

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS**  
**Programa De Pós-Graduação Em Química**



**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE DE TIAZOLIDIN-4-ONAS E TIAZINAN-4-ONAS ANÁLOGAS  
DA ROSIGLITAZONA E SÍNTESE DE TIAZINAN-4-ONAS DERIVADAS  
DA 1-(2-AMINOETIL)PIRROLIDINA**

Adriana Machado das Neves

Pelotas, 2018

**Adriana Machado das Neves**

**Síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas  
análogas da rosiglitazona e síntese de tiazinan-4-onas derivadas  
da 1-(2-aminoetil)pirrolidina**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas (RS) como requisito para obtenção do grau de Doutora em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho

Pelotas, 2018

Adriana Machado das Neves

**Síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas  
análogas da rosiglitazona e síntese de tiazinan-4-onas derivadas  
da 1-(2-aminoetil)pirrolidina**

Tese Aprovada, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Química do Programa de Pós-Graduação em Química do Centro De Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas.

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

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

---

**Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores** – FURG

---

**Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira** – UFPel

---

**Prof. Dr. Marcio Santos da Silva** – UFPel

Pelotas, 10 de agosto de 2018

*Dedico esta Tese ao meu orientador, o Prof. Dr. Wilson Cunico pela a oportunidade, credibilidade e ajuda para a concretização deste trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Nessa etapa importante da minha vida gostaria de agradecer a todos que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente na realização deste trabalho. Agradeço primeiramente a Deus pela força, perseverança e por demonstrar-me o caminho. Agradeço a UFPel, ao PPGQ e a todos os colegas, amigos e professores. Agradeço aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e a FAPERGS pelo auxílio financeiro. Em especial a CAPES por ser o órgão financiador desse trabalho.

Quero agradecer em especial a secretaria do PPGQ, a senhora Djanira, que é sempre muito prestativa e atenciosa com todos. Agradeço aos laboratórios NEUROCAN referente a Prof. Roselia e as alunas Mayara e Nathalia pela realização dos testes biológicos. Ao Laboratório do prof. Claudio em especial ao técnico Marcos e aos alunos Lucas e Samantha pelas análises de CG/EM. Agradeço também ao prof. Dr. Pablo da PUC pelas análises de EMAR e a UFSM pelas análises de RMN e Raios-X.

Um agradecimento muito especial ao meu orientador o Prof. Dr. Wilson Cunico pela oportunidade, por acreditar no meu trabalho, pela confiança, pelos conselhos, atenção e os ensinamentos. Agradeço ao Prof. Geonir Siqueira por sempre estar presente quando precisava esclarecer alguma dúvida, sempre estar carismático e prestativo. Agradeço as minhas grandes amigas Daniela Gouvêa, Taís Goulart e Gabriele Berwaldt por sempre estarem ao meu lado me auxiliando quando eu mais precisava, sou eternamente grata. Agradeço também ao meu amigo Auri pela ajuda no início do meu doutorado.

Agradeço aos meus colegas de iniciação científica e grandes amigos do LaQuiABio Cinara Avila, Bruna Moreira, Ediandra, Paula, Taís Pereira, Bruna Rodrigues, Larissa, Etielen, José, Ana Júlia, Andryelle e Tayná. Agradeço especialmente a Cinara pela amizade e a ajuda com todas as etapas deste trabalho e ao doutorando e amigo o colega José Campos que com seu conhecimento me ajudou com as colunas e no esclarecimento de dúvidas. Agradeço também a Bruninha pela ajuda com meu trabalho e pela amizade de todas as horas. Agradeço também aos colegas de mestrado e doutorado Melinda, Alana e Daniel. Agradeço também a todos os colegas que passaram pelo laboratório ao longo desses 8 anos e que não mencionei, mas que fizeram parte da minha história. Este laboratório é para mim uma segunda família onde eu aprendi muito e vou levar comigo sempre as boas risadas dos momentos felizes que compartilhamos.

Hoje o sonho se concretiza e só tenho a agradecer o apoio e a ajuda de meus familiares, colegas e amigos. Agradeço ao meu amado noivo Carlos Alexandre de Mello e a minha tia-mãe Nazi Leite que sempre estiveram comigo durante doutorado me ajudando, apoiando e dando forças, sou imensamente grata.

*“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida e viver com paixão perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve a vida. O mundo está nas mãos daqueles que tem coragem de sonhar e correr o risco de viver seus sonhos.”*

Charles Chaplin

## Resumo

NEVES, Adriana Machado. **Síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas da rosiglitazona e síntese de tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina**. 2018. 107f. Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Química, Centro De Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

O trabalho descreve a síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas ao fármaco antidiabético rosiglitazona e a síntese de tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina. A síntese dos análogos a rosiglitazona envolve a modificação estrutural do anel da glitazona pelos núcleos tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas. O procedimento de reação ocorreu em três etapas onde as duas primeiras etapas foram através da reação de substituição nucleofílica aromática utilizando a metodologia de micro-ondas para a formação do grupo presente no fármaco o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído. A terceira etapa envolve a reação de adição a carbonila seguida de ciclocondensação via multicomponente "one-pot", por meio da metodologia de aquecimento térmico convencional. O protocolo de síntese das tiazolidin-4-onas foi similar as tiazolidin-4-onas abrange três componentes (amina primária, o benzaldeído do fármaco e ácido mercaptocarboxílico). O procedimento de síntese das tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina foi utilizado o mesmo protocolo, mas com diferentes benzaldeídos. Todos os compostos obtidos foram identificados por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM), por ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Ainda alguns compostos foram também caracterizados por: RMN em 2D (COSY, HSQC, HMBC), massas de alta resolução (EMAR) e por cristalografia de difração de raios-X. Os heterociclos de tiazinan-4-onas derivados da 1-(2-aminoetil)pirrolidina também realizou-se testes de ensaios biológicos frente a atividade de inibição da acetilcolinesterase (AChE) e estudo de citotoxicidade através do teste de viabilidade celular frente a células de astrócitos corticais.

**Palavras chave:** Síntese, tiazolidin-4-ona, tiazinan-4-ona, rosiglitazona, 1-(2-aminoetil)pirrolidina.

## Abstract

NEVES, Adriana Machado. **Synthesis of thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones analogous to rosiglitazone and synthesis of thiazinan-4-ones from 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine**. 2018. 107f. qualifying examination (Doctorate) - Programa de Pós-Graduação em Química, Centro De Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

The present work reports the synthesis of thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones analogous to the antidiabetic drug rosiglitazone. Also, was synthesized the thiazinan-4-ones from 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine. Synthesis of rosiglitazone analogs involves the structural modification of glitazone ring by the thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones ring. The analogous compounds were performed in three reaction steps. The first and second steps occurred by nucleophilic aromatic substitution reaction using the microwave methodology for the formation of 4-(2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethoxy)benzaldehyde. After, the third step was performed for the synthesis of thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones involves the reaction of addition to carbonyl followed by cyclocondensation via multicomponent "one-pot", through the conventional thermal heating methodology. The thiazolidin-4-ones synthesis protocol was similar to thiazolidin-4-ones encompassing three components (primary amine, drug benzaldehyde and mercaptocarboxylic acid). Therefore, the synthesis of thiazinan-4-ones derived from 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine was carried out via a one-pot multicomponent reaction using different benzaldehydes and the conventional thermal heating methodology. All compounds obtained were identified by gas chromatography coupled to the mass spectrometer (GC/MS), and by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance (NMR). Furthermore, some compounds were also characterized by: 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC), high resolution mass spectrometry (EMAR) and X-ray diffraction crystallography. The thiazinan-4-ones heterocycles derivatives 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine were also tested for biological assays in front of acetylcholinesterase inhibition (AChE) activity and cytotoxicity study by cell viability test against cortical astrocytes.

**Key-words:** Synthesis, thiazolidin-4-one, thiazinan-4-one, rosiglitazone, pyrrolidine.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Compostos heterociclos de tiazolidin-4-ona, tiazinan-4-ona, tiazolidina-2,4-diona (TZD) e pirrolidina.....	15
Figura 2: Estruturas de fármacos com o heterociclo da tiazolidine-2,4-diona (glitazona).....	16
Figura 3: Exemplos de fármacos com o heterociclo tiazolidin-4-ona.....	17
Figura 4: Exemplos de tiazinan-4-onas com atividade biológica.....	17
Figura 5: Estrutura química da tiazolidina e das tiazolidinonas.....	20
Figura 6: Variação dos substituintes da tiazolidin-4-ona.....	21
Figura 7: Estrutura química da tiazinan-4-onas e as possíveis variações de substituintes.....	21
Figura 8: Comparação de atividade biológica entre os heterociclos de tiazinan-4-onas e tiazinan-4-onas.....	27
Figura 9: Estrutura da tiazolidin-4-ona <b>46</b> e tiazinan-4-ona <b>47</b> .....	28
Figura 10: Estrutura química da tiazolidin-4-ona <b>48</b> .....	29
Figura 11: Estrutura da tiazolidin-4-ona <b>49</b> .....	29
Figura 12: Estrutura do fármaco rosiglitazona e sua propriedade farmacofórica aos receptoras PPAR $\gamma$ .....	30
Figura 13: Análise retrossintética da rosiglitazona.....	31
Figura 14: Efeito da atividade anti-hiperglicemiante de tiazolidin-4-ona <b>46a-b</b> e tiazinan-4-ona <b>47a-b</b> comparada com a rosiglitazona.....	32
Figura 15: Comparação entre os heterociclos da TZD e tiazolidin-4-ona.....	32
Figura 16: Semelhança entre a estrutura química da ACh e da tiazinan-4-ona.....	33
Figura 17: Estrutura química da Fisostigmina.....	34
Figura 18: Inibidores da AChE: Tacrina, Rivastigmina, Galantamina e Donepezil....	34
Figura 19: Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético.....	45
Figura 20: Esquema sintético para a reação de SNAr na formação do composto <b>5</b> .....	47
Figura 21: Composto <b>5</b> antes e depois da purificação e a análise de CCD.....	47
Figura 22: Espectro de massas (CG/EM) da tiazolidin-4-ona <b>8c</b> .....	56
Figura 23: Espectro de massas (CG/EM) da tiazolidin-4-ona <b>8i</b> .....	56
Figura 24: Espectro de EMAR da tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	58
Figura 25: Expansão do espectro de EMAR da tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	59

Figura 26: Numeração geral para a caracterização dos heterociclos tiazolidin-4-ona <b>8a-l</b> e tiazinan-4-ona <b>9a-g</b> .....	60
Figura 27: Comparação dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ para a tiazolidin-4-ona <b>8d</b> e tiazinan-4-ona <b>9d</b> ( $\text{CDCl}_3$ - 600 MHz).....	60
Figura 28: Espectro de RMN $^1\text{H}$ para a tiazolidin-4-ona <b>8d</b> ( $\text{CDCl}_3$ - 600 MHz).....	61
Figura 29: Espectro de RMN $^1\text{H}$ da tiazinan-4-ona <b>9d</b> ( $\text{CDCl}_3$ - 600 MHz).....	62
Figura 30: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da tiazolidin-4-ona <b>8d</b> ( $\text{CDCl}_3$ - 150 MHz).....	63
Figura 31: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da tiazinan-4-ona <b>9d</b> ( $\text{CDCl}_3$ - 150 MHz). .....	63
Figura 32: Estrutura química da molécula da tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	64
Figura 33: Espectro de $^1\text{H}$ da tiazinan-4-ona <b>9f</b> ( $\text{CDCl}_3$ - 600 MHz). .....	64
Figura 34: Espectro de $^{13}\text{C}$ da tiazinan-4-ona <b>9f</b> ( $\text{CDCl}_3$ - 150 MHz).....	65
Figura 35: Espectro de RMN-2D de COSY da tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	66
Figura 36: Expansão do espectro de COSY da tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	66
Figura 37: Espectro de RMN-2D de HSQC da tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	67
Figura 38: Espectro de RMN-2D HMBC da tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	68
Figura 39: Imagem de cristalografia de difração de raios-X da tiazolidin-4-ona <b>8d</b> ...	70
Figura 40: Espectro de massas (CG/EM) da tiazinan-4-ona <b>11d</b> .....	83
Figura 41: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto da tiazinanona <b>11d</b> .....	85
Figura 42: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto da tiazinanona <b>11d</b> .....	85
Figura 43: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da tiazinanona <b>11d</b> .....	86
Figura 44: Efeito <i>in vitro</i> dos compostos <b>11a</b> , <b>11h</b> , <b>11j</b> , <b>11k</b> e <b>11n</b> na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em córtex cerebral de ratos, em relação ao grupo controle água e metanol.....	89
Figura 45: Efeito <i>in vitro</i> dos compostos <b>11a</b> , <b>11h</b> , <b>11j</b> , <b>11k</b> e <b>11n</b> na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em hipocampo cerebral de ratos, em relação ao grupo controle água e metanol.....	90
Figura 46: Efeito da citotoxicidade <i>in vitro</i> dos compostos <b>11a</b> , <b>11j</b> , <b>11k</b> e <b>11n</b> frente a viabilidade celular da cultura primária de astrócitos na concentração de 100 $\mu\text{M}$ e nos tempos de 48 h e 72 h.....	94

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudo das condições reacionais da etapa 1 para a obtenção do 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol <b>3</b> .....	42
Tabela 2: Estudo das condições reacionais da etapa 2 para a obtenção do aldeído precursor da rosiglitazona <b>5</b> .....	43
Tabela 3: Rendimentos das tiazolidin-4-onas <b>8a-l</b> e tiazinan-4-onas <b>9a-g</b> sintetizadas e análise do ponto de fusão para os sólidos. ....	50
Tabela 4: Dados de RMM em 2D de HMBC e os deslocamentos químicos de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do composto tiazinan-4-ona <b>9f</b> .....	68
Tabela 5: Dados de raios-X para o composto <b>8d</b> .....	70
Tabela 6: Estudo das condições reacionais para a obtenção da tiazinan-4-ona <b>11a</b> derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina. ....	80
Tabela 7: Rendimentos dos compostos sintetizados <b>11a-u</b> . ....	82
Tabela 8: Efeito <i>in vitro</i> dos compostos <b>11d</b> , <b>11g</b> , <b>11i</b> , <b>11l</b> , <b>11m</b> , <b>11o</b> , <b>11p</b> , <b>11q</b> e <b>11r</b> na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em córtex e hipocampo cerebral de ratos, em relação ao grupo controle água e metanol. ....	91
Tabela 9: IC <sub>50</sub> da atividade de inibição da AChE para tiazinan-4-ona testadas. ....	92

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	15
2	Revisão da literatura.....	20
2.1	Química da tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona.....	20
2.2	Métodos para a síntese das tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-onas .....	21
2.3	Importância dos heterociclos de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas na química medicinal.....	27
2.3.1	Estudo da atividade biológica de tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona.....	28
2.4	Planejamento estrutural .....	29
2.4.1	Planejamento estrutural: Tiazolidinedionas e Rosiglitazona .....	30
2.4.2	Planejamento estrutural: Tiazinan-4-onas e a Acetilcolinesterase.....	32
3	Equipamentos e métodos.....	36
3.1	Equipamentos utilizados .....	36
3.1.1	Aparelho de Micro-ondas (MO).....	36
3.1.2	Ponto de fusão (PF).....	36
3.1.3	Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM).....	36
3.1.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	37
3.1.5	Espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR) .....	37
3.1.6	Cristalografia de difração de Raios-X .....	37
3.2	Métodos experimentais .....	37
3.2.1	Procedimento geral de síntese das tiazolidin-4-onas <b>8a-l</b> e tiazinan-4-onas <b>9a-g</b> , análogas ao fármaco rosiglitazona. ....	38
3.2.2	Procedimento geral de síntese das tiazinan-4-onas <b>11a-u</b> através da metodologia de aquecimento térmico convencional.....	39
4	Apresentação e discussão dos resultados .....	40
4.1	Síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas ao fármaco rosiglitazona. ....	40
4.2	Estudo sintético da otimização das condições reacionais para a obtenção do aldeído precursor da rosiglitazona .....	41
4.2.1	Etapa 1: otimização da condição de reação .....	41
4.2.2	Etapa 2: otimização da condição de reação .....	42

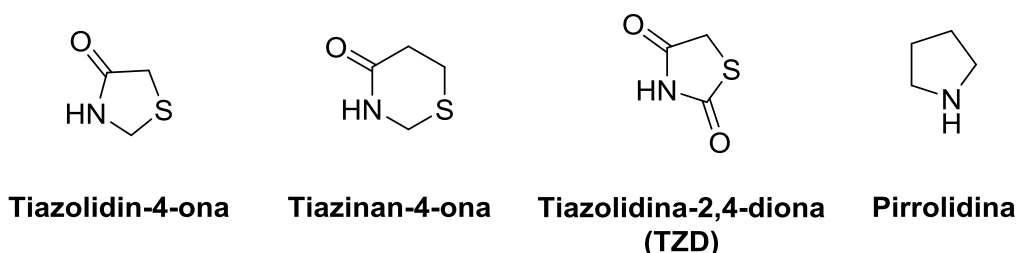
4.3	Síntese para o composto 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol <b>3</b> (Etapa 1) e o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído <b>5</b> (Etapa 2) através da metodologia em MO .....	44
4.4	Síntese das tiazolidin-4-onas <b>8a-l</b> e tiazinan-4-onas <b>9a-g</b> (Etapa 3) .....	48
4.5	Mecanismo proposto das três etapas de reação visando a síntese das tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas.....	51
4.6	Identificação das tiazolidin-4-ona <b>8a-l</b> e tiazinan-4-ona <b>9a-g</b> .....	55
4.6.1	Identificação das tiazolidin-4-ona <b>8a-l</b> e tiazinan-4-ona <b>9a-g</b> por análise de CG/EM .....	55
4.6.2	Identificação das tiazolidin-4-ona <b>8a-l</b> e tiazinan-4-ona <b>9a-g</b> por análise de EMAR.....	57
4.6.3	Identificação das tiazolidin-4-ona <b>8a-l</b> e tiazinan-4-ona <b>9a-g</b> por análise de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C .....	59
4.6.4	Identificação das tiazolidin-4-ona <b>8a-l</b> e tiazinan-4-ona <b>9a-g</b> por análise de RMN em 2D (COSY, HSQC e HMBC) .....	64
4.6.5	Identificação das tiazolidin-4-ona <b>8a-l</b> e tiazinan-4-ona <b>9a-g</b> por análise de Cristalografia de Difração de Raios-X .....	69
4.7	Dados de caracterização para os compostos sintetizados de tiazolidin-4-onas <b>8a-l</b> e tiazinan-4-onas <b>9a-g</b> , análogas ao fármaco rosiglitazona .....	71
4.8	Síntese das tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina.....	79
4.8.1	Estudo sintético para a otimização da condição reacional.....	79
4.8.2	Síntese das tiazinanonas por aquecimento térmico convencional.....	81
4.9	Mecanismo proposto para a síntese das tiazinanonas através da reação multicomponente "one-pot" .....	82
4.10	Identificação das tiazinan-4-onas <b>11a-u</b> derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina .....	83
4.10.1	Identificação das tiazinan-4-onas <b>11a-u</b> por análise de cromatografia gasosa e espectroscopia de massas CG/EM.....	83
4.10.2	Identificação das tiazinan-4-onas <b>11a-u</b> por análise de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C.....	84
4.11	Aplicações das tiazinan-4-ona <b>11a-u</b> em relação à atividade de inibição da acetilcolinesterase (AChE) e citotoxicidade em astrócitos corticais.....	86
4.11.1	Metodologia para a avaliação do efeito <i>in vitro</i> das tiazinan-4-onas na atividade da AChE.....	87

4.11.2	Determinação <i>in vitro</i> das tiazinan-4-onas frente a atividade da enzima acetilcolinesterase em hipocampo e córtex de ratos.....	87
4.11.3	Determinação da concentração do composto necessária para inibir em 50% (IC <sub>50</sub> ) da atividade biológica na avaliação das tiazinan-4-onas.....	92
4.11.4	Metodologia para a avaliação da citotoxicidade das tiazinan-4-onas em astrócitos.....	92
4.11.5	Determinação <i>in vitro</i> das tiazinan-4-onas frente citotoxicidade.....	93
4.12	Dados de caracterização para os compostos sintetizados de tiazinan-4-onas 11a-u derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina .....	94
5	CONCLUSÃO.....	100
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	102

## 1 INTRODUÇÃO

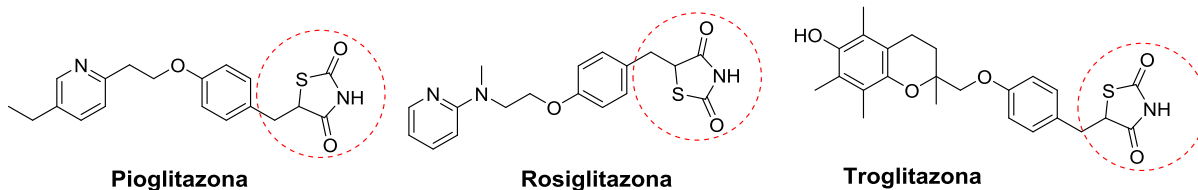
As substâncias heterocíclicas se destacam devido a sua vasta gama de propriedades biológicas, visto que a maior parte dos fármacos, vitaminas e produtos naturais apresentam em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. Assim, tem-se observado que as moléculas que possuem um ou mais núcleos heterocíclicos em sua estrutura, em geral, apresentam melhores características farmacológicas por facilitar as interações nos sítios alvo (PATRICK et al., 2009; ALEXANDER et al., 2011).

Na literatura está relatado que a presença de dois heteroátomos (N, S) são biologicamente importante para a atividade dos compostos. Heterocíclicos com átomos de nitrogênio e principalmente anéis de cinco e seis membros, possuem grande interesse no campo da química orgânica sintética e medicinal (SHUKLA et al., 2017; ASIF et al., 2017). Existem inúmeras moléculas biologicamente ativas, alguns exemplos demonstrados ao longo deste trabalho são os heterociclos tiazolidin-4-onas, tiazinan-4-onas, tiazolidina-2,4-diona (TZD) e pirrolidina (Figura 1).



**Figura 1:** Compostos heterociclos de tiazolidin-4-ona, tiazinan-4-ona, tiazolidina-2,4-diona (TZD) e pirrolidina.

A classe dos heterociclos da TZD ou glitazona tem sido exaustivamente investigado, uma vez que o núcleo da glitazona auxilia no tratamento da hiperglicemia melhorando a sensibilidade nos tecidos. Esta classe abrange os fármacos antidiabéticos: rosiglitazona, pioglitazona e troglitazona (Figura 2), que atuam nos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ), o qual demonstram benefícios para o tratamento da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 (KUMAR et al., 2012; GAONKAR et al., 2010; RAJAPAKSHA et al., 2017). Os heterociclos tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas apresentam semelhanças estruturais com a tiazolidina-2,4-diona (TZD) por ter em sua estrutura os heteroátomos nitrogênio e enxofre, além da carbonila na posição 4 do anel.



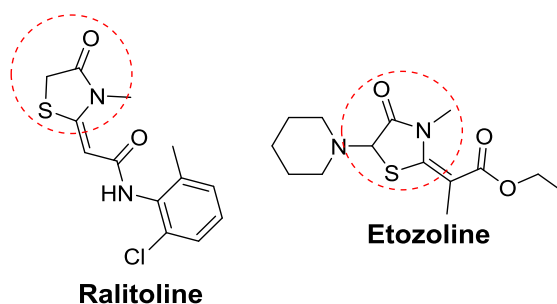
**Figura 2:** Estruturas de fármacos com o heterociclo da tiazolidine-2,4-diona (glitazona).

A rosiglitazona obteve o registro pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em março de 1999 e foi um fármaco bastante utilizado para o tratamento da diabetes por melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. No entanto, este fármaco teve o seu uso descontinuado no Brasil, em setembro de 2010, por apresentar probabilidade de provocar doenças cardíacas e isquêmicas (ANVISA). A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia devido a resistência à insulina nos tecidos do fígado e periféricos, ou devido a problemas em células do pâncreas. O tratamento inclui vários agentes hipoglicemiantes orais, mas nenhum desses consegue manter os níveis de glicose por muito tempo (KUMAR et al., 2012; GAONKAR et al., 2010).

Dessa forma, considerando a gravidade dessa doença existe a necessidade de novas moléculas com potencial atividade antidiabética visando à obtenção de novos protótipos para o estudo e planejamento no desenvolvimento de futuros fármacos. Diferentes pesquisadores vêm estudando os núcleos heterocíclicos tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona com essa atividade (RAZA et al., 2013).

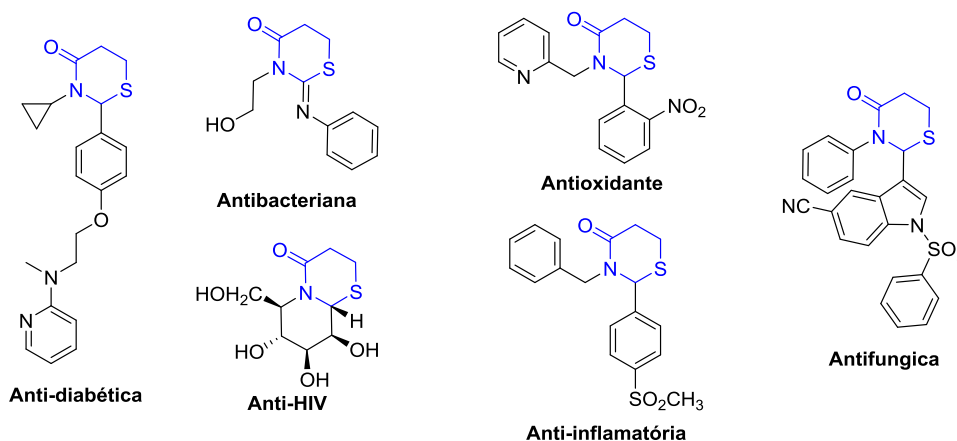
A tiazolidin-4-ona é um heterociclo amplamente estudado por causa das suas diversas aplicações biológicas como, por exemplo, a atividade: anticâncer (WU et al., 2014), anticonvulsivante (AHMED et al., 2014), anti-inflamatória (MACCARI et al., 2014), antidiabética (RAZA et al., 2013), antimicrobiana (DESAI et al., 2014), antiviral (MASOUD et al., 2013), antioxidante (RANGANATHA et al., 2014), tuberculostática (VINTONYAK et al., 2010) entre outras. Os fármacos ralitoline e o etozoline são utilizados, respectivamente, como anticonvulsivante e diurético, contém o heterociclo tiazolidin-4-ona em sua estrutura (Figura 3) (JAIN et al., 2012).





**Figura 3:** Exemplos de fármacos com o heterociclo tiazolidin-4-ona.

Por outro lado, a tiazinan-4-ona é o análogo de seis membros que também possui diversas atividades biológicas descritas na literatura, tais como: anti-HIV (CHEN et al., 2014), antioxidante (BOSENBECKER et al., 2014), antibacteriana (MOHAMED et al., 2013), antifúngica (QU et al., 2013), antidislipidêmica, antihiperlipidêmica (RAZA et al., 2013) e anti-inflamatória (ZEBARDAST et al., 2009) (Figura 4).



**Figura 4:** Exemplos de tiazinan-4-onas com atividade biológica.

Diante da gama de atividades biológicas demonstradas por tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas compreende-se a sua importância na química medicinal e também na química orgânica, visando a síntese de novas moléculas para o desenvolvimento de compostos bioativos na geração de futuros candidatos a fármacos. O grupo de pesquisa do Laboratório de Química Aplicada a Bioativos (LaQuiABio), da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), vem desenvolvendo metodologias de síntese de heterociclos contendo N e S. Os compostos são sintetizados através de diferentes metodologias, utilizando aquecimento térmico convencional (DRAWANZ et al., 2017; MASTELOTO et al., 2015) e ultrassom (GOUVÊA et al., 2016; DRAWANZ et al., 2014; BOSEMBECKER et al., 2014), em reações multicomponente e/ou multicomponente "one-pot". Além disso, também é feito estudo de atividades biológicas: antinocepsiva (NEVES et al., 2018), antimicrobiana (SOUZA et al., 2017),

anti-inflamatória (GOUVÊA et al., 2016), antiglioma (SILVA et al., 2016), antioxidante (NEVES et al., 2015; BOSEMBECKER et al., 2014; CAMPOS et al., 2013) antifúngica (CARVALHO et al., 2016; KUNZLER et al., 2013).

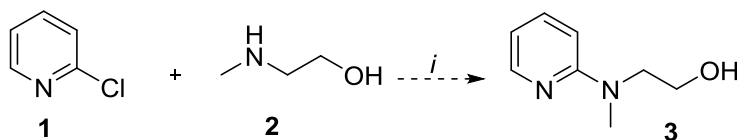
Desse modo, o trabalho tem dois objetivos principais: (a) a síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas ao fármaco antidiabético rosiglitazona; (b) a síntese de tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetilpirrolidina), a fim de verificar a sua ação como potencial inibidor da acetilcolinesterase (IACHÉ). Estes objetivos foram fundamentados no planejamento estrutural, onde a síntese tem ênfase na obtenção de novas moléculas bioativas, para o desenvolvimento de compostos protótipos ampliando o escopo de moléculas frente ao arsenal terapêutico do tratamento da doença de diabetes e Alzheimer.

Os objetivos específicos são:

(a) Realizar a síntese do composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5** em duas etapas de reação (Esquema 1);

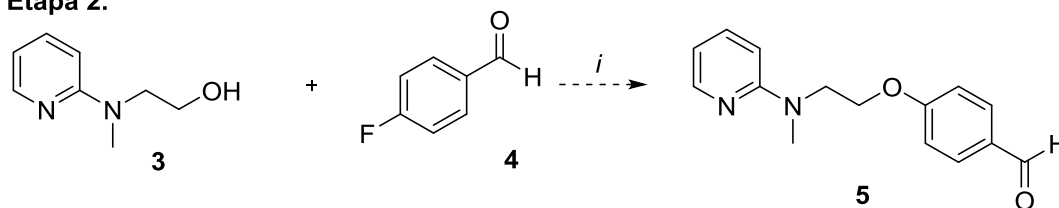
### Esquema 1.

#### Etapa 1.



i. metodologia de micro-ondas (MO)

#### Etapa 2.

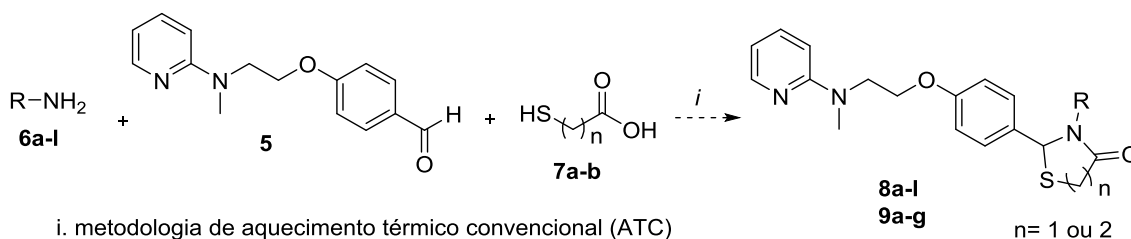


i. metodologia de micro-ondas (MO)

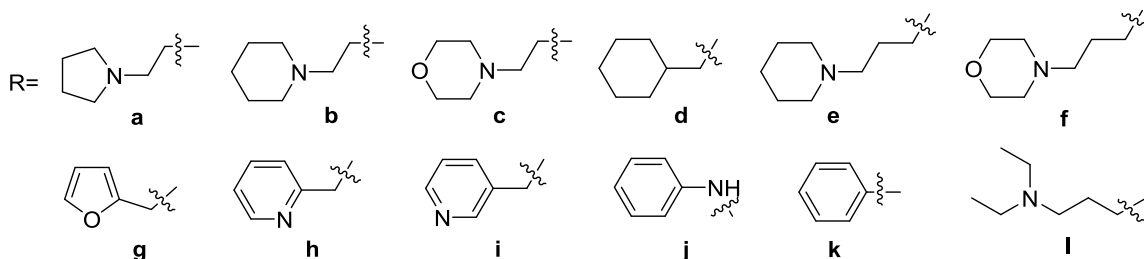
(b) A partir do precursor **5** visa-se realizar a síntese das tiazolidin-4-onas **8a-i** e tiazinan-4-onas **9a-i**, análogas ao fármaco rosiglitazona. Para a síntese será utilizado diferentes aminas alifáticas ou aromáticas **6a-i** e o ácido mercaptoacético **7a** para a obtenção das tiazolidin-4-onas e o ácido mercaptopropiônico **7b** para a formação das tiazinan-4-onas (Esquema 2);

## Esquema 2.

### Etapa 3.

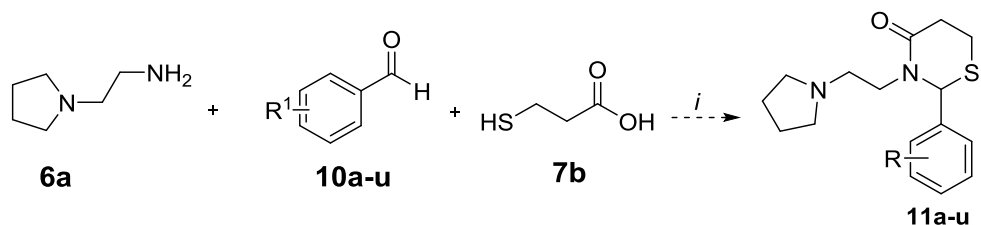


i. metodologia de aquecimento térmico convencional (ATC)



(c) Realizar a síntese das 2-aryl-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazinan-4-onas **11a-u** entre a 1-(2-aminoetil)pirrolidina **6a**, benzaldeídos **10a-u** monosubstituídos ou dissustituídos com grupos doadores ou retiradores de elétrons e o ácido mercapropiônico **7b** (Esquema 3);

### Esquema 3.



i. Metodologia aquecimento térmico convencional (ATC).

$R^1 = H$ ;

Grupos retiradores de elétrons: F, Cl,  $\text{NO}_2$ ;

Grupos doadores de elétrons:  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , OH.

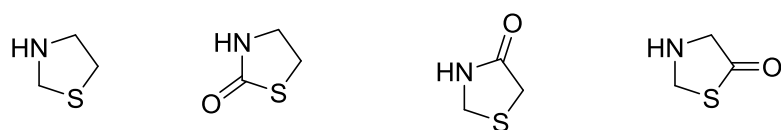
(d) Identificar as estruturas obtidas através de análise de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e 2D (COSY, HSQC, HMBC), massas de alta resolução (EMAR) e cristalografia de difração de raios-X.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Os heterociclos tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona são amplamente descritos na literatura, em vista disso, esta revisão consiste em uma discussão referente às diferentes metodologias para a síntese desses heterociclos. Primeiramente será abordada a química de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas. Em um segundo momento será dado enfoque nas metodologias e reações que levam a formação desses heterociclos. Posteriormente, serão demonstrados alguns exemplos desses heterociclos visando a aplicabilidade na química medicinal devido à vasta gama de atividade biológica. Dentro deste contexto, o principal enfoque será abordar exemplos frente à atividade antidiabética e inibidor da acetilcolinesterase (AChE). Assim, esta revisão busca de forma abrangente relatar tópicos descritos ao longo desta tese para uma melhor compreensão do assunto.

### 2.1 Química da tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona

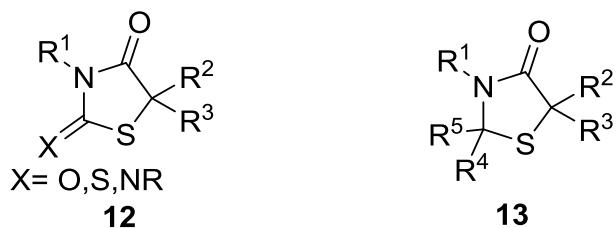
Existem na literatura diversas moléculas bioativas contendo heterociclos com dois heteroátomos que são importantes compostos biologicamente ativos (BOSENBECKER et al., 2014). As tiazolidinonas são heterociclos que contêm a carbonila na posição 2, 4 ou 5 do anel, essa classe de compostos são derivados da tiazolidina (Figura 5) (SAYEED et. al., 2017).



tiazolidina    tiazolidin-2-ona    tiazolidin-4-ona    tiazolidin-5-ona

**Figura 5:** Estrutura química da tiazolidina e das tiazolidinonas.

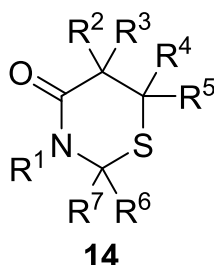
A tiazolidin-4-ona contém o átomo de enxofre na posição 1, o átomo de nitrogênio na posição 3 e a carbonila na posição 4 (Figura 6). Este heterociclo vem sendo continuamente estudado para projetar e sintetizar novos compostos devido às suas variadas atividades biológicas. As substituições neste heterociclo são possíveis nas posições 2, 3 e 5 que levam a mudanças nas propriedades dos compostos (MANJAI et al., 2017). A variação dos substituintes no átomo de nitrogênio e no átomo de carbono metilênico, depende dos materiais de partida utilizados na reação (TRIPATHI et al., 2014).



**Figura 6:** Variação dos substituintes da tiazolidin-4-ona.

Na literatura a tiazinan-4-ona, um anel de seis membros, possui múltiplas aplicações por ser biologicamente ativa (BOSENBECKER et al., 2014; GAUTAM, et. al., 2014). Este heterociclo apresenta enxofre na posição 1, nitrogênio na posição 3, carbonila na posição 4 e pode conter diferentes substituintes nas posições 2, 3, 5, 6 do anel

(Figura 7).



**Figura 7:** Estrutura química da tiazinan-4-onas e as possíveis variações de substituintes.

## 2.2 Métodos para a síntese das tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-onas

As estratégias para a síntese de tiazinan-4-onas são bastante semelhantes às estratégias para a síntese de tiazolidin-4-onas, com diferença apenas no ácido a ser utilizado (GOUVÊA et al., 2016). As duas principais rotas sintéticas são as que envolvem a ciclocondensação de tiouréias com derivados de ácidos haloacéticos ou halopropiônico e a que envolve a ciclocondensação entre uma amina primária, aldeído ou cetona e o ácido marcaptopcarboxílico. A estratégia amplamente utilizada para a obtenção dos heterociclos é a ciclocondensação entre os três componentes. Essa reação ocorre via multicomponente, multicomponente "one-pot" ou em duas etapas, através da metodologia de aquecimento térmico convencional (ATC), ultrassom (US) ou microondas (MO) (TRIPATHI et al., 2014).

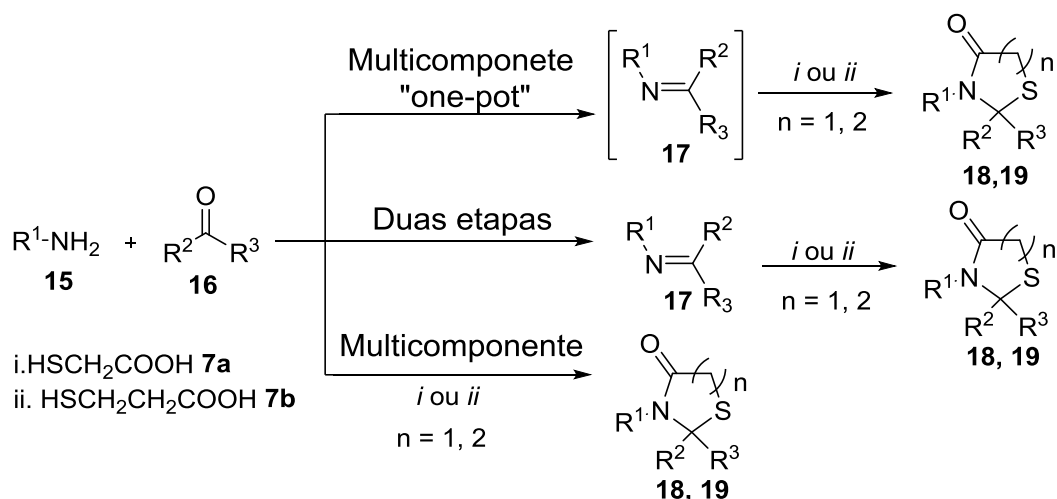
A reação multicomponente "one-pot", ou seja, em um único recipiente, a amina primária reage inicialmente com o aldeído ou cetona favorecendo a formação do

intermediário imina *in situ* e com posterior adição do ácido mercaptocarboxílico (Esquema 4) (TRIPATHI et al., 2014; GOUVÊA et al., 2016).

A síntese desses heterociclos também pode proceder em duas etapas, sendo a primeira entre a amina primária e o aldeído ou cetona com a formação e o isolamento do intermediário imina, também chamada de Base de Schiff. Na segunda etapa de reação a imina reage com o ácido para a formação dos heterociclos (Esquema 4) (TRIPATHI et al., 2014; REDDY et al., 2015).

A reação multicomponente é uma estratégia sintética moderna, na qual três ou mais reagentes são convertidos em um único produto (Esquema 4). Esse tipo de reação tem despertado interesse na síntese orgânica devido às várias vantagens, como redução nos tempos de reação, economia dos átomos e simplificação dos procedimentos sintéticos (GOUVÊA, et al., 2016).

#### Esquema 4.

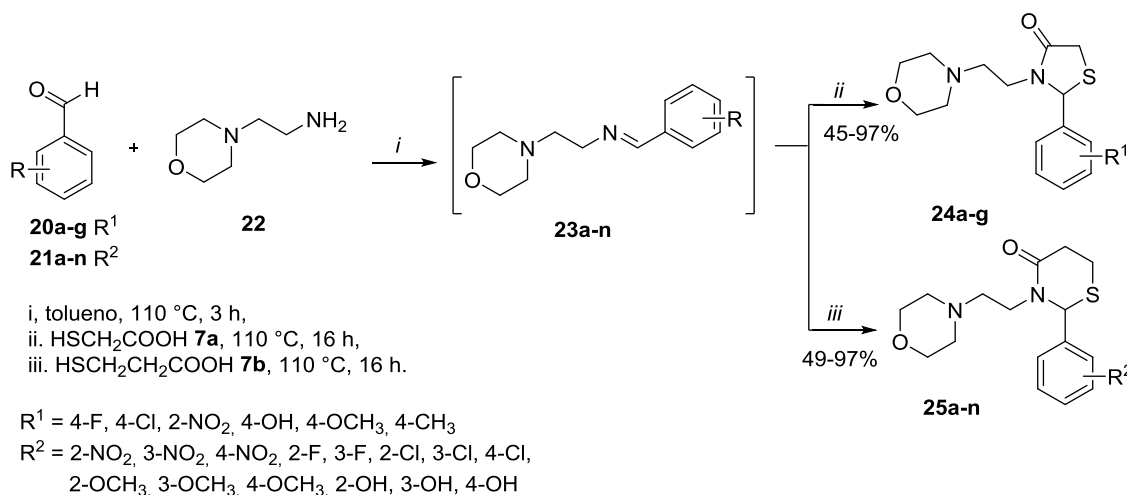


As moléculas de água geradas durante a reação devem ser removidas do meio para favorecer a formação do intermediário imina e do anel dos heterociclos. A remoção da água é realizada com o aparelho de *Dean Stark*, no qual apresenta o coletor para a mistura azeotrópica de água e o solvente (GOUVÊA et al., 2016; SASAKI et al., 2018), porém outras formas de remoção são empregadas como o uso de agentes de desidratação, por exemplo, *N,N*-diciclocarbonodiimida (DCC) (HWU et al., 2017), cloreto de zinco anidro (ZnCl<sub>2</sub>) (THAKRAL et al., 2017) e peneiras moleculares (CAMPOS et al., 2013).

Gouvêa et al., 2016 desenvolveram a série de 2-aryl-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-onas **24a-g** e de 2-aryl-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-onas **25a-n** através da reação multicomponente "one-pot" a partir da amina alifática a 2-aminoetilmorfolina

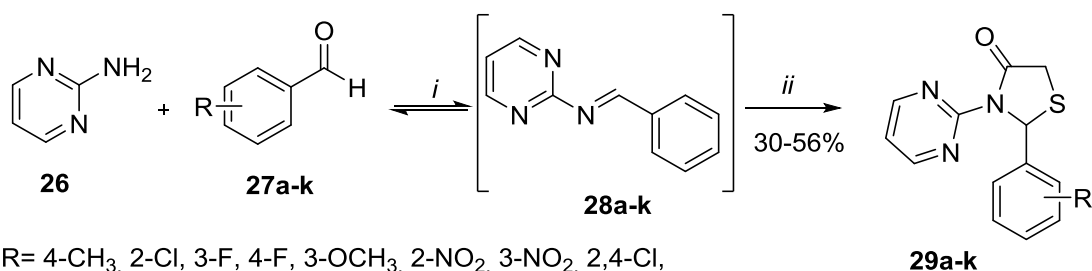
**22** com benzaldeídos substituídos **20a-g** ou **21a-n**. Na reação de adição seguida de eliminação ocorre a formação do intermediário imina **23a-n** *in situ*, empregando o aparelho de *Dean Stark* para a eliminação das moléculas de água. A reação permaneceu na temperatura de refluxo de tolueno por 3 horas, com posterior adição do ácido mercaptoacético **7a** ocorrendo a reação de ciclocondensação para a obtenção das tiazolidin-4-onas **24a-g** e com a adição do ácido mercaptopropiônico **7b** ocorrendo a reação de ciclocondensação para a formação das tiazinan-4-onas **25a-n**. A mistura da reação permaneceu sob refluxo continuamente durante 16 horas para que ocorresse a ciclocondensação e formação dos produtos desejados com rendimentos de moderados a excelentes 45-97% e 49-97%, respectivamente (Esquema 5).

### Esquema 5.



Em um outro trabalho de Campos et al., 2013 desenvolveram a eficiente síntese de 2-aryl-3-(pirimidin-2-il)-tiazolidin-4-onas **29a-k**, utilizando peneiras moleculares 4 Å para a remoção de água e como catalisador o ácido de Lewis trifluoreto de boro (BF<sub>3</sub>:MeOH 50 %). A reação foi via multicomponente “one-pot” a partir da 2-aminopirimidina **26** com benzaldeídos substituídos **27a-k**, em tolueno a temperatura de 80 °C por 3 horas. Depois foi acrescentado o ácido mercaptoacético **7a** à mistura reacional, a qual permaneceu nesta temperatura por 16 horas, obtendo os compostos **29a-k** com rendimentos moderados 30-56% (Esquema 6).

