4$)	170,2	42,9	31,6

a- DMSO-*d*6; b- CDCl₃

4.1.4.4.3 Raios X

A substância **5j** formou monocristais avaliáveis por difração de raios X. A figura 42 apresenta o seu ORTEP com elipsoides térmicos de 50% de probabilidade. A realização desse experimento concretiza a afirmação de que os produtos da série **5** são benzotiazepinonas.

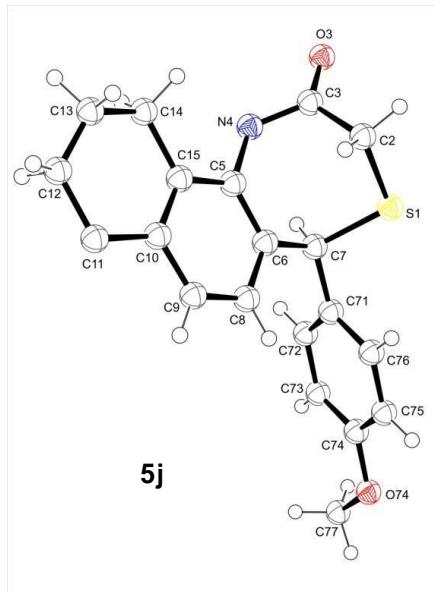
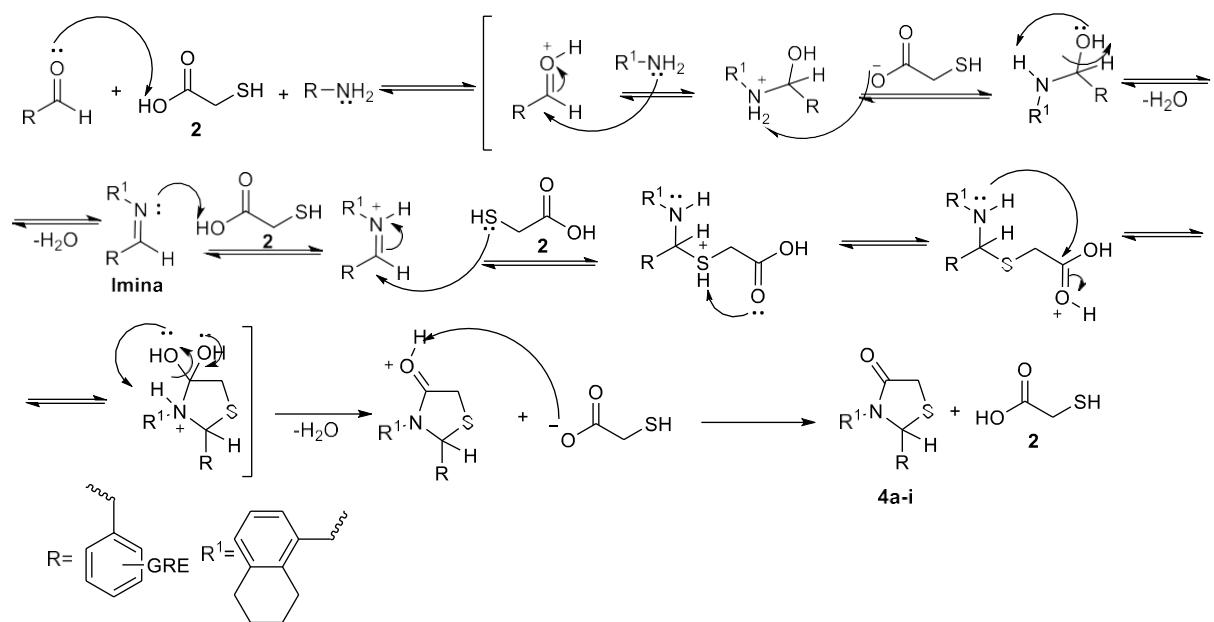


Figura 42: ORTEP da substância **5j**.

4.1.5 Mecanismos de Reação

4.1.5.1 Proposta de mecanismo para a formação das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas 4a-i

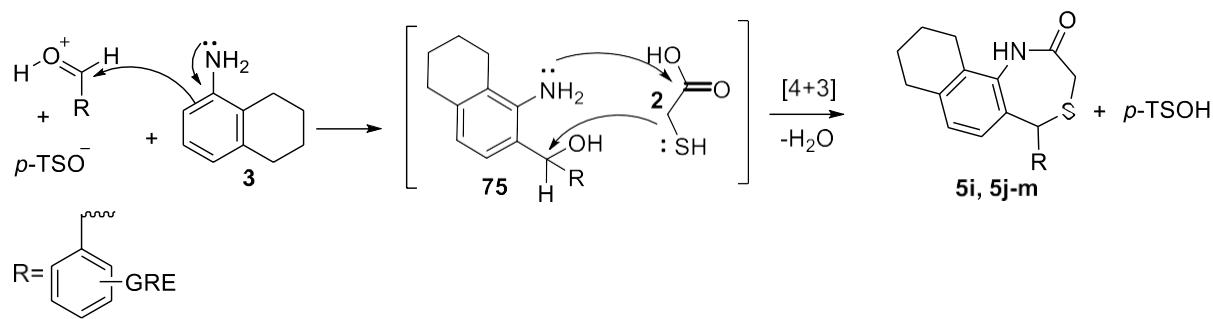
A proposta de mecanismo para a formação das tiazolidinonas é bem elucidada pela literatura (Esquema 27) (TRIPATTI, 2014; MASTELOTO, 2015). Para a síntese das tiazolidinonas **4a-i**, o estudo de condição de reação indicou que inicialmente ocorre a protonação da carbonila do aldeído pela captura do hidrogênio ácido de **2**. Em seguida, pelo ataque do par de elétrons do átomo de nitrogênio à carbonila do aldeído e eliminação de água, ocorre a formação do intermediário imina. O carbono imínico é protonado por outro equivalente de **2**, deixando-o mais eletrofílico para o ataque dos pares de elétrons do átomo de enxofre. Em seguida, os pares de elétrons do átomo de oxigênio da carbonila do ácido mercaptoacético **2**, já ligado a estrutura imínica, captura o H ligado ao átomo de enxofre deixando sua carbonila mais suscetível a ciclização intramolecular. Novamente ocorre a eliminação de água e formação do heterociclo tiazolidin-4-ona protonado, o qual acaba sendo neutralizado pela base conjugada do ácido mercaptoacético resultando nos produtos neutros **4a-i** e **2**.