### Esquema 6.



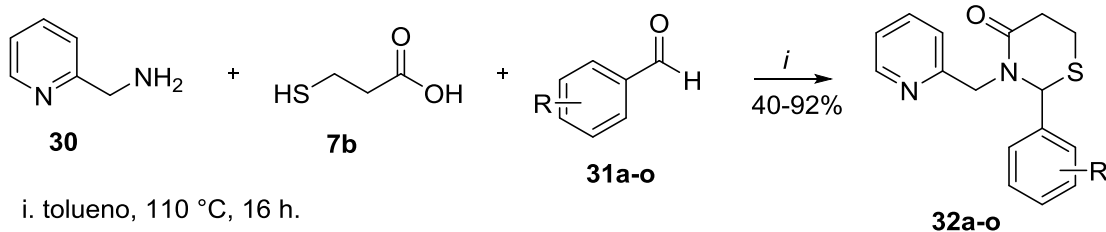
R= 4-CH<sub>3</sub>, 2-Cl, 3-F, 4-F, 3-OCH<sub>3</sub>, 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 2,4-Cl, 2,3-OCH<sub>3</sub>, 3,4-OCH<sub>3</sub>, 2-Cl-6F

*i.* Tolueno, BF<sub>3</sub>: MeOH, peneiras moleculares, 80 °C, 3 h

*ii.* HSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H **7a**, peneira molecular, 80 °C, 16 h

A reação multicomponente foi descrita no trabalho de Bosembecker et al., 2014, para a série de 2-aryl-3-(metilpiridin-2-il)tiazinan-4-onas **32a-o**. A mistura de 2-picolilamina **30**, benzaldeídos substituídos **31a-o** e ácido mercaptopropiônico **7b**, utilizando como solvente tolueno foi aquecida a temperatura de 110 °C e com o uso do aparelho de *Dean Stark*, durante 16 horas. As tiazinan-4-onas **32a-o** foram obtidas com rendimentos de moderados a excelentes de 40-92% (Esquema 7).

### Esquema 7.



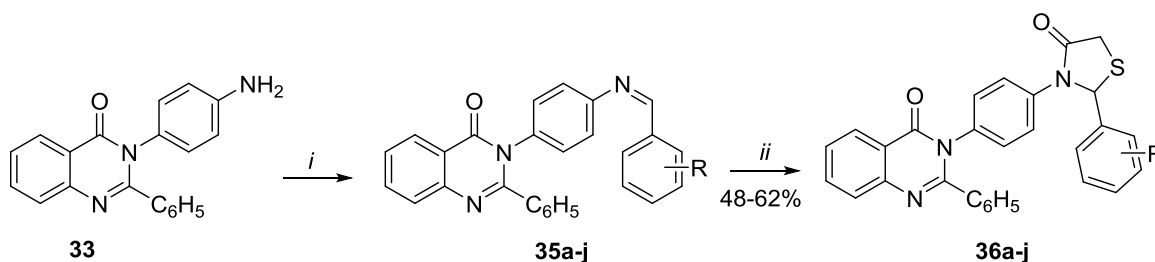
*i.* tolueno, 110 °C, 16 h.

R= 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 2-OH, 3-OH, 4-CH<sub>3</sub>

Thakral et al., 2017 realizaram a série de 3-(4-(2-(aryl)-4-oxotiazolidin-3-il)fenil)-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona **36a-j** através da reação em duas etapas. A primeira etapa ocorreu entre 3-(4-aminofenil)-2-fenilquinazolin-4(3H)-ona **33**, benzaldeídos substituídos **34a-j** dissolvidos em etanol e a adição de algumas gotas de ácido acético glacial. A mistura reacional foi submetida a refluxo por 6 horas, com posterior isolamento da imina **35a-j** (Bases de Schiff). A imina foi dissolvida em DMF seco, acrescentou-se o catalisador de cloreto de zinco anidro (ZnCl<sub>2</sub>) e o ácido tioglicólico **7a** permanecendo sob refluxo durante 8 horas a fim de obter os compostos **36a-j** com rendimento que variaram de moderado a bom 48-62% (Esquema 8).



### Esquema 8.



R = H, 2-Cl, 4-Cl, 3-Cl, 4-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-OH, 4-CH<sub>3</sub>, 4-F, 4-NO<sub>2</sub>

i. CH<sub>3</sub>COOH (glacial), EtOH, R-Ph-CHO **34a-j**,

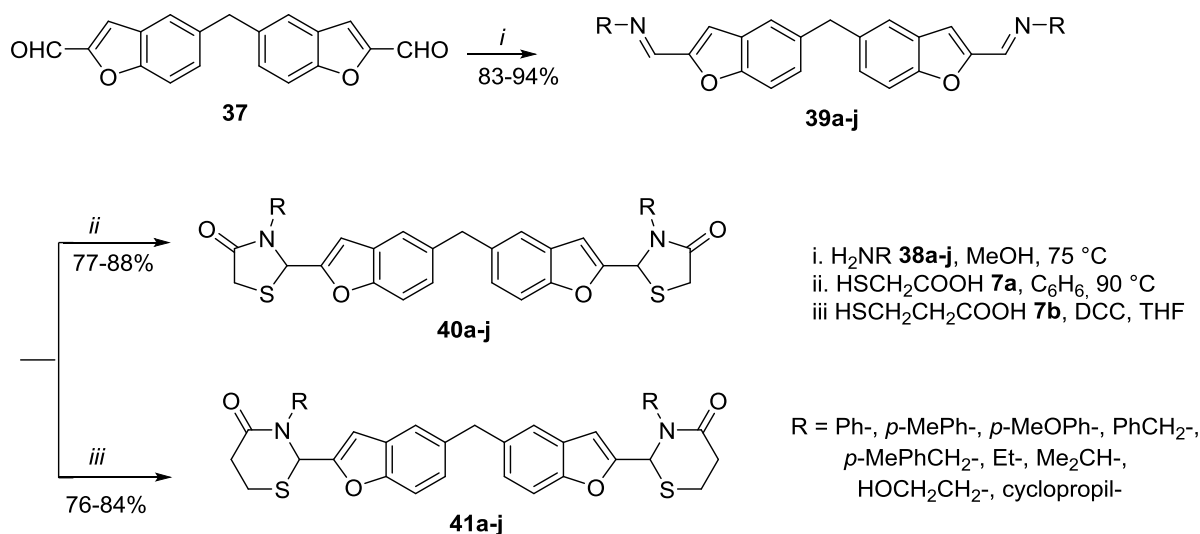
ii. HSCH<sub>2</sub>COOH **7a**, DMF, ZnCl<sub>2</sub>

O trabalho de Hwu et al., 2017 descreve a reação em duas etapas para a síntese de novas bis(benzofurano-1,3-tiazolidin-4-ona) **40a-j** e bis(benzofurano-1,3-tiazinan-4-ona) **41a-j**. A reação ocorreu entre o dimero de benzofuran-2-al **37**, dissolvido em metanol seco, com diferentes aminas: alquil-, cicloalquil-, aril- e aralquilaminas **38a-j**, para formar as *bis*-iminas **39a-j** com rendimentos excelentes de 83-94%.

Subsequente, na segunda etapa de reação para a formação dos anéis heterociclos reagiu-se as *bis*-iminas **39a-j** com o ácido mercaptocarboxílico **7a-b**, em benzeno a 90 °C.

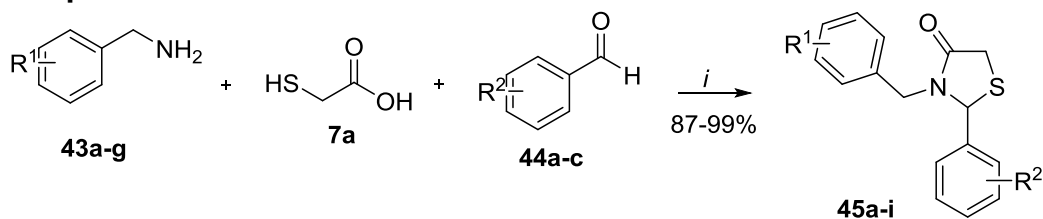
A síntese das novas bis(benzofurano-1,3-tiazolidin-4-ona) **40a-j**, utilizou o ácido mercaptoacético **7a** para a ciclização com as *bis*-iminas **39a-j**, sendo que os compostos obtidos tiveram bons rendimentos de 77-78%. As tentativas para sintetizar bis(benzofurano)1,3-tiazinan-4-ona **41a-j** utilizando as mesmas condições de ciclização descritas para as tiazolidin-4-onas, mas com a utilização do ácido mercaptoptopionico **7b**, também foram realizadas, no entanto, os compostos apresentaram resultados de rendimento baixos (<15 %). Assim, os autores utilizaram o *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente ativador, em THF que elevou o rendimento dos compostos **3a-j** em 76-84% (Esquema 9).

### Esquema 9.



Além disso, diversas pesquisas na literatura revelam a utilização de catalisadores na obtenção das tiazolidin-4-ona **45a-i** atuando a fim de acelerar a reação, como exemplo, o trabalho de Basavegowda et al., 2017. Os autores descrevem uma estratégia fácil e verde para a síntese de nanopartículas de óxido de ítrio **42** ( $\text{Y}_2\text{O}_3\text{NPs}$ ) por um processo simples usando o extrato de rizoma de *Liriope platyphylla* que mostraram notável atividade catalítica para a construção de 1,3-tiazolidin-4-onas biologicamente interessantes. Na proposta de mecanismo descrita dos autores o catalisador coordena-se ao oxigênio da carbonila aumentando a eletrofilicidade e facilitando a formação da imina e posteriormente a formação do anel da tiazolidin-4-ona. A síntese utilizou o  $\text{Y}_2\text{O}_3\text{NPs}$  **42** como catalisador e foram acrescentados o benzaldeído substituídos **44a-c**, aminas substituídas **43a-g** e ácido tioglicólico **7a**, à temperatura ambiente com agitação por 1 hora. Depois o composto foi filtrado e recristalizada em etanol para produzir o produto com rendimento de 87-99% (Esquema 10).

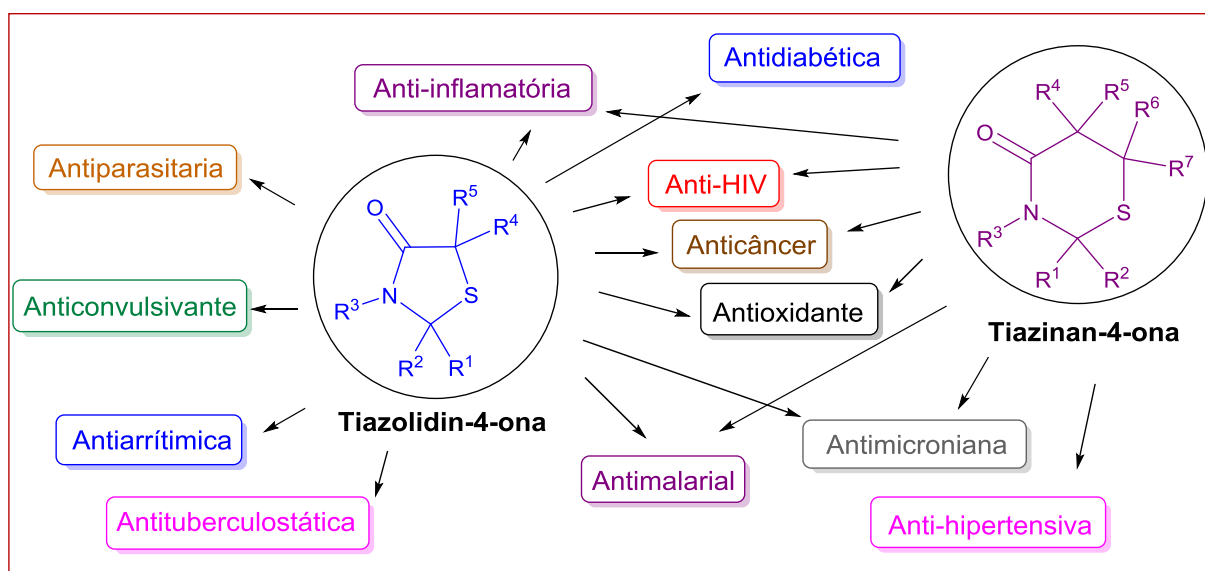
### Esquema 10.



## 2.3 Importância dos heterociclos de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas na química medicinal

Os compostos heterocíclicos apresentam ampla gama de atividades biológicas, visto que a presença de no mínimo um anel heterocíclico de cinco e seis membros estão presentes em inúmeros fármacos eficazes de origem natural e sintética (RAFFA et al., 2015). Cerca da metade dos agentes terapêuticos contém em sua estrutura a presença de no mínimo um anel heterocíclico e que compreende o núcleo farmacofórico. A química medicinal é dedicada ao desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de várias doenças e estabeleceu uma relação entre atividades químicas e biológicas (ASIF et al., 2015).

Na literatura são encontrados muitos trabalhos que relatam as diversas atividades biológicas dos heterociclos das tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas (JAIN et al., 2012; TRIPATHI et al., 2014; MANJAL et al., 2017; CHEN et al., 2014; BOSENBECKER et al., 2014; MOHAMED et al., 2013; QU et al., 2013; ZEBARDAST et al., 2009). Esses heterociclos apresentam semelhança estrutural o que caracteriza também a semelhança nas atividades biológicas e sua importância na química orgânica e medicinal (Figura 8).

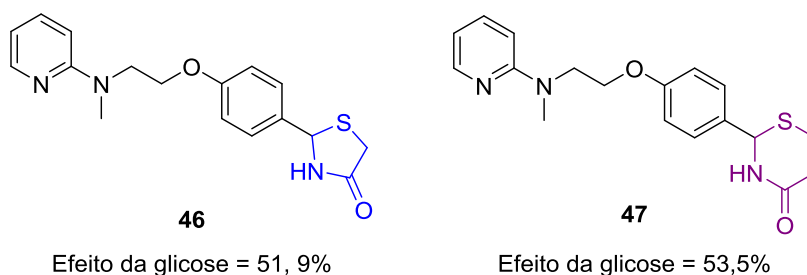


**Figura 8:** Comparação de atividade biológica entre os heterociclos de tiazinan-4-onas e tiazinan-4-onas.

### 2.3.1 Estudo da atividade biológica de tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona

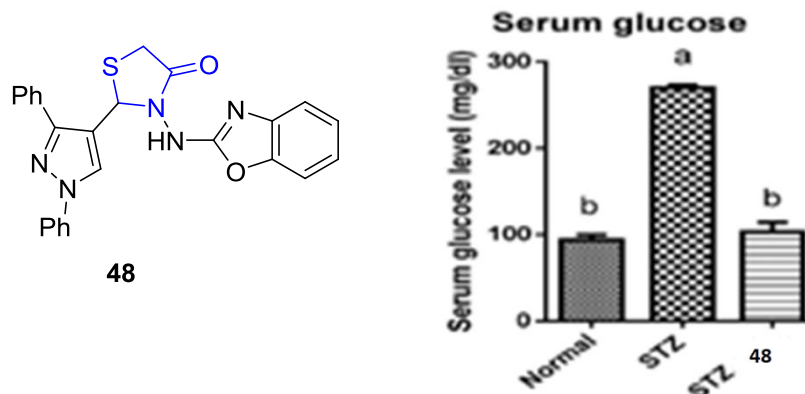
Numerosos estudos descrevem a ampla gama de propriedades farmacológicas das tiazolidin-4-onas enquanto que para as tiazinan-4-onas são menos comuns na literatura, no entanto, também mostram importantes propriedades biológicas (BOSEMBECKER et al., 2014). Dentre as propriedades biológicas desses heterociclos destaco a atividade de inibição da acetilcolinesterase (AChE) e antidiabética que tem enfoque neste trabalho. De acordo com a literatura, será demonstrado para a atividade antidiabética os trabalhos de Raza et al., 2013 e Abeed et al., 2017.

Raza et al., 2013, realizaram os estudos para avaliar a atividade anti-hiperglicêmica, *in vitro*, para as células de miotubos L-6 que expressam várias proteínas típicas do músculo esquelético, incluindo o transportador de glicose GLUT4 e esta é responsável pela captação de glicose dependente de insulina. Os resultados obtidos demonstram potente atividade, na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , com o efeito de aumento na utilização de glicose pelos miotubos L-6 de 51,9% e 53,5% para os compostos de tiazolidin-4-onas **46** e tiazinan-4-onas **47**, respectivamente. Considerando que a rosiglitazona exibiu efeito de 61,6% para o aumento na utilização de glicose pelos miotubos L-6 na concentração de a 50  $\mu\text{M}$  (Figura 9).



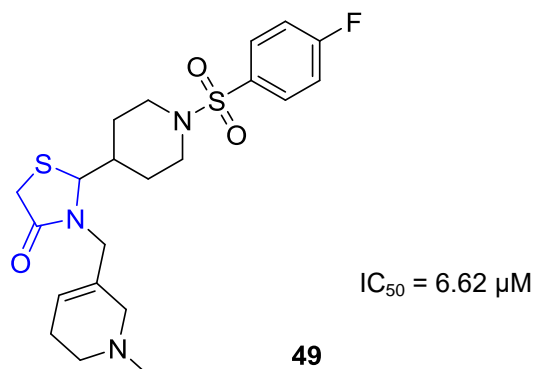
**Figura 9:** Estrutura da tiazolidin-4-ona **46** e tiazinan-4-ona **47**.

A atividade antidiabética foi descrita por Abeed et al., 2017 onde a única injeção de estreptozotocina (STZ) ( $50 \text{ mg kg}^{-1}$ ) resultou na elevação do nível de glicose no soro que foi demonstrado 48 h após a injeção e persistiu até ao final do experimento. O tratamento oral de ratos com hiperglicêmicos e também com o composto **48**, por um período de 10 dias, restaurou os níveis normais de glicose no soro, efeito semelhante ao produzido pelo tratamento com o fármaco antidiabético de referência gliclazida (Figura 10).



**Figura 10:** Estrutura química da tiazolidin-4-ona **48**.

Além disso, atividade de inibição da AChE para o heterociclo da tiazolidin-4-ona foi relatada no trabalho de Kumar et al., 2015, o qual foi investigado compostos através do método de Ellman melhorado. Os autores demonstraram o resultado mais potente de inibição da AChE, para o composto **49** com o valor de  $IC_{50} = 6,62 \mu M$ , que comparado com a neostigmina usado como padrão apresentou o valor de  $IC_{50} = 2,05 \mu M$  (Figura 11).



**Figura 11:** Estrutura da tiazolidin-4-ona **49**.

## 2.4 Planejamento estrutural

Ressalto que este embasamento teórico contendo a parte sintética e também a parte da química medicinal levou ao desenvolvimento do planejamento estrutural para duas séries distintas de compostos heterociclos. A síntese da série de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas ao fármaco antidiabético rosiglitazona e a série de tiazinan-4-onas voltadas para a atividade inibidor da AChE, visam em ambas obter

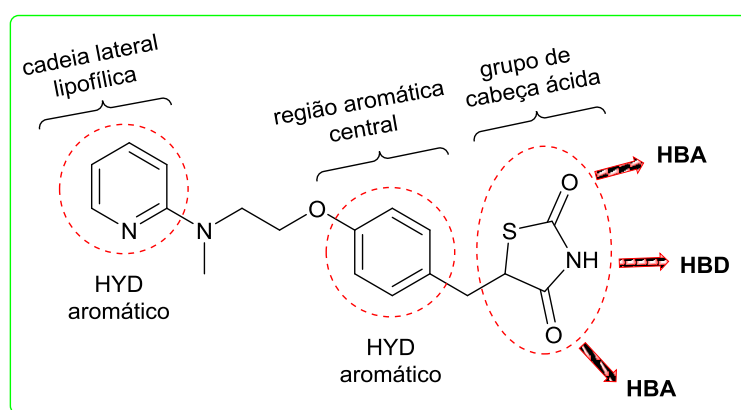
moléculas promissoras para o tratamento da doença de diabetes e do Alzheimer, respectivamente.

O planejamento estrutural é uma abordagem que leva ao entendimento mais amplo do porque este trabalho foi objetivado e desenvolvido, ou seja, busca fazer uma melhor compreensão do assunto que será apresentado e discutido em seguida nesta tese. Assim será abordado dois planejamentos um que visa a atividade antidiabética e outro que visa a atividade inibição da AChE.

#### 2.4.1 Planejamento estrutural: Tiazolidinedionas e Rosiglitazona

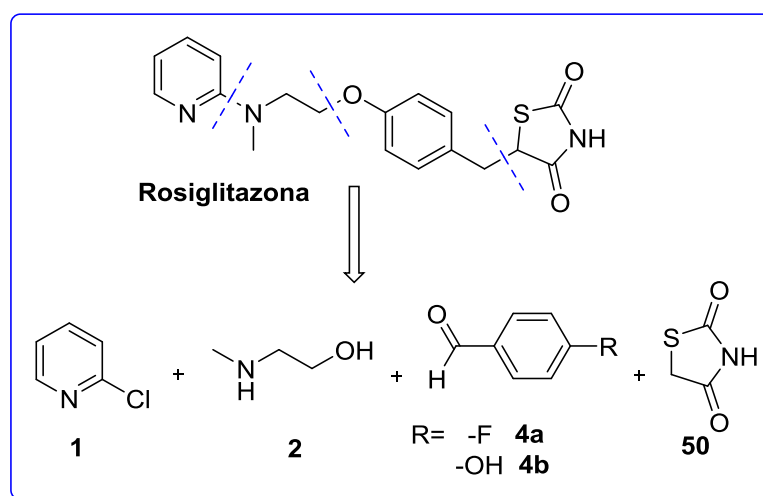
As tiazolidinedionas (TZDs) são agonistas para os receptores ativados por proliferador de peroxissoma gama (PPAR $\gamma$ ). As TZDs melhoram a sensibilidade à insulina, particularmente nos tecidos periféricos. Embora não demonstrado, isto parece ser mediado principalmente por meio do efeito sobre os adipócitos, uma vez que existem menos receptores PPAR $\gamma$  no tecido muscular (KIM et al., 2004; SYNDRIYAL et al., 2008).

A molécula rosiglitazona, pertencente a classe da TZD, apresenta em sua estrutura: (i) dois receptor de ligação de hidrogênio (HBA), duas carbonilas correspondente ao anel de TZD e um doador de ligação de hidrogênio (HBD), relacionados com o NH do anel TZD; (ii) característica hidrofóbica aromática (HYD aromática) foi designado para a região aromática central e (iii) característica HYD aromática também foi atribuída ao anel piridina na cadeia lateral lipofílica. Esses requisitos estruturais são imprescindíveis para o fármaco ter interação com o receptor PPAR $\gamma$  (Figura 12) (SYNDRIYAL et al., 2008).



**Figura 12:** Estrutura do fármaco rosiglitazona e sua propriedade farmacofórica aos receptoras PPAR $\gamma$ .

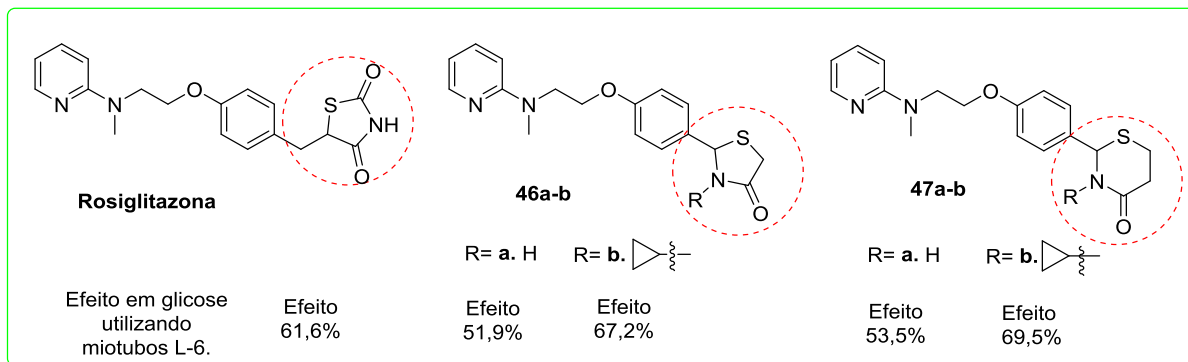
Na literatura encontram-se muitos trabalhos relatando modificações estruturais visando à obtenção e o desenvolvimento de compostos análogos ao fármaco rosiglitazona. Logo, se faz necessário para a maior compreensão sintética saber como este fármaco é obtido. O trabalho de Meng et al., 2015 realiza a análise retrossintética para o fármaco rosiglitazona, o qual pode ser obtido a partir de quatro reagentes: 2-cloropiridina **1**, *N*-metiletanolamina **2**, 4-fluorobenzaldeído **4a** ou 4-hidroxibenzaldeído **4b** e 1,3-tiazolidine-2,4-diona **50** (Figura 13) (SYNDRIYAL et al., 2008 e MENG et al., 2015).



**Figura 13:** Análise retrossintética da rosiglitazona.

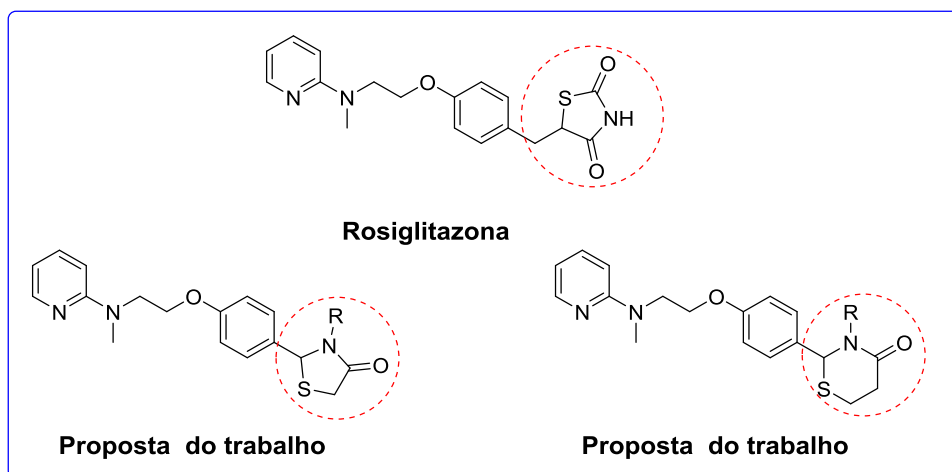
No entanto, um trabalho interessante foi o de Raza et al., 2013, o qual relata, com base de dados na literatura, que o grupo de cabeça ácida pode ser um dos fatores responsáveis pelos efeitos secundários desta classe de fármacos. Os autores desenvolveram a síntese de uma série de compostos, análogas a rosiglitazona, modificando a cabeça ácida da TZD por grupos estruturalmente relacionados como, por exemplo, o heterociclo da tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona.

Nesse trabalho, estudou-se a atividade anti-hiperglicêmica *in vitro* para as células do músculo esquelético e os resultados obtidos demonstram a potente atividade para os compostos **46a-b** e **47a-b**, na concentração de 10  $\mu\text{M}$  e o fármaco padrão rosiglitazona foi testado na concentração de 50  $\mu\text{M}$  (Figura 14) (RAZA et al., 2013).



**Figura 14:** Efeito da atividade anti-hiperglicemiante de tiazolidin-4-ona **46a-b** e tiazinan-4-ona **47a-b** comparada com a rosiglitazona.

Dentro do que foi exposto, a proposta deste trabalho é realizar a modificação da TZD pelo anel da tiazolidin-4-ona ou tiazinan-4-ona. Os heterociclos apresentam grande semelhança estrutural com a TZD, visto que os mesmos possuem os heteroátomos de nitrogênio e enxofre, além da carbonila (Figura 15).

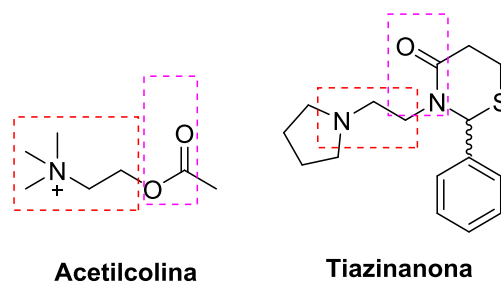


**Figura 15:** Comparação entre os heterociclos da TZD e tiazolidin-4-ona.

#### 2.4.2 Planejamento estrutural: Tiazinan-4-onas e a Acetilcolinesterase

O heterociclos da tiazinan-4-onas possui diversas atividades biológicas descritas na literatura demonstrando a sua importância na química medicinal. A estrutura química da tiazinan-4-ona é um heterociclo de seis membros com o enxofre na posição 1, o nitrogênio na posição 3 e a carbonila na posição 4. Por outro lado, a estrutura química da acetilcolina (ACh) apresenta a amina quaternária e o grupamento éster. Os compostos apresentam semelhança estrutural como verifica-se na Figura 16.





**Figura 16:** Semelhança entre a estrutura química da ACh e da tiazinan-4-ona.

A ACh é o neurotransmissor com funções moduladoras no sistema nervoso central que atua ativando seus receptores e promovendo estimulação ou inibição. ACh presente na fenda sináptica é inativado rapidamente pela enzima acetilcolinesterase (AChE), que prontamente hidrolisa a ACh formando acetato e colina, que é reciclado no terminal do nervo pré-sináptico pelo transportador de colina de alta afinidade. Os inibidores da AChE podem aumentar os níveis de ACh na fenda sináptica e melhorar parcialmente os sintomas cognitivos e a qualidade de vida dos pacientes com a Doença de Alzheimer (DA) (VIEIRA et al., 2016).

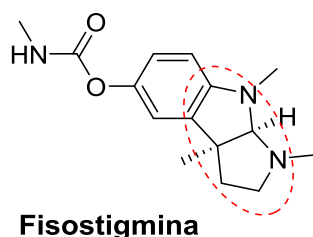
A DA é uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível, caracterizada por um comprometimento cognitivo e de memória, sendo a causa mais comum de demência em idosos (PRECOMA et al, 2016). Essa doença acomete principalmente idosos com mais de 65 anos sendo este o maior fator de risco, além de representar 60% a 80% dos casos de demência. Estima-se que, em 2015, mais de 46,8 milhões de pessoas no mundo tinham demência e acredita-se que esse número dobre à cada 20 anos para 131,5 milhões em 2050 (OCAMPO, 2016).

Embora a sua patogenia ainda não tenha sido completamente elucidada, dados na literatura demonstram que a deficiência do neurotransmissor acetilcolina (ACh) está associado com o desencadeamento dos sintomas clássicos desta doença (COSTA et al, 2013). A perda sináptica é o principal correlato da progressão da DA e a perda de neurônios colinérgicos contribui para diminuição de memória e os déficits cognitivos. Os neurônios colinérgicos localizados no prosencéfalo basal, incluindo os neurônios que formam o núcleo basal de Meynert, estão severamente perdidos na DA (VIEIRA et al., 2016). Dessa forma pesquisas farmacológicas recentes sugerem que disfunções específicas na transmissão colinérgica podem ser responsáveis pelo declínio da memória observada em idades mais avançada (KUMAR et al., 2015). Os inibidores competitivos da AChE são os medicamentos que atuam sobre o sistema

colinérgico representando uma opção promissora para tratar pacientes com a DA (VIEIRA et al., 2016).

O primeiro protótipo descoberto como fármaco para a inibição da AChE foi a fisostigmina (Figura 17), no ano de 1864 por Jobst e Hesse. A fisostigmina é o alcaloide isolado da semente madura e seca da planta *Physostigma venenosum*.

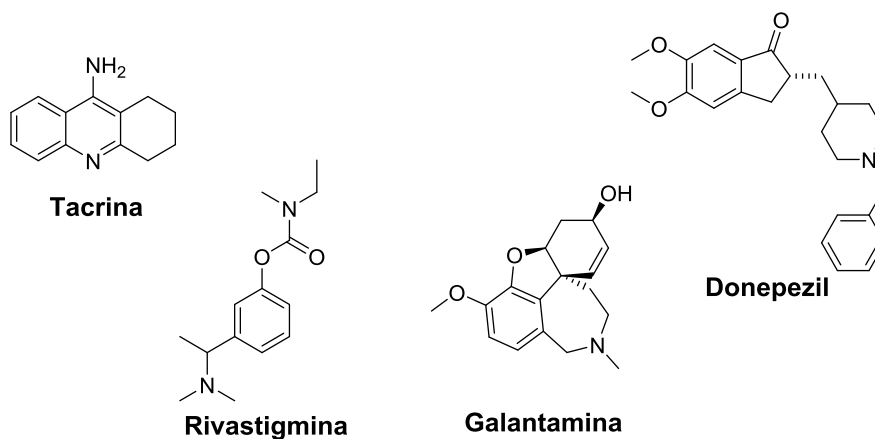
Em 1929 Stedman, descobriu que os efeitos colinomiméticos da fisostigmina deviam-se à inibição reversível da AChE, mas atualmente este fármaco é utilizado no tratamento do glaucoma (BRUNTON et al., 2012; ARAÚJO et al., 2016). A fisostigmina apresenta em sua estrutura molecular dois anéis pirróis fundidos e a função orgânica carbamato que está diretamente relacionada à inibição da AChE (ARAÚJO et al., 2016).



**Figura 17:** Estrutura química da Fisostigmina.

A tacrina foi o primeiro fármaco descoberto para o tratar a DA clinicamente eficaz, sendo este potente inibidor da AChE. No entanto, este medicamento é raramente prescrito devido aos efeitos adversos graves de hepatotoxicidade (WU et al., 2017).

Deste modo, levou-se ao desenvolvimento e aprovação de quatro inibidores da AChE: tacrina (Cognex®), rivastigmina (Exelon®), galantamina (Razadyne®, Reminyl®) e donepezil (Aricept®) (Figura 18) (KUMAR et al., 2015; COSTA et al., 2013).



**Figura 18:** Inibidores da AChE: Tacrina, Rivastigmina, Galantamina e Donepezil.

Neste sentido, cada fármaco age de maneira diferente na inibição da AChE. Em geral, a galantamina, a rivastigmina e o donepezil são mais eficazes quando o tratamento é iniciado nos primeiros estágios da DA. A rivastigmina é capaz de bloquear a butirilcolinesterase (BuChE), enquanto a galantamina modula os receptores nicotínicos de acetilcolina. Donepezil é o inibidor moderado da auto-agregação de  $A\beta$  e  $\beta$ -secretase (BACE1) responsável pela síntese de  $A\beta$ . Donepezil também interage com receptores sigma-1, conhecidos por sua atividade anti-amnésica (KUMAR et al., 2015, GUZIOR et al., 2015).

Tendo em vista que os inibidores da AChE apenas tratam o mais relevante sintoma relacionado a DA, que é a perda de memória, existe a necessidade de buscar novas moléculas com potencial anticolinesterásico com melhor perfil farmacológico para atingir o tratamento mais eficaz para a DA. Além disso, é interessante a busca por novos agentes anticolinesterásicos mais seguros e com menos efeitos adversos (KLIMOVA et al., 2015).

### **3 EQUIPAMENTOS E MÉTODOS**

#### **3.1 Equipamentos utilizados**

##### **3.1.1 Aparelho de Micro-ondas (MO)**

O aparelho de micro-ondas da marca CEMDiscovery-SP W/Activent, modelo N° 909150, serial N° DC8141, volts.: 90/140 vac Max Cur.: 7.3 A, freqüência 50/60 Hz, Max. PWR.: 725 W, MFG. DATA.: 32231, MAG. Freq.: 2455 MHz, Max. Microwave Power.: 300 W, Prod. Tag.: 2118141, 250 V, pertencente ao laboratório química aplicada a bioativos (LaQuiABio) da Universidade Federal de Pelotas.

##### **3.1.2 Ponto de fusão (PF)**

Os pontos de fusão das tiazolidinonas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina, foram determinados em um aparelho da marca Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230 V, 60 Hz, 50 W. Termômetro até 360 °C, pertencente ao laboratório LaQuiABio da Universidade Federal de Pelotas.

##### **3.1.3 Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM)**

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás da marca *Shimadzu Gas Chromotograph* CG-2010, coluna de síntese HP-1 30 m x 0,32 mm x 0,25 µm. Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de *Shimadzu* CG2010-plus, com injetor automático CG-MS-QP2010SE System AOC-20i, coluna RTX-SMS 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, na Universidade Federal de Pelotas. Temperatura: Injetor 280°C; Fonte de íons 200°C; Interface 300 °C. Faixa de fragmentação  $m/z$  35-700. Rampa de temperatura início a 40 °C, mantendo por 1 min., depois aumenta para 80 °C x min<sup>-1</sup> até 280 °C e mantém nessa temperatura por 10 min., o tempo total de corrida foi de 35 min.

### 3.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de 1D-RMN foram obtidos utilizando o espectrômetro Bruker Ac-600F ( $^1\text{H}$  600 MHz and  $^{13}\text{C}$  150 MHz) e 2D-RMN (COSY, HSQC, HMBC), em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), contendo trimetilsilano (TMS) como padrão interno. As análises de 1D-RMN de próton  $^1\text{H}$  e carbono  $^{13}\text{C}$ , foram obtidas na Universidade Federal de Santa Maria (UFMS), para a caracterização das tiazolidin-4-onas e tiazolidin-4-onas sintetizadas. O processamento dos espectros ocorreu por meio do arquivo FID utilizando o programa *Magnetic Resonance Companion* (MestReNova) RMN Manager.

### 3.1.5 Espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR)

Os espectros de massa foram obtidos para todos os compostos no espectrômetro de massa LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). Este sistema híbrido atende o espectrômetro de massa de captura de íon linear LTQ XL e um analisador de massa Orbitrap. Os experimentos foram realizados via infusão direta da amostra (fluxo: 15  $\mu\text{L}$  / min) no modo íon positivo, utilizando ionização por eletropulverização. Os cálculos de composição elementar para comparação foram executados usando a ferramenta específica incluída no módulo Qual Browser do software Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, versão 2.0.7).

### 3.1.6 Cristalografia de difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X foi realizada no difratômetro Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, instalado no Departamento de Química da UFMS.

## 3.2 Métodos experimentais

### 3.2.1 Procedimento geral de síntese das tiazolidin-4-onas 8a-l e tiazinan-4-onas 9a-g, análogas ao fármaco rosiglitazona.

A síntese desses heterociclos foi realizada em três etapas de reação como descritos nos procedimentos sintéticos a seguir:

- **Síntese do 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol 3 :**

No frasco, específico para micro-ondas (MO), adicionou-se 16 mmol da 2-cloroaminopiridina **1** e 32 mmol do 2-(aminometil)etanol **2**. A reação foi livre de solvente na temperatura de 160 °C, por 1 hora, sob agitação em sistema fechado com potência de 300 W. Após a mistura foi lavada com água destilada (2 mL) e extraída com diclorometano (2 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura saturada (NaCl<sub>aq</sub>), seca com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e removeu-se o solvente no rota evaporador. O produto da etapa 1, ou seja, o 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3** foi obtido puro pela análise de CG/EM.

- **Síntese do 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído 5:**

No frasco, específico para MO, adicionou-se o solvente tolueno (6 mL) e os reagentes: 10 mmol do 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3**, 30 mmol da base de hidróxido de potássio (KOH) diluído em água destilada (2 mL), 1 mmol do catalisador de transferência de fase denominado de hidrogenossulfato de tretabutílamônio (TBAHS) e 10 mmol de 4-fluorobenzaldeído **4**. O frasco permaneceu sob agitação em MO por 1 h e 30 min. na temperatura de 100 °C com potência de 300 W. Após adicionou-se na mistura água destilada (5 mL) e extraiu-se com tolueno (2 x 25 mL).

A fase orgânica foi lavada com água, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido no rota evaporador. Posteriormente, realizou-se a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0,04-0,063 mm) utilizando o eluente hexano/acetato de etila (7:3) obtendo o 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5**, aldeído precursor da rosiglitazona, com pureza elevada por análise de CG/EM.

- **Síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas:**

No balão de 100 mL, conectado ao sistema *Dean-Stark*, foi adicionado o solvente tolueno (70 mL), 1 mmol da amina **6a-l** e 1 mmol do 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5**, em refluxo de tolueno (110 °C), por 2 horas. Após a formação do intermediário imina, adicionou-se 3 mmol do ácido mercaptoacético **7a** ou 3 mmol do ácidomercaptopropiônico **7b** e deixou-se reagir por 18 h. A mistura reacional foi lavada com a solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10mL), ocorrendo a formação da fase orgânica e da fase aquosa. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removeu-se no rota evaporador. Posteriormente, realizou-se a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0,04-0,063 mm) utilizando o eluente hexano/ acetato de etila (8:2 à 1:1), dependendo do composto, para obtenção dos produtos tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g**, o qual verificou-se a pureza elevada por análise de CG/EM.

### 3.2.2 Procedimento geral de síntese das tiazinan-4-onas 11a-u através da metodologia de aquecimento térmico convencional

No balão de 100 mL, conectado ao sistema *Dean-Stark*, foi adicionado 1 mmol da 1-(2-aminoetil)pirrolidina **6a** e 1 mmol de benzaldeídos substituídos **10a-u**, sob agitação e refluxo de tolueno. Após 2 horas de reação foi adicionado 3 mmol do ácido mercaptopropiônico **7b** e 3 horas depois verificou-se a formação do produto por cromatografia de camada fina (CCF) (Esquema 2). Posteriormente, a mistura reacional foi lavada com a solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL), ocorrendo a formação da fase orgânica e da fase aquosa. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removeu-se no rota evaporador. Algumas tiazinan-4-onas necessitaram de purificação, sendo realizada uma lavagem a quente de hexano/ acetato de etila (8:2). Os produtos foram caracterizados e confirmou-se a pureza por análise de CG/EM.

## 4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A discussão dos resultados será dividida em duas partes a primeira será sobre a síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas ao fármaco antidiabético rosiglitazona e a segunda sobre a síntese de tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina.

A primeira parte, referente à síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas ao fármaco, será abordado para alguns compostos obtidos a caracterização por RMN em 2D (COSY, HSQC, HMBC), além de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e cristalografia de difração de raios-X.

A segunda parte é referente a síntese de tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina e também será abordada sobre a atividade biológica O estudo da atividade dos compostos foi realizado para a atividade de inibição da AChE e citotoxicidade pelo teste de viabilidade celular em astrócitos.

Em fim, todos dos compostos obtidos serão demonstrados a nomenclatura de acordo com as regras da IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada). Também, serão abordados todos os dados dos compostos obtidos comprovando a caracterização e identificação através da análise de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (CG/EM), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

### 4.1 Síntese de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas análogas ao fármaco rosiglitazona.

A proposta de síntese de análogos da rosiglitazona busca novos compostos que mantenham a atividade antidiabética e o enfoque sintético de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas é devido a estes heterociclos apresentarem semelhança estrutural com o anel da tiazolidin-2,4-dionas.

A elaboração desta síntese foi através do planejamento estrutural com base da literatura principalmente nos trabalhos de Gaonkar et al. (2011), Jawale et al. (2012) e Raza et al. (2013) que relatam a síntese do composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído. Este aldeído que pertence a cadeia lateral do fármaco rosiglitazona e sua síntese, de acordo com os trabalhos citados, ocorre via



metodologia de aquecimento térmico convencional (ATC) ou de micro-ondas (MO), através da reação de substituição nucleofílica aromática.

Neste trabalho, o aldeído foi sintetizado através da metodologia de MO, o qual foi obtido em duas etapas, sendo em ambas realizado o estudo de otimização da reação. A importância da obtenção deste composto foi para utilizá-lo como material de partida na realização da série de tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas.

#### **4.2 Estudo sintético da otimização das condições reacionais para a obtenção do aldeído precursor da rosiglitazona**

O estudo da otimização da condição de reação foi realizado para a síntese dos compostos 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol e 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído. O composto 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol foi obtido através da primeira etapa e este é utilizado como material de partida para a síntese do composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído, o qual é obtido na segunda etapa de reação.

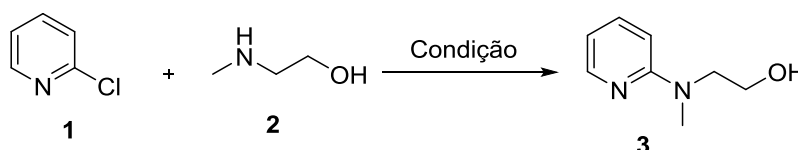
##### **4.2.1 Etapa 1: otimização da condição de reação**

Na etapa 1 o composto 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol **3** foi obtido através da reação de substituição nucleofílica aromática entre a 2-cloropiridina **1** e 2-(*N*-metilamino)etanol **2**, sendo a reação livre de solvente. A condição 1, 2 e 3 foram realizadas com base nas condições de reação descritas nos trabalhos de Gaonkar et al. (2011), Jawale et al. (2012) e Raza et al. (2013), os quais variaram a proporção molar dos reagentes mantendo. A temperatura variou de 140 °C e 160 °C e o tempo em 20 min. em MO e 15 h. em ATC (Tabela 1).

Assim, manteve-se a metodologia de MO, o tempo de 20 min. e a proporção molar de 1:2, com excesso do 2-(*N*-aminoetil)etanol **2**, visto que o rendimento foi de 32 %. A condição 4, manteve-se o tempo em 20 min. e aumentou-se a temperatura para 160 °C, o rendimento obtido foi de 68 % (Tabela 1). Destaco que na análise de CCD, após o isolamento do composto, verificou-se a presença de 2-cloropiridina **1**, o que indica que a reação necessitava de mais tempo, além disso, a presença do 2-(*N*-metilamino)etanol **2** não foi observado por CCD por este ser removido na etapa de extração na fase aquosa.

De acordo com estes resultados manteve-se a temperatura de 160 °C e aumentou-se o tempo para 30 min (condição 5), 40 min. (condição 6), 50 min. (condição 7) e 1 h. (condições 8) (Tabela 1). A condição 8 foi escolhida para a realização da síntese do composto 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol **3** por apresentar o melhor rendimento de 89 % e sendo obtido puro por análise de CCD e CG/EM.

**Tabela 1:** Estudo das condições reacionais da etapa 1 para a obtenção do 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol **3**.



Condição	Metodologia	Prop. molar <sup>d</sup>	Temp. (°C)	Tempo	Rend. <sup>e</sup> (%)
<b>1<sup>a</sup></b>	MO	1:2	140	20 min	32
<b>2<sup>b</sup></b>	MO	1:1	140	20 min	27
<b>3<sup>c</sup></b>	ATC	1:1,5	160	15 h	23
<b>4</b>	MO	1:2	160	20 min	68
<b>5</b>	MO	1:2	160	30 min	75
<b>6</b>	MO	1:2	160	40 min	76
<b>7</b>	MO	1:2	160	50 min	87
<b>8</b>	MO	1:2	160	1 h	89

MO = microondas; ATC = aquecimento térmico convencional. <sup>a</sup> artigo de Gaonkar et al. (2011); <sup>b</sup> artigo de Jawale et al. (2012); <sup>c</sup> artigo de Raza et al. (2013); <sup>d</sup> 2-cloropiridina : 2-(N-aminoetil)etanol; <sup>e</sup> rendimento do composto puro.

#### 4.2.2 Etapa 2: otimização da condição de reação

Na etapa 2 o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5** foi obtido através da reação de substituição nucleofílica aromática entre 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol **3**, 4-fluorobenzaldeído **4**, catalisador e em meio básico. As condições de reação descritas nos trabalhos de Gaonkar et al. (2011), Jawale et al. (2012) e Raza et al. (2013) serviram de base para as condições 1, 2 e 3, respectivamente.

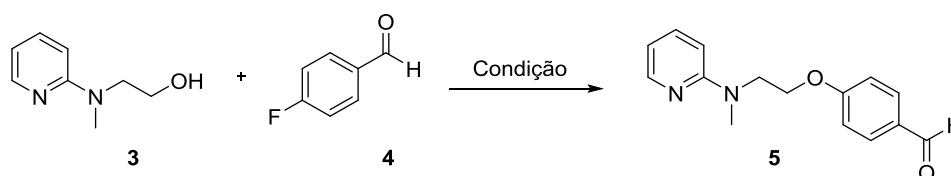
Após foi realizada a condição 4, em MO mantendo a condição 3, mas com o aumento na temperatura de 100 °C. No entanto, os resultados encontrados neste

trabalho para as condições 1,2,3 e 4 não demonstraram a formação do aldeído **5** (Tabela 2).