Esquema 27: Proposta de mecanismo para a formação das tiazolidin-4-onas **4a-i**.

4.1.5.2 Proposta de mecanismo para a formação das 5-aryl-1,4-benzotiazepin-2-onas 5i-m.

A literatura é pobre em propostas de mecanismos para a formação das benzotiazepinonas. Tu et al (2009) sugerem um mecanismo que inicia pela formação do intermediário amino álcool **75**, que reage com o ácido mercaptoacético **2** através de um anelamento [4+3] (Esquema 28).



Esquema 28: Proposta de mecanismo para a formação das benzotiazepinonas **5i-m** adaptada de Tu et al (2009).

Com essas propostas de mecanismos de reação encerra-se a discussão dos resultados obtidos no trabalho que objetivou as sínteses partindo da amina aromática 5,6,7,8-tetraidronaftil-1-amina **3**.

4.1.6 Conclusões sobre a primeira parte de discussões dessa tese: ITEM 4.1 derivados da 5,6,7,8-tetraidronaftilamina

Através do trabalho experimental de obtenção das moléculas partindo da amina aromática **3**, obteve-se resultados extremamente importantes para o grupo de pesquisa LaQuiABio, para literatura e, especialmente, para os pesquisadores envolvidos nesse trabalho. Dentre os resultados, foi descoberta a possibilidade de síntese de um novo heterociclo de nitrogênio e enxofre, que segue a linha de pesquisa do grupo, utilizando reagentes e materiais que já fazem parte da estrutura do laboratório. Além disso, os fenômenos estruturais e os estudos que permitiram a elucidação destes contribuíram para uma nova visão sobre a estrutura química das tiazolidinonas, tão comumente estudada no grupo, mostrando que há ainda mais a ser explorado na sua síntese e caracterização.

Ainda, foi observada a dificuldade de usar aminas aromáticas como precursoras para a síntese de tiazolidinonas. A aromaticidade compromete a

nucleofilicidade dos pares de elétrons do nitrogênio. Este fato foi observado, primeiramente, quando **3** foi submetida a reações com benzaldeídos substituídos por GRE fracos (Ex.: 4-F), pois a condição de síntese proposta na literatura foi ineficiente para a obter tais tiazolidinonas.

Quando foi promovida a reação da amina **3** com o 4-metoxibenzaldeído **1j**, novos resultados foram observados. A amida **74** e o inédito produto de sete membros foram formados. Nesta etapa, o uso de catalisador, *a priori*, com a intenção de promover a síntese das tiazolidinonas **4**, catalisou a formação das benzotiazepinonas **5**, tornando essa síntese um novo objetivo do trabalho.

Todos os compostos foram caracterizados por CG-EM e RMN de ^1H e ^{13}C , além de terem seus pontos de fusão determinados. Para elucidação do fenômeno de atropoisomerismo foi realizado o estudo de RMN-VT e a partir da definição da Tc o ΔG^\ddagger foi calculado em torno de 16,7 Kcal.mol $^{-1}$. Cálculos de estabilidade dos isômeros, de geometria molecular e o experimento de NOESY, levaram a concluir que o isômero majoritário é aquele em que a porção alifática da THNA está abaixo do plano do anel da tiazolidinona (isômero I). O estudo de raio X em monocrystal para três tiazolidinonas mostrou que os dois tipos de isômeros foram cristalizados. Tal estudo, também foi realizado para a benzotiazepinona **5j** ratificando a formação do anel de sete membros.

4.2 Derivados da *R* e *S* 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina

4.2.1 Estudos de condição de reação para a síntese das tiazolidinonas 8 e 9

As aminas **6** e **7** diferem apenas na configuração do carbono assimétrico, a reatividade frente a reagentes eletrofílicos é a mesma, dessa forma o estudo de condição de reação foi realizado com a amina **77** uma mistura racêmica da 1,2,3,4-THNA.

Nos estudos de condição de reação sumarizados na tabela 10, além de 1mmol da amina **77**, foi utilizado 1 mmol do 4-nitrobenzaldeído **1c** e a quantidade de ácido mercaptoacético **2** foi avaliada. Também foram estudadas a aplicabilidade dos procedimentos multicomponentes e o tempo de reação. A metodologia empregada foi novamente a de aquecimento térmico convencional, utilizando o aparato Dean-Stark e tolueno como solvente das reações.

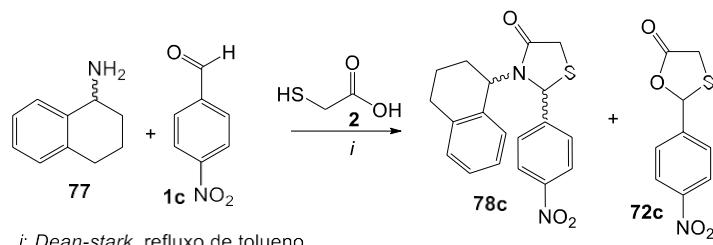


Tabela 10: Estudos de condição de reação para a obtenção do produto **78c**.

Condição	Procedimento ^a	Quantidade de 2 (mmol)	Porcentagem de conversão	
			72c	78c
H	Multicomponente	3	2	93
I	Multicomponente one-pot	3	-	93
J	Multicomponente one-pot	2	-	32

^a- 6 horas de reação;

O acompanhamento da reação da Condição H por CCF em 6 horas de procedimento revelou o consumo total do aldeído **1c**, podendo indicar a formação de imina **79c**, do subproduto ou do produto **78c**. Na análise de CG-EM nesse tempo de reação foi verificada a conversão em 93 o% do produto **78c** e em torno de 2% do subproduto **72c**. Tal resultado levou a fixação do tempo de 6 horas para as reações a partir das aminas alifáticas **6** e **7**.

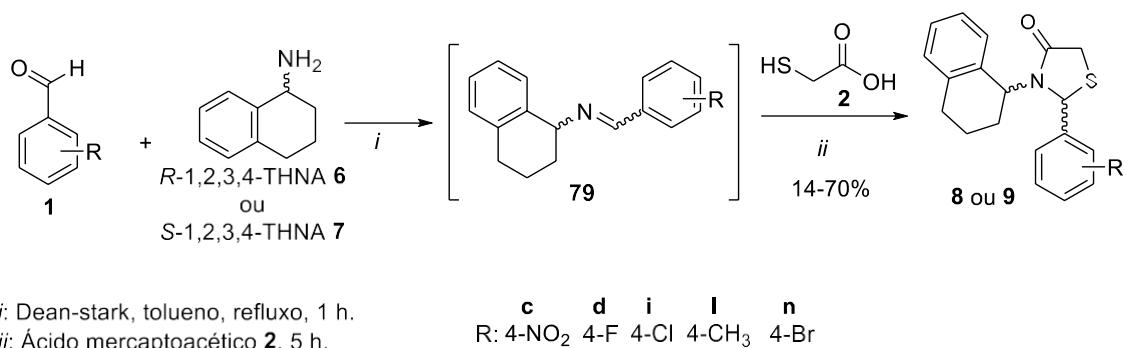
Estipulado o tempo de reação, variou-se a metodologia para multicomponente one-pot (Condição I) mantendo o excesso de **2** (3 mmol) sendo este adicionado, aproximadamente, uma hora após o refluxo e destilação azeotrópica. Esta condição evitou a formação de subproduto **72c** e manteve a proporção da tiazolidinona **78c** formada.

Tendo em vista que a amina **77** é alifática e por isso, mais nucleofílica que uma aromática, foi avaliada a redução da quantidade de ácido mercaptoacético **2** para 2 mmol (Condição J). Porém, a análise de CG-EM dessa condição de reação revelou que em 6 horas foi formado apenas 32% do produto **78c** e que 61% de imina **79c** não havia reagido, reafirmando a necessidade do excesso de **2** em no mínimo 3 equivalentes.

Esses três testes de condição de reação foram suficientes para determinar a condição J como a ideal para a síntese dos exemplos das séries **8** e **9**.

4.2.2 Síntese das substâncias **8** e **9**

Após a determinação da melhor condição de reação foram sintetizadas as tiazolidinonas das séries **8** e **9**, através de um procedimento multicomponente one-pot, utilizando tolueno como solvente e o aparato dean-stark para promover a destilação azeotrópica. (Esquema 29).



Esquema 29: Síntese das tiazolidinonas **8** e **9** a partir das aminas de estereoquímica definida **6** e **7**.

Os produtos da síntese das 2-aryl-tiazolidin-4-onas **8** e **9** a partir de cada amina de estereoquímica definida **6** e **7**, são um par de diastereoisômeros (Figura 43).

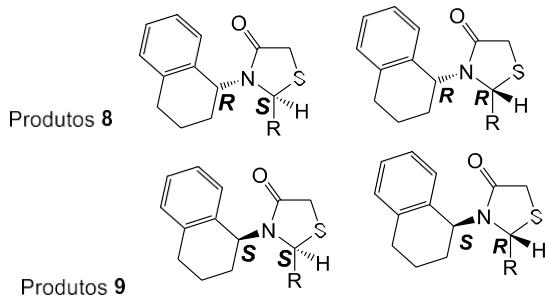


Figura 43: Possibilidades dos diastereoisômeros formados na síntese dos compostos **8** e **9**.

Entre os objetivos desse trabalho, além de purificar os compostos sintetizados, está a obtenção dos diastereoisômeros separadamente, para então determinar as suas estereoquímicas. A purificação e separação dos diastereoisômeros foram realizadas por cromatografia em coluna, com variações nas proporções entre os solventes de purificação (hexano e acetato de etila). Atribui-se a terminação „A“ para o primeiro isômero recolhido na purificação e „B“ para o segundo.

No desenvolvimento das moléculas foram obtidos os diastereoisômeros **A** e **B** puros e separados, somente, para os produtos **8c** e **9c**. Para a maioria dos produtos **8** e **9** foi isolado o isômero **A**. Nos demais exemplos foi obtida uma mistura de **A** e **B** com presença de **A** superior a 95 %.

Tais resultados são consequência do mecanismo da reação, pois o que define a formação do centro estereogênico no C2 do anel da tiazolidinona é a face (*Re* ou *Si*) na qual o grupo pró-quiral será atacado. Na segunda etapa da reação de formação do anel tiazolidinônico, o carbono imínico é um centro pró-quiral e vizinho a ele existe o centro estereogênico da amina de partida (**6** ou **7**), que influencia a face de tal carbono a ser atacada pelos pares de elétrons livres do átomo de enxofre de **2** (CLAYDEN, 2012).

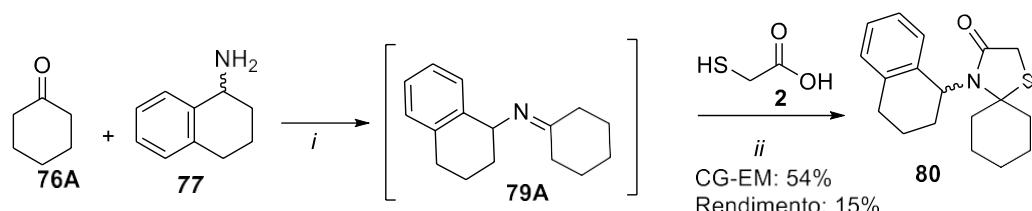
A preferência de ataque em uma das faces do carbono imínico de **79**, promoveu a formação dos dois diastereoisômeros **A** e **B**, em diferentes proporções (**A:B** \approx 80:20, respectivamente), por consequência se teve dificuldades em obter quantidades significativas do isômero **B** puro para a maioria dos exemplos.

Outra importante observação experimental refere-se a semelhança das propriedades físicas e químicas dos diastereoisômeros **A** e **B**, por exemplo, no caso de **8bA** e **8bB**, ambos são sólidos amarelos e foram recolhidos durante a passagem do mesmo eluente (hexano/acetato de etila 8:2) pela coluna de sílica. Ainda, com a

análise de CG/EM, nota-se que a diferença dos tempos de retenção para cada substância é de 20 segundos (Anexo VI, figuras A49 e A50). Essas características também justificam a dificuldade de obter os pares de diastereoisômeros individualmente pelo processo de separação empregado.

Os rendimentos dos isômeros **A** ou da mistura **A** e **B** variaram de 70-42%. Já os rendimentos dos isômeros **B** isolados foram de 25 (**8cB**) e 14 % (**9cB**), tais valores estão de acordo com o esperado considerando sua menor formação.