Apesar deste resultado continuou-se o estudo mantendo a condição 4, mas aumentando o tempo de reação para 40 min. (condição 5), 50 min. (condição 6), 1 h. (condição 7) e 1h. e 30 min. (condição 8)(Tabela 2). O aumento do tempo de reação levou a formação do composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5**.

Nestas condições foi realizada a etapa de purificação realizada por coluna cromatográfica em sílica gel (0,04-0,063 mm) com o eluente hexano/ acetato de etila, o qual foi obtido o aldeído **5** puro pela análise de CCD e CG/EM. Em seguida, verificou-se o baixo rendimento nas condições 5, 6, 7 e 8, isto porque, o composto necessitou da etapa de purificação e também porque a reação gera a formação de subprodutos, verificado através da análise de CCD. A condição 8 foi escolhida para a realização da síntese do composto **5**.

**Tabela 2:** Estudo das condições reacionais da etapa 2 para a obtenção do aldeído precursor da rosiglitazona **5**.



Cond.	Met.	Base	Prop. Molar <sup>d</sup>	Solv.	Temp. (°C)	Tempo	Rend. (%)
1 <sup>a</sup>	ATC	NaH	1:1,5:1	DMF	80	18 h	-
2 <sup>b</sup>	ATC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1:1:2	DMSO	100	4 h	-
3 <sup>c</sup>	MO	KOH	1:1:3	H <sub>2</sub> O/PhMe	85	20 min.	-
4	MO	KOH	1:1:3	H <sub>2</sub> O/PhMe	100	20 min.	-
5	MO	KOH	1:1:3	H <sub>2</sub> O/PhMe	100	40 min.	28
6	MO	KOH	1:1:3	H <sub>2</sub> O/PhMe	100	1h	30
7	MO	KOH	1:1:3	H <sub>2</sub> O/PhMe	100	1h e 30 min.	32

MO = micro-ondas; ATC = aquecimento térmico convencional. <sup>a</sup> artigo de Raza e col. (2013); <sup>b</sup> artigo de Jawale et al. (2012); <sup>c</sup> artigo de Gaonkar et al. (2011). <sup>d</sup> 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol : 4-fluorobenzaldeído: base; <sup>e</sup> Purificação por coluna cromatográfica de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila (7:3)

Acredita-se que devido a reatividade da carbonila gerou-se a formação destes subprodutos. Logo buscou-se a proteção desta com etilenoglicol de acordo com o trabalho de Boisse et al. (2007). Outra ideia foi buscar gerar o "leaving group", com base no trabalho descrito Golden et al. (2016) e Moussa et al. (2010). A reação para a formação do "leaving group" tem por finalidade realizar a síntese do 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5** através da reação de SN<sub>2</sub>. No entanto, estas alternativas de síntese não foram eficientes para a obtenção do composto **5**. Logo outra alternativa foi realizar a síntese a partir de tiazolidin-4-onas contendo em sua estrutura o substituinte 4-fluorbenzeno (Neves et al. 2015). Este composto contendo a piridin-3-ilmetanoamina **6i** reagiu-se com o composto 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol **3** (Etapa 1), através da reação de SN<sub>Ar</sub>, levando a formação do produto final da tiazolidin-4-ona **8i**. Dentro deste contexto, realizou-se a síntese alternativa do produto **8i** com base no trabalho de Gaonkar et al. (2011), via metodologia de MO. Entretanto, de acordo com a análise por CG/EM foi verificado alguns picos e dentre eles a formação da tiazolidin-4-ona **8i** com a conversão de 33% no CG.

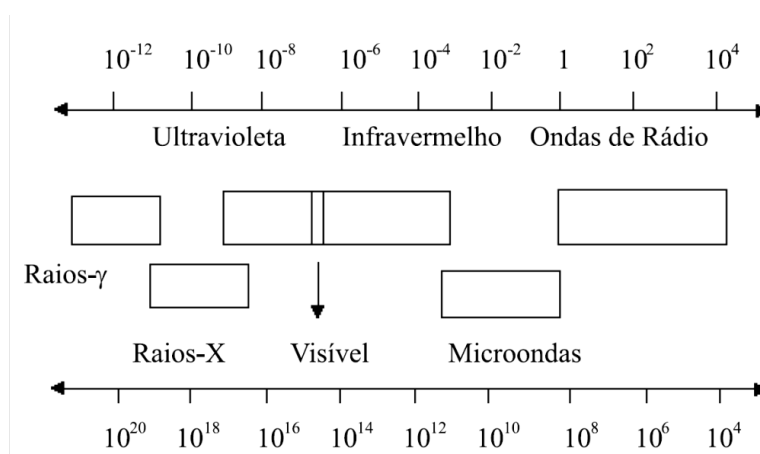
De acordo com o que foi exposto e das dificuldades encontradas, a síntese foi realizada a partir da obtenção do aldeído precursor da rosiglitazona, o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5**, pela metodologia de MO através da reação de SN<sub>Ar</sub> e com posterior purificação por cromatografia em coluna. Após a obtenção do composto **5** puro foi realizada a síntese das tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g** análogas ao fármaco rosiglitazona.

#### **4.3 Síntese para o composto 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol 3 (Etapa 1) e o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído 5 (Etapa 2) através da metodologia em MO**

A síntese foi realizada para ambas as etapas com base na condição de reação, através da metodologia de micro-ondas (MO), descrita no trabalho de Gaonkar et al., 2011. A tecnologia de processamento de MO emergiu como uma ferramenta importante para a síntese orgânica que resultou em várias vantagens como o aquecimento rápido, menor consumo relativo de energia, processamento

controlável, menor tempo necessário para muitos processos e melhoria na eficiência da reação (NOMANBHAY et al., 2017).

O aquecimento por MO envolve a conversão da energia eletromagnética para a energia térmica. A energia das MOs é fornecida diretamente ao material através da interação molecular com o campo eletromagnético. O aquecimento por MO é geralmente conhecido como aquecimento dielétrico, o qual se refere ao aquecimento pelo componente do campo elétrico da radiação eletromagnética de alta frequência, devido à presença de dipolos elétricos em moléculas polares (SUN et al., 2016). As MO estão localizadas entre ondas infravermelhas e ondas de rádio no espectro eletromagnético. As ondas eletromagnéticas são formadas pelo acoplamento de campos elétricos e magnéticos de tal maneira que elas são perpendiculares entre si. As MOs são ondas eletromagnéticas na faixa de frequência entre 0,3 e 300 GHz, com comprimentos de onda que variam de 0,01 m a 1 m (Figura 19) (NOMANBHAY et al., 2017, HORIKOSHI et al., 2014).



**Figura 19:** Localização da região de micro-ondas no espectro eletromagnético.

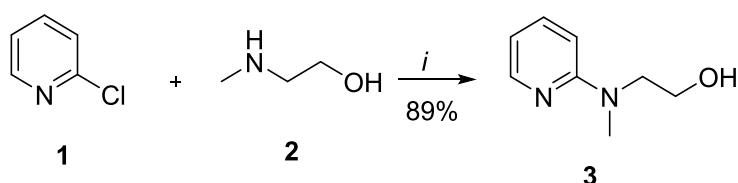
A irradiação de micro-onda será absorvida pelas substâncias polares onde o calor é gerado. Por outro lado, as substâncias não polares da mistura de reação não absorvem a irradiação e portanto não são aquecidas. Dessa forma, a escolha do solvente pode ser o fator crucial para o resultado, isso porque a polaridade do solvente desempenha um papel significativo nas reações assistidas por MO (NOMANBHAY et al., 2017).

A metodologia de MO foi utilizada para a primeira etapa através da reação de substituição nucleofílica aromática, utilizando 16 mmol da 2-cloroaminopiridina **1** e 32 mmol do 2-(aminometil)etanol **2**. A reação foi livre de solvente na temperatura de 160 °C, 300 W, sob agitação em sistema fechado, por 1 hora. Após a mistura de

reação foi lavada com água destilada (2 mL) e extraída com diclorometano (2 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura saturada (NaCl<sub>aq</sub>), seca com sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, removeu-se o solvente no rota evaporador e realizou-se a análise de cromatografia de camada delgada (CCD), a qual se observou o consumo dos reagentes (Esquema 11). O composto **3** foi obtido puro com rendimento de 89% e foi confirmado por análise de CG/EM e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

### Esquema 11.

#### Etapa 1.

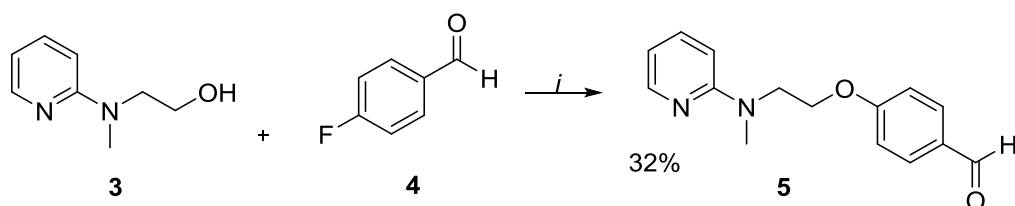


i. MO, sem solvente, 160 °C, 1 h

Em seguida, realizou-se a segunda etapa de reação pela metodologia de MO, através da reação de substituição nucleofílica aromática. Inicialmente, adicionou-se no frasco o solvente tolueno (6 mL) e os reagentes 10 mmol do 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3**, 30 mmol da base de KOH diluídos em água destilada (2 mL), 1 mmol do catalisador de transferência de fase o TBAHS e 10 mmol de 4-fluorbenzaldeído **4**, a fim de obter o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5** (Esquema 12).

### Esquema 12.

#### Etapa 2:

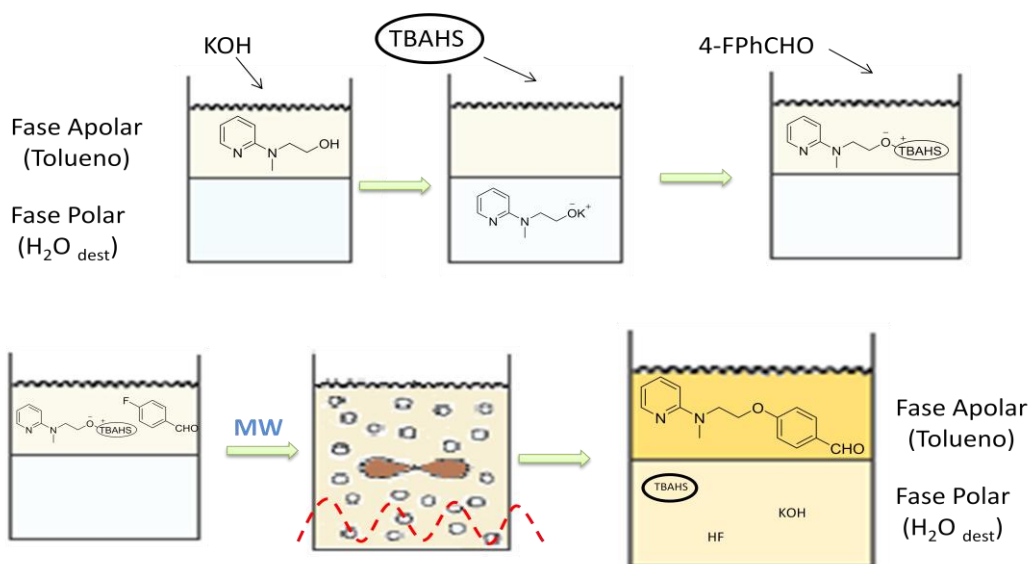


i. MO, KOH, TBAHS, H<sub>2</sub>O/PhMe, 100 °C, 1 h 30 min.

O frasco permaneceu sob agitação e MO por 1 h e 30 min. na temperatura de 100 °C, com potência de 300 W. Após o fim da reação adicionou-se a mistura de reação 5 mL de água destilada e extraiu-se com tolueno (2 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com água, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido no rota evaporador.

A Figura 20 visa demonstrar como ocorre esta segunda etapa de reação, onde inicialmente a base de KOH interage com a molécula 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol

**3**, removendo o átomo de hidrogênio e deixando o oxigênio mais nucleofílico, além disso, ocorre a inversão da fase apolar para a fase polar. Com a adição do catalisador de transferência de fase ocorre novamente a inversão do composto para a fase apolar. A adição dos reagentes é fundamental para a obtenção do composto **5**, onde o 4-fluorbenzaldeído é o último reagente a ser adicionado. Após a mistura é agitada em MO ocorrendo a adição do composto **3** e a eliminação do átomo de flúor.



**Figura 20:** Esquema sintético para a reação de SNAr na formação do composto **5**.

Posteriormente, verificou-se por análise de CCD a presença de seis manchas com algumas bastante próximas entre si (Figura 21). Assim, a etapa de purificação foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel (0,04-0,063 mm) utilizando o eluente hexano/ acetato de etila (7:3), onde obteve-se o composto **5** puro. Na análise por CG/EM constatou-se 100% de pureza do 4-(2-(metil(2-piridinil)amino)eto)benzaldeído **5**, porém o produto apresentou baixo rendimento de 32%. Em posse do composto **5**, realizou-se a terceira etapa de reação para a síntese das tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g** (Tabela 3).



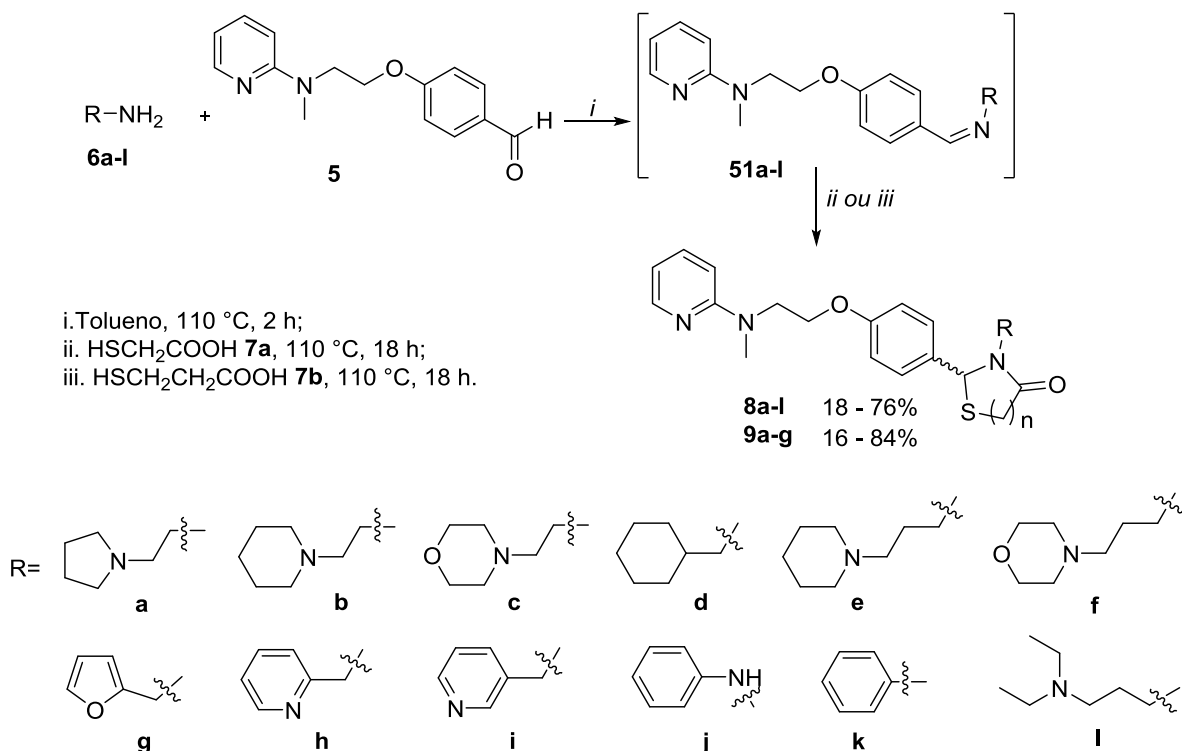
**Figura 21:** Composto **5** antes e depois da purificação e a análise de CCD.

#### 4.4 Síntese das tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g** (Etapa 3)

A proposta de síntese foi realizada com base nos trabalhos descritos por nosso grupo de pesquisa LaQuiABio. A síntese dos heterociclos foram desenvolvidos através da metodologia de ATC, via multicomponente "one-pot", utilizando 1 mmol de diferentes aminas primárias alifáticas ou aromáticas **6a-l** e o 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5**, em refluxo de tolueno (110 °C), por 2 horas que por análise de CCD observou-se a formação do intermediário imina **51a-l**. O sistema utiliza o aparelho de *Dean-stark* para a remoção da água, formada durante a reação, na forma de mistura azeotrópica entre a água e o tolueno. Após adicionou-se 3 mmol do ácido mercaptocarboxílico **7a-b**, deixou-se reagir por um período de 18 horas, ocorrendo a reação de ciclocondensação e formação dos produtos (Esquema 13).

##### Esquema 13.

##### Etapa 3



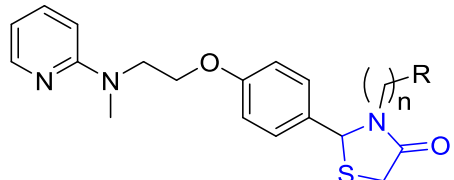


O heterociclo das tiazolidin-4-onas **8a-l** utiliza o ácido mercaptoacético **7a** e o heterociclo das tiazinan-4-onas **9a-g** ocorre a ciclização com a utilização do ácido mercaptopropiônico **7b**. Outra questão é que o tempo de reação que varia na síntese de acordo com a amina. Assim, no trabalho de Gouvêa et al., 2016 a amina utilizada foi a 2-aminoetilmorfolina, que necessitou de um tempo de 16 horas. Por outro lado, no trabalho de Neves et al., 2015 a amina utilizada foi a 3-aminometilpiridina que necessitou de um tempo de 4 horas. Logo foi mantido um tempo maior de reação de 18 horas para que pudesse ter uma condição de reação favorável e única na realização da síntese dos heterociclos.

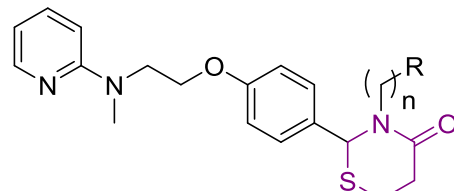
Posteriormente, a mistura de reação foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10mL), ocorrendo a formação da fase orgânica e outra aquosa. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido no rota evaporador. Em seguida, foi necessário realizar a purificação para os compostos obtidos, a qual foi por cromatografia em coluna de sílica gel (0,04-0,063 mm) utilizando o eluente hexano/acetato de etila (8:2 à 1:1). A escolha do eluente foi realizada através da análise de CCD, para cada composto heterociclo obtido, a fim de encontrar-se o que melhor separava as manchas, sendo assim escolhido para a realização da purificação.

A etapa de purificação foi específica para cada amostra, sendo obtidos melhores rendimentos para compostos pouco impuros e observou-se baixo rendimento para os compostos mais impuros e/ou com difícil remoção da sílica gel (0,04-0,063 mm). Na análise de CG/EM constatou-se a presença de um único pico no espectro de CG confirmando a pureza e a análise de EM confirmou os fragmentos dos compostos de tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g**. Os rendimentos variaram de 18-76% para os compostos **8a-l** e de 16-84% para os compostos **9a-g** (Tabela 3).

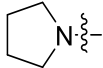
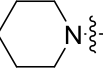

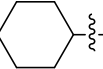
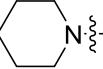


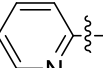
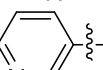
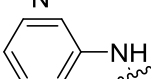
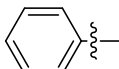
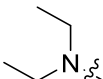
**Tabela 3:** Rendimentos das tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g** sintetizadas e análise do ponto de fusão para os sólidos.



**8a-l**



**9a-g**

<b>8a-l</b>					<b>9a-g</b>				
Comp.	M. M. (g/mol)	Rend. <sup>a</sup> (%)	P. F. (°C)	R	n	Comp.	M. M. (g/mol)	Rend. <sup>a</sup> (%)	P. F. (°C)
<b>8a</b>	426.58	72	óleo		2	<b>9a</b>	440.61	48	óleo
<b>8b</b>	440.61	28	óleo		2	<b>9b</b>	454.63	84	75-77
<b>8c</b>	442.58	76	91 - 93		2	<b>9c</b>	456.61	50	89-91
<b>8d</b>	425.59	23	94-96		1	<b>9d</b>	439.62	16	óleo
<b>8e</b>	454.63	54	óleo		3	<b>9e</b>	468.66	27	óleo
<b>8f</b>	456.61	38	68-70		3	<b>9f</b>	470.63	35	óleo
<b>8g</b>	409.50	18	óleo		1	<b>9g</b>	423.53	16	óleo
<b>8h</b>	420.53	32	óleo		1				
<b>8i</b>	420.53	29	99 - 101		1				
<b>8j</b>	420.53	32	óleo		0				
<b>8k</b>	405.52	44	113-115		0				
<b>8l</b>	442.62	55	óleo		3				

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos puros.

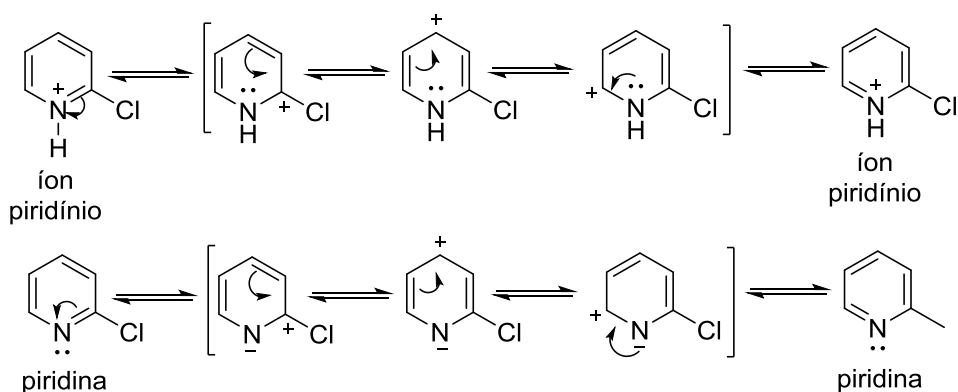
#### 4.5 Mecanismo proposto das três etapas de reação visando a síntese das tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas

A proposta de mecanismo das duas primeiras etapas envolve a reação de substituição nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar) e na terceira etapa a reação de ciclocondensação via multicomponente "one-pot". Também será abordado as formas de ressonância da piridina e do benzaldeído visando compreender a reatividade e como a reação acontece.

A molécula de piridina tem seis orbitais atômicos que consiste no sistema π, tais orbitais são semelhantes ao benzeno, que é aromático. Outra característica é a existência do par de elétrons no átomo de nitrogênio no orbital de hibridização sp<sup>2</sup>, que não pertence ao sistema π. Dessa forma, a piridina pode atuar como base Brønsted na remoção de próton com a obtenção do íon piridínio, sendo também o sistema aromático (ALLINGER et al., 1978; CAREY, 2011).

O íon piridínio é especialmente suscetível ao ataque do nucleófilo em reações de adições nucleofílicas, nas posições *orto* e *para*, devido à contribuição das formas de ressonância (SOLOMONS, 2000). Além disso, devido a maior eletronegatividade do nitrogênio em relação ao carbono, as formas de ressonância para a piridina têm a carga negativa sobre o nitrogênio e a carga positiva sobre os átomos de carbono nas posições *orto* e *para* do anel (Esquema 14) (ALLINGER et al., 1978).

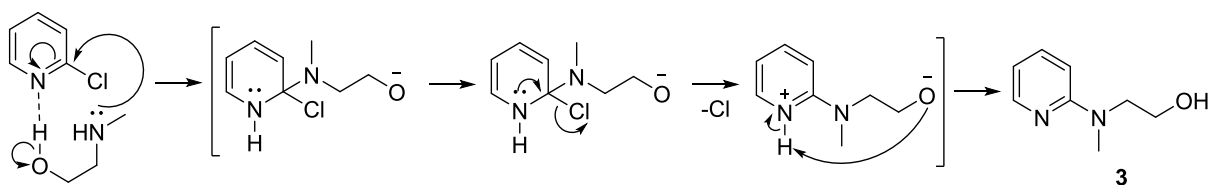
**Esquema 14.**



Na primeira etapa a proposta de mecanismo ocorre através da reação de S<sub>N</sub>Ar, a qual inicia com a interação dos pares de elétrons do nitrogênio do composto 2-cloroaminopiridina e o átomo de hidrogênio da hidroxila do composto 2-(aminometil)etanol. Esta interação atua auxiliando o ataque dos pares de elétrons do nitrogênio do aminoálcool ao carbono ligado ao átomo de cloro presente no anel

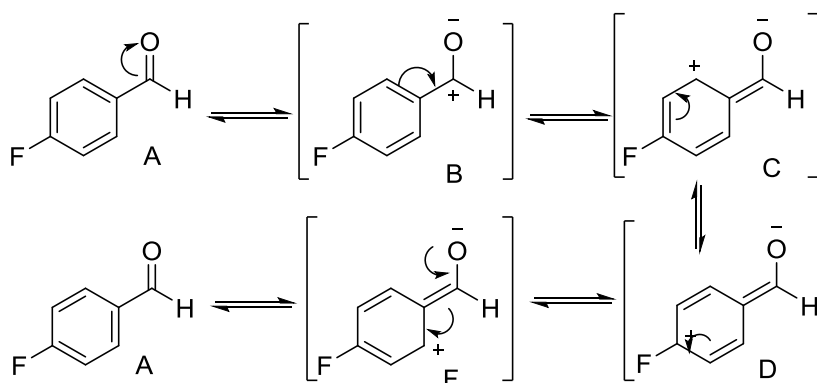
aromático. A partir desta adição os pares de elétrons da ligação C=N se deslocam para o átomo de nitrogênio da piridina, ocorrendo a ressonância no anel e com posterior eliminação do átomo de cloro. Esta eliminação acontece devido aos pares de elétrons do nitrogênio da piridina se deslocam para a ligação C=N, reconstituindo a dupla e a aromaticidade, com a liberação do átomo de cloro. A interação inicial leva remoção do hidrogênio da hidroxila do aminoálcool, gerando o intermediário que contém a piridina protonada. No final da reação o oxigênio captura o próton do nitrogênio da piridina promovendo a formação do composto 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3** (Esquema 15).

**Esquema 15.**



Na segunda etapa de reação analisou-se o 4-fluorbenzaldeído para a reação de  $S_NAr$ . Os aldeídos aromáticos são menos reativos que os aldeídos alifáticos. Isto porque, devido ao efeito de ressonância, o grupo aril tende a diminuir a carga positiva no carbono da carbonila. As formas de ressonância do benzaldeído é iniciado por meio do efeito indutivo do oxigênio que atrai os elétrons da ligação dupla da carbonila, onde o oxigênio fica com a carga negativa, por outro lado o carbono torna-se deficiente de elétrons, ficando com a carga positiva (intermediário B). Em seguida, os pares de elétrons da dupla ligação do anel aromático sofrem a ressonância para estabilizar esta carga positiva, esta carga fica localizada nas posições *orto* e *para* do anel aromático (intermediário C, D e F) (Esquema 16) (JAIN, 2005).

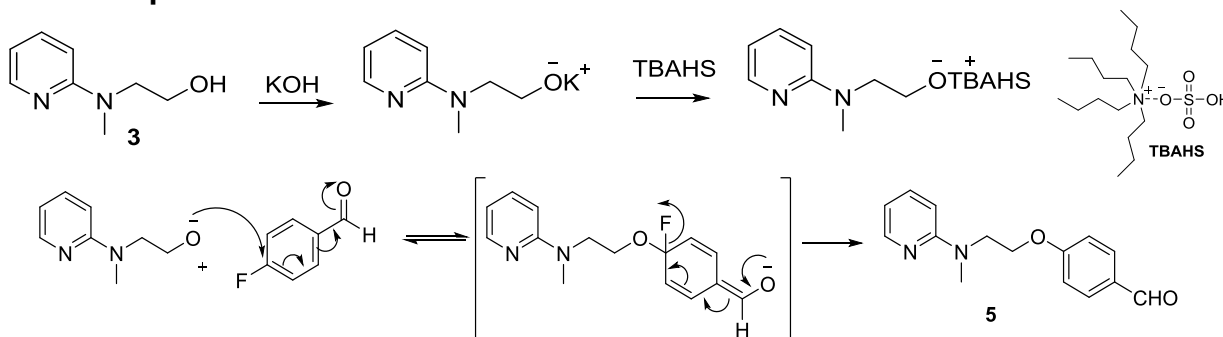
**Esquema 16.**



A reação de S<sub>N</sub>Ar é realizada através de dois mecanismos, sendo por reação de adição e eliminação ou por reação de eliminação adição, o qual este último é via benzino. A S<sub>N</sub>Ar através da reação de adição e eliminação emprega-se a substituição do grupo de saída, presente no anel aromático, além de conter preferencialmente grupos retiradores de elétrons. Vale a pena ressaltar que nesse tipo de reação, quando se compara os halogênios, o flúor é o melhor grupo de saída no sistema aromático ao contrário do que ocorre em sistema alifático. O flúor é mais eletronegativo (F>Cl>Br>I) tornando o carbono mais positivo e conseqüentemente mais susceptível ao ataque do nucleófilo (SOUZA, 2010).

De acordo com esta análise a proposta de mecanismo para a segunda etapa através da reação de S<sub>N</sub>Ar inicia entre a base de KOH, o catalisador de TBAHS e o composto 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3**, com a liberação do átomo de hidrogênio da hidroxila, formando o nucleófilo. Posteriormente, o nucleófilo ataca o carbono ligado ao átomo de flúor do composto 4-fluorbenzaldeído ocorrendo a reação de S<sub>N</sub>Ar com a adição do composto 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol **3** e eliminação do átomo de flúor. Assim, na reação o ataque ao carbono ligado ao flúor gera o deslocamento de elétrons da dupla ligação no anel aromático que é estabilizado por ressonância, onde o átomo de oxigênio do aldeído fica com a carga negativa, o retorno desta carga leva a ressonância e a liberação do átomo de flúor, além da formação do composto 4-(2-(metilpiridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído **5**. Entretanto, o aldeído presente no anel aromático tende a puxar os elétrons e favorecer o ataque do nucleófilo, por outro lado, a carbonila é bastante reativa e tende a formar subprodutos (Esquema 17).

**Esquema 17.**

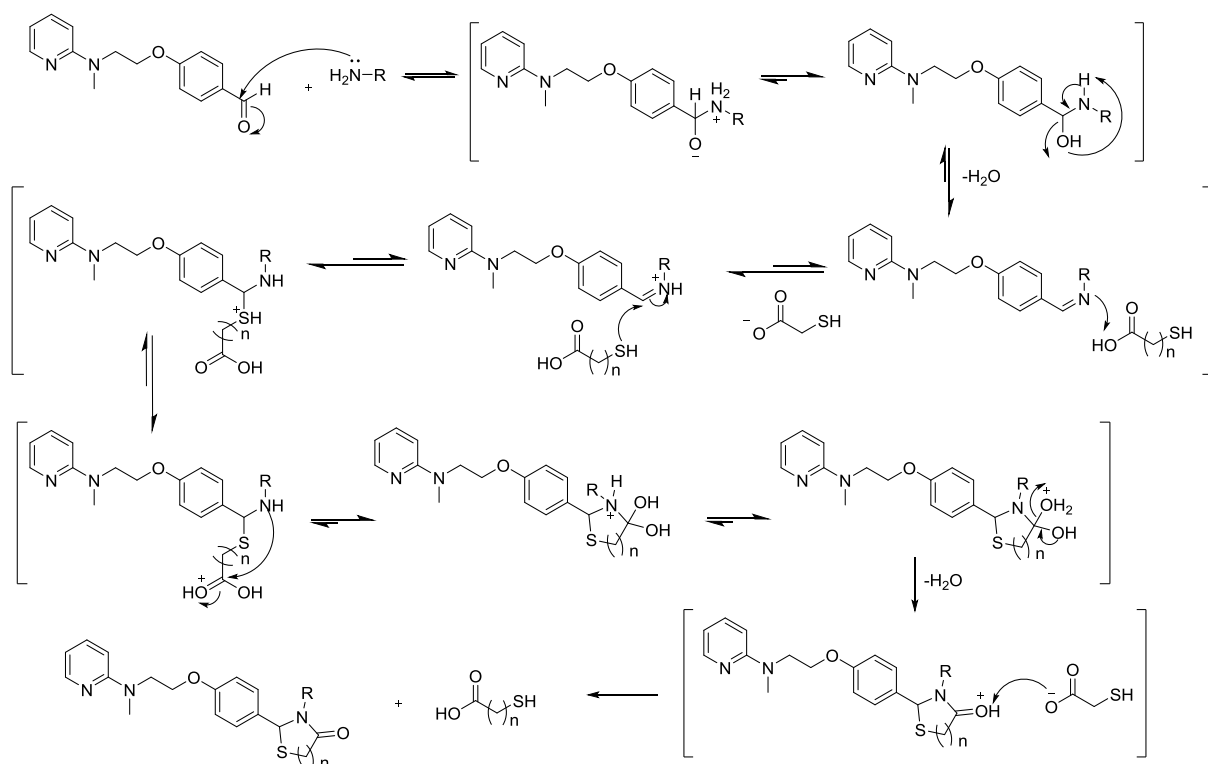


Na terceira etapa de reação o mecanismo é via multicomponente “one-pot” envolvendo a formação do anel das tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas. Inicialmente,

ocorre a reação de adição seguido de eliminação para a formação do intermediário imina. Na reação o par de elétrons do nitrogênio da amina primária ataca o carbono da carbonila do benzaldeído, deslocando o equilíbrio em favor da obtenção da imina, com a remoção da molécula de água por destilação da mistura azeotrópica, a qual por densidade entre os solventes tolueno e água, deixa esta retida no aparelho de *Dean Stark* (Esquema 18).

Posteriormente, a imina reage com o ácido mercaptocarboxílico ocorrendo a protonação do nitrogênio imínico e formação da base conjugada. Em seguida, o par de elétrons do enxofre do ácido ataca o carbono parcialmente positivo da imina e os elétrons da ligação C-N migram para o nitrogênio formando o intermediário tetraédrico. Por fim, ocorre a reação de ciclocondensação onde o par de elétrons do nitrogênio ataca a carbonila do ácido mercaptocarboxílico, com liberação de mais uma molécula de água, a desprotonação da carbonila através da base conjugada e a formação dos heterociclos de tiazolidin-4-ona ou tiazinan-4-ona. O mecanismo é similar para a formação de ambos os heterociclos se diferenciando apenas na utilização do ácido carboxílico usado para a síntese, sendo o ácido mercaptoacético utilizado na formação das tiazolidin-4-onas e o ácido mercaptopropiônico para a obtenção das tiazinan-4-onas (Esquema 18).

**Esquema 18.**



## 4.6 Identificação das tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-ona **9a-g**

A identificação dos compostos obtidos de tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g** foi através da análise de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa (CG/EM), análise de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e 2D - COSY, HSQC, HMBC) e através da análise de cristalografia de difração de raio-X.

### 4.6.1 Identificação das tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-ona **9a-g** por análise de CG/EM

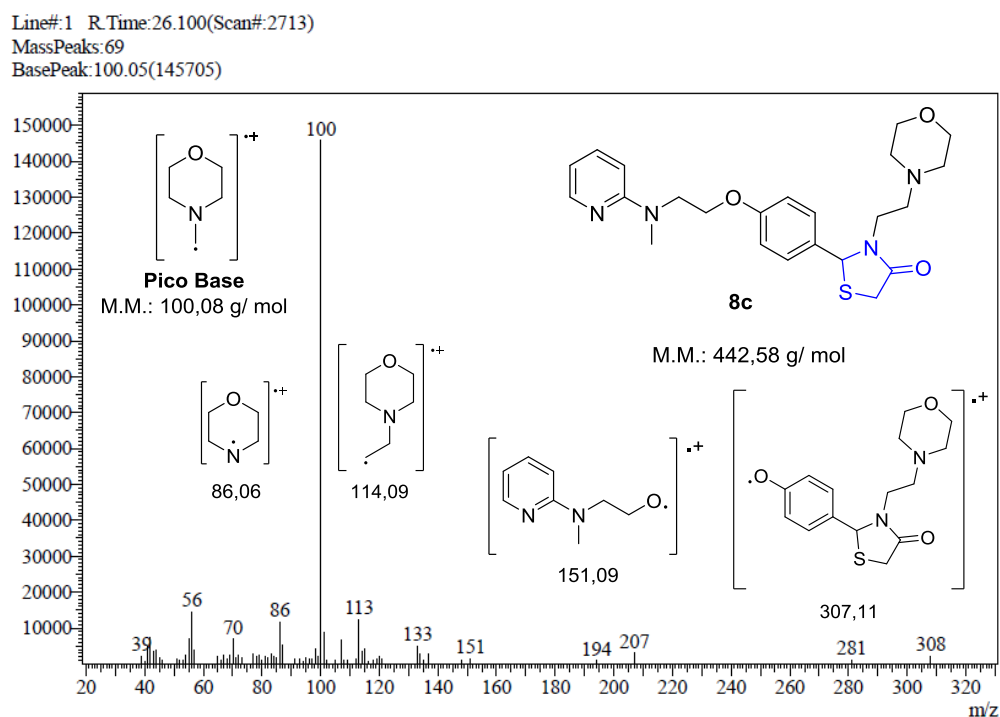
As tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g** foram caracterizadas e identificadas pela análise de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM). Em todos os compostos foi confirmado a pureza, mas de acordo com o espectro de massas não foi verificado a presença do íon molecular, uma vez que os compostos possuem massa molar superior de 400 g/mol.

O pico base é outro fragmento que apresenta a intensidade de 100% e para todos os compostos não manteve-se o padrão de fragmentação, porque ocorre a fragmentação da ligação propílica, etílica ou metílica da porção amina e estas foram provenientes de aminas primárias variadas.

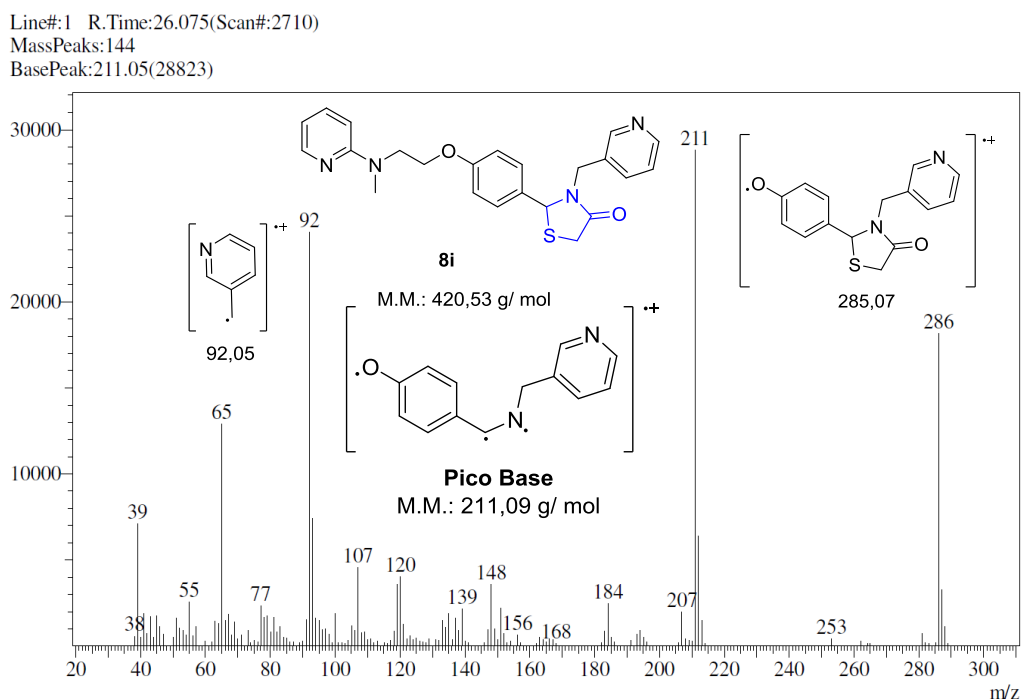
Dessa forma, foi escolhido dois dos compostos **8c** e **8i** que apresentaram diferença na intensidade dos fragmentos, a qual é a medida que representa a abundância do íon na amostra relacionada com a sua estabilidade. O composto **8c**, pela análise por CG/EM, apresentou todos os fragmentos com baixa intensidade com exceção do pico base e o composto **8i** apresentou alguns fragmentos com alta intensidade. No espectro de massas do composto **8c** o pico base desse composto é referente à fragmentação da 4-metilmorfolina com razão massa carga ( $m/z$ ) de 100, além deste identifica-se outros fragmento referente a este heterociclo como o de  $m/z = 113$  e o  $m/z = 86$ . Os fragmentos de  $m/z = 308$  e  $m/z = 151$  confirmam a estrutura do composto **8c** e ambos apresentam baixa intensidade (Figura 22).

O composto **8i** pela análise por CG/EM, apresentou diferença significativa nas intensidades dos fragmentos, sendo três picos de razão massa carga igual a 92, 211 e 286 de maior intensidade. O fragmento de  $m/z = 92$  refere-se a 3-metilpiridina na parte da amina primária, o fragmento  $m/z = 211$  é ao pico base do composto e o

fragmento  $m/z = 286$  comprovando a formação do anel da tiazolidin-4-ona **8i**, como demonstrado na Figura 23.



**Figura 22:** Espectro de massas (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8c**.



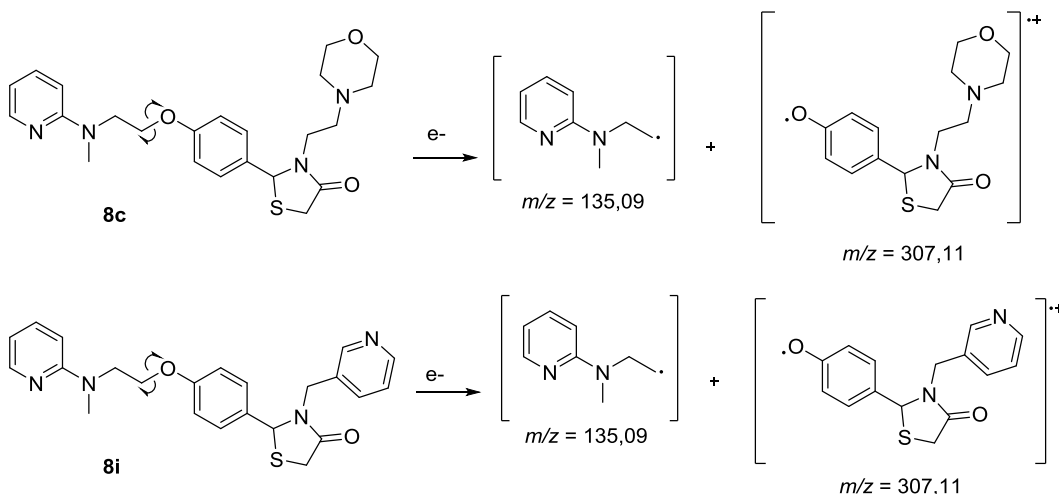
**Figura 23:** Espectro de massas (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8i**.

Todos os espectros de massas dos compostos de tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g** apresentaram o mesmo padrão de fragmentação, a qual é caracterizada



pela quebra de segmentação indutiva no átomo de oxigênio do grupo éter da molécula (Esquema 19). Esta fragmentação apresentou diferentes valores de razão massa carga porque o fragmento contém a parte da amina e esta variou dentro de cada série modificando o valor encontrado para cada molécula.

**Esquema 19.**



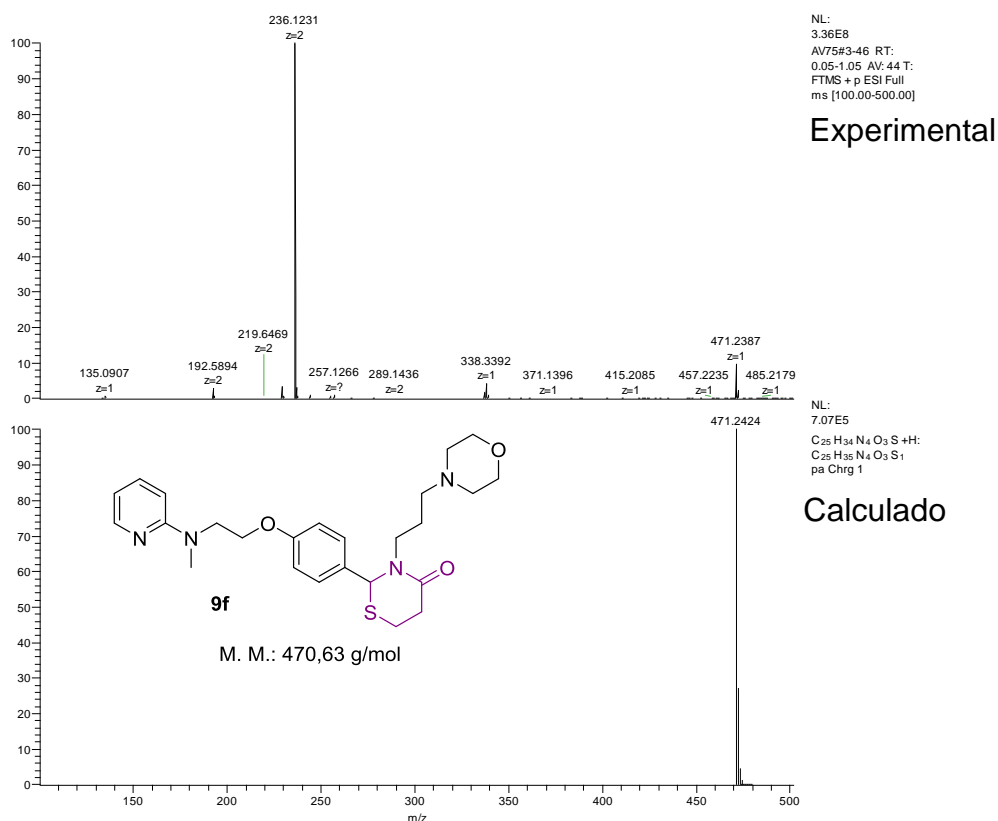
Além disso, os picos dos produtos possuem tempo de retenção e fragmentos de espectro de massas diferentes dos materiais de partida. O composto 2-(metilpiridin-2-il)aminoetanol obtido na etapa 1 por análise de CG apresenta o tempo de retenção de 13 e no EM tem o pico base de  $m/z = 121$  com o íon molecular de  $m/z = 152$ , que corresponde a massa molar do composto (Anexo). Na etapa 2 o composto 4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)benzaldeído foi analisado por CG, o qual apresentou tempo de retenção de 22 e o EM contém o pico base de  $m/z = 121$  e o íon molecular de 256, que corresponde a massa molar do composto (Anexo).