A mesma condição de reação para a síntese dos produtos **8** e **9** foi aplicada para a reação entre a amina **77** e a ciclohexanona **76A** (Esquema 30). Todavia, após o isolamento do produto dessa reação foi verificado por CG-EM, a formação de 54% da espirotiazolidin-4-na **80** e o rendimento do produto **80** puro foi de 15%.



Esquema 30: Síntese da espirotiazolidin-4-ona **80**.

Mesmo a amina **77** sendo mais nucleofílica que a amina aromática **3** (Parte I) que não reagiu com a ciclohexanona, a menor eletrofilicidade da carbonila cetônica prejudicou o rendimento da reação de **77** com **76A** para a formação do produto **80**.

Para finalizar a apresentação das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas a partir das THNA de estereoquímica definida são apresentados na tabela 11 os rendimentos, as fórmulas moleculares, as massas exatas, aspectos físicos e ponto de fusão das moléculas.

Tabela 11: Rendimentos, fórmulas moleculares, massas exatas, aspectos físicos e ponto de fusão das tiazolidin-4-onas **8** e **9**.

Rendimento (%)		Fórmula Molecular	Massa exata	Aspecto físico	Ponto de fusão (°C)
8cA	50	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	354,10	Sólido amarelo	114-115
8cB	25	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	354,10	Sólido amarelo	118-120
8d	50	C ₁₉ H ₁₈ FNOS	327,11	Oleo laranja	---
8i	70	C ₁₉ H ₁₈ CINOS	343,08	Sólido bege	111-112
8l	50	C ₂₀ H ₂₁ NOS	323,13	Oleo laranja	---
8n	63	C ₁₉ H ₁₈ BrNOS	389,09	Sólido amarelo	124-124
9cA	52	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	354,10	Sólido amarelo	121-121
9cB	14	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	354,10	Oleo	---
9d	47	C ₁₉ H ₁₈ FNOS	327,11	Oleo	---
9i	67	C ₁₉ H ₁₈ CINOS	343,08	Sólido bege	98-99
9l	56	C ₂₀ H ₂₁ NOS	323,13	oleo	---
9n	62	C ₁₉ H ₁₈ BrNOS	389,09	Sólido amarelo	120-121

Após a síntese e purificação, todos os compostos das séries **8** e **9** foram encaminhados para as análises estruturais de CG-EM e RMN de ¹H e ¹³C.

4.2.3 Estudos de Caracterização das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **8** e **9**

4.2.3.1 Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas

Através da análise de CG-EM foi possível avaliar a pureza e confirmar a formação de todos os produtos sintetizados, a partir das aminas de estereoquímica definida **6** e **7**.

Essa análise, inicialmente, foi considerada para mensurar a proporção entre os isômeros **A** e **B** nos produtos purificados, entretanto os valores obtidos pela integração dos picos de CG para A e B, em alguns casos não equivale a proporção observada no RMN de ¹H. Também é importante destacar que em alguns espectros de CG-EM parece ter havido a detecção dos sinais dos atropoisômeros, também observado em alguns exemplos das series **8** e **9**.

No anexo VI encontram-se todos os espectros de CG-EM das substâncias **8** e **9**, esses apresentam o mesmo padrão de fragmentações e intensidades de sinais

semelhantes. Para a discussão do estudo de CG-EM foi eleito o espectro da tiazolididinona **8I**.

No chromatograma de **8I** percebe-se a presença da mistura dos diastereoisômeros **A** e **B** ($\approx 95:5$ %), por sua vez o espectro de massas apresentado refere-se aos fragmentos do diastereoisômero em maior quantidade (**A**) (Figura 44).

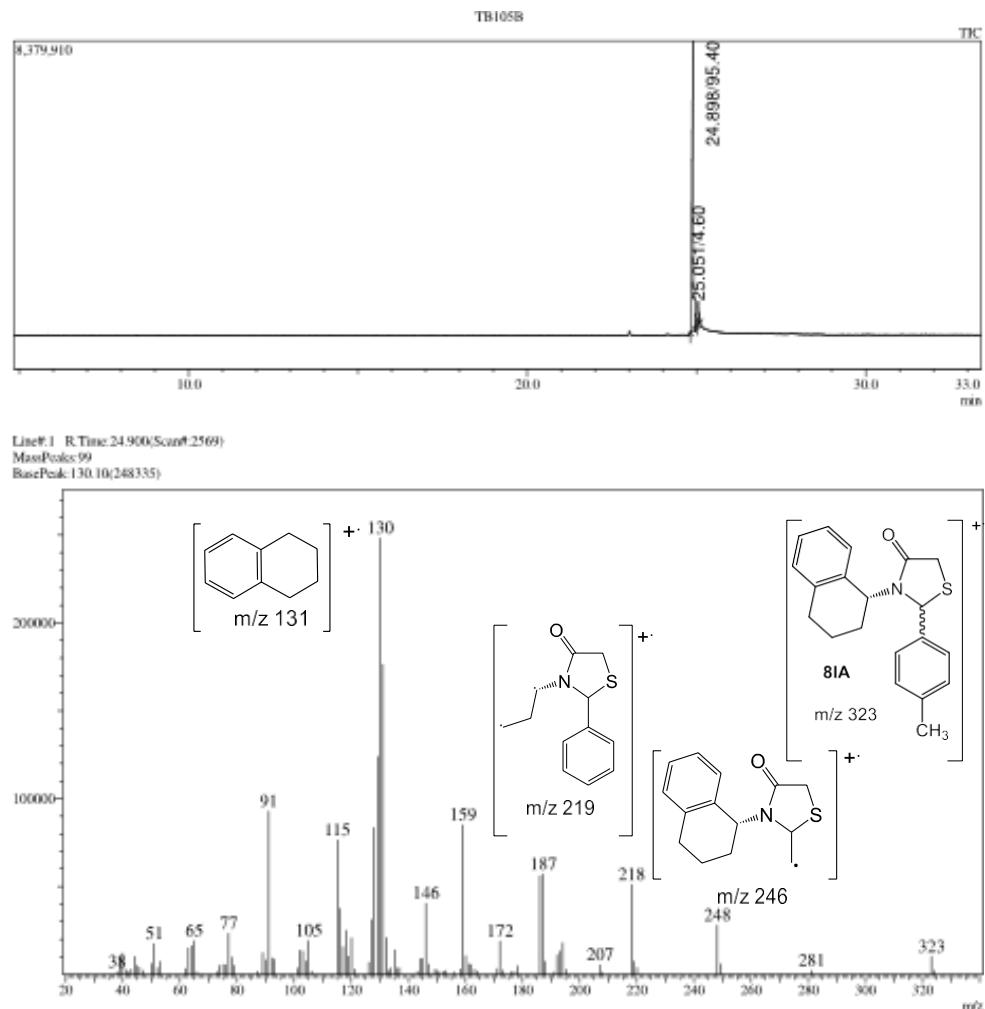


Figura 44: Espectro de CG do composto **8l** e EM da tiazolidinona **8IA**.