Todas as tiazolidin-4-onas **8a-l** apresentam semelhança espectral com as tiazinan-4-onas **9a-g**, de acordo com a amina primária utilizada, por análise de CG/EM. No entanto, para a confirmação da obtenção desses produtos foi necessário a identificação dos compostos por análise de massas de alta resolução (EMAR) e de ressonância magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e 2D.

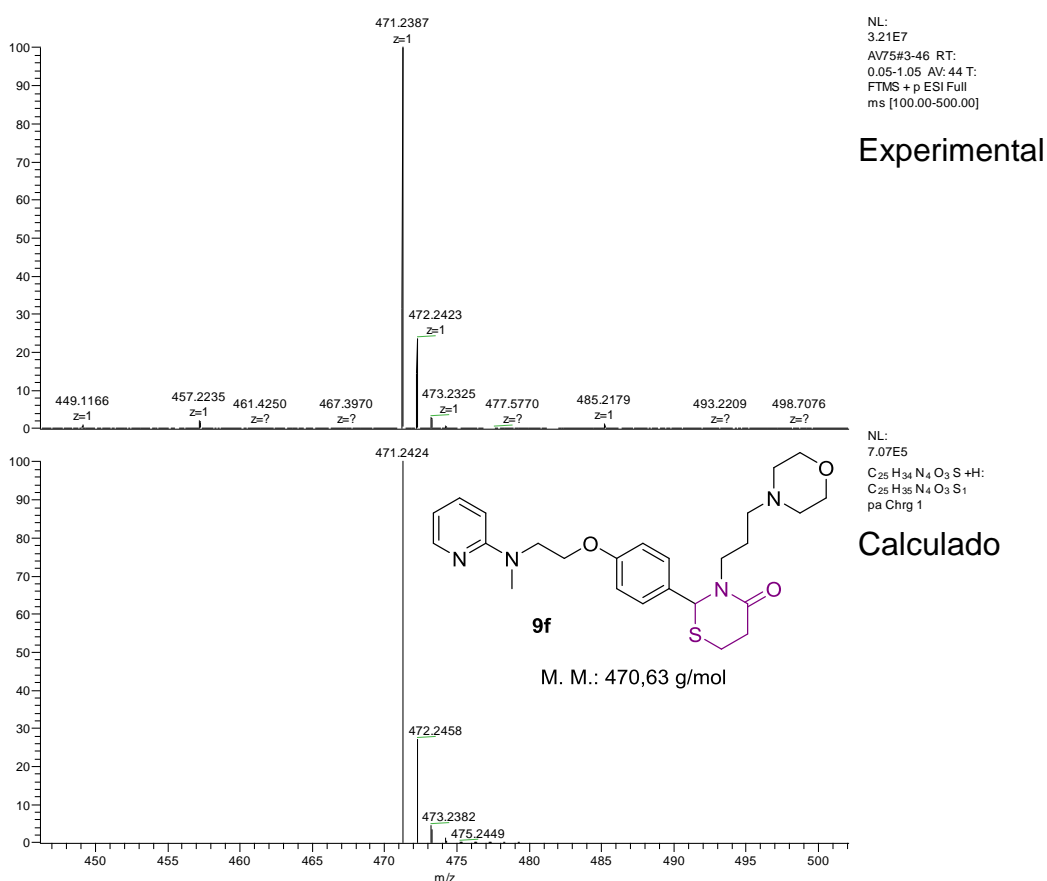
#### 4.6.2 Identificação das tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-ona **9a-g** por análise de EMAR

A análise foi realizada para as tiazolidin-4-onas **8a**, **8b**, **8f** e as tiazolidin-4-onas **9a**, **9b**, **9f** (Anexo) através da análise de espectrometria de massas de alta resolução

(EMAR). As Figuras 24 e 25 mostram o espectro EMAR da tiazinan-4-ona **9f**. De acordo com os fragmentos observados experimentalmente foi possível comprovar a presença do íon molecular referente a  $m/z = 471,2387$  que corresponde a massa molar do composto protonado, mas apresentou o fragmento com baixa intensidade. Outro resultado interessante foi a presença do fragmento com  $m/z = 236,1231$  que corresponde aproximadamente a metade da razão massa carga do composto, mas não foi possível encontrar a estrutura viável para este pico. Esta análise mostrou um padrão de similaridade no espectro, que ocorreu para todas as seis análises realizadas. Reforço que mesmo o EMAR dando este resultado é possível constatar claramente por CG/EM e por RMN que se trata de apenas de uma molécula.



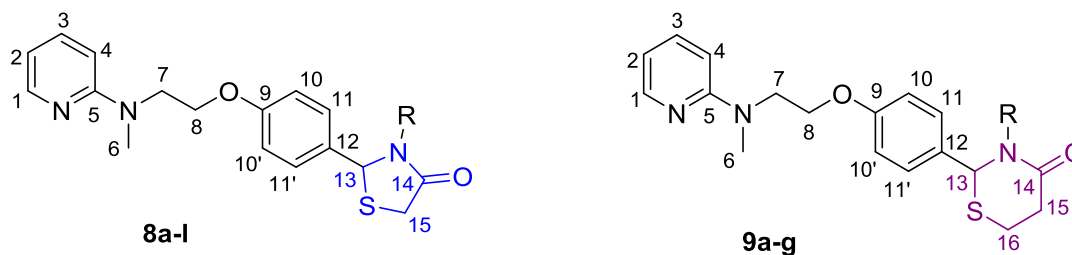
**Figura 24:** Espectro de EMAR da tiazinan-4-ona **9f**.



**Figura 25:** Expansão do espectro de EMAR da tiazinan-4-ona **9f**.

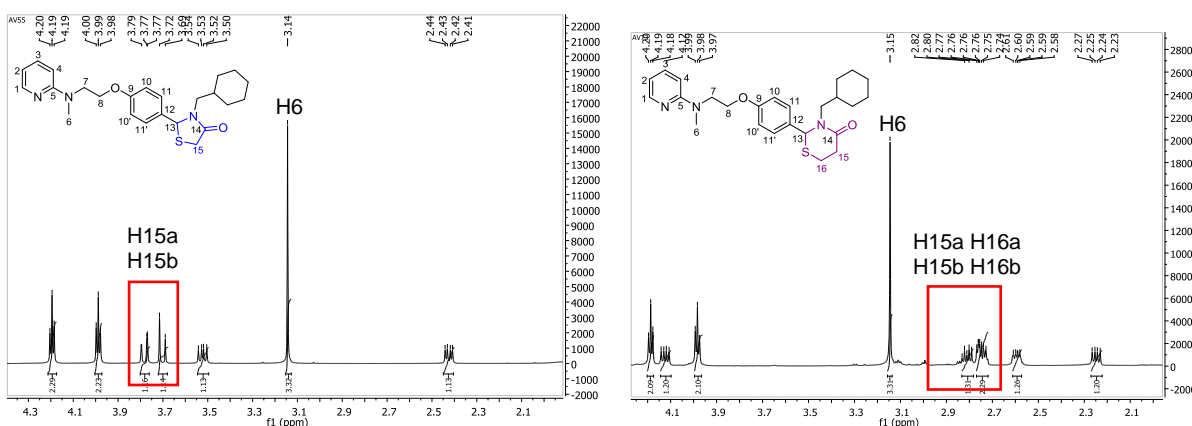
#### 4.6.3 Identificação das tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-ona **9a-g** por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C

As estruturas das tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas, análogas ao fármaco rosiglitazona, foram caracterizadas e confirmadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e RMN-2D de COSY, HSQC e HMQC. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos compostos foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Na identificação dos sinais a numeração das moléculas de tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-ona **9a-g**, está elucidada na Figura 26, visando a descrição mais abrangente da análise espectral.



**Figura 26:** Numeração geral para a caracterização dos heterociclos tiazolidin-4-ona **8a-l** e tiazinan-4-ona **9a-g**.

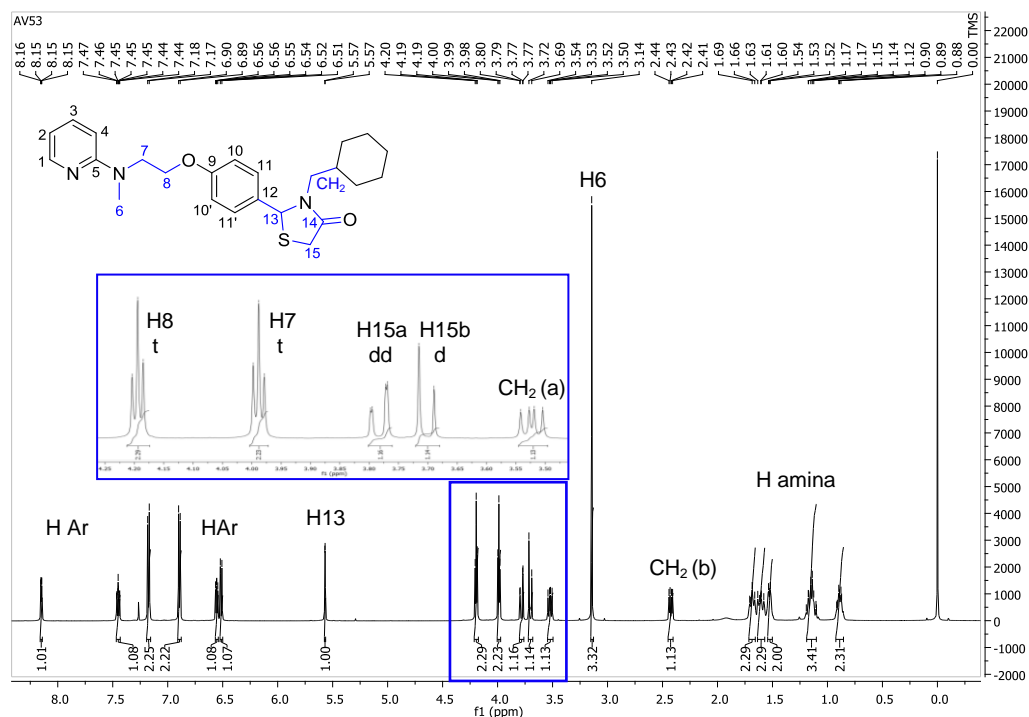
Na caracterização foi escolhida de forma representativa as moléculas derivadas da ciclohexanoamina, sendo a tiazolidin-4-ona **8d** e a tiazinan-4-ona **9d**, a fim de demonstrar os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , o que diferencia as moléculas é o deslocamento químico dos hidrogênios presentes no anel heterociclo. O anel da tiazolidin-4-ona **8d** contém os hidrogênios diastereotópicos H15a e H15b na região espectral em torno de 3,5 - 4,0 ppm, a esquerda do H6. Por outro lado, os hidrogênios diastereotópicos H15a, H15b, H16a e H16b da tiazinan-4-onas aparecem na região de 2,5 - 3,0 ppm, a direita de H6. Assim, estes hidrogênios da tiazolidin-4-ona **8d** são mais desblindados no espectro comparado com os hidrogênios diastereotópicos do anel da tiazinan-4-onas **9d** (Figura 27), esta característica foi verificada para todos os espectros.



**Figura 27:** Comparação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para a tiazolidin-4-ona **8d** e tiazinan-4-ona **9d** ( $\text{CDCl}_3$  - 600 MHz).

Os sinais que confirmam a formação do anel tiazolidin-4-ona **8d** são os hidrogênios diastereotópicos H15a, H15b e o hidrogênio do carbono assimétrico H13. O sinal de H15a aparece na forma de duplo duplete, devido ao acoplamento com o H15b e H13 ( $^4J = 1,5 \text{ Hz}$  e  $^2J = 15,4 \text{ Hz}$ ), em 3,78 ppm. O H15b tem deslocamento químico de

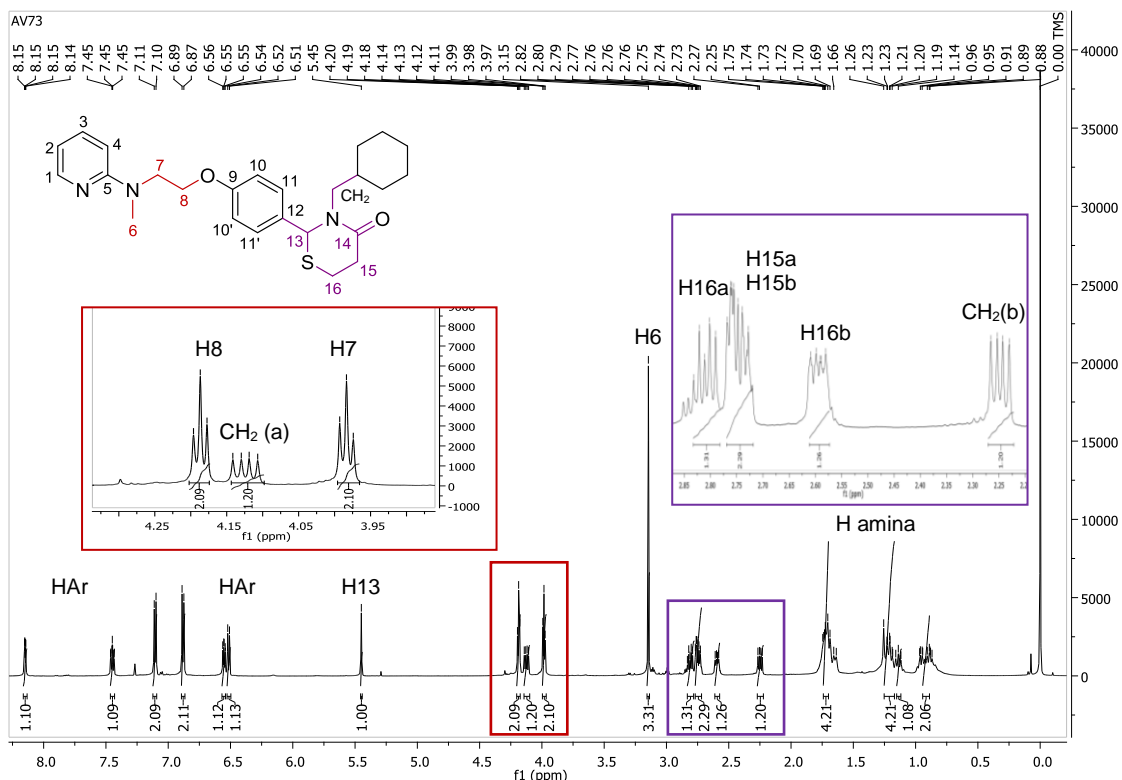
3,70 ppm e o sinal de duplete devido ao acoplamento com o H15a ( $^2J = 15,4$  Hz). O sinal de duplete do H13 é devido ao acoplamento com o H15a ( $^4J = 1,2$  Hz), em 5,57 ppm (Figura 28).



**Figura 28:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para a tiazolidin-4-ona **8d** ( $\text{CDCl}_3$  - 600 MHz).

Outros sinais são referente a porção amina ou do aldeído. Os hidrogênios H7 e H8 apresentam sinal de triplete ( $^3J = 5,6$  Hz), que correspondem a porção etílica nas regiões de 3,99 ppm e 4,19 ppm, respectivamente. O hidrogênio da porção metílica H6 exibe sinal de simpleto em 3,14 ppm (Figura 29).

Os sinais característicos da tiazinan-4-ona **9d** são os hidrogênios diastereotópicos H15a, H15b, H16a, H16b e o hidrogênio presente no carbono assimétrico H13. O sinal dos hidrogênios diastereotópicos aparecem na forma de multipletos devido a sobreposição de sinais na região de 2,5 - 3,0 ppm. O hidrogênio H13 apresenta o sinal de simpleto com deslocamento químico de 5,45 ppm. Outros sinais espectrais elucidados na expansão são os H6, H7 e H8 da porção do aldeído. O H6 aparece como simpleto em 3,15 ppm referente a parte metílica. O H7 e H8 tem sinal de triplete, respectivamente, em 3,98 ppm e 4,19 ppm devido a acoplarem entre si (Figura 29).



**Figura 29:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da tiazinan-4-ona **9d** ( $\text{CDCl}_3$  - 600 MHz).

Os sinais de  $\text{CH}_2$ , na porção da amina, estão em distintas regiões devido a estes sinais serem referentes de hidrogênios diastereotópicos e um deles estar próximo ao oxigênio da carbonila, sendo observado esta característica de deslocamento químico para todos os espectros de ambos os heterociclos. Na tiazolidin-4-ona **8d** este sinal metílico aparece na forma de duplo duplete, sendo o deslocamento químico em 3,72 ppm para o  $\text{CH}_2$  (a) e em 2,42 ppm para o  $\text{CH}_2$  (b). Na tiazinan-4-ona **9d** o sinal metílico também está na forma de duplo duplete, com de  $\text{CH}_2$  (a) em 4,12 ppm e o  $\text{CH}_2$  (b) em 2,25 ppm.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , os sinais característicos que confirmam a formação da tiazolidin-4-ona **8d** são C13, C14 e C15. O sinal de carbono mais desblindado no espectro é C14, que se refere ao carbono da carbonila do anel com deslocamento químico em 171,3 ppm. Outro sinal é C13 em 63,7 ppm e o sinal de C15 com deslocamento químico em 32,9 ppm (Figura 30).

Os sinais característicos que confirmam a formação da tiazinan-4-ona **9d** são C13, C14, C15 e o C16. O C14 apresenta o sinal em 169,6 ppm, sendo o mais desblindado do espectro. O sinal de C13 com deslocamento químico de 62,5 ppm, o C15 em 34,4 ppm e o sinal de C16 em 21,7 ppm (Figura 31). Outros sinais

espectrais são partes do produto contendo as aminas primárias alifáticas ou aromáticas e da porção referente ao aldeído **5**, para ambos os heterociclos.

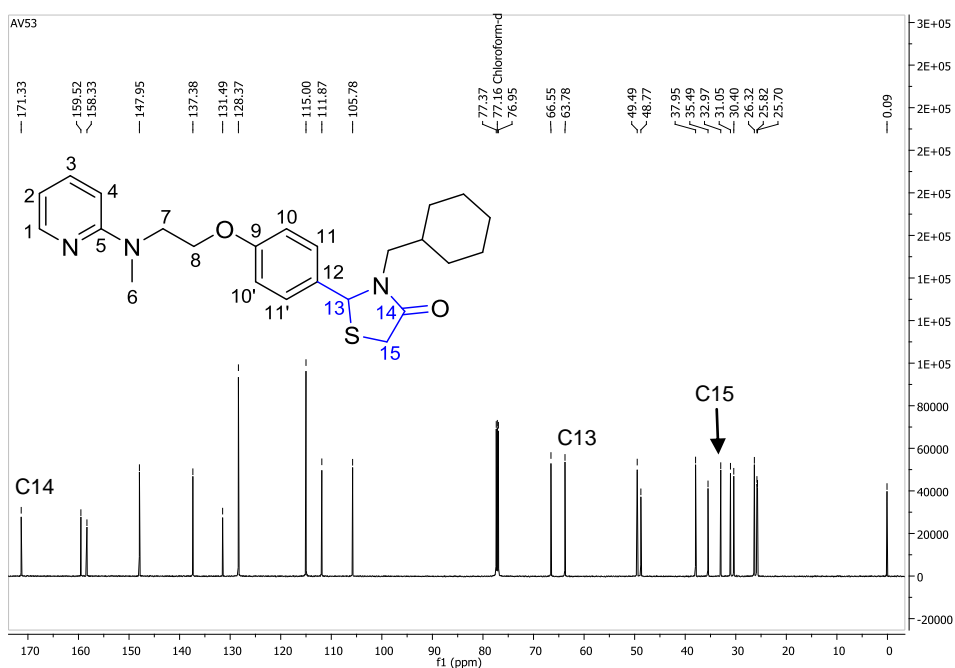


Figura 30: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da tiazolidin-4-ona **8d** (CDCl<sub>3</sub> - 150 MHz).

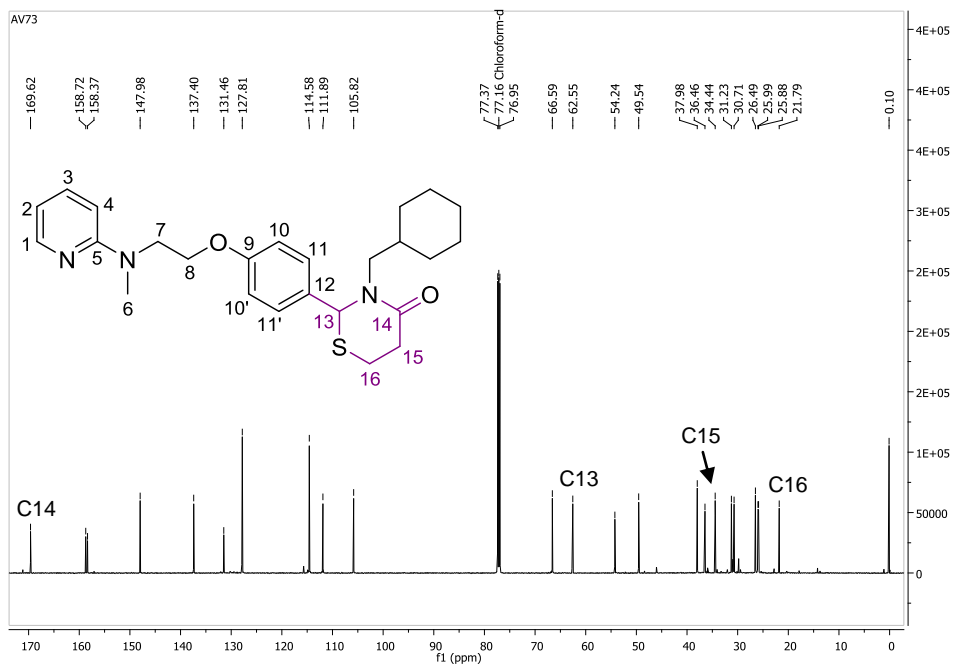


Figura 31: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da tiazinan-4-ona **9d** (CDCl<sub>3</sub> - 150 MHz).

#### 4.6.4 Identificação das tiazolidin-4-ona 8a-l e tiazinan-4-ona 9a-g por análise de RMN em 2D (COSY, HSQC e HMBC)

A análise de RMN em 2D, COSY (*Correlation Spectroscopy*), HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), foi importante para o completo assinalamento dos hidrogênios e de seus respectivos carbonos. Para a elucidação da caracterização e identificação dos compostos foi escolhida a tiazinan-4-ona **9f** derivada da 3-aminopropilmorfolina (Figura 32). Também, está demonstrado os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figuras 33 e 34) da molécula de tiazinan-4-ona **9f**, a fim de melhorar compreensão do deslocamento químico e dos sinais de hidrogênios e de carbonos.

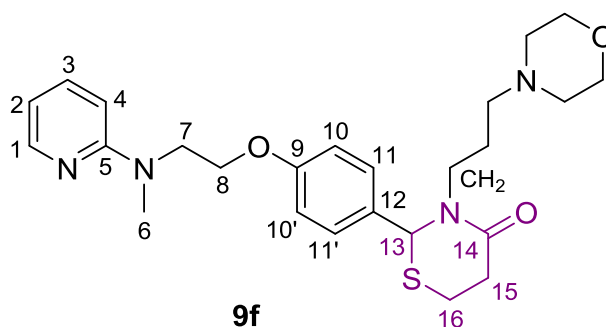


Figura 32: Estrutura química da molécula da tiazinan-4-ona **9f**.

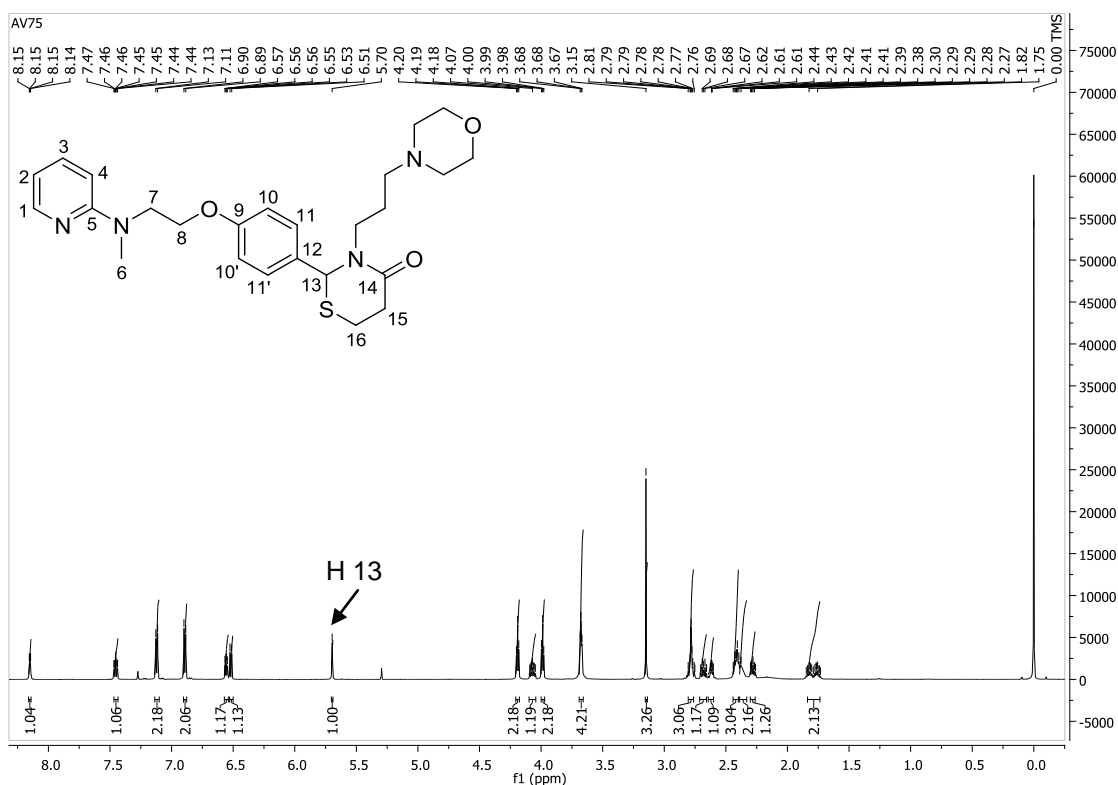
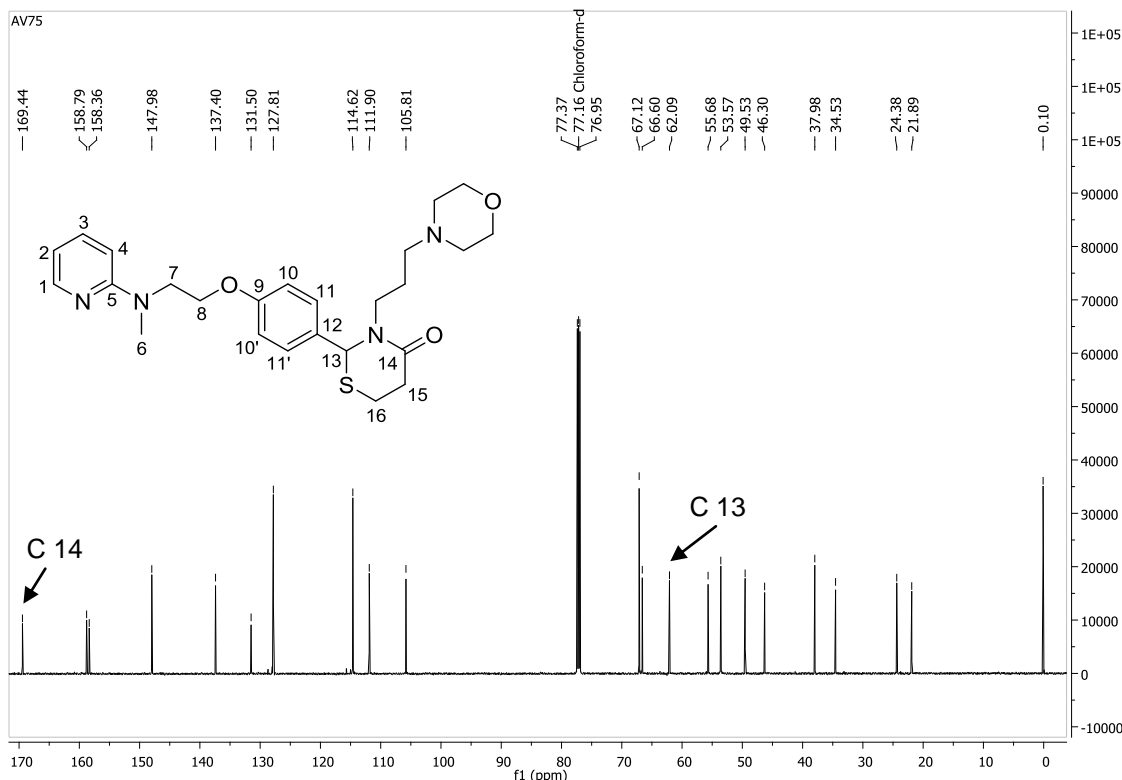


Figura 33: Espectro de  $^1\text{H}$  da tiazinan-4-ona **9f** ( $\text{CDCl}_3$  - 600 MHz).



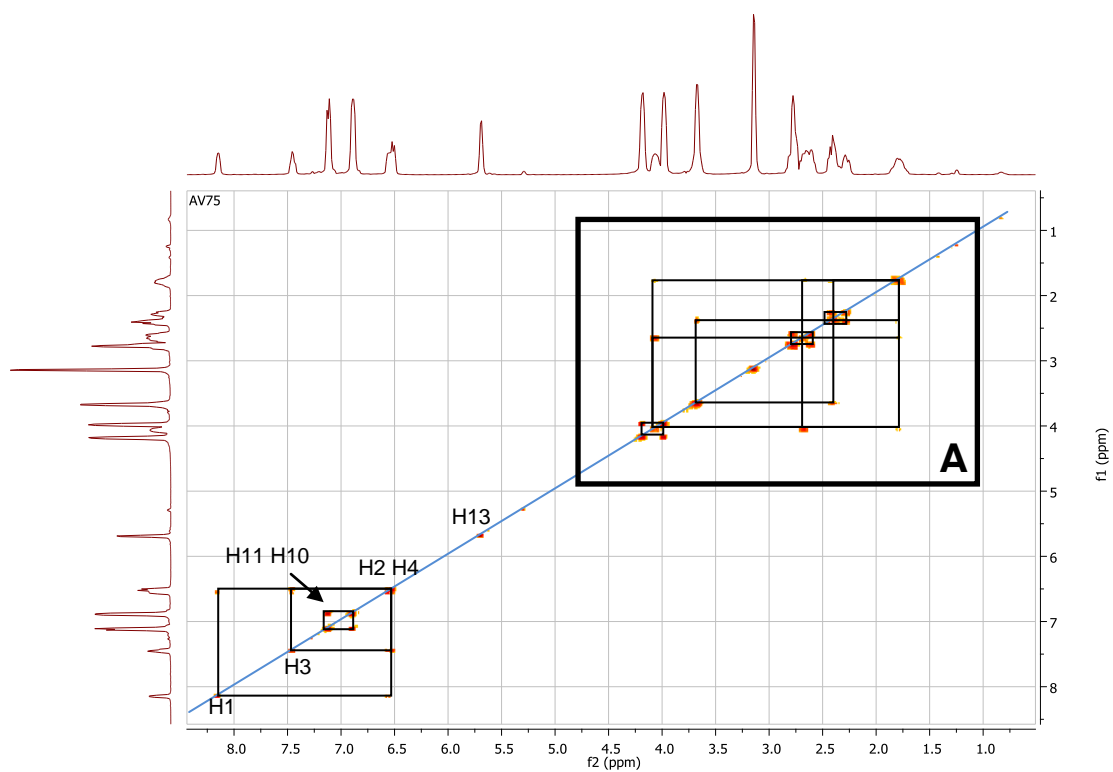


**Figura 34:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  da tiazinan-4-ona **9f** ( $\text{CDCl}_3$  - 150 MHz).

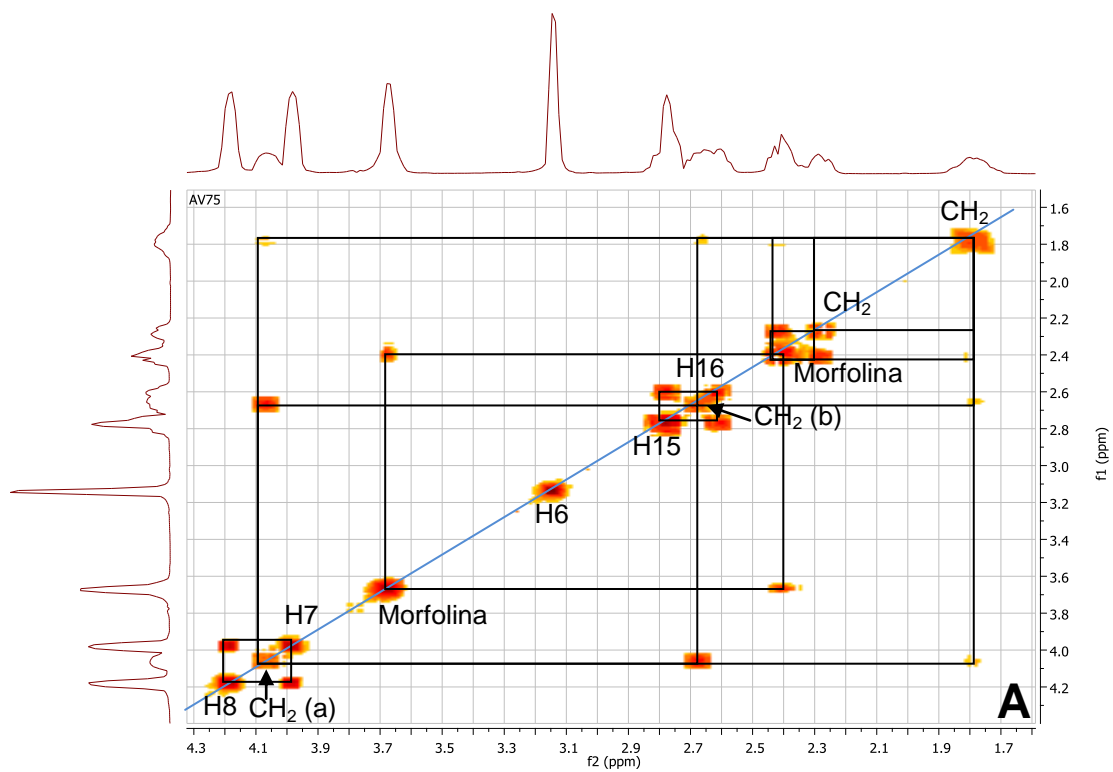
No espectro de COSY verificam-se os acoplamentos dos hidrogênios vizinhos  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (SILVERSTEIN et al., 2007). O hidrogênio H13 em 5,70 ppm não apresenta com outros hidrogênios. Os hidrogênios aromáticos da piridina apresentam o acoplamento do H1 com H2, mas o H1 não acopla com H3 e este último acopla com H2 e H4. Os hidrogênios H10 e H11 referentes ao anel aromático sofrem acoplamento entre si (Figura 35). Para melhor visualizar e identificar os sinais foi feita a expansão espectral (Quadro A).

Na figura 32, o hidrogênio H15 está em 2,80 ppm e tem acoplamento com o H16 presente no espectro em 2,60 ppm. O  $\text{CH}_2$ (a) apresenta acoplamento com o  $\text{CH}_2$ (b), o qual é visível a sua presença em distintas regiões do espectro (4,07 ppm e 2,70 ppm), estes  $\text{CH}_2$  são referente a parte propílica e ligados a porção amida do anel.

Outros sinais são o acoplamento entre os H7 e H8, o H6 que não apresenta acoplamento com outros hidrogênios e os acoplamentos entre os hidrogênios da morfolina com os  $\text{CH}_2$  da porção propílica (Quadro A) (Figura 36).



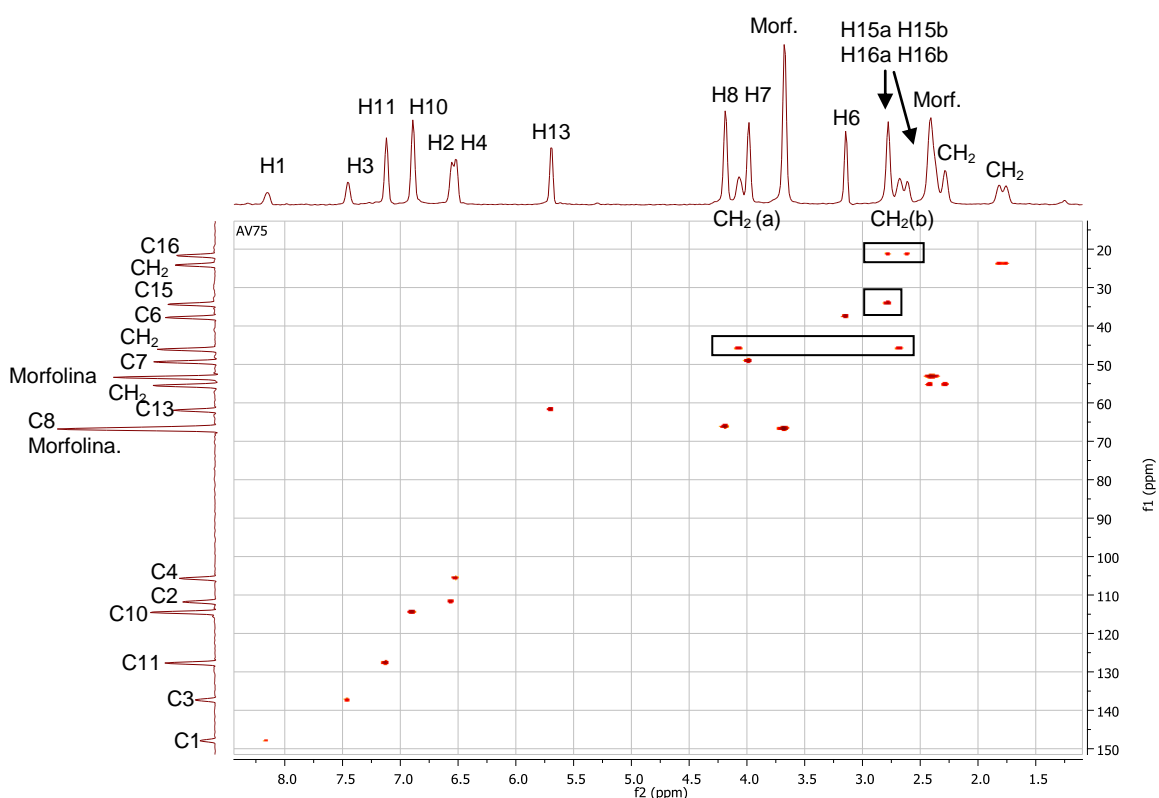
**Figura 35:** Espectro de RMN-2D de COSY da tiazinan-4-ona **9f**.



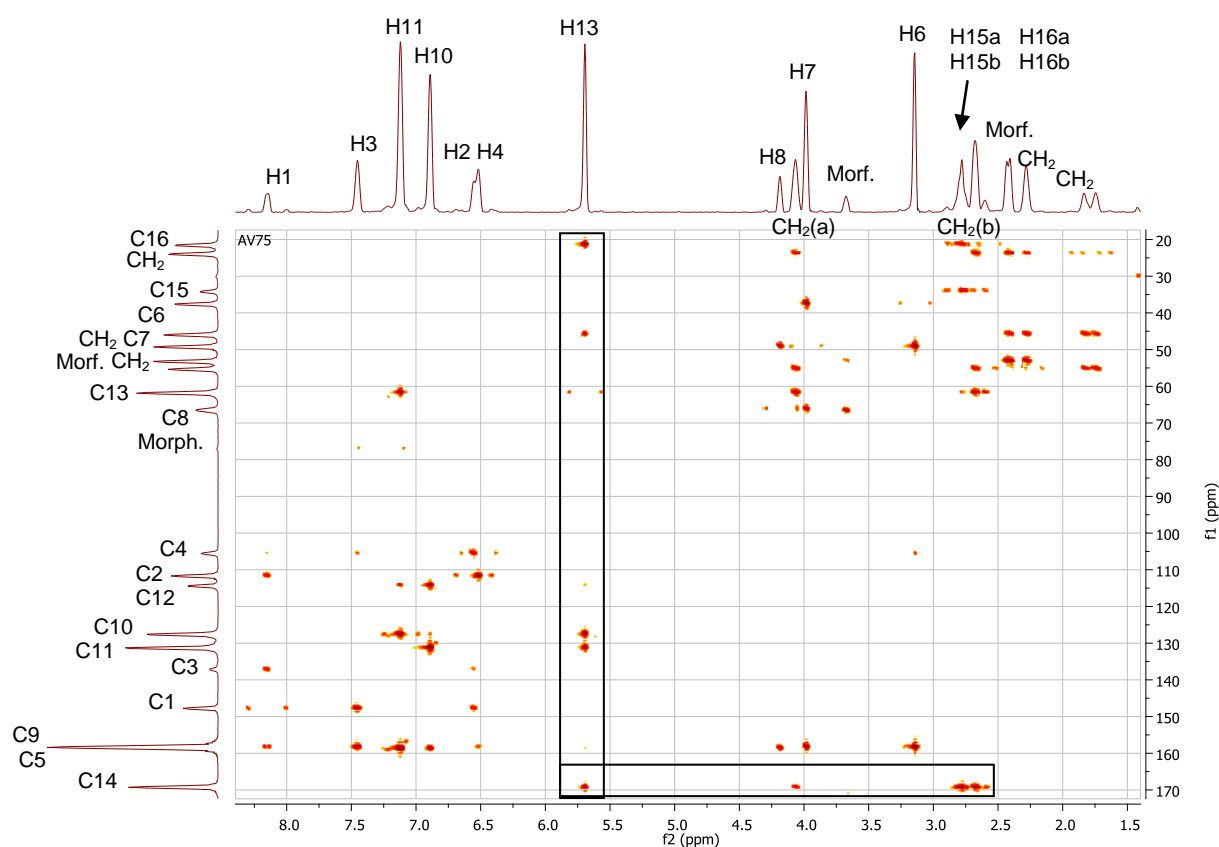
**Figura 36:** Expansão do espectro de COSY da tiazinan-4-ona **9f**.

No espectro de HSQC verifica-se o acoplamento do carbono com seus respectivos hidrogênios ( $^1J$ ) (SILVERSTEIN et al., 2007). O HSQC foi importante para elucidar principalmente o assinalamento dos hidrogênios CH<sub>2</sub>(a), CH<sub>2</sub>(b), H16a, H16b e H15 com seus respectivos carbonos CH<sub>2</sub>, C16 e C15 (Figura 37).

No espectro de HMBC verifica-se o acoplamento do carbono com os hidrogênios próximos até 3 ligações ( $^2J$  e  $^3J$ ), porém, em alguns casos, o acoplamento foi de 4 ligações ( $^4J$ ) (SILVERSTEIN et al., 2007). No HMBC foi possível verificar o acoplamento de H13 com o C16 e não possui o acoplamento com o C15. Também é possível verificar o H13 acoplado com os carbonos do anel aromáticos e com o C14 da carbonila. O C14 acopla com o hidrogênio de CH<sub>2</sub>(a) referente a parte propílica e ligados a porção amida do anel, além de apresentar acoplamento com os hidrogênios: H15a, H15b, H16a e H16b (Figura 38 e Tabela 4).



**Figura 37:** Espectro de RMN-2D de HSQC da tiazinan-4-ona **9f**.



**Figura 38:** Espectro de RMN-2D HMBC da tiazinan-4-ona **9f**.

**Tabela 4:** Dados de RMM em 2D de HMBC e os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto tiazinan-4-ona **9f**.

Nº da Molécula	$^1\text{H}$ ( $\delta = \text{ppm}$ )	$^{13}\text{C}$ ( $\delta = \text{ppm}$ )	HMBC
1	8,15	147,9	C2, C3, C5
2	6,89	111,9	C1, C3, C4
3	7,45	137,4	C1, C4, C5
4	6,52	105,8	C2, C5
6	3,15	37,9	C5, C7
7	3,99	49,7	C5, C6, C8
8	4,19	66,4	C7, C9
10	6,89	114,6	C9, C11, C12
11	7,12	127,8	C9, C10, C12, C13
13	5,70	62,0	C10, C11, C14, C16, C17
15	2,72-2,81	34,5	C14, C16
16	a(2,57-2,66)	21,8	C14, C15,
	b(2,73-2,82)		C14, C15, C13

**Tabela 4:** Dados de RMM em 2D de HMBC e os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto tiazinan-4-ona 9f (continuação).

Nº da Molécula	$^1\text{H}$ ( $\delta = \text{ppm}$ )	$^{13}\text{C}$ ( $\delta = \text{ppm}$ )	HMBC
17	a(4,01-4,11)	46,3	C13, C14, C18, C19
	b(2,62-2,71)		C13, C18, C19
18	2,28-2,44	55,9	C17, C19, C20
19	1,73-1,85	24,3	C17, C18
20	2,39-2,44	53,5	C18, C19, C21
21	3,68	66,8	C20

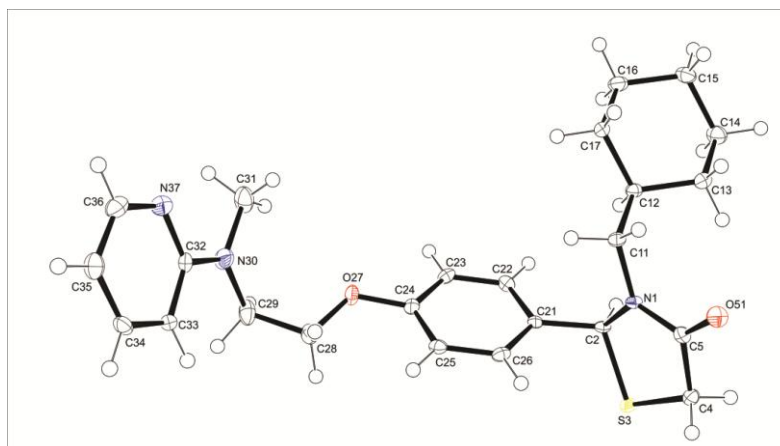
#### 4.6.5 Identificação das tiazolidin-4-ona 8a-l e tiazinan-4-ona 9a-g por análise de Cristalografia de Difração de Raios-X

A análise de cristalografia foi realizada a fim de confirmar a obtenção dos compostos e demonstrar a sua estrutura química. A tiazolidin-4-ona **8d** foi escolhida visto que apresenta-se como sólido cristalino. O preparo deste cristal utilizou o solvente de álcool isopropílico e deixou-se evaporar o solvente de forma natural e lenta. Desta amostra foi retirada um cristal que foi enviado para a análise cristalografia de difração de raios-X na UFSM e também foi realizada toda a parte de refinamento e análise para chegar a estrutura química.

O composto **8d** foi caracterizado por difração de raios-X de cristal único, e o diagrama ORTEP15 está representado na Figura 33. As medidas de difração do composto **8d** foram realizadas utilizando um Bruker D8 Venture com o detector de Photon 100 CMOS com grafite monocromatizada Mo K $\alpha$  com radiação de  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ . A correção de absorção foi realizada usando métodos multi-scan. Os parâmetros de deslocamento anisotrópico para átomos de não-hidrogênio foram aplicados.