No espectro de massas a formação de **8I** é confirmada pela presença do íon molecular (M^+ , m/z 323), de baixa intensidade. Além da confirmação pela presença de M^+ , o fragmento de m/z 248, gerado pela quebra entre o anel aromático *p*-substituído e o heterociclo, bem como o de m/z 218, respectivo a um fragmento composto pelo anel tiazolidinônico e a fenila reforçam que o produto **8I** foi formado.

4.2.3.2 Estudos de Ressonância Magnética Nuclear ^1H e ^{13}C

4.2.3.2.1 RMN de ^1H

A discussão da caracterização das 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-onas **8** e **9** inicia pela discussão dos espectros de RMN ¹H dos diastereoisômeros que estão separados **8cA** e **8cB**, pois facilita a definição dos sinais característicos, respectivos a cada um.

O padrão de sinais que caracterizam as tiazolidinonas **8** e **9** são, praticamente os mesmos que caracterizam as moléculas da série **4**, discutidos no item 4.1, exceto pelo fato, de que as estruturas de **8** e **9** possuem um sinal hidrogênio aromático a mais e o sinal característico do hidrogênio alifático H6, ligado ao centro de assimetria das aminas precursoras.

No espectro de ^1H da substância **8cA** (Figura 45) foram encontrados os sinais de todos os hidrogênios constituintes da estrutura, bem como a duplicação desses sinais referentes a ocorrência do atropoisomerismo. Cabe destacar que o modo de duplicação dos sinais de ^1H nos espetros dessas séries manteve-se, praticamente, igual ao observado para as tiazolidinonas **4**, a não ser pelo sinal do H5b" que nos exemplos **8** e **9** é mais blindado que H5b.

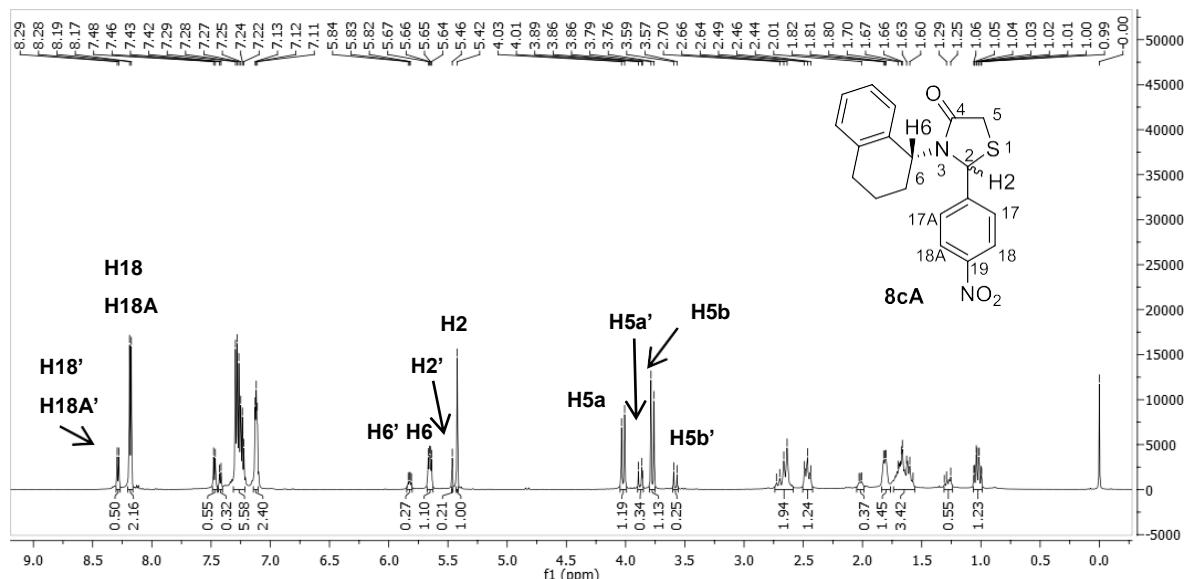


Figura 45: Espectro de RMN de ^1H do diastereoisômero **8cA** (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

A figura 46 é o espectro de RMN de ^1H do diastereoisômero **8cB**, nesse espectro não foi percebida a duplicação dos sinais e foram encontrados os sinais referentes aos hidrogênios da estrutura.

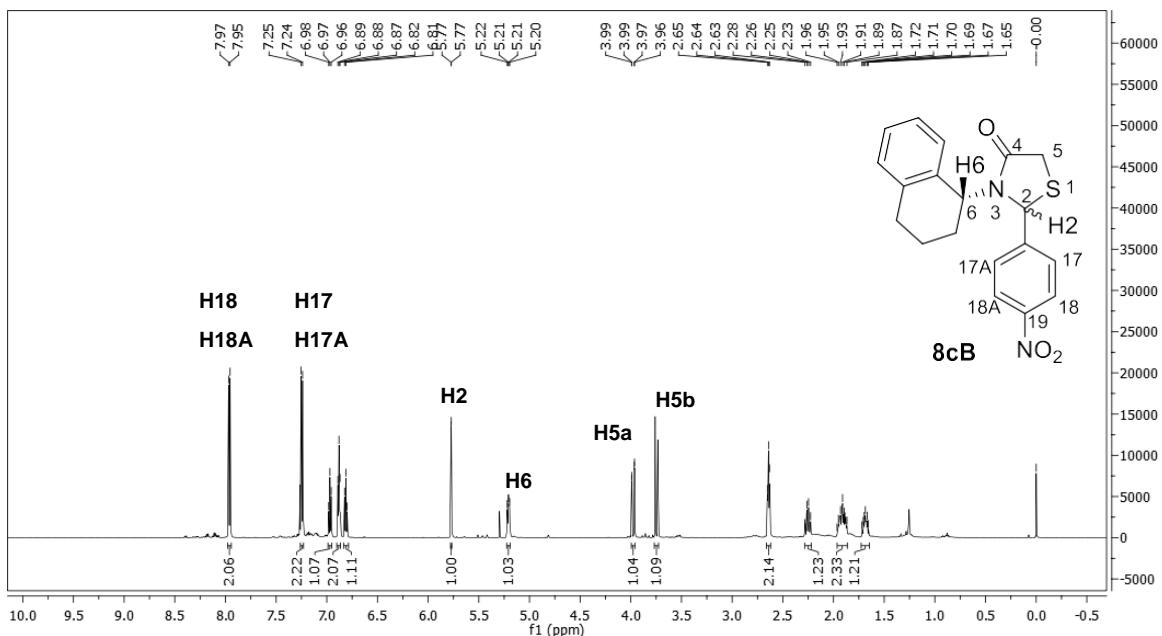


Figura 46: Espectro de RMN de ^1H do diastereoisômero **8cB** (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

Os sinais que definem a substância como isômero **A** ou **B** são os de H2 e H6. A figura 47 mostra a ampliação dos espectros de **8cA** (quadro A) e **8cB** (quadro B) na região em que ressonam esses hidrogênios.

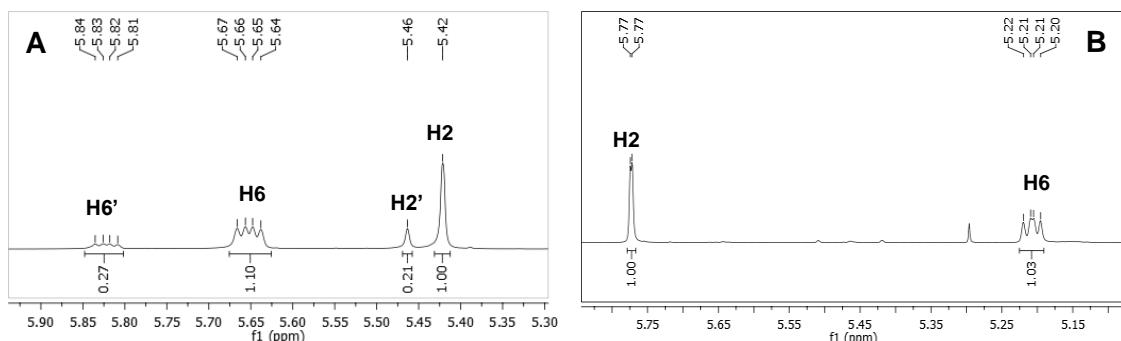


Figura 47: Espectros de RMN de ^1H expandidos na região de H2 e H6: A) 8cA; B) 8cB.

Na análise dos espectros, percebe-se que para o isômero **A** o sinal de H2 é mais blindado que o de H6. O H2 desdobra seu sinal em 5,42 ppm como um simpleto, já H6 ressona em 5,66 ppm desdobrando seu sinal em um duplo duplet, devido ao acoplamento com os hidrogênios diastereotópicos vicinais. Essa relação inverte-se no espectro do isômero **B**, H2 tem seu sinal mais desblindado (5,77 ppm) e H6 ressona em campo mais alto (5,21 ppm).

Para enfatizar essa relação, na figura 48 é apresentado o espectro completo do produto **8iA**: diastereoisômero **A**, primeiro a ser recolhido na coluna cromatográfica e com padrão de sinais característicos H2 blindado e H6 desblindado.

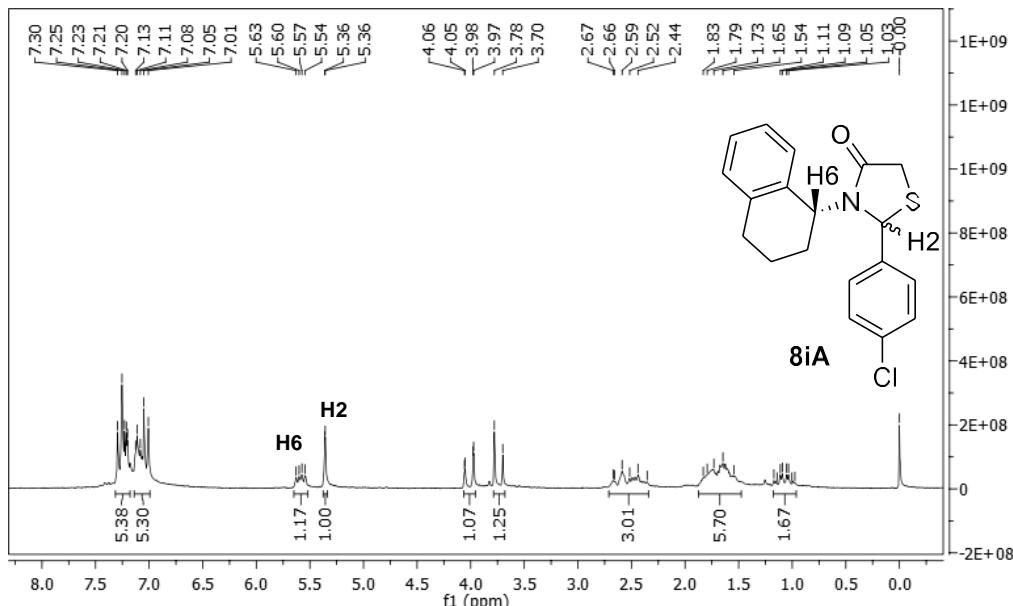


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H da substância **8iA** (200 MHz, CDCl_3)

Através das análises de RMN de ^1H foi possível comprovar a formação das estruturas, os sinais mantiveram os padrões bem definidos para a caracterização do heterociclo 1,3-tiazolidin-4-ona. Além disso, foi definido o padrão espectral de cada diastereoisômero **A** e **B**.

Nesse momento, cabe relatar que foram sintetizados produtos de reações com os aldeídos **1f** ($\text{R}=\text{H}$); **1g** ($\text{R}=\text{H}; \text{X}=\text{N}$) e **1j** ($\text{R}=\text{OCH}_3$), mas a separação por coluna cromatográfica não foi eficiente, obteve-se uma mistura dos diastereoisômeros em maiores proporções. Os espectros de RMN não são claros para uma discussão e caracterização, porque além da presença dos sinais dos diastereoisômeros **A** e **B**, há os sinais dos atropoisômeros, como pode ser constatado na figura 49 que apresenta o espectro de RMN de ^1H da substância **8j**.