A estrutura foi resolvida e refinada usando o pacote de software WinGX<sup>15</sup>. As estruturas foram refinadas com base no método de mínimos quadrados de matriz completa usando o programa SHELXL.<sup>16</sup> As projeções ORTEP das estruturas moleculares foram geradas usando o programa ORTEP-3<sup>15</sup>. Fichas de informação cristalográficas (CIFs) para os compostos estudados foram depositadas no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) com a seguinte identificação

1841878. Os dados de difração de raios X para o composto **8d** estão listados na Tabela 5. A análise comprovou a formação do composto tiazinan-4-ona **8d** derivada da ciclohexanona. Na imagem de raios-X pode-se verificar a presença do anel heterociclo com os heteroátomos de nitrogênio (N1) e enxofre (S3), além da carbonila (C5 O51) (Figura 39).



**Figura 39:** Imagem de cristalografia de difração de raios-X da tiazolidin-4-ona **8d**.

**Tabela 5:** Dados de raios-X para o composto **8d**.

Composto	8d
Fórmula empírica	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Mw	425,58
T [K]	100 (2)
Sistema de cristal	Ortorômbico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a [Å]	5,7357 (2)
Ba] ]	13,4445 (6)
c [Å]	27,9867 (12)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
V [Å <sup>3</sup> ]	2158,16 (15)
Z	4
Dcalcd [g cm <sup>-3</sup> ]	1,310
μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,176
F (000)	912
Tamanho de cristal (mm)	0,17 x 0,12 x 0,04
intervalo de θ para dados	2,657 a 27,108
Coleção (graus) h, k, l alcance	-7 ≤ h ≤ 7 -17 ≤ k ≤ 17 -35 ≤ l ≤ 35
Reflexões coletadas / exclusivas	34616/4763 [R (int) = 01289]
Dados / Restrições / Parâmetros	4763/0/272
Correção da absoção	Multi-scan
Método de refinamento	Quadrados mínimos da matriz completa em F <sup>2</sup>
Índices finais R	R1 = 0,0374, wR2 = 0,0736
R todos os dados	R1 = 0,0525, wR2 = 0,0779
Bondade de ajuste em F <sup>2</sup>	1,034
Maior diff. pico e buraco (e Å <sup>3</sup> )	0,245 e -0,239

#### 4.7 Dados de caracterização para os compostos sintetizados de tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g**, análogas ao fármaco rosiglitazona

Os dados apresentam a formula estrutural, a nomenclatura e os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os heterociclos tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g**, análogas da rosiglitazona.

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)fenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)tiazolidin-4-ona **8a**  
RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,15 (dd, 1H, H1,  $J = 3,7$ ;  $J = 1,1$ ); 7,44-7,47 (m, 1H, H3); 7,22 (d, 2H, H11,  $J = 8,2$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,56 (dd, 1H, H2,  $J = 6,7$ ;  $J = 5,3$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,80 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,7$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,74-3,79 (m, 2H, H15a,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{N}(\text{a})$ ); 3,71 (d, 1H, H15b,  $J = 15,4$ ); 3,14 (s, 3H, H6); 2,82-2,86 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{N}(\text{b})$ ); 2,66 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{N}(\text{a})$ ,  $J = 12,7$ ; 6,3); 2,52 (sl, 4H, pirrolidinil); 2,48 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{N}(\text{b})$ ,  $J = 12,4$ ;  $J = 6,3$ ); 1,76 (sl, 4H, pirrolidinil). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,4 (C14); 159,6; 158,3; 147,9; 137,4; 131,2; 128,7; 115,0; 111,8; 105,8; 66,5; 63,8 (C13); 54,1; 53,0; 49,5; 41,3; 37,9; 33,1 (C15); 23,5. EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 292 (1), 253 (1), 207 (2), 151 (1), 133 (2), 120 (1), 84 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoxi)fenil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)tiazolidin-4-ona **8b**  
RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,15 (d, 1H, H1,  $J = 4,0$ ); 7,45 (t, 1H, H3,  $J = 7,3$ ); 7,20 (d, 2H, H11,  $J = 8,3$ ); 6,88 (d, 2H, H10,  $J = 8,3$ ); 6,55 (t, 1H, H2,  $J = 5,9$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,5$ ); 5,82 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,5$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,5$ ); 3,76-3,71 (m, 2H, H15a,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{N}(\text{a})$ ); 3,68 (d, 1H, H15b,  $J = 15,4$ ); 3,14 (s, 3H, H6); 2,81-2,77 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{N}(\text{b})$ ); 2,51-2,47 (m, 2H,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{N}(\text{b})$ ); 2,32 (sl, 4H, piperidinil); 1,59-1,54 (m, 4H, piperidinil); 1,41 (d, 2H, piperidinil,  $J = 4,5$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,3 (C14); 159,3; 158,3; 147,8; 137,4; 131,3; 128,9; 114,9; 111,9; 105,8; 66,5; 63,9 (C13); 56,0; 54,5; 49,5; 39,6; 37,9; 33,1 (C15); 25,7; 23,8. EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 306 (1), 281 (2), 207 (4), 151 (1), 133 (3), 113 (4), 98 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona **8c**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,15 (d, 1H, H1,  $J = 4,8$ ); 7,44-7,47 (m, 1H, H3); 7,20 (d, 2H, H11,  $J = 8,5$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,5$ ); 6,55-6,57 (m, 1H, H2); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,79 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,5$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,5$ ); 3,73-3,78 (m, 2H, H15a,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{a})$ ); 3,70 (d, 1H, H15b,  $J = 15,5$ ); 3,66 (t,  $J = 4,1$  Hz, 4H, morfolinil); 3,15 (s, 3H, H6); 2,78 (dt, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{b})$ ,  $J = 6,7$ ;  $J = 13,9$ ); 2,45 (dt, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{a})$ ,  $J = 6,4$ ;  $J = 12,8$ ); 2,33-2,30 (m, 5H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{b})$ , morfolinil). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,4 (C14); 159,6; 158,3; 147,9; 137,4; 131,2; 128,8; 115,0; 111,9; 105,8; 67,0; 66,5; 63,8 (C13); 55,9; 53,5; 49,5; 39,4; 38,0; 33,1 (C15). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 308 (1), 281 (1), 207 (2), 151 (1), 133 (3), 113 (8), 100 (100).

3-(ciclohexilmetil)-2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)tiazolidin-4-ona **8d**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,15 (dd, 1H, H1;  $J = 4,8$ ;  $J = 1,1$ ); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 1,9$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 8,7$ ); 7,17 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,55 (dd, 1H, H2,  $J = 5,1$ ;  $J = 6,8$ ); 6,51 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,57 (d, 1H, H13,  $J = 1,2$ ); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,78 (dd, 1H, H15a,  $J = 1,5$ ;  $J = 15,4$ ); 3,70 (d, 1H, H15b,  $J = 15,4$ ); 3,72 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}(\text{a})$ ,  $J = 8,7$ ;  $J = 13,7$ ); 3,14 (s, 3H, H6); 2,42 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}(\text{b})$ ,  $J = 5,9$ ;  $J = 13,7$ ); 1,66-1,71 (m, 2H, ciclohexil); 1,58-1,63 (m, 2H, ciclohexil); 1,52-1,54 (m, 2H, ciclohexil); 1,10-1,19 (m, 3H, ciclohexil); 0,87-0,92 (m, 2H, ciclohexil). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,3 (C14); 159,5; 158,3; 147,9; 137,3; 131,4; 128,3; 115,0; 111,8; 105,7; 66,5; 63,7 (C13); 49,4; 48,7; 37,9; 35,4; 32,9 (C15); 31,0; 30,4; 26,3; 25,8; 25,7. EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 291 (34), 258 (50), 216 (16), 195 (41), 148 (100), 122 (50), 107 (78).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona

**8e**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,15 (dd, 1H, H1,  $J = 4,8$ ;  $J = 1,2$ ); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 1,9$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 8,8$ ); 7,21 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,55 (dd, 1H, H2,  $J = 6,8$ ;  $J = 5,1$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,64 (d, 1H, H13,  $J = 1,2$ ); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,77 (dd, 1H, H15a,  $J = 1,8$ ;  $J = 15,4$ ); 3,68 (d, 1H, H15b,  $J = 15,4$ ); 3,58-3,63 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})$



$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a)); 3,14 (s, 3H, H6); 2,70 (ddd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b),  $J = 5,8$ ;  $J = 7,9$ ;  $J = 13,8$ ); 2,25-2,30 (m, 5H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a), piperidinil); 2,18-2,22 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 1,66-1,69 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a)); 1,58-1,62 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 1,54 (dt, 4H, piperidinil,  $J = 5,4$ ;  $J = 11,0$ ); 1,40 (sl, 2H, piperidinil). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,1 (C14); 159,6; 158,3; 147,9; 137,4; 131,2; 128,6; 114,9; 111,8; 105,8; 66,5; 63,4 (C13); 56,2; 54,4; 49,5; 41,2; 37,9; 33,1 (C15); 25,8; 24,3; 24,0. EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 320 (2), 281 (1), 236 (1), 151 (1), 127 (6), 112 (4), 98 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(3-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona **8f**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 8,15 (d, 1H, H1,  $J = 4,7$ ); 7,46 (dt, 1H, H3,  $J = 1,6$ ;  $J = 6,9$ ); 7,21 (d, 2H, H11,  $J = 8,5$ ); 6,90 (d, 2H, H10,  $J = 8,5$ ); 6,56 (dd, 1H, H2,  $J = 6,6$ ;  $J = 5,3$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,5$ ); 5,62 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,78 (dd, 1H, H15a,  $J = 1,2$ ;  $J = 15,5$ ); 3,68 (d, 1H, H15b,  $J = 15,6$ ); 3,65 (t, 4H, morfolinil,  $J = 4,3$ ); 3,58-3,63 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a)); 3,14 (s, 3H, H6); 2,76 (ddd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b),  $J = 5,8$ ;  $J = 8,3$ ;  $J = 14,0$ ); 2,33 (sl, 4H, morfolinil); 2,28 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 6,2$ ;  $J = 13,5$ ); 2,20-2,25 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 1,67 (ddd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 2,1$ ;  $J = 7,8$ ;  $J = 13,7$ ); 1,56 (td, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b),  $J = 7,2$ ;  $J = 14,3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,1 (C14); 159,6; 158,3; 147,9; 137,4; 131,2; 128,6; 114,9; 111,9; 105,7; 66,9; 66,5; 63,6 (C13); 55,9; 53,4; 49,5; 41,2; 37,9; 33,1 (C15); 23,7. EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 322 (3), 236 (1), 206 (1), 151 (1), 129 (10), 114 (4), 100 (100).

3-(furan-2-ilmetil)-2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)tiazolidin-4-ona **8g**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 8,15 (dd, 1H, H1,  $J = 4,8$ ;  $J = 1,2$ ); 7,46 (ddd, 1H, H3,  $J = 8,8$ ;  $J = 7,2$ ;  $J = 1,8$ ); 7,34 (d, 1H, furanil,  $J = 1,0$ ); 7,21 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,90 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,56 (dd, 1H, H2,  $J = 6,7$ ;  $J = 5,3$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 6,28 (dd, 1H, furanil,  $J = 2,9$ ;  $J = 1,8$ ); 6,10 (d, 1H, furanil,  $J = 3,0$ ); 5,49 (s, 1H, H13); 4,95 (d, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 15,4$ ); 4,20 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,82 (dd, 1H, H15a,  $J = 15,6$ ;  $J = 1,2$ ); 3,71 (d, 1H, H15b,  $J = 15,6$ ); 3,62 (d, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(b),  $J = 15,4$ ); 3,15 (s, 3H, H6). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,0 (C14); 159,6; 158,3; 149,1; 147,9; 142,7; 137,4; 130,6;

128,9; 115,0; 111,9; 110,5; 109,2; 105,8; 66,5; 62,9 (C13); 49,5; 38,9; 38,0; 33,1 (C15). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 275 (26), 200 (17), 148 (15), 137 (99), 120 (15), 109(27), 81 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona **8h**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,51-8,50 (m, 1H, piridinil); 8,15 (ddd, 1H, H1,  $J = 5,0$ ;  $J = 1,9$ ;  $J = 0,7$ ); 7,61 (td, 1H, piridinil,  $J = 1,8$ ;  $J = 7,7$ ); 7,46 (ddd, 1H, H3,  $J = 2,0$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 8,8$ ); 7,20-7,16 (m, 3H, H11, piridinil); 7,15-7,13 (m, 1H, piridinil); 6,85 (d, 2H, H10,  $J = 8,7$ ); 6,57-6,55 (m, 1H, H2); 6,53 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,68 (d, 1H, H13,  $J = 1,2$ ); 5,02-4,99 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(a)); 4,18 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,90-3,86 (m, 1H, H15a); 3,85-3,84 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(b)); 3,78 (d, 1H, H15b,  $J = 15,5$ ); 3,14 (s, 3H, H6). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,5 (C14); 159,6; 158,2; 155,5; 149,5; 147,7; 137,5; 136,8; 130,6; 128,9; 122,6; 122,4; 114,9; 111,9; 105,9; 66,5; 63,4 (C13); 49,5; 47,7; 38,0; 33,0 (C15). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 193 (2), 179 (5), 151 (1), 136 (2), 119 (5), 105 (7), 93 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(piridin-3-ilmetil)tiazolidin-4-ona **8i**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,51-8,52 (m, 1H, piridinil); 8,27 (d, 1H, piridinil,  $J = 1,4$ ); 8,15-8,16 (m, 1H, H1); 7,50 (d, 1H, piridinil,  $J = 7,8$ ); 7,47 (ddd, 1H, H3,  $J = 1,8$ ;  $J = 7,2$ ;  $J = 8,7$ ); 7,24 (dd, 1H, piridinil,  $J = 4,9$ ;  $J = 7,5$ ); 7,12 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,87 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,57 (dd, 1H, H2,  $J = 6,7$ ;  $J = 5,2$ ); 6,53 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,35 (s, 1H, H13); 4,98 (d, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 14,7$ ); 4,20 (t, 2H, H8,  $J = 5,3$ ); 4,00 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,86 (d, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(b),  $J = 15,7$ ); 3,75 (d, 1H, H15a,  $J = 15,7$ ); 3,67 (d, 1H, H15b,  $J = 14,9$ ); 3,16 (s, 3H, H6). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,4 (C14); 159,8; 158,2; 149,6; 149,2; 147,8; 137,4; 136,4; 131,4; 130,0; 128,9; 123,8; 115,1; 111,9; 105,8; 66,5; 62,8 (C13); 49,5; 43,7; 38,0; 33,0 (C15). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 286 (62), 211 (100), 148 (13), 139 (8), 120 (14), 107 (15), 92 (84).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(fenilamino)tiazolidin-4-ona **8j**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,14 (dd, 1H, H1,  $J = 4,9$ ;  $J = 1,1$ ); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 8,8$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 1,9$ ); 7,22 (d, 2H, fenilamina,  $J = 7,7$ ); 7,19 (d,

2H, H11,  $J = 8,5$ ); 6,92 (dd, 1H, fenilamina,  $J = 11,5$ ;  $J = 4,1$ ); 6,87 (d, 2H, H10,  $J = 8,7$ ); 6,67 (d, 2H, fenilamina,  $J = 7,7$ ); 6,56 (dd, 1H, H2,  $J = 6,8$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,5$ ); 5,68 (s, 1H, H13); 4,18 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,83 (dd, 1H, H15a,  $J = 15,9$ ;  $J = 1,7$ ); 3,76 (d, 1H, H15b,  $J = 15,9$ ); 3,15 (s, 3H, H6). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,6 (C14); 159,8; 158,3; 147,8; 144,7; 137,5; 130,0; 129,5; 128,9; 122,0; 115,1; 114,1; 111,9; 105,9; 66,6; 61,7 (C13); 49,5; 38,0; 29,8 (C15). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 286 (100), 212 (43), 139 (54), 120 (51), 105 (36), 93 (50), 77 (94).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-feniltiazolidin-4-ona **8k**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 8,12 (d, 1H, H1,  $J = 4,8$ ); 7,43 (t, 1H, H3,  $J = 7,8$ ); 7,25 (t, 2H, fenil,  $J = 7,7$ ); 7,18 (d, 2H, H11,  $J = 8,5$ ); 7,14 (t, 1H, fenil,  $J = 7,6$ ); 7,11 (d, 2H, fenil,  $J = 8,1$ ); 6,77 (d, 2H, H10,  $J = 8,5$ ); 6,54 (m, 1H, H2); 6,48 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 6,03 (s, 1H, H13); 4,11 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,96-3,91 (m, 3H, H7, H15a); 3,85 (d, 1H, H15b,  $J = 15,8$ ); 3,09 (s, 3H, H6). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,1 (C14); 159,2; 158,3; 147,8; 137,5; 137,4; 131,1; 129,1; 128,5; 127,2; 126,0; 114,7; 111,8; 105,8; 66,3; 65,5 (C13); 49,5; 37,9; 33,6 (C15). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 271 (37), 196 (66), 148 (67), 151 (64), 124 (60), 107 (29), 77 (100).

3-(3-(dietilamino)propil)-2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)tiazolidin-4-ona **8l**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 8,15 (dd, 1H, H1,  $J = 3,5$ ;  $J = 1,3$ ); 7,44-7,47 (m, 1H, H3); 7,21 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,56 (dd, 1H, H2,  $J = 6,9$ ;  $J = 5,1$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,5$ ); 5,62 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,78 (dd, 1H, H15a,  $J = 1,7$ ;  $J = 15,5$ ); 3,68 (d, 1H, H15b,  $J = 15,4$ ); 3,59 (ddd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{a})$ ,  $J = 6,7$ ;  $J = 8,8$ ;  $J = 14,0$ ); 3,14 (s, 3H, H6); 2,71 (ddd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{b})$ ,  $J = 5,4$ ;  $J = 8,6$ ;  $J = 13,9$ ); 2,44 (q, 5H, dietilamina,  $J = 7,1$ ); 2,29-2,37 (m, 2H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{b})$ ); 1,60-1,66 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{a})$ ); 1,50-1,56 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{b})$ ); 0,96 (dd, 6H, dietilamina,  $J = 5,5$ ;  $J = 8,7$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,1 (C14); 159,6; 158,3; 147,9; 137,4; 131,2; 128,6; 115,0; 111,9; 105,8; 66,5; 63,5 (C13); 50,1; 49,5; 46,6; 41,4; 37,9; 33,1 (C15); 24,4; 11,4. EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 308 (3), 279 (2), 236 (4), 151 (1), 137 (3), 107 (7), 86 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona

**9a**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 8,14-8,15 (m, 1H, H1); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 8,8$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 1,9$ ); 7,12 (d, 2H, H11,  $J = 8,5$ ); 6,88 (d, 2H, H10,  $J = 8,7$ ); 6,64-6,56 (m, 1H, H2); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,71 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 4,14-4,17 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a)); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,15 (s, 3H, H6); 2,74-2,77 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 2,79-2,81 (m, 4H, H16a, H16b, H15a, H15b); 2,60-2,64 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a)); 2,55-2,59 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 2,47-2,50 (sl, 4H, pirrolidinil); 1,73 (t, 4H, pirrolidinil,  $J = 6,1$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,4 (C14); 158,7; 158,3; 147,9; 137,4; 131,4; 128,8; 114,5; 111,8; 105,8; 66,7; 62,3 (C13); 54,3; 53,8; 49,6; 46,6; 37,9; 35,6 (C15); 23,6; 21,9 (C16). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 306 (2), 273 (1), 133 (1), 120 (1), 98 (6), 84 (100), 70 (7).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona

**9b**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 8,14-8,15 (m, 1H, H1); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 1,9$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 8,7$ ); 7,13 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,88 (d, 2H, H10,  $J = 8,7$ ); 6,54-6,56 (m, 1H, H2); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,83 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 4,14 (ddd,  $J = 4,9$  Hz, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 7,1$ ;  $J = 13,4$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,15 (s, 3H, H6); 2,79-2,81 (m, 2H, H16a, H15a); 2,74-2,77 (m, 2H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b), H16b); 2,61-2,63 (m, 1H, H15b); 2,56-2,59 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a)); 2,43-2,47 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 2,34-2,39 (m, 4H, piperidinil); 1,51-1,58 (m, 4H, piperidinil); 1,39-1,41 (m, 2H, piperidinil). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,4 (C14); 158,7; 158,3; 147,9; 137,4; 131,5; 127,8; 114,5; 111,8; 105,8; 66,5; 62,3 (C13); 56,8; 54,8; 49,5; 44,8; 37,9; 34,6 (C15); 26,1; 24,3; 21,8 (C16). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 320 (2), 287 (1), 133 (2), 113 (4), 98 (100), 84 (9), 70 (4).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona **9c**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 8,15 (dd, 1H, H1,  $J = 4,8$ ;  $J = 1,1$ ); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 8,8$ ;  $J = 7,2$ ;  $J = 1,9$ ); 7,14 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,56 (dd, 1H, H2,  $J = 6,7$ ;  $J = 5,2$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,77 (s,

1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 4,11 (ddd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 13,6$ ;  $J = 6,5$ ;  $J = 5,3$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,66 (dd, 4H, morfolinil,  $J = 8,8$ ;  $J = 4,5$ ); 3,15 (s, 3H, H6); 2,82-2,85 (m, 1H, H16a); 2,80-2,81 (m, 2H, H16b,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 2,76 (dd, 1H, H15a,  $J = 9,9$ ;  $J = 4,8$ ); 2,63-2,65 (m, 1H, H15b); 2,59 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 13,3$ ;  $J = 6,4$ ); 2,48-2,50 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 2,41-2,44 (m, 4H, morfolinil). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,5 (C14); 158,8; 158,3; 147,9; 137,4; 131,3; 127,8; 114,6; 111,9; 105,8; 67,1; 66,5; 62,5 (C13); 56,5; 53,8; 49,5; 44,4; 37,9; 34,6 (C15); 21,9 (C16). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 322 (2), 289 (1), 208 (3), 148 (1), 137 (2), 113 (30), 100 (100).

3-(ciclohexilmetil)-2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-1,3-tiazinan-4-ona **9d**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 8,15 (dd, 1H, H1,  $J = 4,8$ ;  $J = 1,1$ ); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 8,7$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 1,9$ ); 7,10 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,88 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,55 (dd, 1H, H2,  $J = 6,8$ ;  $J = 5,2$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,5$ ); 5,45 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 4,12 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 13,6$ ;  $J = 7,1$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,15 (s, 3H, H6); 2,79-2,83 (m, 1H, H16a); 2,73-2,77 (m, 2H, H15a, H15b); 2,58-2,61 (m, 1H, H16b); 2,25 (dd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{N}$ -(b),  $J = 13,6$ ;  $J = 7,3$ ); 1,64-1,75 (m, 4H, ciclohexil); 1,18-1,26 (m, 4H, ciclohexil); 1,12-1,16 (m, 1H, ciclohexil); 0,87-0,97 (m, 2H, ciclohexil). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,6 (C14); 158,7; 158,3; 147,9; 137,4; 131,4; 127,8; 114,5; 111,8; 105,8; 66,5; 62,5 (C13); 54,2; 49,5; 37,9; 36,4; 34,4 (C15); 31,2; 30,7; 26,4; 25,9; 25,8; 21,7 (C16). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 406 (1), 305 (41), 216 (42), 176 (17), 134 (61), 122 (56), 107 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,3-tiazinan-4-ona **9e**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 8,15 (ddd, 1H, H1,  $J = 4,8$ ); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 8,8$ ;  $J = 7,2$ ;  $J = 1,9$ ); 7,11 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,88 (d, 2H, H10,  $J = 8,6$ ); 6,55 (dd, 1H, H2,  $J = 6,7$ ;  $J = 5,2$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,77 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 4,07 (ddd, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a),  $J = 13,2$ ;  $J = 7,6$ ;  $J = 5,3$ ); 3,98 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,15 (s, 3H, H6); 2,74-2,80 (m, 3H, H16a, H15a,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(b)); 2,65 (dd, 1H, H16b,  $J = 13,0$ ;  $J = 7,0$ ); 2,59-2,61 (m, 1H, H15b); 2,36-2,40 (m, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -(a)); 2,34 (sl, 4H, piperidinil); 2,21-

2,24 (m, 1H, -C(O)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-(b)); 1,75-1,84 (m, 2H, -C(O)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-); 1,54 (dt, 4H, piperidinil,  $J = 10,9$ ;  $J = 5,5$ ); 1,41 (sl, 2H, piperidinil). RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,3 (C14); 158,7; 158,3; 147,9; 137,3; 131,6; 127,8; 114,5; 111,8; 105,8; 61,8 (C13); 55,8; 54,4; 49,5; 46,2; 37,9; 34,5 (C15); 26,1; 24,8; 24,5; 21,8 (C16). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 399 (1), 301 (4), 250(1), 153 (1), 134 (6), 112 (7), 98 (100).

2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-3-(3-morfolinopropil)-1,3-tiazinan-4-ona **9f**  
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm,  $J_{H-H} =$  Hz): 8,15 (dd, 1H, H1,  $J = 4,9$ ;  $J = 1,1$ ); 7,45 (ddd, 1H, H3,  $J = 8,8$ ;  $J = 7,1$ ;  $J = 1,9$ ); 7,12 (d, 2H, H11,  $J = 8,6$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,7$ ); 6,56 (dd, 1H, H2,  $J = 6,6$ ;  $J = 5,1$ ); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,6$ ); 5,70 (s, 1H, H13); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,6$ ); 4,07 (ddd, 1H, -C(O)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-(a),  $J = 13,4$ ;  $J = 7,9$ ;  $J = 5,2$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,6$ ); 3,68 (t, 4H, morfolinil,  $J = 4,4$ ); 3,15 (s, 3H, H6); 2,75-2,81 (m, 3H, H16a, H15a, -C(O)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-(b)); 2,66-2,70 (m, 1H, H16b); 2,60-2,63 (m, 1H, H15b); 2,60-2,63 (m, 1H, H16b); 2,39-2,44 (m, 3H, -C(O)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-(a), morfolinil); 2,38 (sl, 2H, morfolinil); 2,28 (ddd,  $J = 12,3$  Hz,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 4,9$  Hz, 2H, -C(O)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N- (b)); 1,73-1,85 (m, 2H, -C(O)NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-). RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,4 (C14); 158,7; 158,3; 147,9; 137,4; 131,5; 127,8; 114,6; 111,9; 105,8; 67,1; 66,6; 62,0 (C13); 55,9; 53,5; 49,7; 46,3; 37,9; 34,5 (C15); 24,3; 21,8 (C16). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 336 (4), 303 (4), 208 (3), 134 (12), 114 (7), 107 (14), 100 (100).

3-(furan-2-ilmetil)-2-(4-(2-(metil(piridin-2-il)amino)etoksi)fenil)-1,3-tiazinan-4-ona **9g**  
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm,  $J_{H-H} =$  Hz): 8,15 (d, 1H, H1,  $J = 4,2$ ); 7,45 (t, 1H, H3,  $J = 7,2$ ); 7,32 (s, 1H, furanil); 7,12 (d, 2H, H11,  $J = 8,3$ ); 6,89 (d, 2H, H10,  $J = 8,3$ ); 6,57-6,55 (m, 1H, H2); 6,52 (d, 1H, H4,  $J = 8,3$ ); 6,28 (s, 1H, furanil); 6,19 (d, 1H, furanil,  $J = 2,0$ ); 5,54 (s, 1H, H13); 5,40 (d, 1H, -C(O)NCH<sub>2</sub>N- (a),  $J = 15,5$ ); 4,19 (t, 2H, H8,  $J = 5,5$ ); 3,99 (t, 2H, H7,  $J = 5,4$ ); 3,74 (d, 1H, -C(O)NCH<sub>2</sub>N-(b),  $J = 15,5$ ); 3,15 (s, 3H, H6); 2,86 (d, 2H, H16a, H16b,  $J = 5,2$ ); 2,81-2,77 (m, 1H, H15a); 2,65-2,63 (m, 1H, H15b). RMN <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,4 (C14); 158,8; 158,3; 150,1; 147,9; 142,5; 137,4; 130,8; 127,8; 114,6; 111,8; 110,4; 109,0; 105,8; 66,5; 61,2 (C13); 49,5; 42,3; 37,9; 34,7 (C15); 22,0 (C16). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 289 (11), 182 (42), 137 (11), 122 (17), 107 (11), 96(29), 81 (100).

#### 4.8 Síntese das tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina

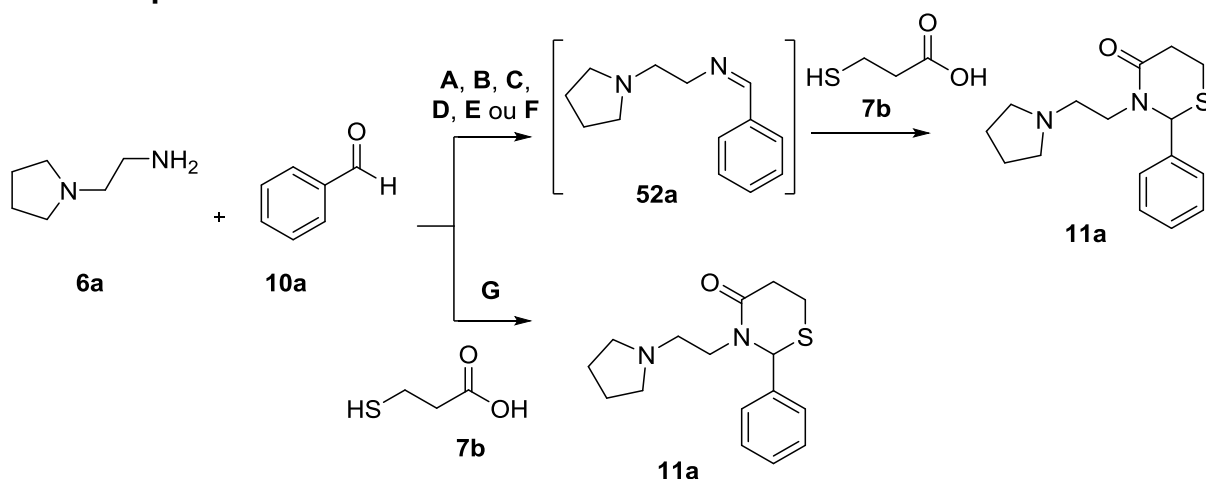
De acordo com o grupo de pesquisa LaQuiABio, verificou-se que para a obtenção do heterociclo da tiazinan-4-ona a reação depende da amina utilizada, o que influencia no tempo de reação, isso porque aminas alifáticas são mais reativas que aminas aromáticas. Este heterociclo é obtido através da reação de ciclocondensação intramolecular a partir do ácido mercaptopropiônico, benzaldeídos substituídos ou cetonas e na presença de amina aromática ou alifática, a qual neste trabalho foi utilizada a 1-(2-aminoetil)pirrolidina **6a**.

Além disso, a síntese pode ser realizada através da reação multicomponente ou multicomponente "one-pot". A reação multicomponente todos os reagentes são adicionados no início da reação e para a reação multicomponente "one-pot" primeiramente o benzaldeído substituído reage com a amina primária formando o intermediário imina *in situ* e após adiciona-se o ácido mercaptopropiônico ocorrendo a ciclização e formando o heterociclo tiazinan-4-ona.

##### 4.8.1 Estudo sintético para a otimização da condição reacional

No estudo das condições reacionais (Tabela 6) foi utilizado os reagentes: benzaldeído **10a**, a 1-(2-aminoetil)pirrolidina **6a** e o ácido mercaptopropiônico **7b** (Esquema 20). Assim, estudaram-se cinco condições reacionais em "one-pot" e uma multicomponente "one-pot", sendo utilizado as reações em refluxo com o solvente tolueno. Primeiramente, o tempo reacional foi de 3 horas com a adição do ácido mercaptopropiônico **7b** após 1 hora do início da reação e variou-se a proporção molar dos reagentes: condição A (1:1:1), condição B (1:1:2) e condição C (1:1:3). Em um segundo momento manteve-se a proporção molar dos reagentes em (1:1:3) e variou-se o tempo de reação: condição D (2 horas), condição E (4 horas) e condição F (5 horas). Na condição F a adição do ácido mercaptopropiônico **7b** foi após 2 horas do início da reação. Também foi estudada a condição G através da reação multicomponente "one-pot" na proporção molar de (1:1:3) no tempo de 3 horas.

### Esquema 20.



A melhor condição para a realização da série reacional foi a condição F porque apresenta excelente rendimento e alta pureza de acordo com a análise do CG. A partir desses resultados foi realizada a síntese de diferentes tiazinan-4-onas utilizando diferentes benzaldeídos substituídos **10a-u**, com grupos doadores e grupos retiradores de elétrons. Os benzaldeídos com grupos retiradores nas posições *orto* e *para* do anel aromático deixam a carbonila mais reativa.

**Tabela 6:** Estudo das condições reacionais para a obtenção da tiazinan-4-ona **11a** derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina.

Condição	Proporção molar <sup>a</sup>	Tempo (h)	Rend. (%)	CG (%)	
				Reagente inicial	Produto
<b>A</b>	1:1:1	1+2	63	9	91
<b>B</b>	1:1:2	1+2	73	-	100
<b>C</b>	1:1:3	1+2	79	-	100
<b>D</b>	1:1:3	1+1	62	-	100
<b>E</b>	1:1:3	2+2	83	-	100
<b>F</b>	1:1:3	2+3	92	-	100
<b>G</b>	1:1:3	3	74	2	98

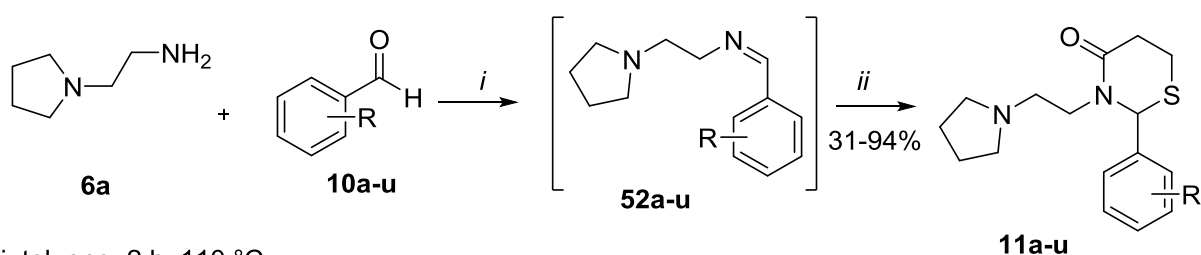
<sup>a</sup> amina:aldeído:ácido mercaptopropiônico



#### 4.8.2 Síntese das tiazinan-4-onas por aquecimento térmico convencional

A síntese das tiazinan-4-onas **11a-u** foram realizadas através da reação multicomponente "one-pot" utilizando 1 mmol da 1-(2-aminoetil)pirrolidina **6a** e 1 mmol de benzaldeídos substituídos **10a-u**, sob agitação e refluxo de tolueno. Após 2 horas de reação foi adicionado 3 mmol do ácido mercaptopropiônico **7b** e 3 horas depois verificou-se a formação do produto por cromatografia de camada fina (CCF) (Esquema 21).

Esquema 21.



i. tolueno, 2 h, 110 °C

ii. HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH **7b**, 3 h, 110 °C

R = H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 3-OH, 2,3-OCH<sub>3</sub>, 2,5-OCH<sub>3</sub>, 3,4-OCH<sub>3</sub>, 2,4-Cl, 2,6-Cl, 2-Cl-6-F

Posteriormente, a mistura reacional foi lavada com a solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL), ocorrendo a formação da fase orgânica e da fase aquosa. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removeu-se no rota evaporador. Alguns produtos obtidos foram purificados com lavagem a quente de hexano/acetato de etila (8:2) (Tabela 7).

Dessa forma, as tiazinan-4-onas **11a-u** foram sintetizadas pela metodologia de aquecimento térmico convencional, com moderados a bons rendimentos 31-94% (Tabela 4). Pode-se constatar a pureza dos compostos **11a-u** através da análise por CG e para os sólidos **11f**, **11i** e **11j** a pureza também foi verificada por análise de ponto de fusão, com uma pequena variação de 3 °C. Assim, foi possível a realização da síntese de vinte e uma tiazinan-4-onas, inéditas na literatura. A síntese foi realizada com sucesso através da reação multicomponente "one-pot".

**Tabela 7:** Rendimentos dos compostos sintetizados **11a-u**.

Composto	R <sup>1</sup>	M.M. (g/mol)	Rendimento <sup>a</sup> (%)	p.f. (°C)
<b>11a</b>	H	290,43	92	óleo
<b>11b</b>	2-F	308,42	82	óleo
<b>11c</b>	3-F	308,42	81	óleo
<b>11d</b>	4-F	308,42	78	óleo
<b>11e</b>	2-Cl	324,87	79	óleo
<b>11f</b>	3-Cl	324,87	87	69-71
<b>11g</b>	4-Cl	324,87	59	óleo
<b>11h</b>	2-NO <sub>2</sub>	335,42	81	óleo
<b>11i</b>	3-NO <sub>2</sub>	335,42	94	56-58
<b>11j</b>	4-NO <sub>2</sub>	335,42	89	88-90
<b>11k</b>	4-CH <sub>3</sub>	304,45	83	óleo
<b>11l</b>	2-OCH <sub>3</sub>	320,45	85	óleo
<b>11m</b>	3-OCH <sub>3</sub>	320,45	63	óleo
<b>11n</b>	4-OCH <sub>3</sub>	320,45	80	óleo
<b>11o</b>	3-OH	306,42	87	óleo
<b>11p</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	350,48	87	óleo
<b>11q</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	350,48	46	óleo
<b>11r</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	350,48	31	óleo
<b>11s</b>	2,4-Cl	359,31	78	óleo
<b>11t</b>	2,6-Cl	359,31	81	óleo
<b>11u</b>	2-Cl-6-F	342,86	79	óleo

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos puro.

#### 4.9 Mecanismo proposto para a síntese das tiazinanonas através da reação multicomponente "one-pot"

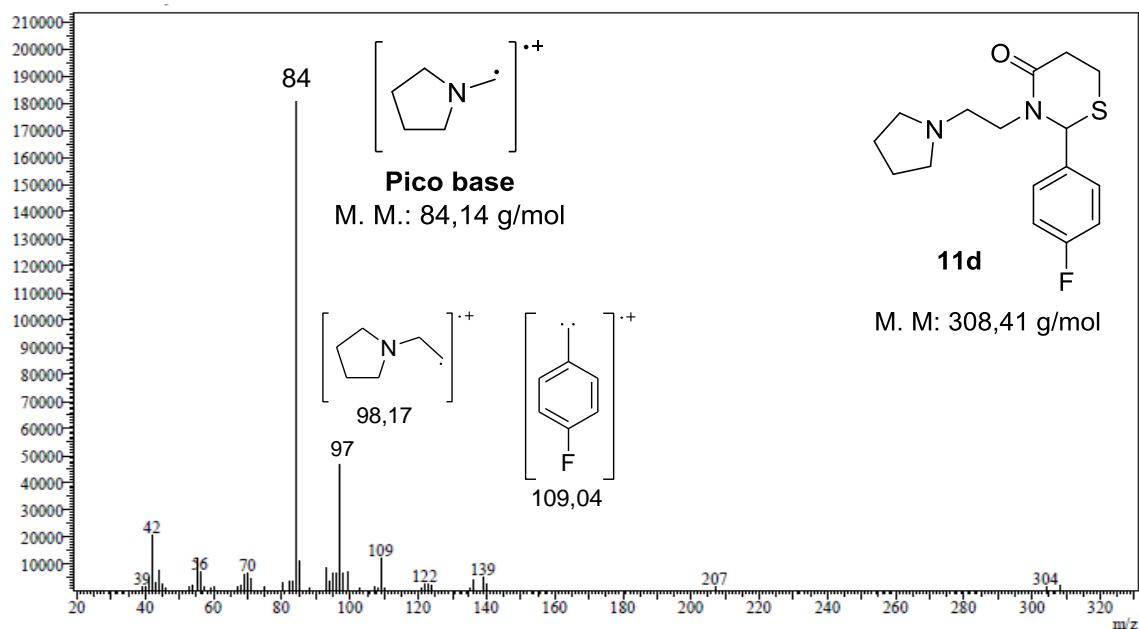
A proposta de mecanismo para a formação do anel das tiazinan-4-onas **11a-u**, via multicomponente "one-pot", é idêntico ao mecanismo apresentado para as tiazolidin-4-onas e tiazinan-4-onas mostradas no Esquema 18 (página 46).

#### 4.10 Identificação das tiazinan-4-onas **11a-u** derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina

A identificação dos compostos obtidos de tiazinan-4-onas **11a-u** foi através das análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massa (CG/EM) e análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ).

##### 4.10.1 Identificação das tiazinan-4-onas **11a-u** por análise de cromatografia gasosa e espectroscopia de massas CG/EM

Para a análise de CG/EM foi escolhido a tiazinan-4-ona **11d**, onde a análise de CG contém um único pico, caracterizando a pureza da molécula. Na análise de EM o íon molecular não é observado, mas verifica-se o pico base. O fragmento de  $m/z = 97$ , referente à porção etilpirrolidina é observado e também o fragmento de  $m/z = 109$ , sendo este referente a quebra no anel da tiazinan-4-ona **11d** (Figura 40).



**Figura 40:** Espectro de massas (CG/EM) da tiazinan-4-ona **11d**.

As tiazinan-4-onas **11a-u** mostraram o mesmo padrão de espectro com baixas intensidades para todos os fragmentos com exceção do pico base e do fragmento de  $m/z = 97$  variando a intensidade entre 20-60%. O pico base para todas tiazinanonas

é o fragmento de  $m/z = 84$  que corresponde à porção metilpirrolidina com intensidade de 100%. Assim, a análise por CG/EM associado a análise de RMN auxiliaram na confirmação da caracterização dos produtos.

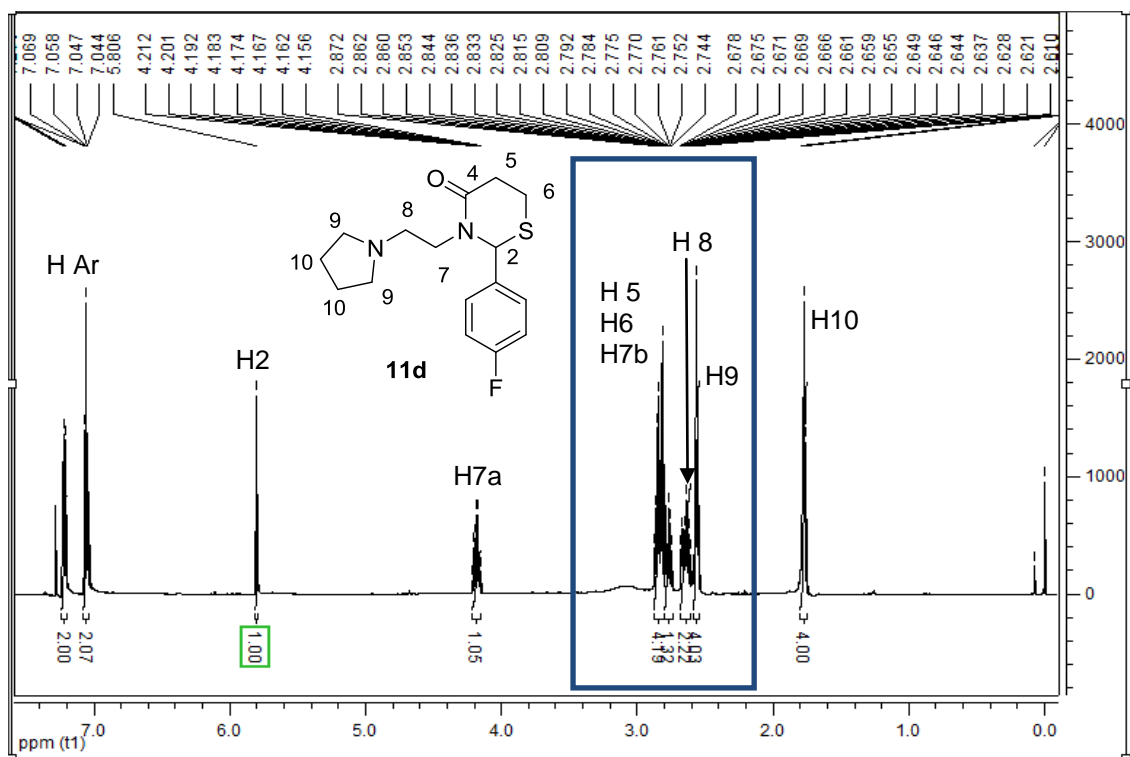
#### 4.10.2 Identificação das tiazinan-4-onas **11a-u** por análise de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

As estruturas das tiazinan-4-onas **11a-u**, derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina **6a**, foram caracterizadas por análise de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de RMN dos compostos foram obtidos em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

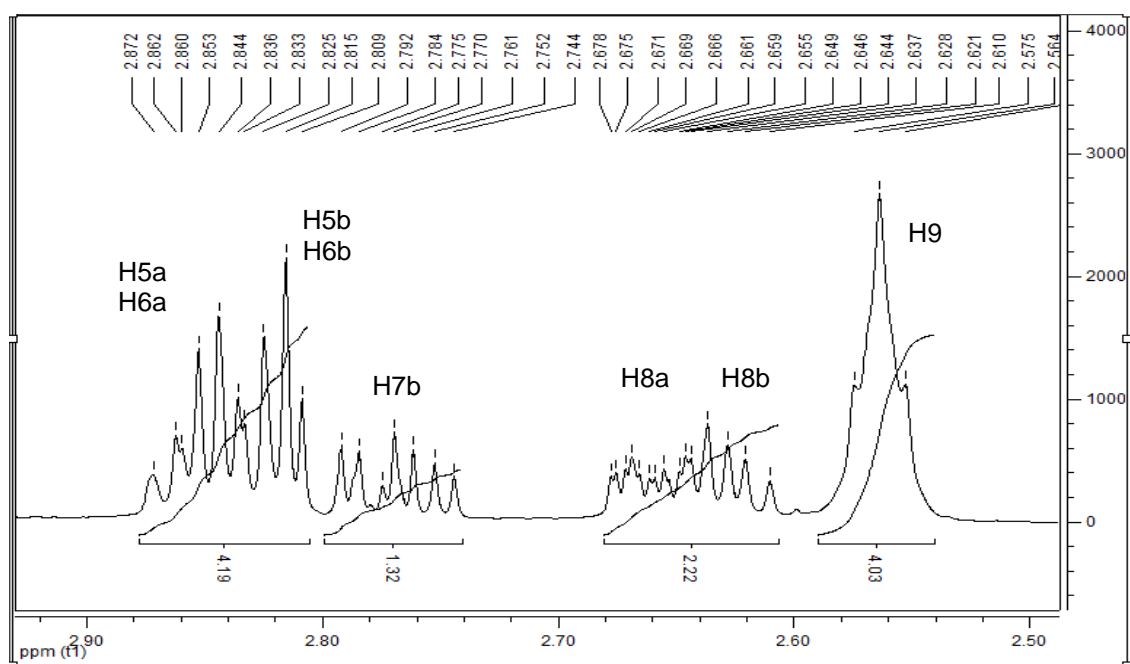
A molécula escolhida para a apresentação de identificação dos sinais foi a 2-(4-fluorofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11d**, esta molécula contém o elemento flúor em sua estrutura na posição *para* do anel aromático, sendo possível a melhor visualização dos dupletos no RMN de  $^{13}\text{C}$ .