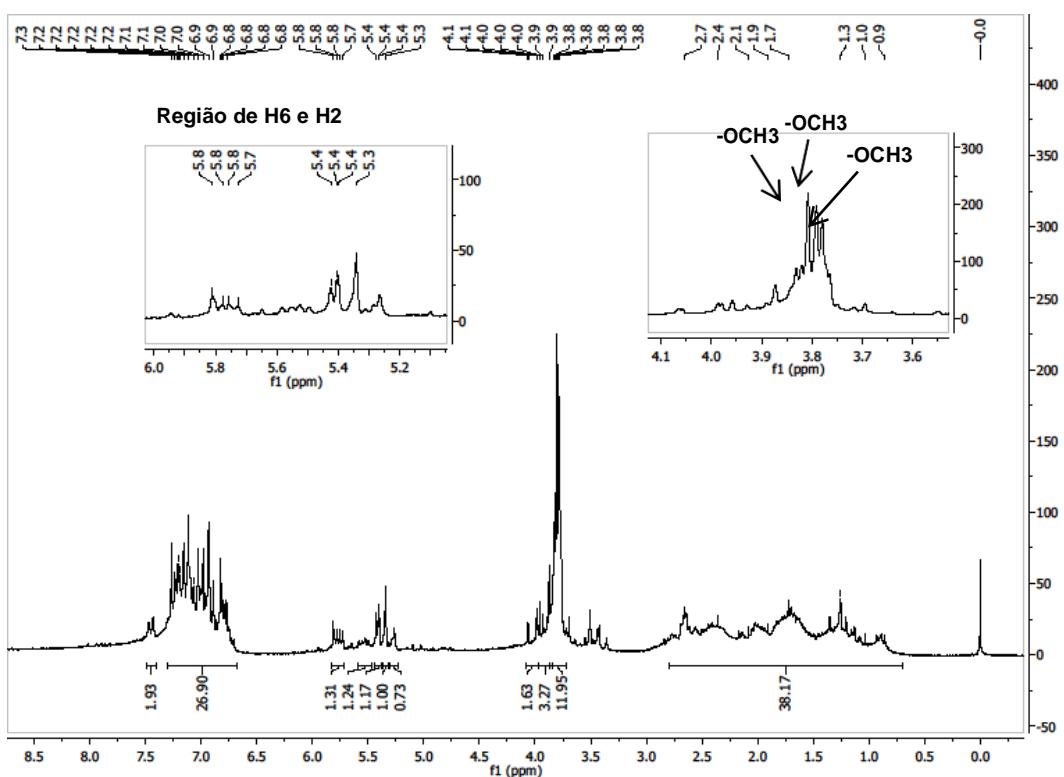


Figura 49: Espectro de RMN de ^1H da tiazolidinona **8j** (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

Entre os exemplos apresentados e discutidos nessa parte do trabalho, o fenômeno de atropoisomerismo foi claramente identificado nas moléculas **8cA**, **8d**, **8i**, **9cA**, **9cB** e **9dA**. Em outros exemplos, especialmente nos casos em que as substâncias formaram cristais, nos espectros de ^{13}C aparecem sinais muito pequenos que aparentam ser duplicações, mas estes não foram considerados na descrição dos dados espectrais.

4.2.3.2.2 RMN de ^{13}C

Os espectros de RMN de ^{13}C , das substâncias que não apresentaram duplicação de sinais, mostram todos os sinais esperados para o heterociclo tiazolidinona, como pode ser observado na figura 50.