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  da tiazinan-4-ona **11d** os sinais do espectro que confirmam a formação do heterociclos são os hidrogênios diasterotópicos H5a, H5b, H6a e H6b, além do hidrogênio H2 pertencente ao carbono assimétrico. O hidrogênio H2 tem o sinal de simpleto em 5,80 ppm. Os quatro hidrogênios diasterotópicos H5a, H5b, H6a e H6b aparecem como multipletos devido a sobreposição dos sinais na faixa de 2,87 - 2,80 ppm (Figura 41).

O sinal dos hidrogênios diasterotópicos H7a e H7b estão em distintas regiões do espectro, devido a proximidade do H7a com o oxigênio da carbonila. Assim, o sinal do hidrogênio H7a é referente ao multipletos na região de 4,21 - 4,15 ppm, sendo mais desblindado que o hidrogênio H7b, na faixa de 2,79 a 2,74 ppm, também como multipletos. Os hidrogênios diasterotópicos H8a e H8b, pertencente ao carbono etílico, tendo como sinal multipletos na faixa de 2,67 - 2,61 ppm. Os hidrogênios H9 e H10, correspondentes do anel da pirrolidina, com sinal de multipletos ou sinal alargado, onde o H9 está na região entre 2,57 - 2,55 ppm e o H10 na região de 1,79 - 1,74 ppm (Figura 42).



**Figura 41:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto da tiazinanona **11d**.



**Figura 42:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto da tiazinanona **11d**.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da tiazinan-4-ona **11d**, os sinais característicos do anel heterociclo são C4, C2, C5 e C6. O carbono C4, referente a carbonila do anel, apresenta o sinal mais desblindado em 169,2 ppm. Os C2, pertence ao sinal do carbono assimétrico que está em 61,9 ppm. Os carbonos C5 e C6 da porção etílica

do anel, estão em 34,4 ppm e 21,6 ppm, respectivamente. Os sinais alifáticos referente a C8 encontra-se em 53,5 ppm e de C7 em 46,4 ppm, os carbonos equivalentes do anel da pirrolidina C9 aparece em 23,4 ppm e o C10 em 54,1 ppm (Figura 43).

Os sinais aromáticos mais desblindado corresponde ao carbono diretamente ligado ao átomo de flúor, o qual tem sinal de duplete em 162,2 ppm ( $^1J_{C-F} = 247,6$  Hz). Os carbonos equivalentes do anel aromático C12 e C13 apresentam sinal de duplete em 128,1 ppm ( $^3J_{C-F} = 8,2$  Hz) e 115,4 ppm ( $^2J_{C-F} = 21,6$  Hz), respectivamente. Outro sinal aromático é C11 em 135,2 ppm ( $^4J_{C-F} = 2,8$  Hz) (Figura 43).

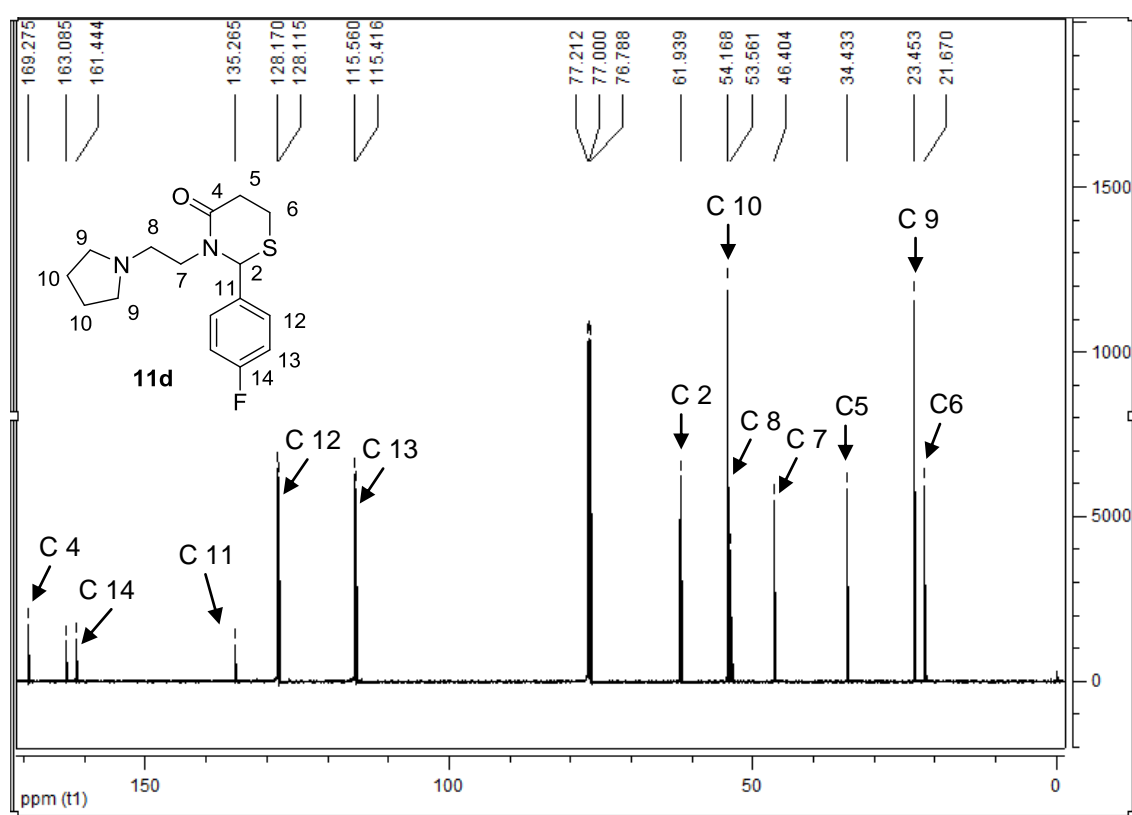


Figura 43: Espectro de RMN de  $^{13}C$  da tiazinanona **11d**.

#### 4.11 Aplicações das tiazinan-4-ona 11a-u em relação à atividade de inibição da acetilcolinesterase (AChE) e citotoxicidade em astrócitos corticais

Os estudos da atividade biológica foram realizados no Laboratório de Neuroquímica, Inflamação e Câncer (NEUROCAN-UFPel) em parceria com o LaQuiABio. Esta aplicação visa ter novas moléculas com potencial atividade de inibição da AChE e que não apresentem citotoxicidade pelo teste de viabilidade celular em astrócitos. Os dados foram avaliados por ANOVA de uma via seguido do teste de Tukey. A

diferença foi considerada significativa quando ( $P < 0,05$ ) comparado ao grupo controle. Todos os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão.

#### **4.11.1 Metodologia para a avaliação do efeito *in vitro* das tiazinan-4-onas na atividade da AChE**

Para a realização do protocolo experimental, foram utilizados ratos *Wistar* (60 dias, 250-300g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os procedimentos experimentais envolvendo os animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimental Animal da UFPel (CEEA 9219). Os animais foram submetidos à eutanásia e o encéfalo foi retirado. Posteriormente, separou-se o hipocampo e o córtex cerebral, os quais foram homogeneizados em tampão Tris HCl 10 mM (pH 7,4) adequado para o ensaio da AChE. Em seguida os homogeneizados foram centrifugados a 1800 rpm por 10 min e o sobrenadante foi utilizado para as análises *in vitro* do potencial efeito inibitório das tiazinan-4-onas na atividade da AChE.

As moléculas testadas foram solubilizadas em metanol e preparadas em diferentes concentrações (0.1, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 100 e 250  $\mu$ M). A atividade da AChE foi determinada em microplaca segundo o método de ELLMAN et al. (1961) que tem como princípio a hidrólise do substrato acetilcolina a qual é convertida em dois produtos, acetato e tiocolina. A tiocolina, por sua vez, reage com o DTNB formando o cromóforo 5-tio-2-nitrobenzóico, o qual é quantificado espectrofotometricamente a 412 nm. A atividade enzimática foi expressa em  $\mu$ mols de AcSCh/h/mg de proteína.

As proteínas foram determinadas pelo método de BRADFORD (1976) usando o reagente Comassie Blue. A albumina bovina foi utilizada como padrão.

#### **4.11.2 Determinação *in vitro* das tiazinan-4-onas frente a atividade da enzima acetilcolinesterase em hipocampo e córtex de ratos**

Para avaliar os efeitos dos presentes compostos sobre a atividade da AChE, foram utilizados córtex cerebral e hipocampo de ratos, uma vez que já é bem descrito que essas duas estruturas cerebrais desempenham um papel importante na formação da memória. Além disso, já esta bem demonstrado que alterações em ambas estruturas são encontradas em pacientes com Doença de Alzheimer. Todos os compostos

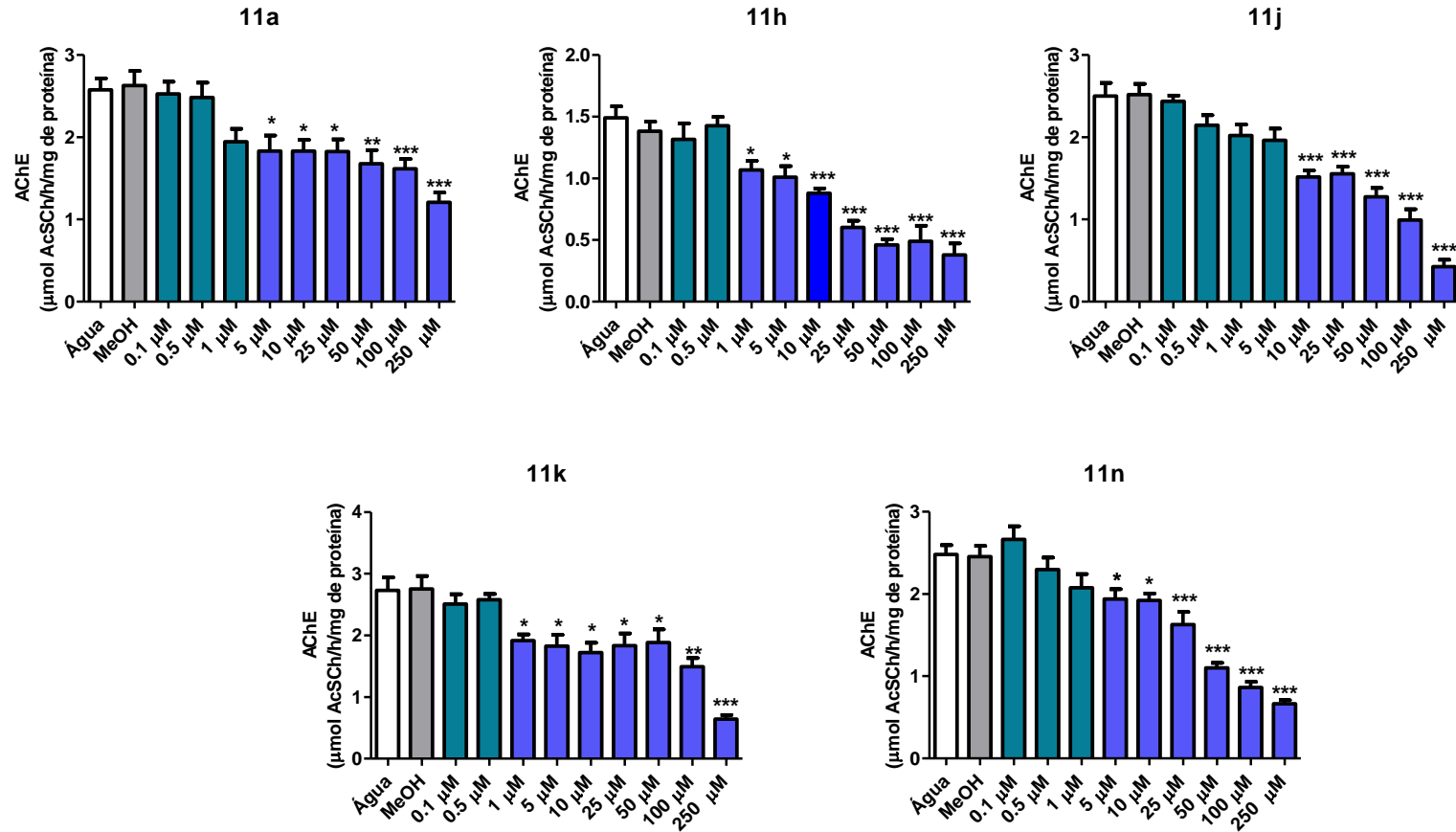
foram solubilizados em metanol e introduzidos nos ensaios enzimáticos nas concentrações finais de 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 100 e 250  $\mu\text{M}$ .

Com base nos resultados obtidos, pode-se observar que as moléculas que apresentaram potencial efeito inibitório mais promissores foram: **11a**, **11h**, **11j**, **11k** e **11n**, uma vez que inibiram a atividade da enzima em menores concentrações, como demonstrado nas Figuras 44 e 45. Em córtex cerebral os compostos **11h** e **11k** inibiram a atividade da AChE a partir da concentração de 1  $\mu\text{M}$ , enquanto que os compostos **11n** e **11a** inibiram a partir de 5  $\mu\text{M}$  e **11j** a partir de 10  $\mu\text{M}$  quando comparados ao grupo controle (água e metanol) ( $P < 0.05$ ). Em hipocampo os compostos, **11a**, **11j**, **11k** e **11n** inibiram a atividade da AChE a partir da concentração de 1  $\mu\text{M}$ , enquanto que a molécula **11h** foi capaz de diminuir significativamente a atividade da AChE a partir da concentração de 5  $\mu\text{M}$  ( $P < 0.05$ ). Os demais resultados estão demonstrados na Tabela 8. Como observado, todos os compostos apresentaram efeito inibitório da AChE em córtex cerebral e hipocampo, sendo que as moléculas **11m** e **11o** inibiram a atividade enzimática a partir da concentração de 25  $\mu\text{M}$  em ambas as estruturas quando comparadas ao grupo controle ( $P < 0.05$ ). As moléculas **11g**, **11i**, **11l** e, também inibiram a atividade da AChE em córtex e hipocampo a partir das concentrações de 50 (**11i**) e 100  $\mu\text{M}$  (**11g** e **11l**) ( $P < 0.05$ ). Os compostos **11p** e **11q** demonstraram a atividade inibitória da AChE em córtex cerebral e hipocampo somente na maior concentração testada de 250  $\mu\text{M}$  ( $P < 0.05$ ). A molécula **11d** inibiu a atividade da AChE em córtex cerebral e hipocampo nas concentrações de 250 e 50  $\mu\text{M}$ , respectivamente ( $P < 0.05$ ) comparadas com o grupo controle. Por fim, a molécula **11r**, não apresentou efeito inibitório na atividade da AChE tanto em córtex cerebral quanto em hipocampo em nenhuma das concentrações testadas.

Cabe ressaltar que além do controle água, também foi determinada a ação do metanol sobre a atividade da AChE, com o intuito de confirmar que o solvente não interfere na atividade enzimática. Com base nos resultados, pode-se demonstrar que o metanol não alterou a atividade da AChE comparado ao grupo controle água ( $P > 0.05$ ).

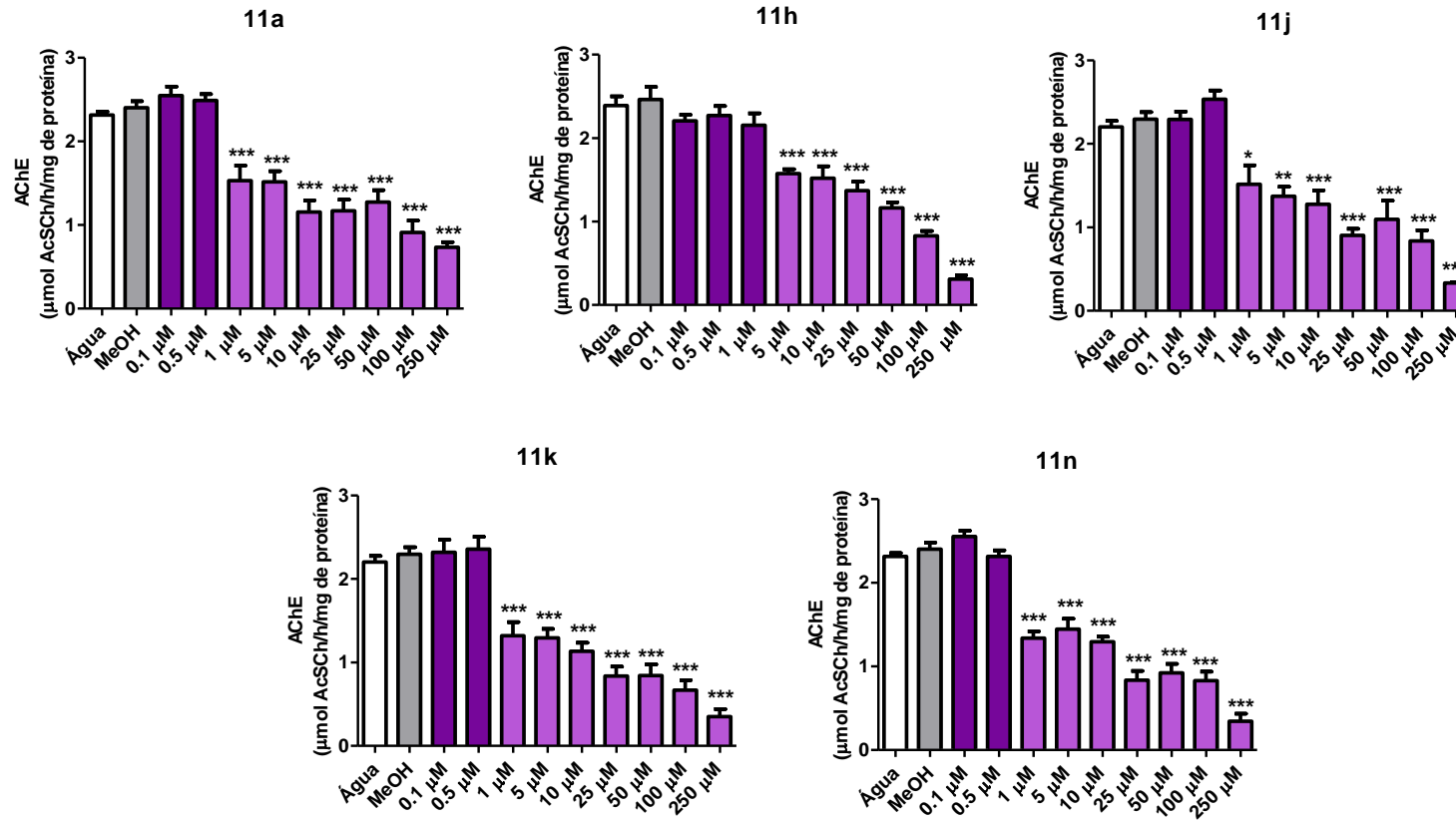


## Córtex Cerebral



**Figura 44:** Efeito *in vitro* dos compostos 11a, 11h, 11j, 11k e 11n na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em córtex cerebral de ratos, em relação ao grupo controle água e metanol.

## Hipocampo



**Figura 45:** Efeito *in vitro* dos compostos 11a, 11h, 11j, 11k e 11n na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em hipocampo cerebral de ratos, em relação ao grupo controle água e metanol.

**Tabela 8:** Efeito *in vitro* dos compostos **11d**, **11g**, **11i**, **11l**, **11m**, **11o**, **11p**, **11q** e **11r** na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) em córtex e hipocampo cerebral de ratos, em relação ao grupo controle água e metanol.

Atividade das tiazinanonas <i>in vitro</i> da enzima acetilcolinesterase em hipocampo e córtex cerebral de ratos										
Composto	Estrutura	Controle (Água)	Controle (Metanol)	1 µM	5 µM	10 µM	25 µM	50 µM	100 µM	250 µM
<b>11d</b>	Córtex	3.13±0.20	2.94±0.13	3.15±0.30	2.92±0.10	3.04±0.35	3.02±0.29	2.74±0.09	2.15±0.28	1.64±0.30**
	Hipocampo	2.30±0.14	2.25±0.13	2.10±0.14	1.89±0.14	1.91±0.20	1.96±0.19	1.52±0.16*	1.46±0.12*	0.64±0.10***
<b>11g</b>	Córtex	2.65±0.25	2.58±0.20	2.79±0.20	2.83±0.13	2.67±0.20	2.28±0.22	2.13±0.07	1.34±0.07**	1.03±0.18***
	Hipocampo	2.33±0.21	2.40±0.16	2.33±0.16	2.51±0.18	2.17±0.22	1.86±0.13	1.58±0.19	0.83±0.01***	0.55±0.08***
<b>11i</b>	Córtex	1.49±0.09	1.38±0.07	1.28±0.10	1.30±0.15	1.28±0.06	1.26±0.05	0.85±0.02***	0.74±0.10***	0.45±0.01***
	Hipocampo	2.46±0.18	2.33±0.114	2.22±0.09	2.14±0.17	1.91±0.10	1.96±0.31	0.94±0.05***	0.81±0.01***	0.70±0.06***
<b>11l</b>	Córtex	1.59±0.21	1.52±0.24	1.31±0.23	1.29±0.10	1.31±0.07	1.00±0.07	1.06±0.11	0.86±0.02*	0.47±0.13***
	Hipocampo	2.05±0.01	2.04±0.19	1.99±0.10	2.09±0.04	1.77±0.11	1.58±0.16	1.51±0.06	1.08±0.10***	0.34±0.06***
<b>11m</b>	Córtex	1.49±0.09	1.38±0.07	1.34±0.04	1.19±0.09	1.22±0.14	1.01±0.09*	0.84±0.03**	0.62±0.10***	0.44±0.07***
	Hipocampo	2.40±0.12	2.38±0.11	2.39±0.10	2.07±0.20	1.81±0.18	1.68±0.09*	1.41±0.09***	1.18±0.03***	0.59±0.01***
<b>11o</b>	Córtex	2.65±0.25	2.58±0.20	2.65±0.17	2.39±0.14	2.26±0.19	1.72±0.17*	0.97±0.18***	0.68±0.24***	0.41±0.06***
	Hipocampo	2.12±0.06	2.13±0.17	2.12±0.21	2.22±0.26	2.23±0.12	1.45±0.07*	1.28±0.05**	1.17±0.11***	0.43±0.07***
<b>11p</b>	Córtex	2.71±0.18	2.49±0.17	2.67±0.39	2.53±0.26	2.77±0.22	2.20±0.31	1.88±0.20	1.61±0.14	1.12±0.16**
	Hipocampo	2.80±0.33	2.64±0.36	2.70±0.46	2.61±0.47	2.78±0.33	2.15±0.28	1.94±0.21	1.82±0.34	0.82±0.08*
<b>11q</b>	Córtex	2.91±0.20	2.76±0.15	2.91±0.21	3.10±0.08	2.47±0.28	2.41±0.32	2.56±0.10	1.77±0.34	1.29±0.23**
	Hipocampo	2.63±0.25	2.69±0.31	2.68±0.31	2.57±0.26	2.58±0.26	2.12±0.32	1.88±0.11	1.93±0.31	1.26±0.06*
<b>11r</b>	Córtex	2.73±0.24	2.45±0.11	2.79±0.03	2.79±0.15	2.40±0.18	2.09±0.12	2.04±0.27	2.23±0.28	2.02±0.18
	Hipocampo	2.50±0.07	2.48±0.25	2.47±0.36	2.31±0.26	2.39±0.21	2.06±0.09	2.24±0.26	2.15±0.28	1.72±0.16

#### 4.11.3 Determinação da concentração do composto necessária para inibir em 50% (IC<sub>50</sub>) da atividade biológica na avaliação das tiazinan-4-onas

O IC<sub>50</sub> é a medida do potencial que o composto tem na inibição de 50% da atividade biológica da AChE. Os valores calculados usando o programa de GraphPad Prism 5 através da análise estatística das diferentes concentrações dos compostos testados em comparação com o padrão.

O composto **11k**, com o grupo metil na posição *para*, foi o mais potente da série como valor de IC<sub>50</sub> = 6,83 µM para o córtex cerebral e IC<sub>50</sub> = 4,46 µM para o hipocampo. Além disso, o composto **11a**, com substituinte benzaldeído, também demonstrou a excelente atividade de inibição da AChE com IC<sub>50</sub> = 7,40 µM em córtex cerebral e IC<sub>50</sub> = 5,20 µM em hipocampo (Tabela 6).

Outros resultados significativos foi o composto **11j** com o grupo nitro na posição *para* que demonstrou boa atividade biológica em hipocampo com valor de IC<sub>50</sub> = 9,32 µM.

O composto **11h** na posição *orto* que exibiu boa atividade inibitória significativa no córtex cerebral com valor de IC<sub>50</sub> = 11,03 µM (Tabela 9).

**Tabela 9:** IC<sub>50</sub> da atividade de inibição da AChE para tiazinan-4-ona testadas.

Comp.	R	IC <sub>50</sub> (µM)	
		Hipocampo	Córtex
11a	H	5.20	7.40
11g	4-Cl	50.48	57.16
11h	2-NO <sub>2</sub>	92.80	11.03
11i	3-NO <sub>2</sub>	29.42	50.55
11j	4-NO <sub>2</sub>	9.32	40.06
11k	4-CH <sub>3</sub>	4.46	6.83
11l	2-OCH <sub>3</sub>	84.90	>250
11m	3-OCH <sub>3</sub>	90.30	24.01
11n	4-OCH <sub>3</sub>	17.02	22.20
11o	3-OH	69.60	25.65

#### 4.11.4 Metodologia para a avaliação da citotoxicidade das tiazinan-4-onas em astrócitos

Ratos *Wistar* com 1-2 dias foram utilizados para obtenção de astrócitos corticais os quais foram cultivados em placas de 96 (3x10<sup>4</sup> por poço) poços e mantidos com meio DMEM suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (SFB) (GOTTFRIED, 1999). As células foram mantidas em condições padrões (5% CO<sub>2</sub>, 37 °C e

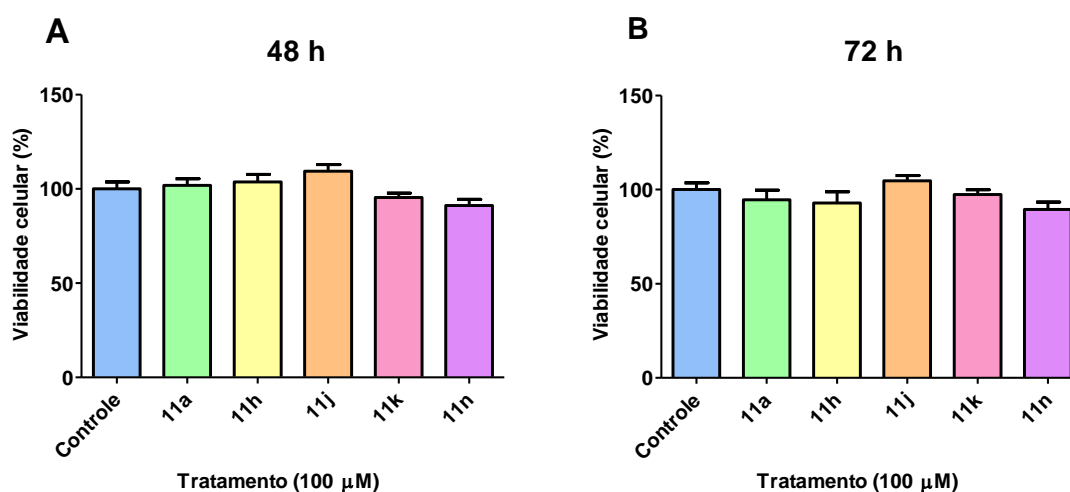
atmosfera umidificada) durante 15 dias, recebendo troca periódica de meio de cultivo até receberem os tratamentos. Todos os procedimentos envolvendo os animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEA 9219).

Após o tempo e maturação, os astrócitos foram tratados com os compostos na concentração de 100  $\mu$ M. As células foram expostas a essas concentrações por 48 h e 72 h. Após o tratamento, a viabilidade celular foram analisadas. A viabilidade celular foi determinada pelo teste do 3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina (MTT). Este método consiste na medida do número de células com a mitocôndria metabolicamente ativa, baseando-se na redução do sal tetrazólio à cristais de formazan. A absorbância foi determinada em leitor de microplacas à 492 nm. A absorbância é linearmente proporcional ao número de células com as mitocôndrias ativas, indicando quantas células viáveis restaram ao final do tratamento que se baseia no número de mitocôndrias ativas das células. O controle é a célula sem nenhum tratamento somente com o meio de DMEM para manter a célula.

#### **4.11.5 Determinação *in vitro* das tiazinan-4-onas frente citotoxicidade**

Diante dos resultados obtidos, foi investigado a citotoxicidade das tiazinan-4-onas que apresentaram atividade inibitória da AChE nas menores concentrações (**11a**, **11h**, **11j**, **11k** e **11n**). Como demonstrado na Figura 46, nenhum dos compostos testados foram capaz de alterar a viabilidade celular da cultura primária de astrócitos na concentração de 100  $\mu$ M e em nenhum dos tempos testados ( $P > 0.05$ ). Diante disso, cabe salientar que os compostos além de apresentarem promissores efeitos inibitórios significativos sobre a atividade da AChE em córtex cerebral e hipocampo de ratos, não apresentam citotoxicidade para os astrócitos corticais, que são importantes células do sistema nervoso central, demonstrando dessa forma segurança para utilização desses compostos para futuros testes *in vivo*.

## Astrócitos



**Figura 46:** Efeito da citotoxicidade *in vitro* dos compostos **11a**, **11j**, **11k** e **11n** frente a viabilidade celular da cultura primária de astrócitos na concentração de 100 μM e nos tempos de 48 h e 72 h.

### 4.12 Dados de caracterização para os compostos sintetizados de tiazinan-4-onas 11a-u derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina

Os dados apresentam a fórmula estrutural, a nomenclatura e os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , para os heterociclos tiazinan-4-onas **11a-u**, derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina.

#### 2-fenil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11a**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,36 (t, 2H, Ar,  $J = 7,5$ ); 7,31-7,29 (m, 1H, Ar); 7,23 (d, 2H, Ar,  $J = 7,5$ ); 5,80 (s, 1H, H2); 4,22-4,17 (m, 1H, H7a); 2,90-2,81 (m, 4H, H5, H6); 2,80-2,77 (m, 1H, H7b); 2,68-2,62 (m, 2H, H8); 2,60-2,58 (m, 4H, H9); 1,80-1,75 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,4 (C4); 139,3; 128,5; 128,0; 126,4; 62,4 (C2); 54,0; 53,4; 46,4; 34,4 (C5); 23,4; 21,6 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 290 ( $\text{M}^+$ , 1), 193 (1), 121 (3), 97 (32), 84 (100), 70 (5), 55 (6), 42 (11).

#### 2-(2-fluorfenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11b**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,34-7,30 (m, 1H, Ar); 7,14 (t, 1H, Ar,  $J = 7,5$ ); 7,10 (t, 1H, Ar,  $J = 9,3$ ); 7,06 (td, 1H, Ar,  $J = 7,6$ ;  $J = 1,2$ ); 6,07 (s, 1H, H2); 4,12-4,07 (m, 1H, H7a); 2,88-2,81 (m, 4H, H5, H6); 2,80-2,76 (m, 1H, H7b); 2,67-

2,59 (m, 2H, H8), 2,54 (m, 4H, H9); 1,78-1,74 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,3 (C4); 159,5 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 248,7$ ); 129,7 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,3$ ); 126,8 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 11,9$ ); 126,6 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,6$ ); 123,6 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3,5$ ); 116,1 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,9$ ); 55,9 (d, C2,  $^4J_{\text{C-F}} = 4,1$ ); 54,0; 53,5; 46,2; 34,4 (C5); 23,4; 21,4 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 308 ( $\text{M}^+$ , 1), 304 (1), 139 (2), 124 (1), 109 (5), 97 (25), 84 (100), 70 (3), 56 (6), 42 (11).

2-(3-fluorfenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11c**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 7,33 (td, 1H, Ar,  $J = 5,8$ ;  $J = 2,1$ ); 7,03-6,96 (m, 3H, Ar); 5,83 (s, 1H, H2); 4,23-4,17 (m, 1H, H7a); 2,91-2,84 (m, 2H, H5a, H6a); 2,82-2,77 (m, 3H, H5b, H6b, H7b); 2,68-2,63 (m, 2H, H8); 2,61-2,58 (m, 4H, H9); 1,82-1,75 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,2 (C4); 162,7 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 247,5$ ); 142,3 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 6,4$ ); 130,0 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,2$ ); 122,0 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,7$ ); 115,0 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,1$ ); 113,5 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22,7$ ); 61,9 (d, C2,  $^4J_{\text{C-F}} = 1,7$ ); 54,0; 53,5; 46,4; 34,3 (C5); 23,4; 21,4 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 308 ( $\text{M}^+$ , 1), 304 (1), 139 (3), 124 (2), 109 (7), 97 (35), 84 (100), 70 (4), 56 (7), 42 (11).

2-(4-fluorfenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11d**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 7,23-7,21 (m, 2H, Ar); 7,07-7,04 (m, 2H, Ar); 5,80 (s, 1H, H2); 4,21-4,15 (m, 1H, H7a); 2,87-2,80 (m, 4H, H5, H6); 2,79-2,74 (m, 1H, H7b); 2,67-2,61 (m, 2H, H8); 2,56 (sl, 4H, H9); 1,79-1,74 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,2 (C4); 162,2 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 247,6$ ); 135,2 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$ ); 128,1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,2$ ); 115,4 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21,6$ ); 61,9 (C2); 54,1; 53,5; 46,4; 34,4 (C5); 23,4; 21,6 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 308 ( $\text{M}^+$ , 1), 304 (1), 139 (3), 122 (2), 109 (7), 97 (24), 84 (100), 70 (3), 55 (6), 42 (11).

2-(2-clorofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11e**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 7,45-7,43 (m, 1H, Ar); 7,30-7,28 (m, 2H, Ar); 7,09-7,06 (m, 1H, Ar); 6,18 (d, 1H, H2,  $J = 0,9$ ); 4,19 (ddd, 1H, H7a,  $J = 4,8$ ;  $J = 6,9$ ;  $J = 13,5$ ); 2,90-2,83 (m, 3H, H5, H6a); 2,81-2,76 (m, 1H, H7b); 2,68-2,62 (dt, 1H, H6b,  $J = 5,7$ ;  $J = 11,2$ ); 2,61-2,57 (m, 1H, H8a); 2,56-2,52 (m, 1H, H8b); 2,51-2,46 (m, 4H, H9); 1,75 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,4 (C4); 136,4; 132,8; 130,8; 129,3; 126,6; 126,5; 59,3 (C2); 54,2; 54,1; 46,2; 34,6 (C5);

23,6; 21,1 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 324 ( $M^+$ , 1), 320 (1), 152 (2), 139 (2), 125 (5), 97 (36), 84 (100), 70 (4), 55 (7), 42 (11).

2-(3-clorofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11f**

RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{H-H}$  = Hz): 7,31-7,27 (m, 2H, Ar); 7,24 (s, 1H, Ar); 7,13 (d, 1H, Ar,  $J = 7,0$ ); 5,80 (s, 1H, H2); 4,22-4,16 (m, 1H, H7a); 2,88-2,80 (m, 4H, H5, H6); 2,79-2,76 (m, 1H, H7b); 2,66-2,61 (m, 2H, H8); 2,58-2,55 (m, 4H, H9); 1,79-1,74 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,4 (C4); 141,8; 134,6; 129,7; 128,1; 126,5; 124,5; 61,9 (C2); 54,1; 53,6; 46,5; 34,3 (C5); 23,4; 21,6 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 324 ( $M^+$ , 1), 152 (1), 139 (1), 125 (3), 97 (25), 84 (100), 70 (3), 56 (3), 42 (10).

2-(4-clorofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11g**

RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{H-H}$  = Hz): 7,34 (d, 2H, Ar,  $J = 8,4$ ); 7,18 (d, 2H, Ar,  $J = 8,4$ ); 5,81 (s, 1H, H2); 4,21-4,16 (m, 1H, H7a); 2,89-2,80 (m, 4H, H5, H6); 2,78-2,73 (m, 1H, H7b); 2,66-2,62 (m, 2H, H8); 2,59-2,57 (m, 4H, H9); 1,80-1,75 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,2 (C4); 138,1; 133,8; 128,7; 127,7; 61,9 (C2); 54,1; 53,5; 46,4; 34,4 (C5); 23,4; 21,6 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 324 ( $M^+$ , 1), 320 (1), 152 (1), 139 (1), 125 (4), 97 (23), 84 (100), 70 (3), 56 (3), 42 (10).

2-(2-nitrofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-one **11h**

RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{H-H}$  = Hz): 8,09 (d, 1H, Ar  $J = 8,1$ ); 7,61 (t, 1H, Ar,  $J = 7,5$ ); 7,48 (t, 1H, Ar,  $J = 7,7$ ); 7,23 (d, 1H, Ar,  $J = 7,8$ ); 6,81 (s, 1H, H2); 4,28-4,22 (m, 1H, H7a); 3,03-2,98 (m, 1H, H6a); 2,88 (dd, 1H, H5a,  $J = 13,7$ ;  $J = 7,0$ ); 2,86-2,81 (m, 2H, H15b, H16b); 2,76-2,71 (m, 1H, H7b); 2,68-2,65 (m, 4H, H9); 2,64-2,60 (m, 1H, H8a); 2,61- 2,57 (m, 1H, H8b); 1,80 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,7; 147,3; 135,5; 132,8; 129,0; 127,2; 126,8; 58,3 (C2); 54,1; 53,5; 46,4; 34,4 (C5); 23,6; 21,7 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 305 ( $M^+-20$ , 1), 234 (1), 152 (1), 130 (1), 119 (1), 97 (14), 84 (100), 70 (2), 56 (3), 42 (10).



2-(3-nitrofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11i**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 8,19-8,13 (m, 1H, Ar); 7,60 (d, 1H, Ar,  $J = 7,7$ ); 7,56 (t, 1H, Ar,  $J = 7,8$ ); 5,95 (s, 1H, H2); 4,21-4,16 (m, 1H, H7a); 2,92-2,79 (m, 4H, H5, H6); 2,78-2,72 (m, 1H, H7b); 2,72-2,67 (m, 1H, H8a); 2,62-2,57 (m, 1H, H8b); 2,50 (dd, 4H, H9,  $J = 9,5$ ;  $J = 7,0$ ); 1,73 (t, 4H, H10,  $J = 6,3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,1; 148,7; 142,8; 132,2; 129,6; 123,1; 121,7; 62,0 (C2); 54,3; 54,1; 46,8; 34,5 (C5); 23,7; 22,0 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 335 ( $\text{M}^+$ , 1), 265 (1), 163 (1), 130 (1), 117 (1), 97 (15), 84 (100), 70 (2), 56 (4), 42 (10).

2-(4-nitrofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11j**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 8,23 (d, 2H, Ar,  $J = 8,7$ ); 7,45 (d, 2H, Ar,  $J = 8,7$ ); 6,03 (s, 1H, H2); 4,24-4,20 (m, 1H, H7a); 2,96-2,83 (m, 5H, H5, H6, H7b); 2,76-2,66 (m, 2H, H8); 2,62 (m, 4H, H9); 1,82-1,79 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,0 (C4); 147,4; 147,1; 127,2; 123,7; 61,7 (C2); 54,1; 53,6; 46,3; 34,3 (C5); 23,4; 21,5 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 335 ( $\text{M}^+$ , 1), 163 (1), 133 (1), 117 (1), 97 (13), 84 (100), 70 (2), 56 (3), 42 (10).

3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-(*p*-tolil)-1,3-tiazinan-4-ona **11k**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,17 (d, 2H, Ar,  $J = 7,9$ ); 7,11 (d, 2H, Ar,  $J = 8,1$ ); 5,81 (s, 1H, H2); 4,19-4,14 (m, 1H, H7a); 3,00-2,95 (m, 2H, H5a, H6a); 2,83-2,74 (m, 7H, H5b, H6b, H7b,  $\text{CH}_3$ , H8a); 2,65-2,62 (m, 1H, H8b); 2,35-2,33 (m, 4H, H9); 1,85-1,83 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,7 (C4); 138,0; 136,1; 129,2; 126,3; 62,5 (C2); 54,0; 53,1; 46,0; 34,5 (C5); 23,4; 21,6 (C6); 21,0. EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 304 ( $\text{M}^+$ , 1), 271 (1), 174 (1), 146 (1), 135 (2), 119 (1), 105 (7), 97 (35), 84 (100), 70 (6), 55 (6), 42 (10).

2-(2-metoxifenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11l**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,28 (t, 1H, Ar,  $J = 7,9$ ;  $J = 3,3$ ); 6,84 (dd, 1H, Ar,  $J = 8,2$ ;  $J = 2,3$ ); 6,80 (d, 1H, Ar,  $J = 7,6$ ); 6,77 (m, 1H, Ar); 5,77 (s, 1H, H2); 4,21-4,17 (m, 1H, H7a); 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,89-2,80 (m, 5H, H5, H6, H7b); 2,69-2,62 (m, 2H, H8); 2,61-2,59 (m, 4H, H9); 1,79-1,76 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,3 (C4); 159,7; 141,0; 129,5; 118,7; 113,2; 112,4; 62,4

(C2); 55,2; 54,1; 53,4; 46,4; 34,4 (C5); 23,4; 21,7 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 320 ( $M^+$ , 1), 223 (1), 148 (2), 135 (2), 121 (3), 97 (35), 84 (100), 70 (5), 56 (3), 42 (10).

2-(3-metoxifenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11m**

RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{H-H}$ = Hz): 7,30-7,25 (m, 1H, Ar); 6,84 (d, 1H, Ar,  $J = 7,8$ ); 6,80 (d, 1H, Ar,  $J = 7,1$ ); 6,77 (s, 1H, Ar); 5,77 (s, 1H, H2); 4,19 (dd, 1H, H7a,  $J = 12,4$ ;  $J = 6,6$ ); 3,80 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 2,97-2,80 (m, 5H, H5, H6, H7b); 2,75-2,61 (m, 6H, H8, H9); 1,81 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,6 (C4); 159,9; 141,2; 129,7; 118,9; 113,4; 112,6; 62,5 (C2); 55,4; 54,0; 53,2; 46,3; 34,6 (C5); 23,5; 21,9 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 320 ( $M^+$ , 1), 151 (1), 136 (4), 121 (2), 97 (33), 84 (100), 70 (4), 56 (5), 42 (11).

2-(4-metoxifenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11n**

RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{H-H}$ = Hz): 7,29 (dd, 1H, Ar,  $J = 11,1$ ;  $J = 4,3$ ); 6,98 (d, 1H, Ar,  $J = 7,2$ ); 6,94 (d, 1H, Ar,  $J = 7,5$ ); 6,92 (d, 1H, Ar,  $J = 8,1$ ); 6,03 (s, 1H, H2); 4,12 (ddd, 1H, H7a,  $J = 13,4$ ;  $J = 7,9$ ;  $J = 5,3$ ); 3,88 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 2,87-2,80 (m, 4H, H5, H6); 2,78-2,73 (m, 1H, H7b); 2,63-2,58 (m, 2H, H8); 2,55 (sl, 4H, H9); 1,75 (t, 4H, H10,  $J = 5,9$ ). RMN  $^{13}C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,7 (C4); 156,2; 129,3; 127,4; 126,1; 120,0; 111,3; 56,7 (C2); 55,6; 54,2; 53,5; 46,6; 34,8 (C5); 23,6; 21,7 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 320 ( $M^+$ , 2), 222 (2), 190 (1), 148 (2), 136 (1), 121 (6), 97 (54), 84 (100), 70 (4), 56 (4), 42 (12).

2-(3-hidroxifenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11o**

RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{H-H}$ = Hz): 7,14 (t, 1H, Ar,  $J = 7,9$ ); 6,65 (t, 1H, Ar,  $J = 6,3$ ); 6,53 (s, 1H, Ar); 5,56 (s, 1H, H2); 4,23 (dd, 1H, H7a,  $J = 15,5$ ;  $J = 6,6$ ); 2,88-2,81 (m, 2H, H5a, H6a); 2,81-2,76 (m, 2H, H5b, H6b); 2,75-2,68 (m, 2H, H7b, H8a); 2,63 (sl, 4H, H9); 2,60-2,54 (m, 1H, H8b); 1,80 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}C$  (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,9 (C4); 157,6; 140,7; 129,9; 117,8; 115,5; 113,7; 62,4 (C2); 54,2; 53,3; 47,0; 34,4 (C5); 23,5; 21,7 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 306 ( $M^+$ , 1), 134 (2), 120 (1), 107 (3), 97 (32), 84 (100), 70 (4), 56 (5), 42 (12).

2-(2,3-dimetoxifenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11p**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,02 (t, 1H, Ar,  $J$  = 8,0); 6,91 (d, 1H, Ar,  $J$  = 8,1); 6,60 (d, 1H, Ar,  $J$  = 7,7); 6,04 (s, 1H, H2); 4,14-4,10 (m, 1H, H7a); 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,94-2,74 (m, 5H, H5, H6, H7b); 2,70-2,63 (m, 2H, H8); 2,61 (m, 4H, H9); 1,80-1,76 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,5 (C4); 152,9; 145,8; 132,8; 123,1; 118,0; 112,5; 62,7 (C2); 56,7; 55,8; 54,0; 53,2; 46,2; 34,5 (C5); 23,4; 21,4 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 350 ( $\text{M}^+$ , 2), 252 (2), 178 (1), 166 (1), 151 (5), 136 (1), 121 (2), 97 (57), 84 (100), 70 (4) 56 (4), 42 (12).

2-(2,4-diclorofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11q**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,48 (s, 1H, Ar); 7,27 (d, 1H, Ar,  $J$  = 9,8); 6,95 (d, 1H, Ar,  $J$  = 8,3); 6,04 (s, 1H, H2); 4,17-4,11 (m, 1H, H7a); 3,18-3,08 (m, 1H, H6a); 2,90 (d, 1H, H5a,  $J$  = 7,3); 2,88-2,84 (m, 4H, H9); 2,82 (dd, 2H, H5b, H6b,  $J$  = 13,7;  $J$  = 7,5); 2,77-2,70 (m, 1H, H7b); 2,65-2,50 (m, 2H, H8); 1,87 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 176,9; 169,9; 134,8; 133,7; 130,9; 127,2; 126,8; 59,5 (C2); 53,7; 52,7; 45,7; 35,9; 34,6 (C5); 23,5; 21,2 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 358 ( $\text{M}^+-1$ , 1), 189 (1), 173 (1), 159 (2), 123 (1), 97 (27), 84 (100), 82 (1), 69 (3) 56 (4), 42 (12).

2-(2,6-diclorofenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11r**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,34 (sl, 2H, Ar); 7,20 (t, 1H, Ar,  $J$  = 8,0); 6,58 (s, 1H, H2); 4,24-4,17 (m, 1H, H7a); 3,10-3,01 (m, 1H, H7b); 2,93-2,88 (m, 3H, H5, H6a); 2,86-2,81 (m, 1H, H6b); 2,65 (dt, 1H H8a,  $J$  = 13,8;  $J$  = 6,9); 2,53-2,44 (m, 5H, H8b, H9); 1,75-1,72 (m, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,6; 133,2; 129,7; 59,6 (C2); 54,3; 53,6; 44,6; 35,5 (C5); 24,0; 23,6 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 358 ( $\text{M}^+-1$ , 1), 186 (1), 174 (1), 159 (2), 123 (1), 97 (46), 84 (100), 69 (4), 55 (12), 42 (7).