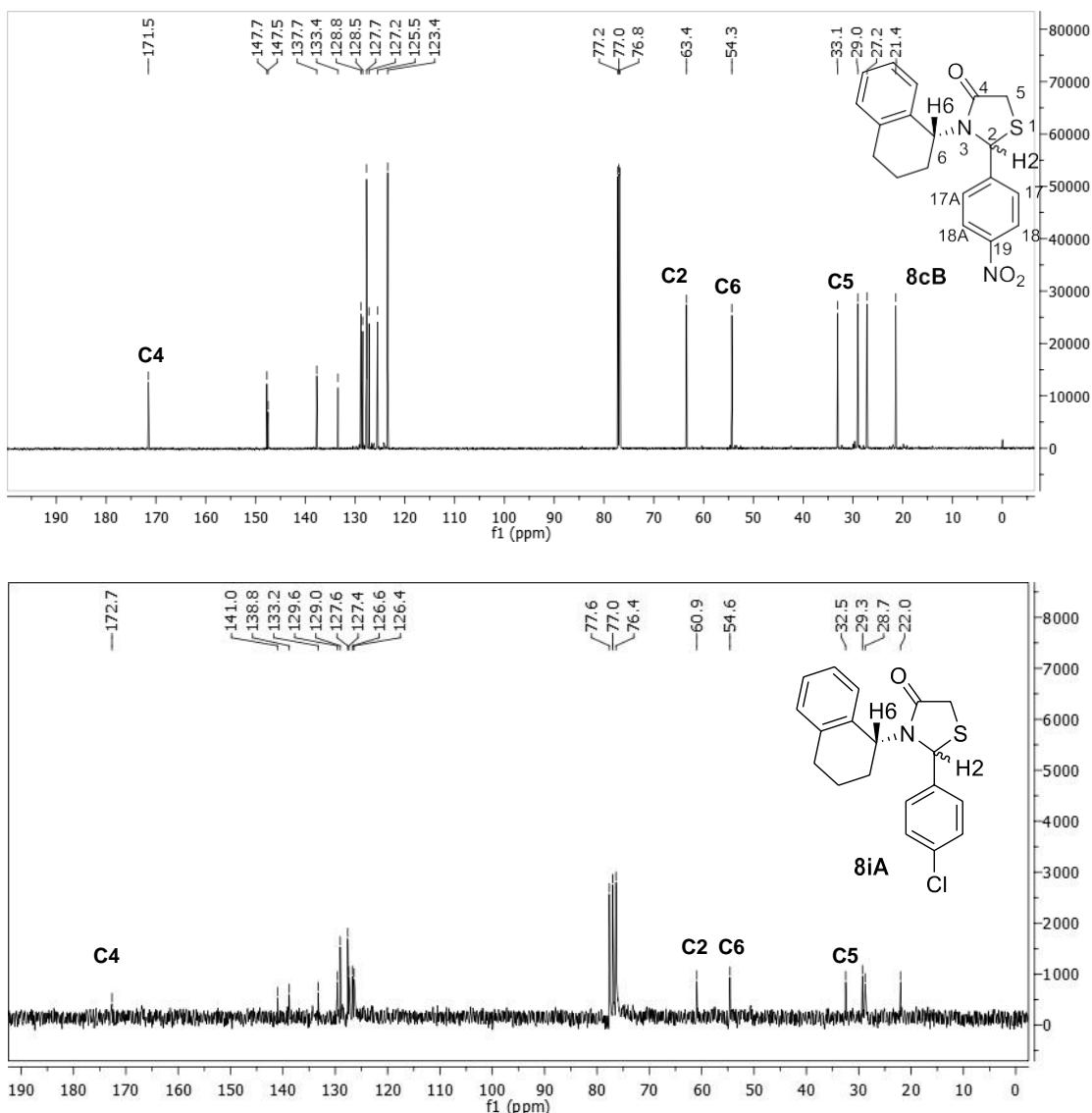


Figura 50: Espectros de ^{13}C das tiazolidin-4-onas **8cB**: Acima (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) e **8iA** abaixo (50 MHz, CDCl_3 , 25 °C).

Ao comparar os espectros de **8cB** e **9iA** percebe que os sinais de C2 e C6 ressonam nos mesmos deslocamentos químicos, independentemente de serem diastereoisômeros A ou B, comportamento oposto ao de seus hidrogênios (H2 e H6). Os espectros de RMN em 2D, apresentados na sequência, confirmam que os sinais na faixa de 60-63 ppm são de C2 e em torno de 54-55 ppm de C6. O carbono C5 ressona em torno de 32-33 ppm e o carbonílico ressona na região típica de tiazolidinononas, em torno de 171-172 ppm. Além desses, são encontrados os sinais dos demais carbonos da estrutura.

Entretanto, os espectros de ^{13}C das substâncias que apresentaram atropoisomerismo mostram que o rotâmetro em menor quantidade tem alguns de

seus sinais bem distintos dos comuns para as tiazolidinonas, especialmente C2" e C5".

A figura 51 apresenta os espectros de RMN de ^{13}C da 2-aryl-1,3-tiazolidin-4-ona **8cA** e **9cA**, nestes estão contidos os sinais de todos os carbonos das estruturas e suas duplicações. Todavia, o surpreendente nas análises dos compostos com atropoisomeria é o sinal em 80 ppm, totalmente atípico.

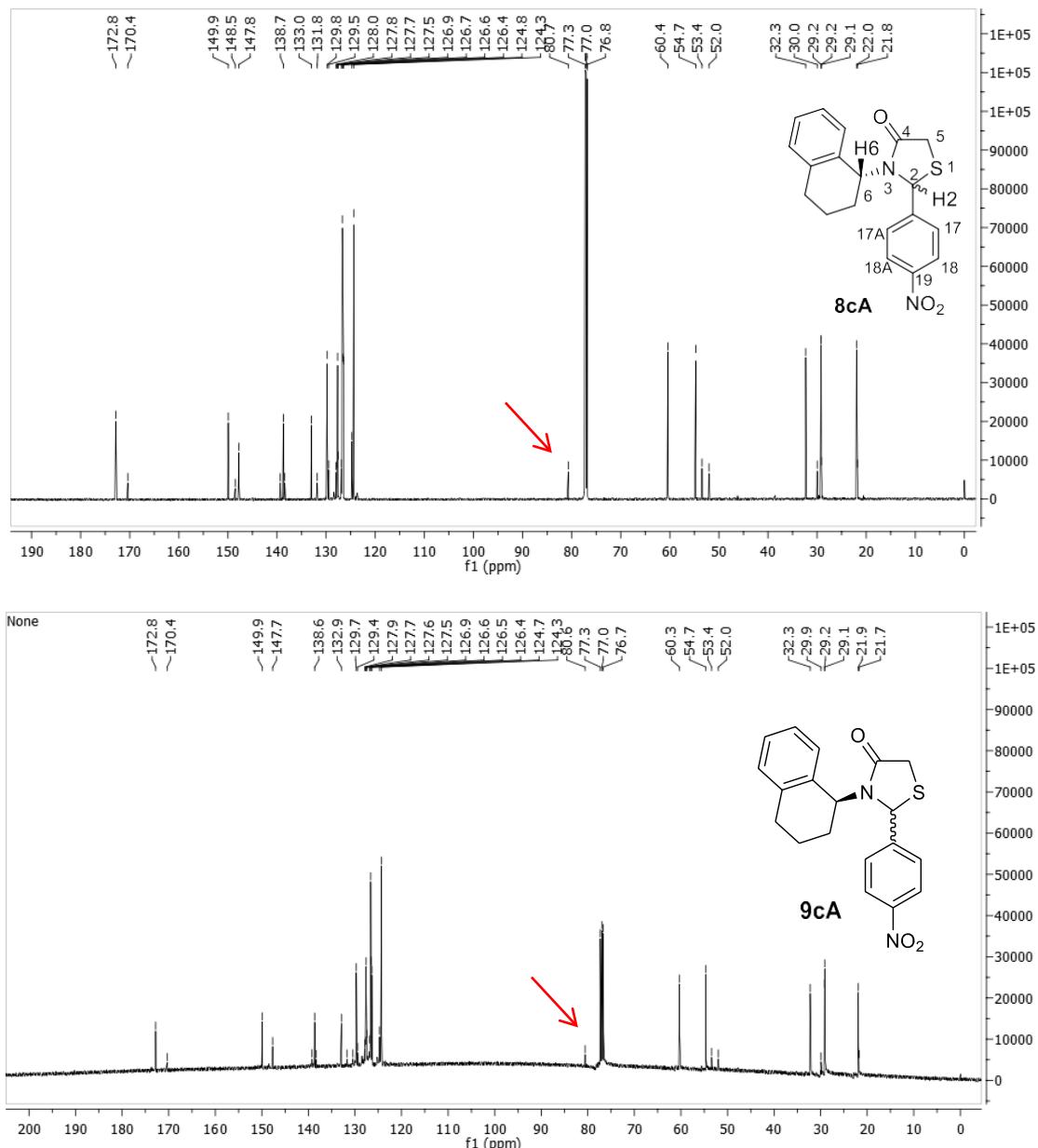


Figura 51: Espectros de RMN de ^{13}C das substâncias: **8cA** acima (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) e **9cA** abaixo (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C).