2-(2-cloro-6-fluorfenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11s**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}}$  = Hz): 7,23 (dd, 2H, Ar,  $J$  = 9,8;  $J$  = 5,4); 7,07-6,99 (m, 1H, Ar); 6,26 (s, 1H, H2); 4,14-4,09 (m, 1H, H7a); 3,10-3,01 (m, 1H, H6a); 2,89-2,86 (m, 3H, H5, H6b); 2,85-2,81 (m, 1H, H7b); 2,79-2,74 (m, 1H, H8a);

2,53 (dd, 1H, H8b,  $J = 12,9$ ;  $J = 7,6$ ); 2,51-2,46 (m, 4H, H9); 1,73 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,1 (C4); 161,1 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 250,3$ ); 134,1; 129,7 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 10,2$ ); 125,4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 11,9$ ); 115,7 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 24,3$ ); 58,1 (C2); 54,2; 54,1; 45,8; 34,8 (C5); 23,6; 23,3 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 342 ( $\text{M}^+$ , 1), 170 (2), 157 (1), 139 (1), 120 (1), 97 (46), 84 (100), 70 (3), 56 (3), 42 (14).

#### 2-(2,5-dimetoxifenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11t**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 6,85 (d, 1H, Ar,  $J = 8,8$ ); 6,80 (dd, 1H, Ar,  $J = 8,8$ ;  $J = 2,7$ ); 6,58 (d, 1H, Ar,  $J = 2,4$ ); 6,00 (s, 1H, H2); 4,14 (ddd, H7a,  $J = 13,4$ ;  $J = 8,0$ ;  $J = 5,3$ ); 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,93-2,88 (m, 1H, H6a); 2,84 (dd, 2H, H5a, H6b,  $J = 10,3$ ,  $J = 5,6$ ); 2,83-2,79 (m, 1H, H5b); 2,73 (dd, 1H, H7b,  $J = 13,7$ ;  $J = 7,3$ ); 2,62-2,55 (m, 2H, H8); 2,52 (d, 4H, H9,  $J = 5,1$ ); 1,74 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,4; 153,2; 150,3; 128,5; 113,3; 112,7; 112,0; 56,5 (C2); 56,0; 55,8; 54,2; 53,5; 46,6; 34,7 (C5); 23,6; 21,6 (C6). EM (70 eV):  $m/z$  (%) = 350 ( $\text{M}^+$ , 3), 253 (4), 178 (1), 166 (2), 151 (8), 137 (1), 121 (4), 97 (48), 84 (100), 70 (4), 56 (5), 42 (14).

#### 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,3-tiazinan-4-ona **11u**

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm,  $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$ ): 6,82 (d, 1H, Ar,  $J = 8,2$ ); 6,79 (s, 1H, Ar); 6,73 (d, 1H, Ar,  $J = 7,3$ ); 5,73 (s, 1H, H2); 4,22-4,15 (m, 1H, H7a); 3,88 (d, 6H,  $\text{OCH}_3$ ,  $J = 2,8$ ); 2,90-2,76 (m, 5H, H5, H6, H7b); 2,71-2,60 (m, 2H, H8); 2,53 (sl, 4H, H9); 1,75 (sl, 4H, H10). RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169,4; 149,4; 149,0; 131,8; 118,8; 110,6; 110,0; 62,6 (C2); 56,0; 54,3; 53,8; 46,6; 34,6 (C5); 23,6; 22,1 (C6). EMS (70 eV):  $m/z$  (%) = 350 ( $\text{M}^+$ , 2), 252 (1), 181 (1), 166 (4), 151 (6), 136 (1), 120 (1), 97 (33), 84 (100), 70 (7), 56 (4), 42 (11).

## 5 CONCLUSÃO

Diante do que foi discutido e de acordo com os resultados encontrados este trabalho foi possível obter doze tiazolidin-4-onas e sete tiazinan-4-onas análogas ao fármaco rosiglitazona e também vinte e uma tiazinan-4-onas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina. Todos os compostos sintetizados são inéditos na literatura e foram caracterizados por análise de CG/EM e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

A síntese dos heterociclos análogos ao antidiabético rosiglitazona foi realizada em três etapas de reação, a qual foi eficiente para a obtenção do material de partida e dos produtos de tiazolidin-4-onas **8a-l** e tiazinan-4-onas **9a-g**, sendo os rendimentos de moderados a bons. Alguns compostos **8a**, **8b**, **8f**, **9a**, **9b** e **9f** foram caracterizados por análise de EMAR e o composto **9f** foi caracterizado por análise de RMN em 2D (COSY, HSQC, HMBC). A análise de Cristalografia de Difração de Raios-X confirmou a estrutura do composto **8d** e este serviu de exemplo para a elucidação dos demais compostos.

O fármaco rosiglitazona esteve presente no mercado por muito tempo para o tratamento da doença do diabetes. A busca de moléculas promissoras para o tratamento da doença do diabetes é de grande importância visto que milhões de pessoas em todo mundo apresentam esta doença e apesar de existir tratamento a doença ainda não tem cura. Assim, o estudo sintético para o surgimento de novos compostos candidatos para o desenvolvimento de futuros fármacos vêm sendo destaque entre os pesquisadores. A modificação estrutural do anel da tiazolidina-2,4-diona para os heterociclos da tiazolidin-4-ona e tiazinan-4-ona tem como perspectiva futura o posterior estudo da avaliação dos compostos para a atividade antidiabética.

Também, realizou-se a síntese das tiazinan-4-onas **11a-u** derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina, a qual demonstrou ser eficiente para a obtenção de vinte e dois compostos com rendimentos de moderados a bons. Os testes biológicos foram realizados no laboratório NEUROCAN para a atividade de inibição da AChE visando o surgimento novos candidatos a fármacos com potencial para o tratamento da doença de Alzheimer. Assim, quatorze moléculas foram estudadas e dessas obteve-se cinco moléculas promissoras (**11a**, **11h**, **11j**, **11k** e **11n**) que apresentaram resultados significativos para a inibição as AChE. em córtex e hipocampo cerebral.

Os compostos **11k** e **11a** foram os mais potentes da série, o qual apresentou atividade de  $IC_{50} = 6,83 \mu M$  e  $IC_{50} = 7,40 \mu M$ , respectivamente para córtex e com valor de  $IC_{50} = 4,46 \mu M$  e  $IC_{50} = 5,20 \mu M$ , respectivamente para hipocampo cerebral. Estas cinco moléculas bioativas foram estudadas a citotoxicidade através do teste de viabilidade celular em astrócitos corticais que não apresentou citotoxicidade até a concentração de  $100 \mu M$ . Assim, com base neste estudo foi possível obter duas

moléculas bioativas que podem vir a se tornar futuros candidatos a fármacos para auxiliar na terapêutica do tratamento da doença de Alzheimer.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEED, A. A. O.; YOUSSEF, M. S. K.; HEGAZY, R. Synthesis, anti-diabetic and renoprotective activity of some new benzazole, thiazolidin-4-one and azetidin-2-one derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 11, p. 2054-2063, 2017.

AHMED, O.; SHARMA, P.; SINGHVI, I. Anticonvulsant activity of some novel substituted thiazolidinone derivatives. **International Journal for Pharmaceutical Research Scholars**, v. 3, n. 1, p. 289–294, 2014.

ALEXANDER, F. P.; ANATOLY, S.; ALAN, R. **Heterocycles in Life and Society: An introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications**. 2 ed. West Sussex. John Wiley & Sons, 2011.

ALLINGER, N. L.; CAVA, M. P.; JONGH, D.; JOHNSON, C. R.; LEBEL, N. A.; STEVENS, C. L. **Química Orgânica**, 2ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 1978.

ANVISA: CARTA CIRCULAR Nº. 08 - GFARM/NUVIG/ANVISA/MS [www.sbmfc.org.br/media/file/documentos/Carta\\_Circular.pdf](http://www.sbmfc.org.br/media/file/documentos/Carta_Circular.pdf) Acessado 29 de maio de 2018.

ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. A.; GONSALVES A. A. Acetilcolinesterase - AChE: uma enzima de interesse farmacológico. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1818-1834, 2016.

ASIF, M. Review: Chemical and biological potential of various substituted thiazolidinone derivatives. **Critical review in pharmaceutical sciences**, v. 4, n. 2, p.1-23, 2015.

ASIF, M. A Mini Review: Biological significances of nitrogen heteroatom containing heterocyclic compounds. **International Journal of Bioorganic Chemistry**, v. 2, n. 3, p. 146-152, 2017.

BASAVEGOWDA, N.; MISHRA, K.; THOMBAL, R. S.; KALIRA, K.; LEE, Y. R. Sonochemical green synthesis of yttrium oxide (Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) nanoparticles as a novel heterogeneous catalyst for the construction of biologically interesting 1,3-thiazolidin-4-ones. **Catalysis Letters**, v. 147, p. 2630–2639, 2017.

BOISSE, T.; RIGO, B.; MILLET, R.; HÉNICHART, J. P. From dicarbonyllallene to 1-aryl-3,6-dimethyl-4-aminoaryl-2-ýridones: a one-pot versatile and uncatalyzed synthesis. **Tetrahedron**, v. 63, p. 10511-10520, 2007.

BOSENBECKER, J.; BAREÑO, V. D. O.; DIFABIO, R.; VASCONCELLOS, F. A.; DUTRA, F. S. P.; OLIVEIRA, P. S.; BARSCHAK, A. G.; STEFANELLO, F. M.; CUNICO, W. Synthesis and antioxidant activity of 3-(pyridin-2-yl,ethyl)-1,3-thiazinan(thiazolidin)-4-ones. **Journal of Biochemistry Molecular Toxicology**, v. 28, n. 9, p. 425-432, 2014.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica Goodman & Gilman**. 12ª ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012.

CAMPOS JR., J. C.; GOUVÊA, D. P.; RIBEIRO, C. S.; DUTRA, F. S. P.; STEFANELLO, F. M.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W.; SIQUEIRA, G. M. Efficient synthesis and antioxidant evaluation of 2-aryl-3-(pyrimidin-2yl)-thiazolidinones. **J Biochem Molecular Toxicology**, p. 1–6, 2013.

CAREY, F. A. **Química Orgânica**, 7ª ed., New York, v. 1, McGraw-Hill, 2011.

- CARVALHO, P. H. A.; DUVAL, A. R.; LEITE, F. R. M.; NEDEL, F.; CUNICO, W.; LUND, R. G. (7-Chloroquinolin-4-yl)arylhydrazones: *Candida albicans* enzymatic repression and cytotoxicity evaluation, Part 2. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 31, n.1, p. 126-131, 2016.
- CHEN, H.; HAO, L.; ZHU, M.; YANG, T.; WEI, S.; QIN, Z.; ZHANG, P.; LI, X. Synthesis of bi-/tricyclic azasugars fused thiazinan-4-one and their HIV-RT inhibitory activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 3426–3429, 2014.
- COSTA, J. S.; LOPES, J. P. B.; RUSSOWSKY, D.; PETZOLD, C. L.; BORGES, A. C. A.; CESCHI, M. A.; KONRATH, E.; BATASSINI, C.; LUNARDI, P. S.; GONÇALVES, C. A. S. Synthesis of tacrine-lophine hybrids via one-pot four component reaction and biological evaluation as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, p. 556-563, 2013.
- DESAI, N. C.; PANDYA, D. D.; BHATT, K. A.; KOTADIYA, G. M. Synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of novel benzimidazole derivatives bearing cyanopyridine and 4-thiazolidinone motifs. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 3823–3835, 2014.
- DRAWANZ, B. B.; RIBEIRO, C. S.; MASTELOTO, H. G.; NEUENFELDT, P. D.; PEREIRA, C. M. P.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 21, n. 5, p. 1615–1617, 2014.
- DRAWANZ, B. B.; ZIMMER, G. C.; RODRIGUES, L. V., NÖRNBERG, A. B., HÖRNERC, M.; FRIZZOB, C. P.; CUNICO, W. 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-1-amine as precursor for thiazolidinones and benzothiazepinones: synthesis and atropisomeric relationship. **Synthesis**, v. 49, p. 5167–5175, 2017.
- GAONKAR, S. L.; NAGASHIMA, I.; SHIMIZU, H. Microwave-assisted solution phase synthesis of novel 2-{4-[2-(*N*-methyl-2-pyridylamino)ethoxy]phenyl}-5-substituted 1,3,4-oxadiazole library. **Organic Chemistry International**, v. 2011, p.1-5, 2011.
- GAONKAR, S. L.; SHIMIZU, H. Microwave-assisted synthesis of the antihyperglycemic drug rosiglitazone. **Tetrahedron**, v. 66, p. 3314–3317, 2010.
- GAUTAM, P.; CHAUDHARY, R. P. Carbodiimide mediated synthesis of new thiazolidin-4-ones and thiazinan-4-ones from thiosemicarbazone derivatives of 6,7-dihydro-1H-indazole-4(5H)-ones. **Journal of Chemical Research**, v. 38, 226–230, 2014.
- GOLDEN, M.; LEGG, D.; MILNE, D. The development of a manufacturing route to an MCHR1 Antagonist. **Organic Process Research & Development**, v. 20, p. 657-682, 2016.
- GOUVÊA, D. P.; BERWALDT, G. A.; NEUENFELDT, P. D.; NUNES, R. J. ALMEIDA, W. P.; CUNICO, W. Synthesis of novel 2-aryl-3-(2-morpholinoethyl)-1,3-tiazinan-4-ones via ultrasound irradiation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 6, p. 1109–1115, 2016.
- GOUVÊA, D. P.; VASCONCELLOS, F. A.; BERWALDT, G. A.; SEIXAS NETO, A. C. P.; FISCHER, G.; SAKATA, R. P.; ALMEIDA, W. P.; CUNICO, W. 2-Aryl-3-(2-morpholinoethyl)thiazolidin-4-ones: Synthesis, anti-inflammatory in vivo, cytotoxicity in vitro and molecular docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 118, p. 259-265, 2016.
- GUZIOR, N. ECKOWSKA, A. W.; PANEK, D.; MALAWSKA, B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 373 - 404, 2015.
- HORIKOSHI, S.; SERPONE, N. Role of microwaves in heterogeneous catalytic systems. **Catalysis Science & Technology**, v. 4, n. 5, p. 1197-1210, 2014.

HWU, J. R.; GUPTA, N. K.; TSAY, S. C.; HUANG, W. C.; ALBULESCU, I. C.; KOVACIKOVA, K. HEMERT, M. J. Bis(benzofuranethiazolidinone)s and bis(benzofuranethiazinanone)s as inhibiting agents for chikungunya virus. **Antiviral Research**, v. 146, p. 96-101, 2017.

JAIN, A. K., VAIDYA A., RAVICHANDRAN, V., KASHAW, S. K., AGRAWAL, R. K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, p. 3378–3395, 2012.

JAIN, S. K. **Conceptual chemistry: for class XII**, 6<sup>a</sup> ed., New Delhi, v. 1, S. Chand, 2005.

JAWALE, D. V.; PRATAP, U. R.; MANE R. A. An alternative synthetic route for an antidiabetic drug, rosiglitazone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 924–928, 2012.

KIM, B. Y.; AHN, J. B.; LEE, H. W.; KANG, S. K.; LEE, J. H.; SHIN, J. S.; AHN, S. K.; HONG, C. I.; YOON, S. S. Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.39, p.433-447, 2004.

KLIMOVA, B.; MARESOVA, P.; VALIS, M.; HORT, J.; KUČA, K. Alzheimer's disease and language impairments: social intervention and medical treatment. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 1401-1408, 2015.

KUMAR, A.; EKAVALI, A. S. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacological Reports**, v. 67, n. 2, p. 195-203, 2015.

KUMAR, A.; NISHA, C. M.; SILAKARI, C.; SHARMA, I.; ANUSHA, K.; GUPTA, N.; NAIR, P.; TRIPATHI, T. Current and novel therapeutic molecules and targets in Alzheimer's disease. **Journal of the Formosan Medical Association**, p. 1-8, 2015

KUMAR, B. R. P.; BAIG, N. R.; SUDHIR, S.; KAR, K.; KIRANMAI, M.; PANKAJ, M.; JOGHEE, N. M. Discovery of novel glitazones incorporated with phenylalanine and tyrosine: Synthesis, antidiabetic activity and structure-activity relationships. **Bioorganic Chemistry**, v. 45, p. 12-28, 2012.

KUMAR, K. S. S.; MOHAN, C. D.; JAGADISH, S.; RAKESH, K. S.; HANUMAPPA, A.; BASAPPA; RANGAPPA, K. S. Synthesis and acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase inhibition activity of arecoline-, 4-thiazolidinone- and piperidine- based conjugates. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 8, n. 1, p. 142-148, 2015.

KUNZLER A., NEUENFELDT P. D., NEVES A. M., PEREIRA C. M. P., MARQUES G. H., NASCENTE P. S., FERNANDES M. H. V., HÜBNER S. O., CUNICO W., Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones, **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, p.74-80, 2013.

MACCARI, R.; VITALE, R. M.; OTTANÀ, R.; ROCCHICCIOLI, M.; MARRAZZO, A.; CARDILE, V.; GRAZIANO, A. C. E.; AMODEO, P.; MURA, U.; DEL CORSO, A. Structure-activity relationships and molecular modelling of new 5-arylidene-4-thiazolidinone derivatives as aldose reductase inhibitors and potential anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 81c, p. 1–14, 2014.

MANJAL, S. K.; KAUR, R., BHATIA, R.; KUMAR, K.; SINGH, V.; SHANKAR, R.; KAUR, R.; RAWAL, R. K. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 45, p. 406-423, 2017.

MASOUD, G. N.; YOUSSEF, A. M.; KHALEK, M. M. A.; WAHAB, A. E. A.; LABOUTA, I. M.; HAZZAA, A. B. Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as potential chemotherapeutic agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 2, p. 707–725, 2013.



- MASTELOTO, H. G.; DRAWANZ, B. B.; BERWALDT, G. A.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. 3,4-(Methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones, **Monatshefte für Chemie**, v. 146, n. 2, p. 327–334, 2015.
- MENG, G.; ZHENG, M.; DONG, M.; GAO, Y.; ZHENG, A.; LI, Z.; HU, R. Synthetic optimization of rosiglitazone and related intermediates for industrial purposes. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 3, p. 2023–2033, 2015.
- MOUSSA, I. A.; BANISTER, S. D.; BEINAT, C.; GIBOUREAU, N.; REYNOLDS, A.; KASSIOU, M. Design, synthesis, and structure-affinity relationships of regioisomeric *N*-benzyl alkyl ether piperazine derivatives as  $\sigma$ -1 receptor ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, p. 6228–6239, 2010.
- MOHAMED, S. K.; ABDELHAMID, A. A.; OMARA, W.; JABER, A. M.; ALBAYATI, M. An efficient one-pot synthesis and *in-vitro* anti-microbial study of new thiazolidinones, imidazolidinones and thiazinanones based amino alcohols. **Journal of Chemistry and Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 1, p. 19-31, 2013.
- NEVES, A. H. S.; SILVA, D. S.; SIQUEIRA, G. M.; GAMARO, G. D.; CUNICO, W. SILVA, A. L. The antinociceptive evaluation of 2,3-substituted-1,3-thiazolidin-4-ones through thermal stimulation in mice. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, p. 186-193, 2018.
- NEVES, A. M.; DUVAL, A. R.; BERWALDT, G. A.; GOUVÊA, D. P.; FLORES, N. P.; SILVA, P. G.; STEFANELLO, F. M.; CUNICO, W. Thiazolidin-4-ones from 3-(aminomethyl)pyridine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid: Synthesis and radical scavenger activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 2, p. 381–388, 2015.
- NOMANBHAY, S.; ONG, M. Y. A Review of microwave-assisted reactions for biodiesel production. **Bioengineering**, v. 4, n. 2, p. 57-78, 2017.
- OCAMPO, A.B.; LOPERA, F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease?. **Colombia Medica**. v. 47, n. 4, p. 203–212, 2016.
- PATRICK, G.L. **An introduction to medicinal chemistry**, 4<sup>a</sup> ed.; New York, Oxford University Press, 2009.
- PRECOMA, J. M.; BERUMEN, L. C.; PADILLA, K.; ALCOCER, G. G. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. **BioMed Research International**, ID 2589276, v. 2016, p. 1-17, 2016.
- QU H.; ZHANG, R.; HU, Y.; KE, Y.; GAO, Z.; XU, H. Synthesis and antifungal activities of 2-(*N*-arylsulfonylindol-3-yl)-3-aryl-1,3-thiazinan-4-ones. **Zeitschrift für Naturforschung C**. v. 68, n. 3-4, p. 77–81, 2013.
- RAFFA, D.; MAGGIO, B.; RAIMONDI, M. V.; CASCIOFERRO, S.; PLESCIA, F.; CANCEMI, G.; DAIDONE, G. Recent advanced in bioactive systems containing pyrazole fused with a five membered heterocycle. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 97, p. 732-746, 2015.
- RAJAPAKSHA, H.; BHATIA, H.; WEGENER, K.; PETROVSKY, N.; BRUNING, J. B. X-ray crystal structure of rivoglitazone bound to ppar $\alpha$  and ppar $\gamma$  subtype selectivity of TZDs. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1861, n. 8, p. 1981-1991, 2017.
- RANGANATHA, V. L.; BEGUM, A B.; NAVEEN, P. Synthesis, xanthine oxidase inhibition, and antioxidant screening of benzophenone tagged thiazolidinone analogs. **Archiv der Pharmazie**, v. 347, p. 1–10, 2014.
- RAZA, S.; SRIVASTAVA, S. P.; SRIVASTAVA D. S.; SRIVASTAVA A. K.; HAQ, W.; KATTI, S. B. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.63, p.611-620, 2013.

REDDY, P. R.; PADMAJA, A.; PADMAVATHI, V. Synthesis of heteroaryl thiazolidinones and azetidionones under conventional and ultrasonication methods. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 52, p. 1474-1482, 2015.

SASAKI, R.; NAKATSUJI, H.; TANABE, Y. Stereocomplementary synthesis of *cis*- and *trans*-2-(*p*-bromophenyl)-5-methylthiazolidin-4-ones: useful umpolung-type suzuki–miyaura crosscoupling partner and donor. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, n. 5, p. 1112-1118, 2018.

SAYEED, F.; SAYEE, A.; AKRAM, M.; AKRAM, M. W. Design, synthesis and pharmacological evaluation of new substituted thiazolidin-4- one derivatives. **Indo American Journal Of Pharmaceu Tical Sciences**, v. 4, n. 08, p. 2461-2472, 2017.

SILVA, D. S.; SILVA, C. H.; SOARES, M. S. P.; AZAMBUJA, J. H.; CARVALHO, T. R.; ZIMMER, G. C.; FRIZZO, C. P.; BRAGANHOL, E.; SPANEVELLO, R. M.; CUNICO, W. Thiazolidin-4-ones from 4-(methylthio)benzaldehyde and 4-(methylsulfonyl)benzaldehyde: Synthesis, antiglioma activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, 574-582, 2016.

SHUKLA, P. K.; VERMA, A.; MISHRA, P. Significance of nitrogen heterocyclic nuclei in the search of pharmacological active compounds. **New Perspective in Agriculture and Human health**, v. 17, p. 100-126, 2017.

SOUZA, S. P.; MESTELOTO, H. G.; SILVA, D. S.; AZAMBUJA, J. H.; BRAGANHOL, E.; RIBEIRO, J. S.; LUND, R. G.; CUNICO, W. Antimicrobial and Cytotoxicity Activities of 2-(aryl)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)thiazolidin-4-ones. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 14, n.9, 1042-1047, 2017.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 7<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, LTC, 2007.

SOLOMONS, T. W. G. **Química Orgânica**, 7<sup>a</sup> ed., Rio de janeiro, v. 2, LTC, 2000.

SOUZA, M. V. N.; **Estudo da síntese orgânica: baseado em substâncias bioativas**. 1<sup>a</sup> ed., São Paulo, Átomo, 2010.

SUN, J.; WANG, W.; YUE, Q. Review on microwave-matter interaction fundamentals and efficient microwave-associated heating strategies. **Materials**, v. 9, n. 4, p. 231-256, 2016.

SYNDRIYAL, S.; VISWANAD, B.; RAMARAO, P.; CHAKRABORTI, A. K.; BHARATAM, P. V. New PPAR $\gamma$  ligands based on barbituric acid: virtual screening, synthesis and receptor biding studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 4959–4962, 2008.

THAKRAL, S.; SAINI, D.; KUMAR, A.; JAIN, N.; JAIN, S. A synthetic approach and molecular docking study of hybrids of quinazolin-4-ones and thiazolidin-4-ones as anticancer agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, p. 1595–1604, 2017.

TRIPATHI A. C., GUPTA S. J., FATIMA G. N., SONAR P. K., VERMA A., SARAF S. K., 4-Thiazolidinones: The advances continue..., **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 72, p. 52-77, 2014.

VIEIRA, T. H. F.; GUIMARAES, I. M.; SILVA, F. R.; RIBEIRO, F. M. Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system. **Current Neuropharmacology**, Brazil, v. 14, p. 101-115, 2016.

VINTONYAK, V. V.; WARBURG, K.; KRUSE, H.; GRIMME, S.; HÜBEL, K.; RAUH, D.; WALDMANN, H. Identification of thiazolidinones spiro-fused to indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase B. **Angewandte Chemie**, v. 49, n. 34, p. 5902–5905, 2010.

WU, W. Y.; DAI, Y. C.; LI, N. G.; DONG, Z. X.; GU, T.; SHI, Z. H.; XUE, X.; TANG, Y. P.; DUAN, J. A. Novel multitarget-directed tacrine derivatives as potential candidates for the

treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 572–587, 2017.

WU, J.; YU, L.; YANG, F.; LI, J.; WANG, P.; ZHOU, W.; QIN, L.; LI, Y.; LUO, J.; YI, Z.; LIU, M.; CHEN, Y. Optimization of 2-(3-(arylalkyl amino carbonyl)phenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-4-thiazolidinone derivatives as potent antitumor growth and metastasis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 80, p. 340–351, 2014.

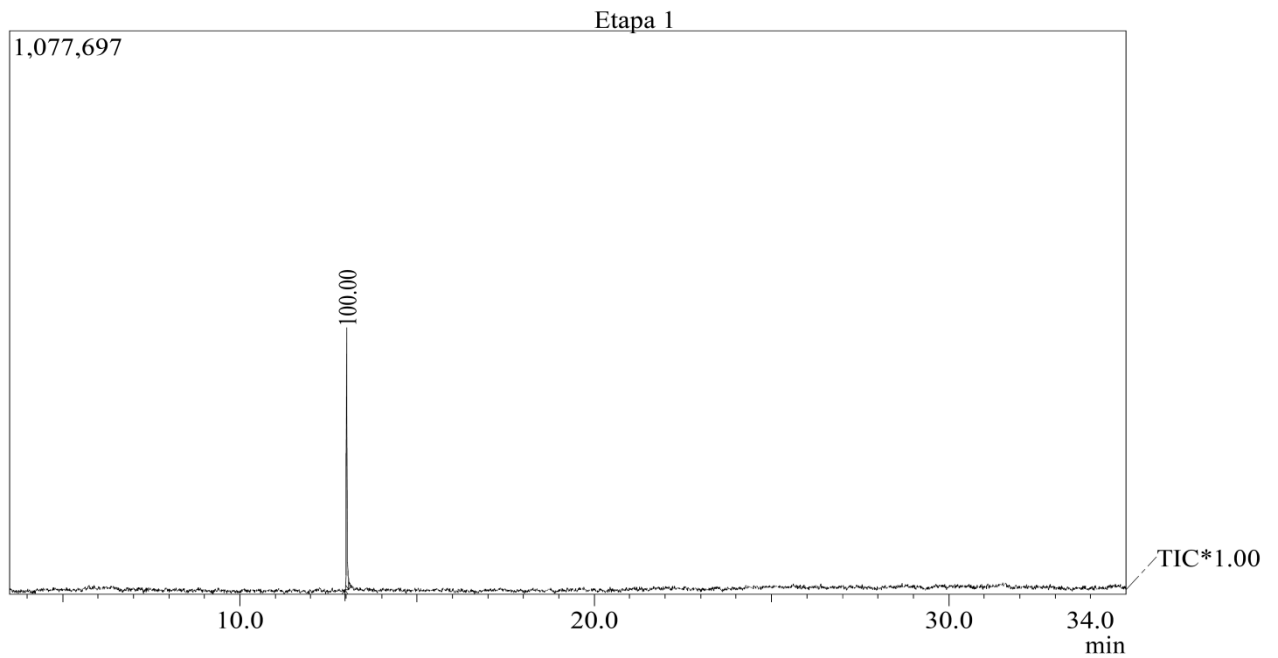
ZEBARDAST, T.; ZANGHI, A.; DARAIE B.; HEDAYATI, M.; DADRASS, O. G. Design and synthesis of 3-alkyl-2-aryl-1,3-thiazinan-4-one derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, p. 3162–3165, 2009.

## (Os anexos estão em CD)

Obs: Este PDF da tese esta com a parte dos anexos.

## **Anexo I: Espectros de CG/EM**

## Anexo I: Espectrometria de Massa



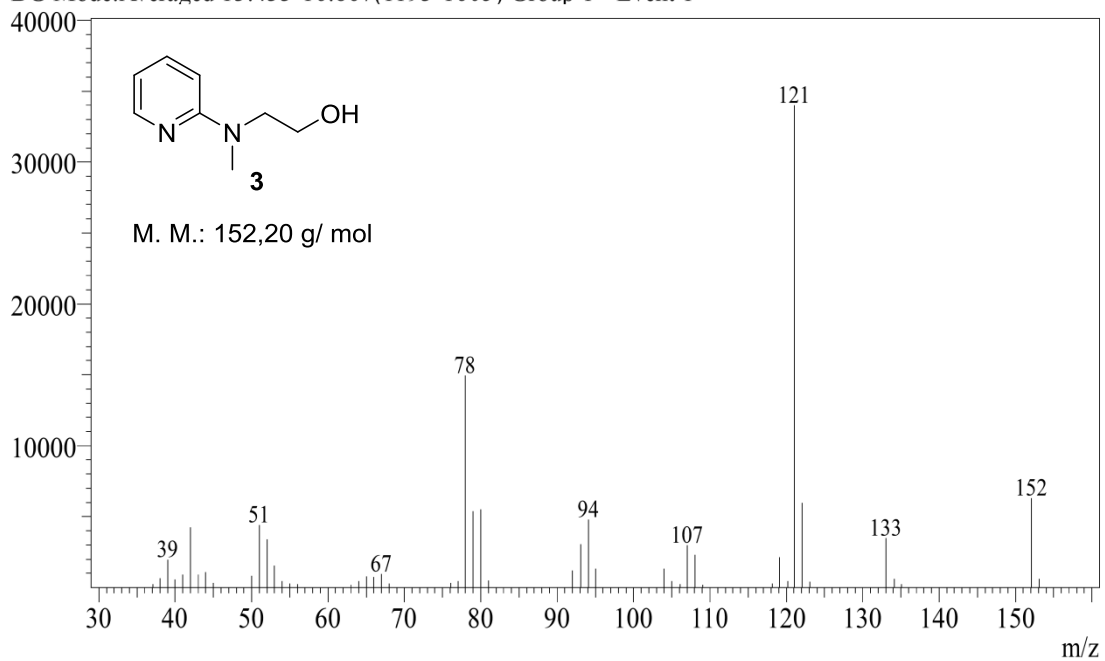
Etapa 1

Line#:1 R.Time:13.017(Scan#:1143)

MassPeaks:49

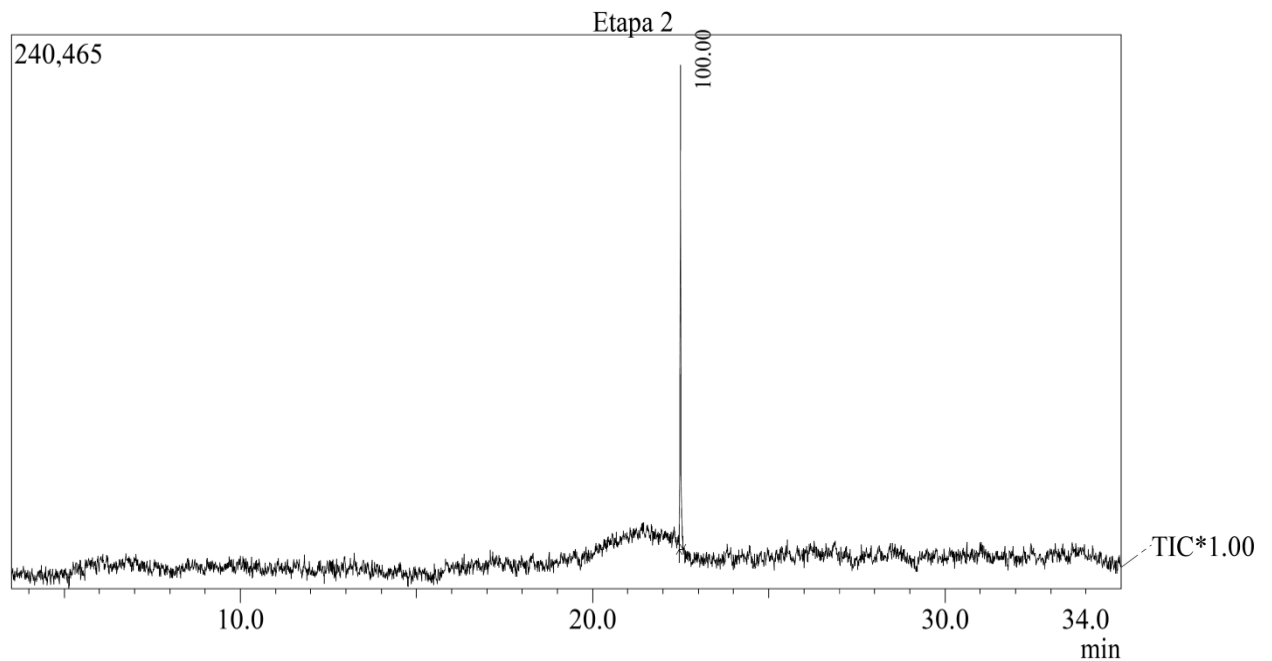
RawMode:Averaged 12.992-13.083(1140-1151) BasePeak:121.05(33975)

BG Mode:Averaged 13.433-16.867(1193-1605) Group 1 - Event 1



**Figura 47:** Espectro de massa (CG/EM) do 2-(metil(piridin-2-il)amino)etanol **3** (Etapa 1).

## Anexo I: Espectrometria de Massa



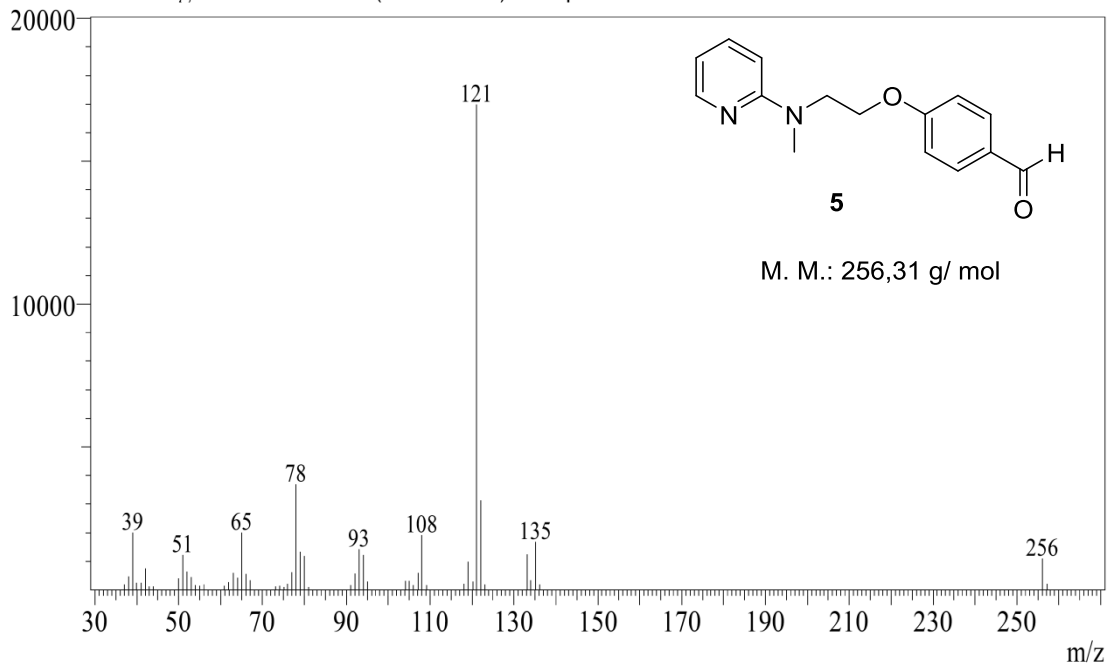
Etapa 2

Line#:1 R.Time:22.492(Scan#:2280)

MassPeaks:54

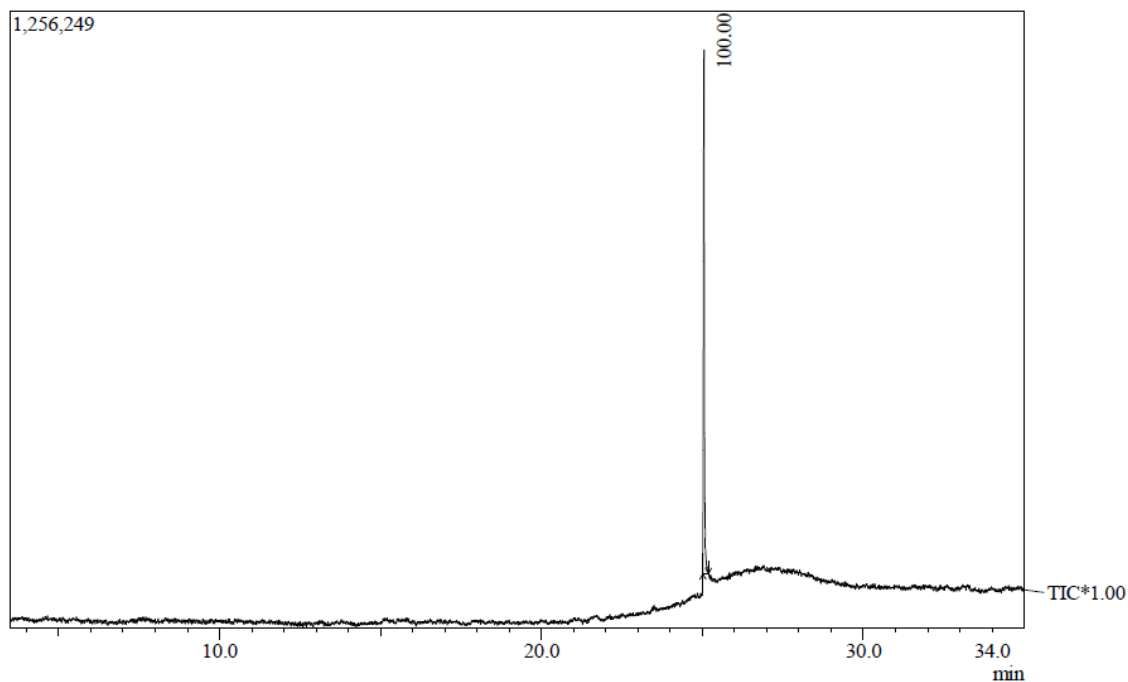
RawMode:Averaged 22.442-22.567(2274-2289) BasePeak:121.05(16972)

BG Mode:Averaged 22.633-23.525(2297-2404) Group 1 - Event 1



**Figura 48:** Espectro de massa (CG/EM) do aldeído precursor da rosiglitazona **5** (Etapa 2).

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:25.050(Scan#:2587)  
MassPeaks:64  
BasePeak:84.05(96052)

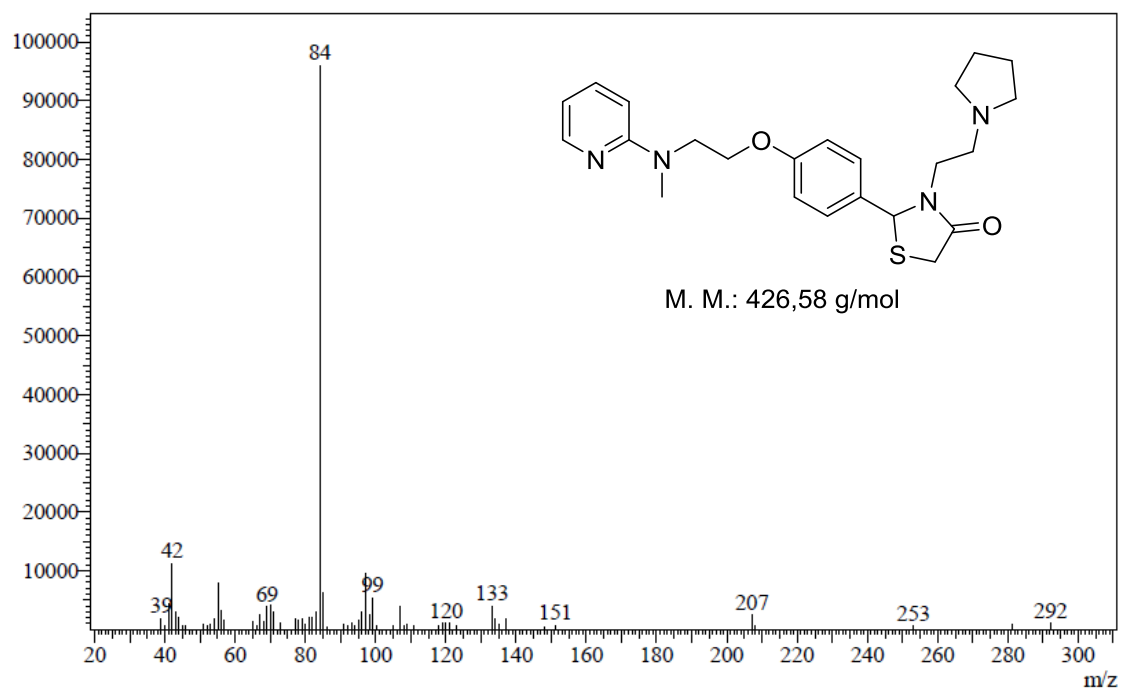
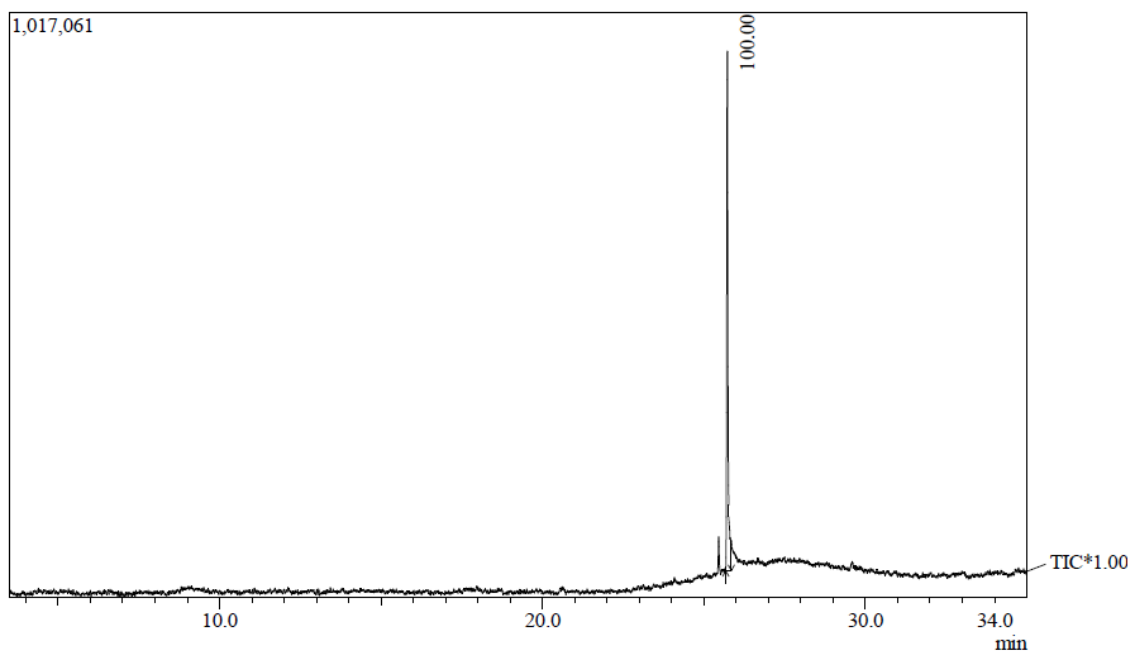


Figura 49: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8a**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:25.725(Scan#:2668)  
MassPeaks:72  
BasePeak:98.10(56164)

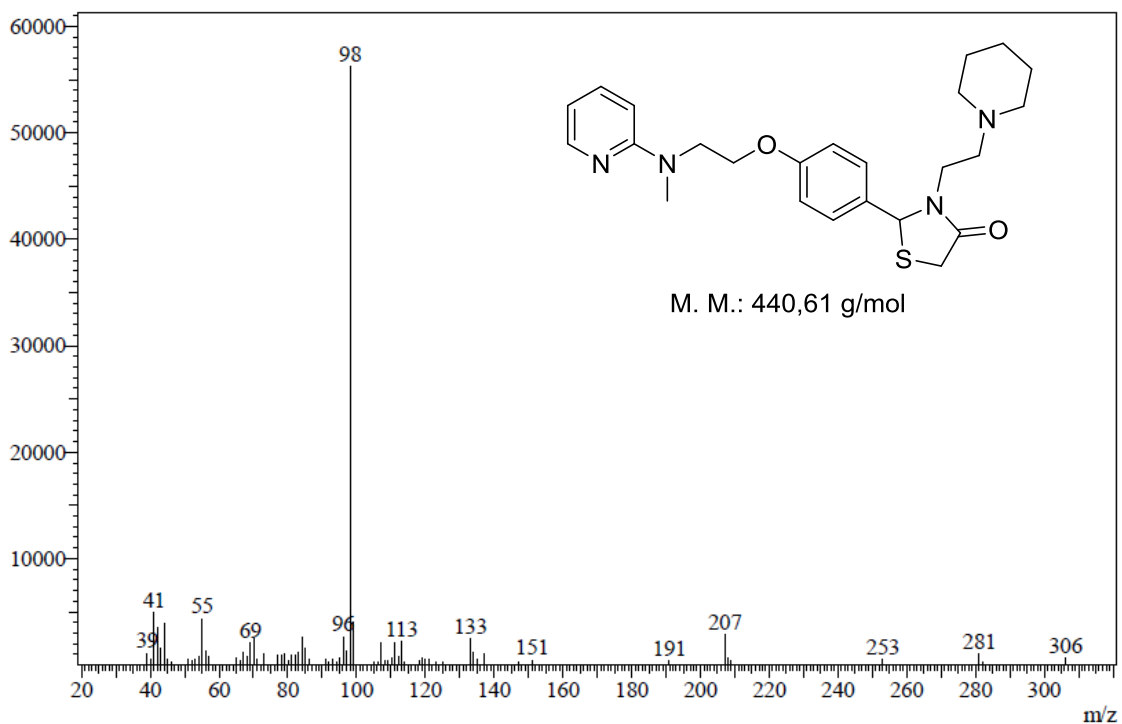
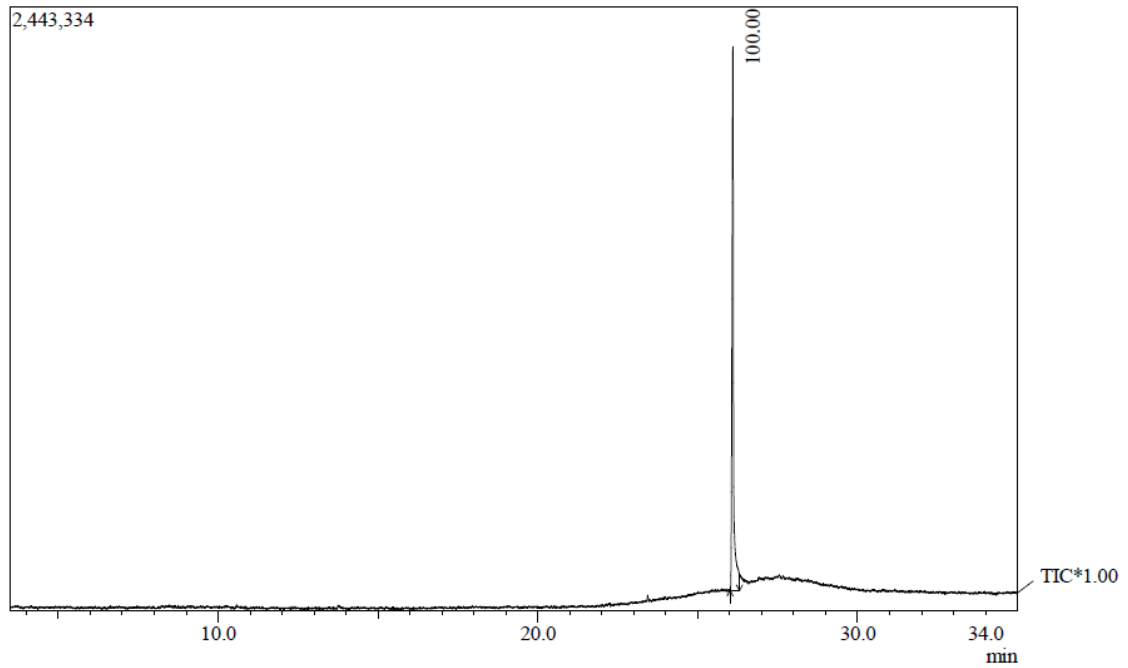


Figura 50: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8b**.



## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:26.100(Scan#:2713)  
MassPeaks:69  
BasePeak:100.05(145705)

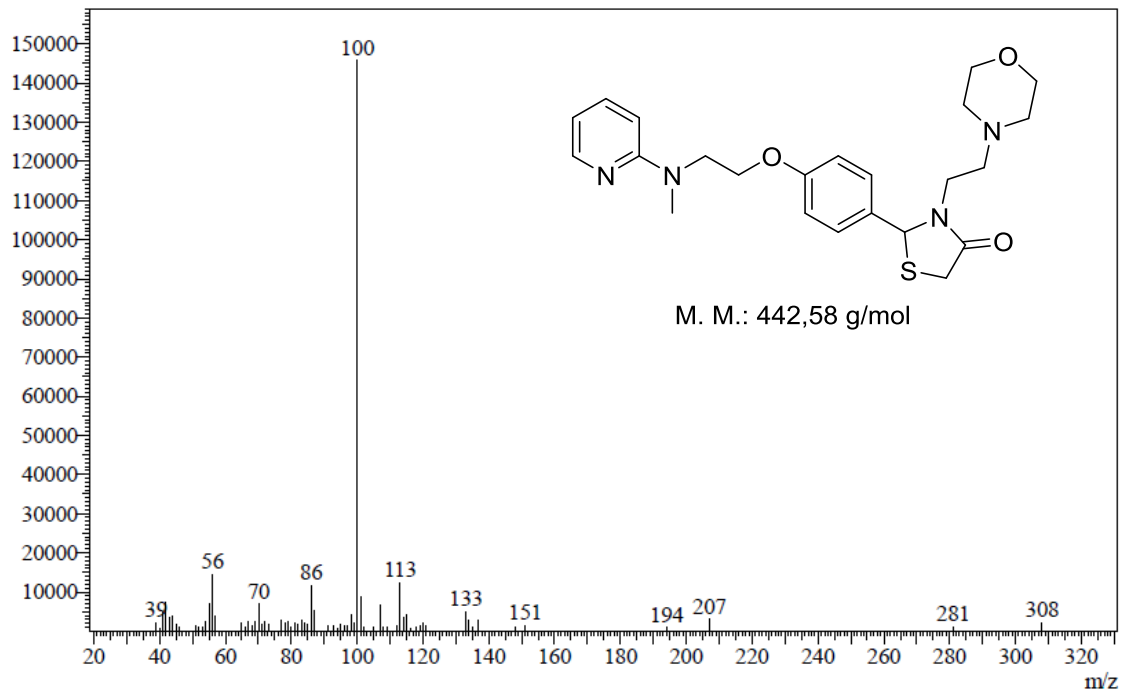
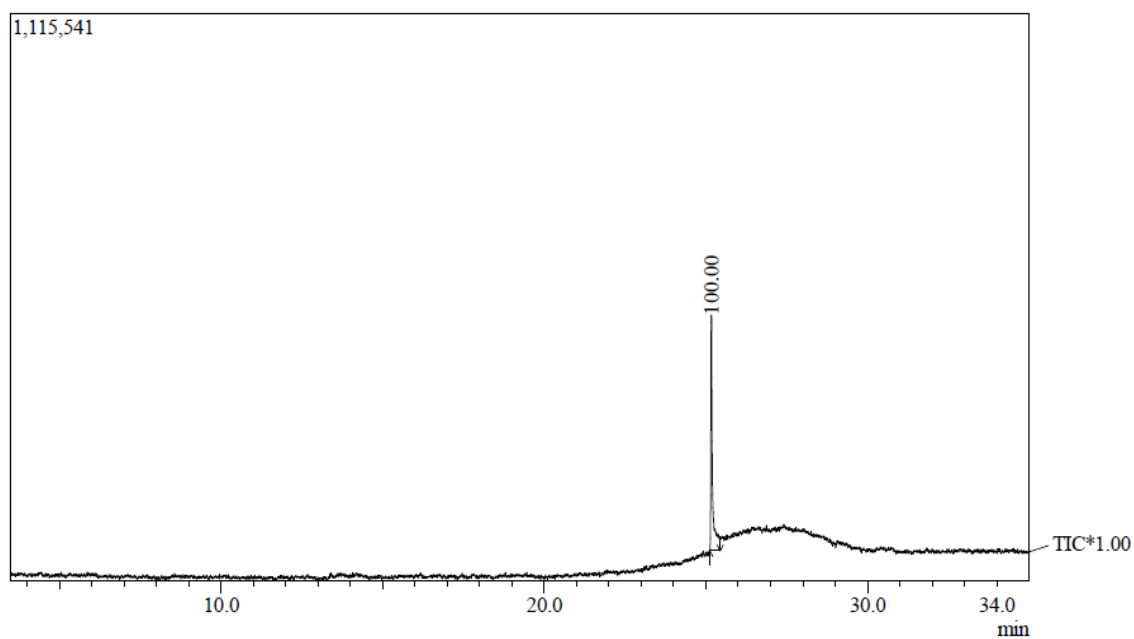


Figura 51: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8c**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:25.175(Scan#:2602)  
MassPeaks:113  
BasePeak:148.00(5206)

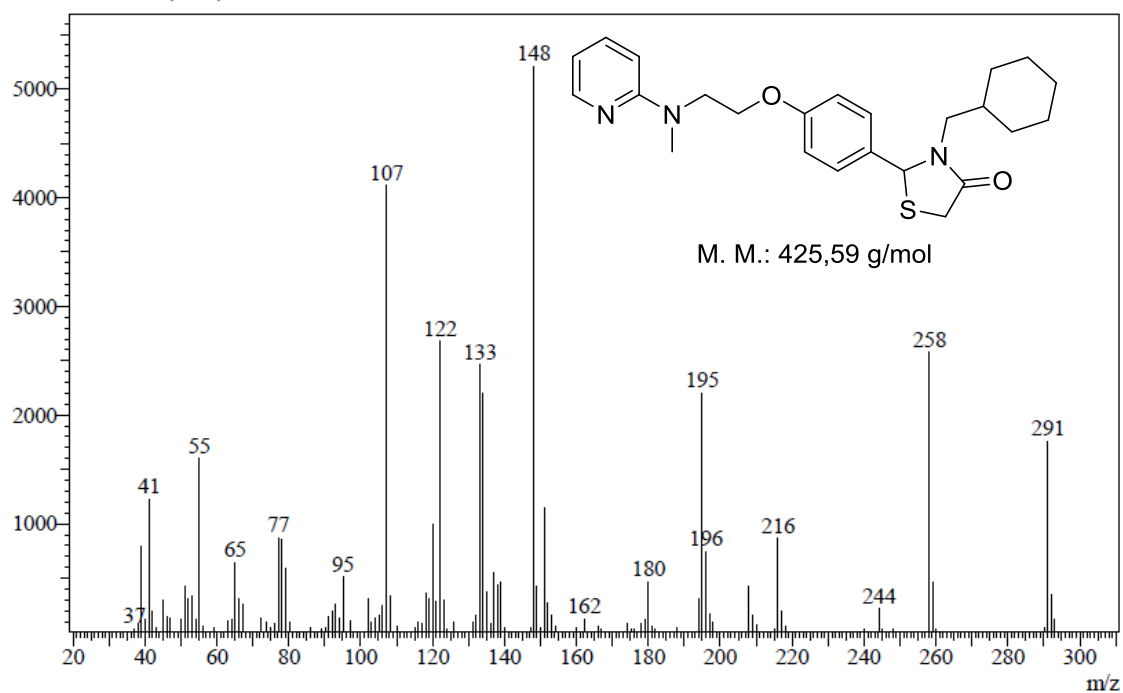
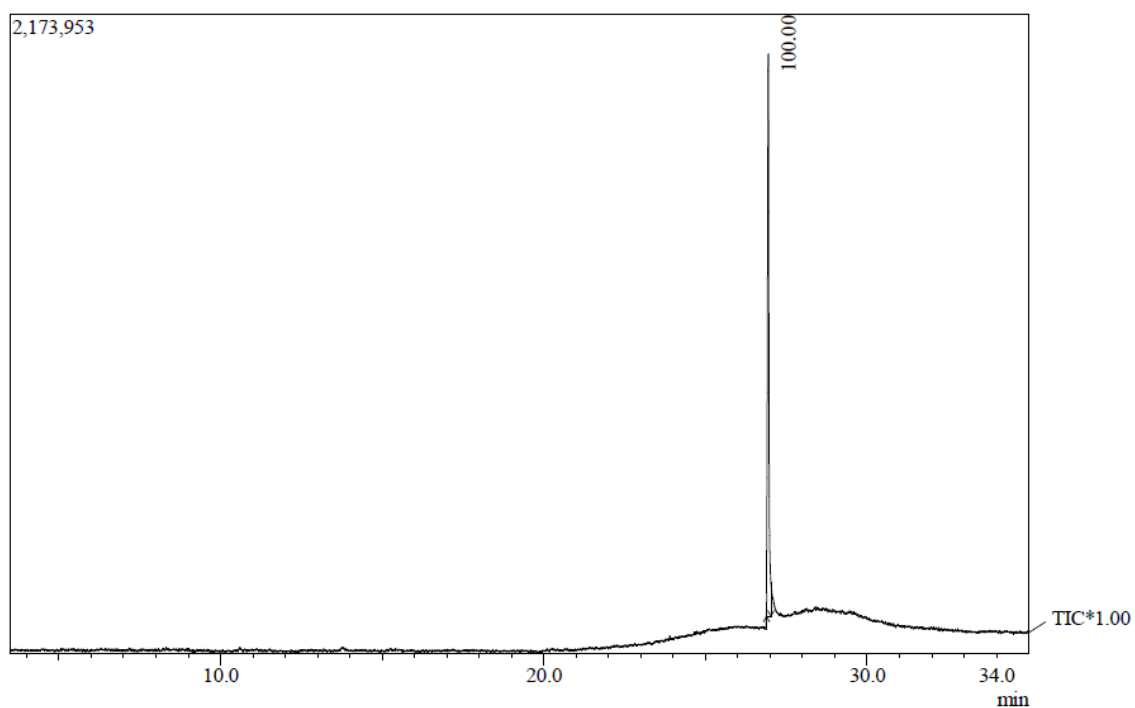


Figura 52: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8d**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:26.950(Scan#:2815)

MassPeaks:77

BasePeak:98.10(148254)

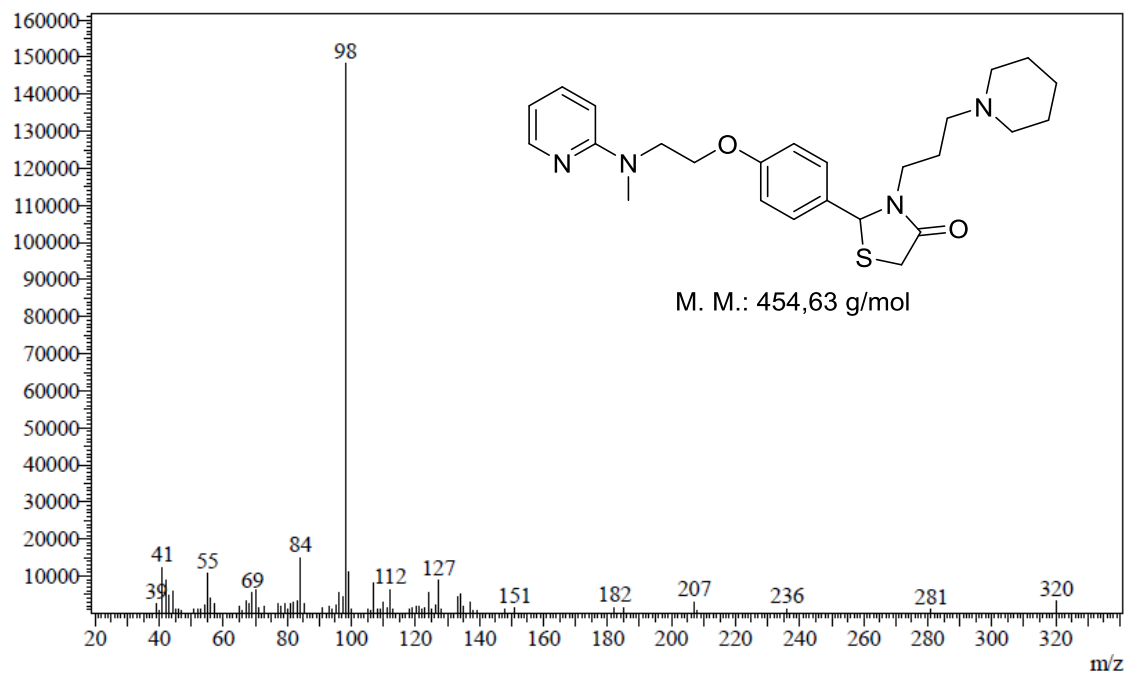
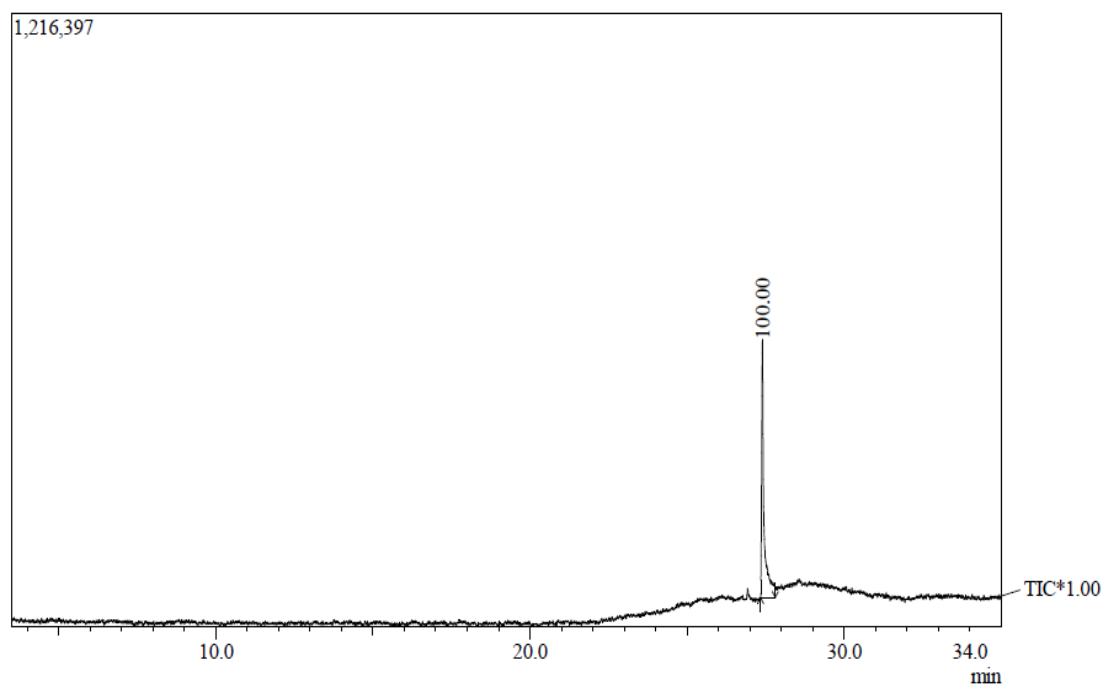


Figura 53: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8e**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:27.400(Scan#:2869)  
MassPeaks:79  
BasePeak:100.05(28156)

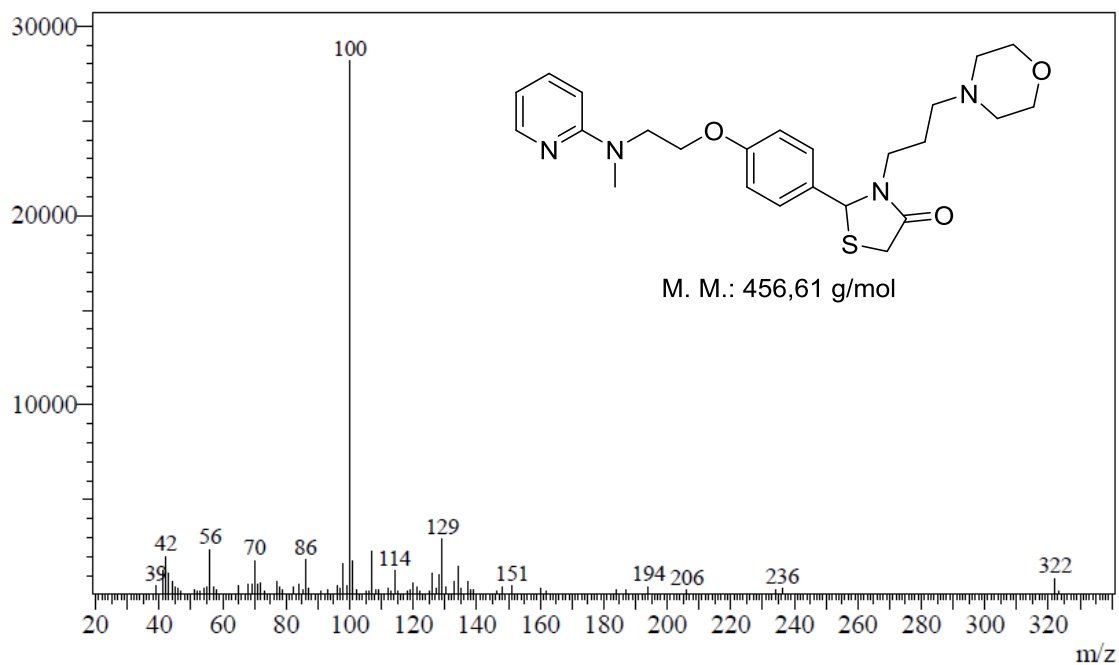
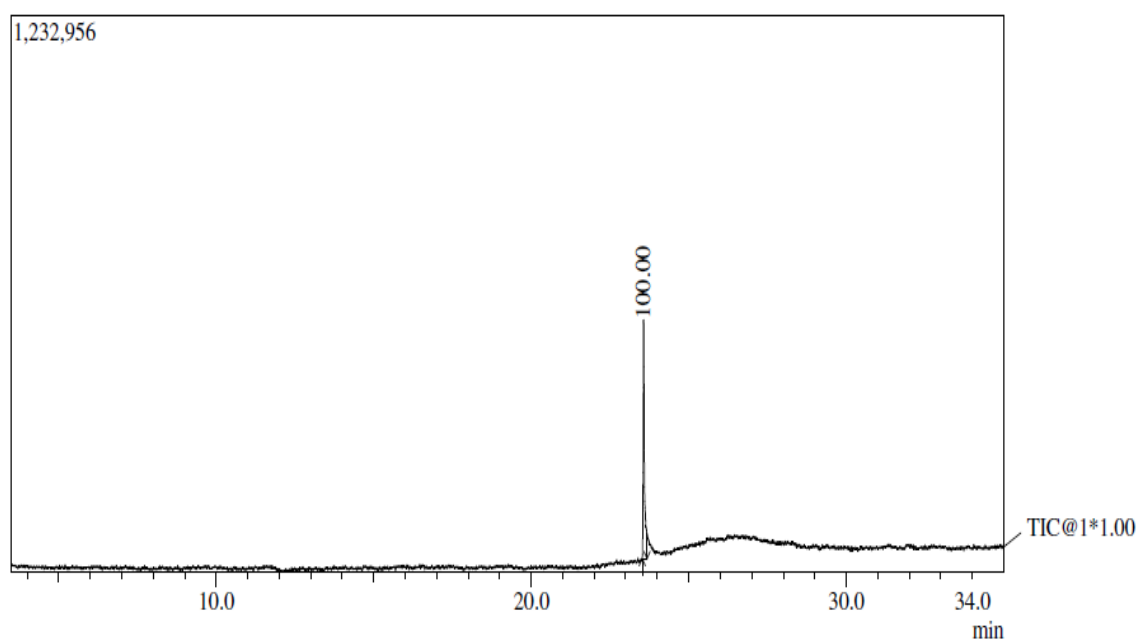


Figura 54: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8f**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:23.567(Scan#:2409)  
MassPeaks:73  
BasePeak:137.05(23030)

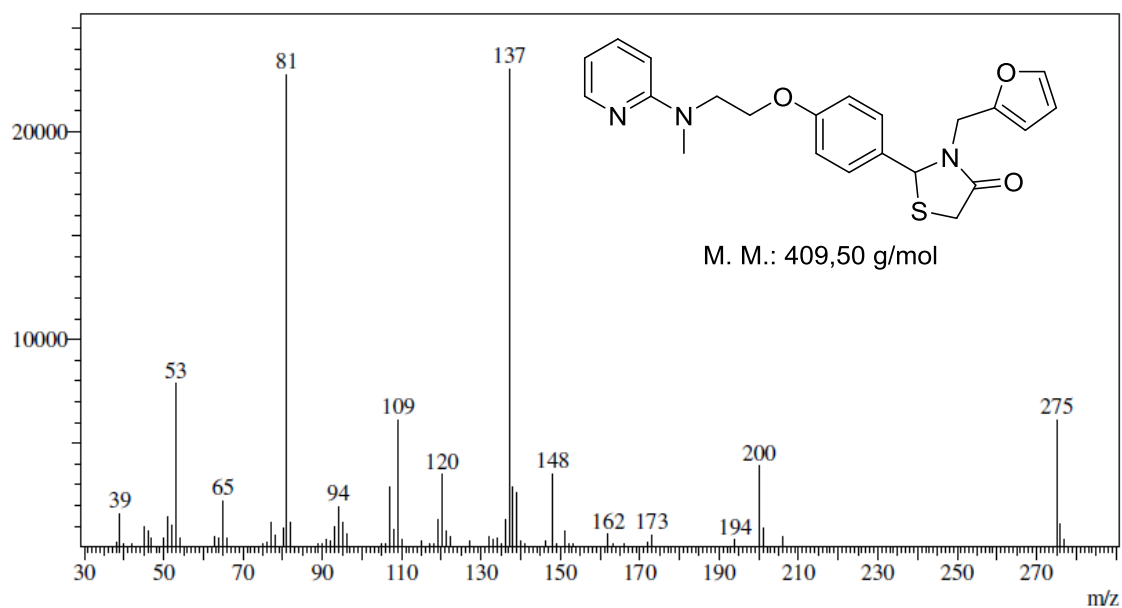
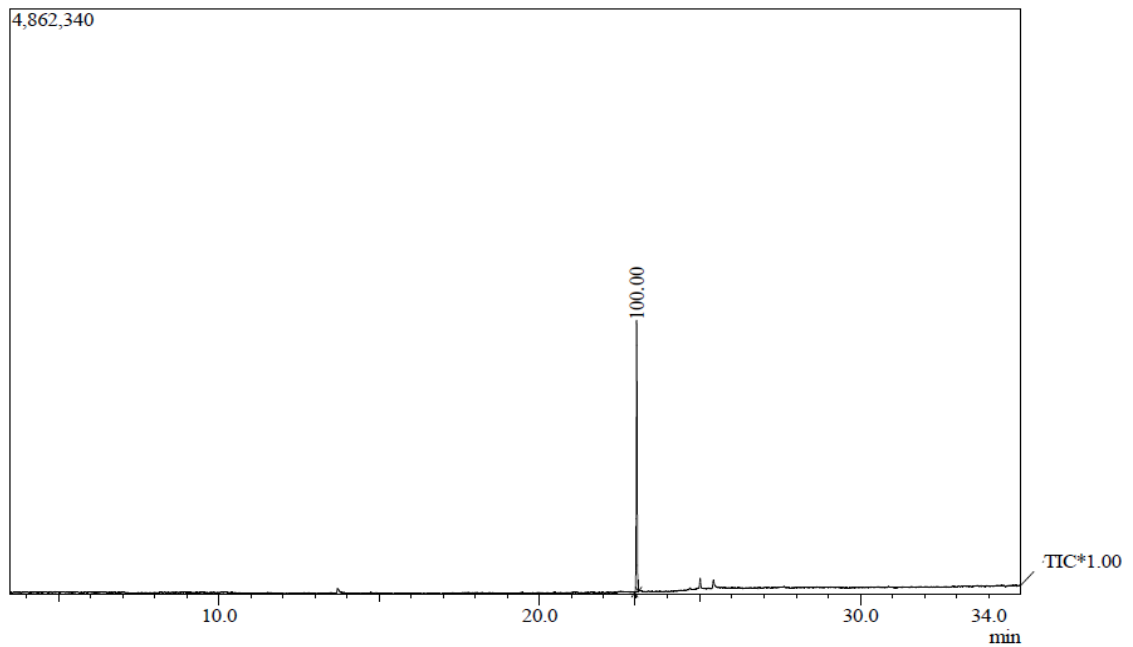


Figura 55: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8g**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:23.025(Scan#:2344)  
MassPeaks:49  
BasePeak:93.05(244564)

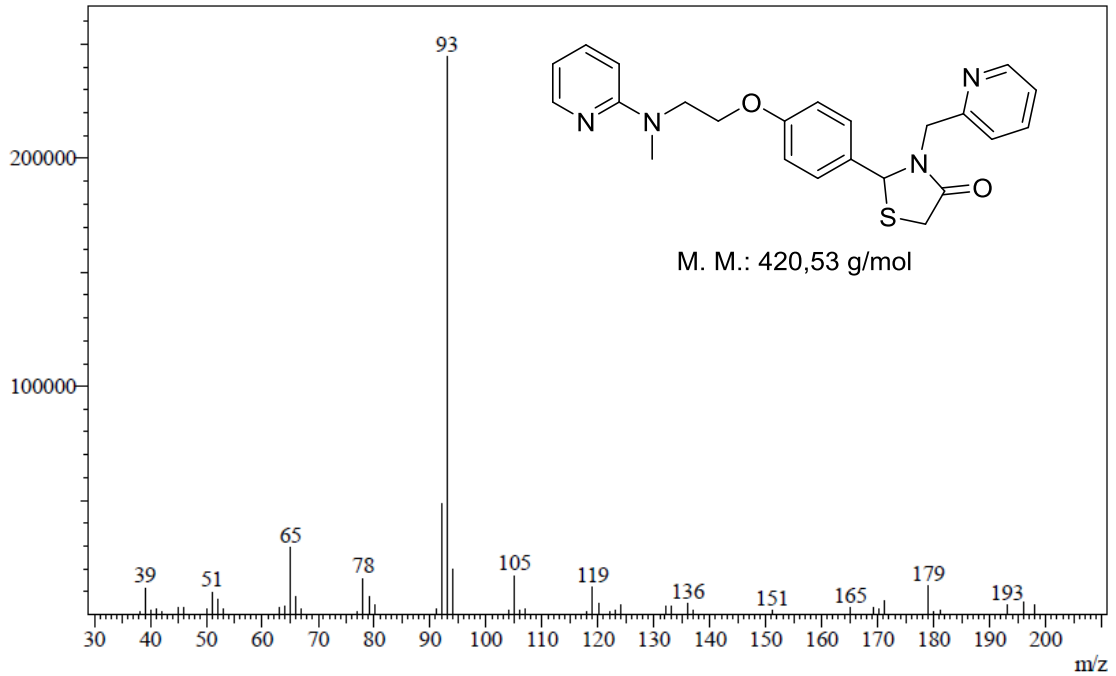
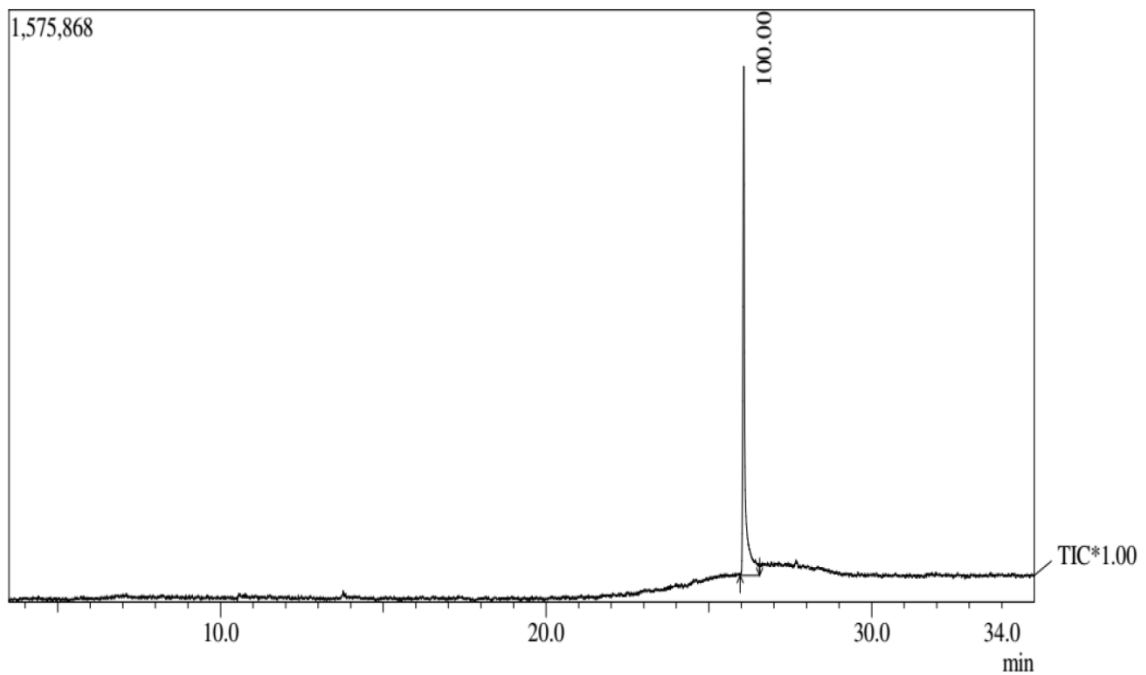


Figura 56: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8h**.

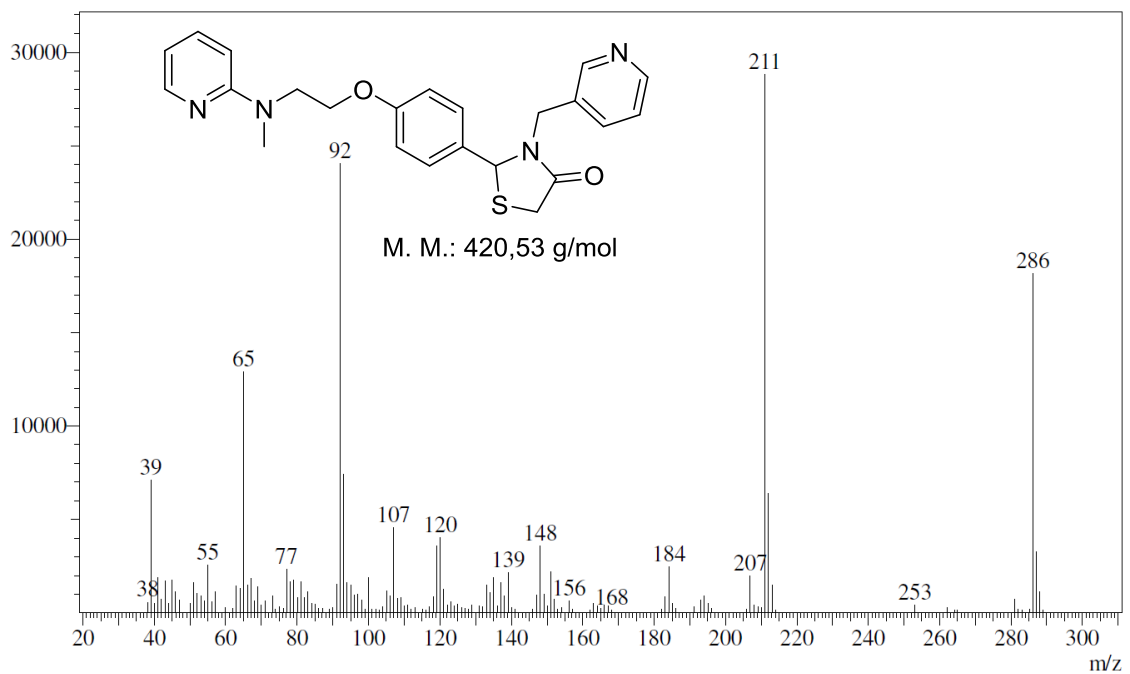
## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:26.075(Scan#:2710)

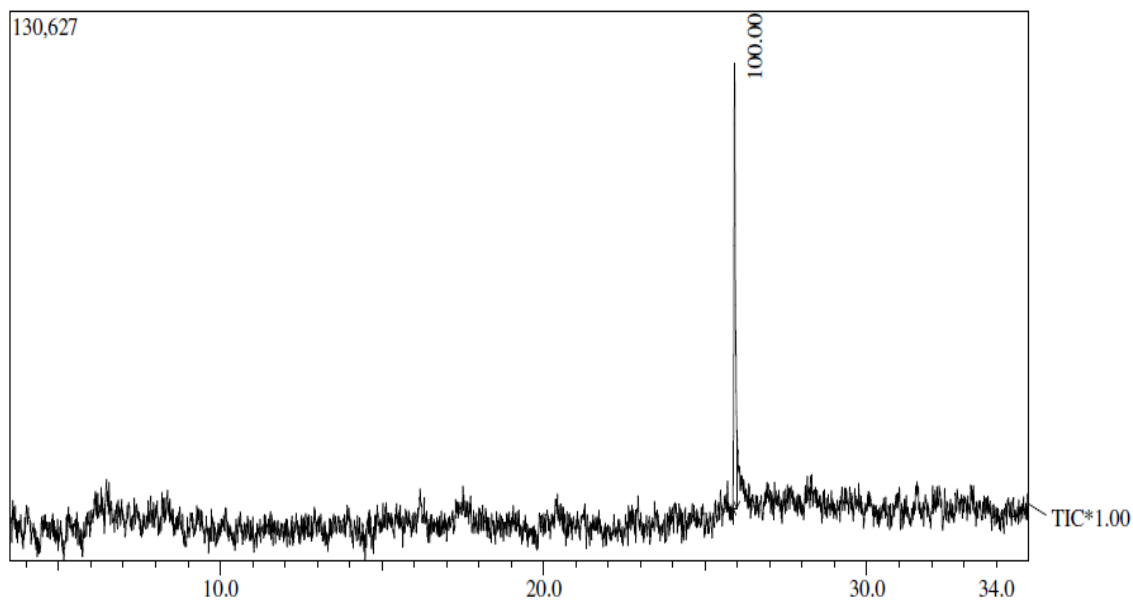
MassPeaks:144

BasePeak:211.05(28823)



**Figura 57:** Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8i**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:25.908(Scan#:2690)  
MassPeaks:115  
BasePeak:286.05(3556)

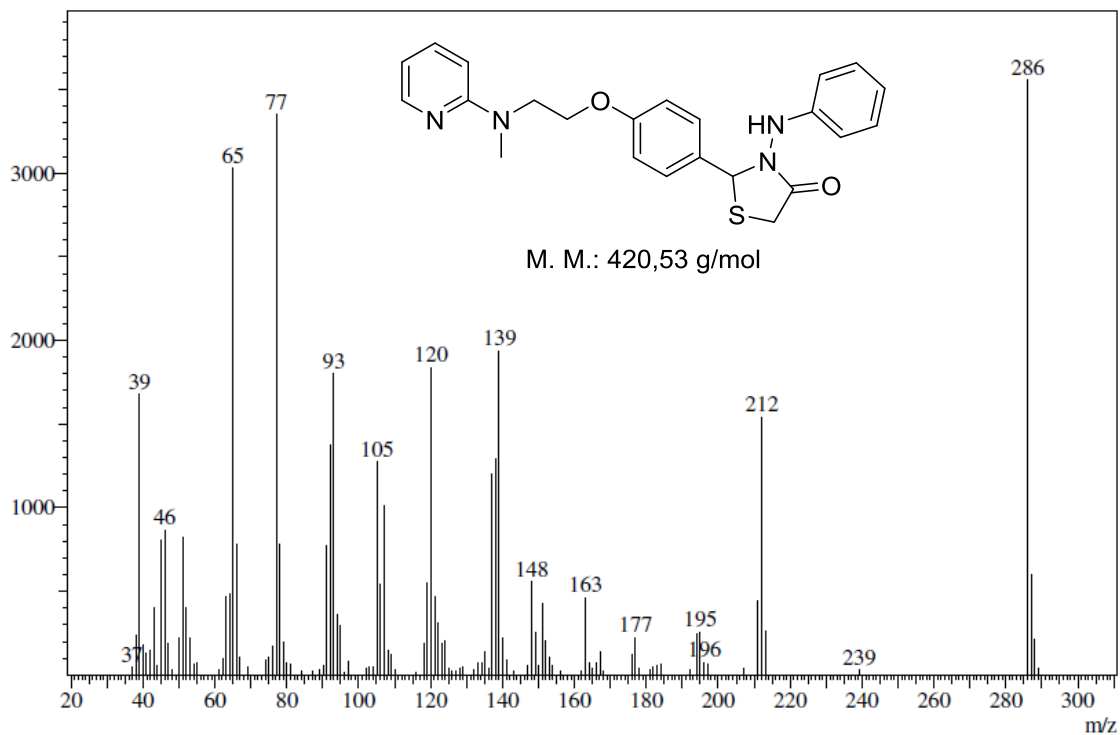
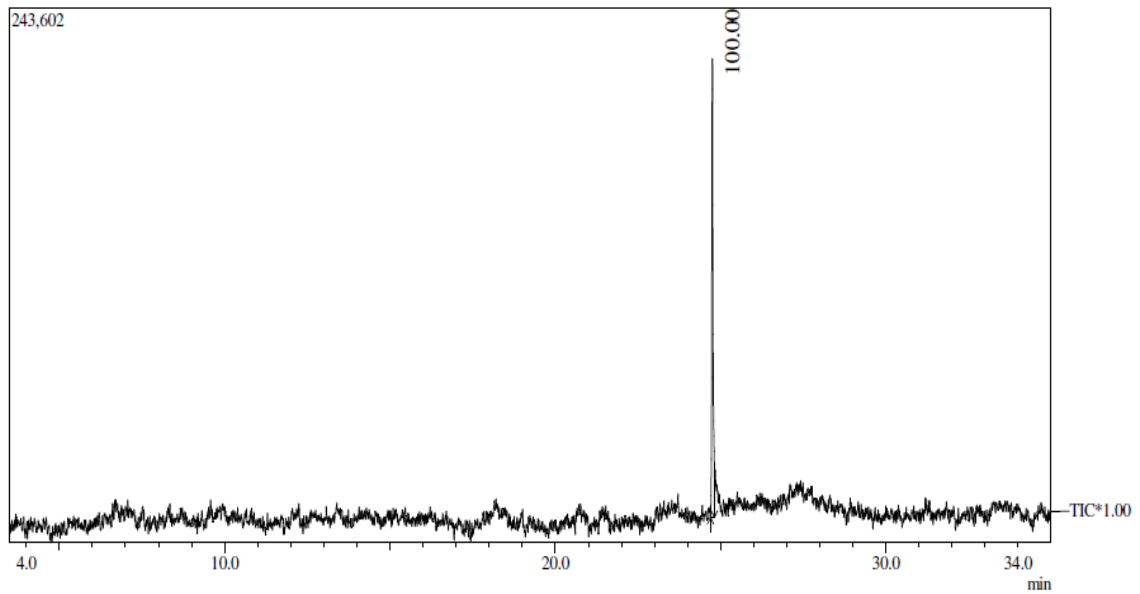


Figura 58: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8j**.



## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:24.758(Scan#:2552)  
MassPeaks:110  
BasePeak:77.05(7172)

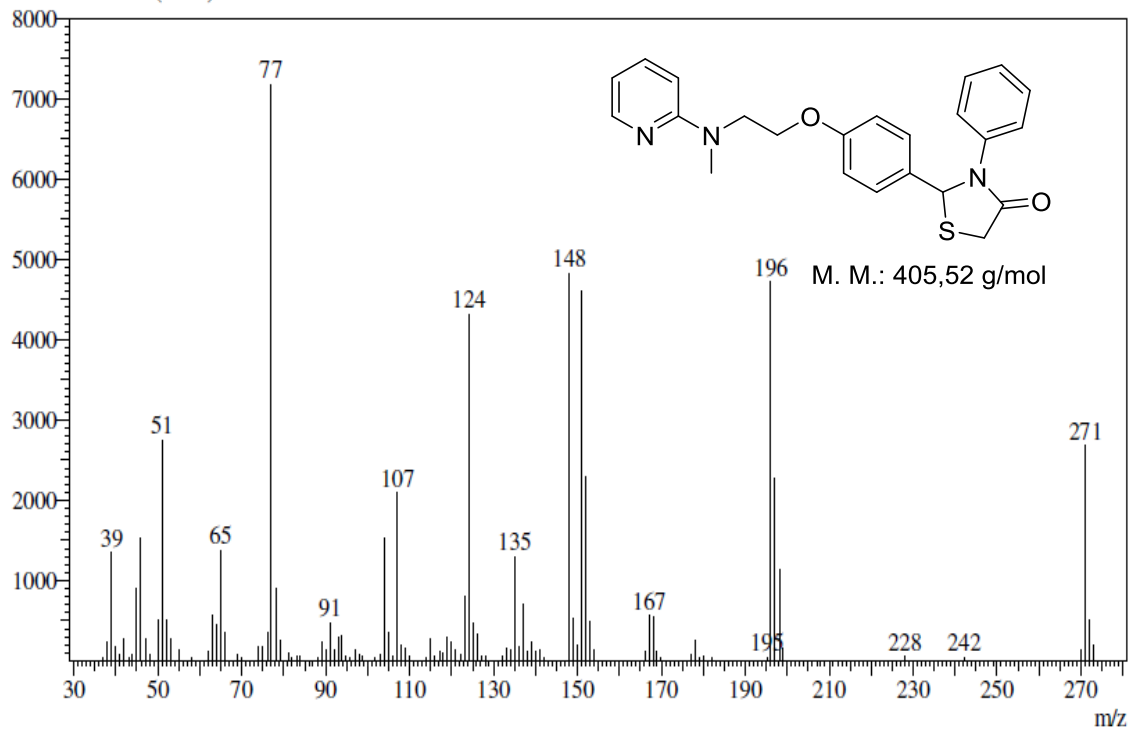
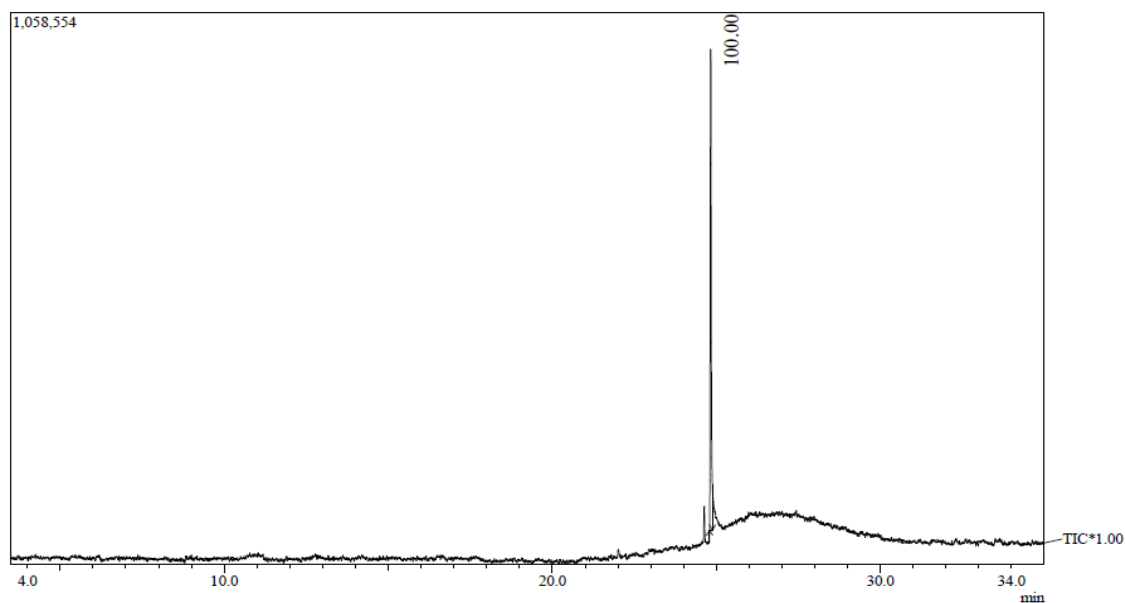


Figura 59: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8k**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 RTime:24.833(Scan#:2561)  
MassPeaks:60  
BasePeak:86.10(59210)

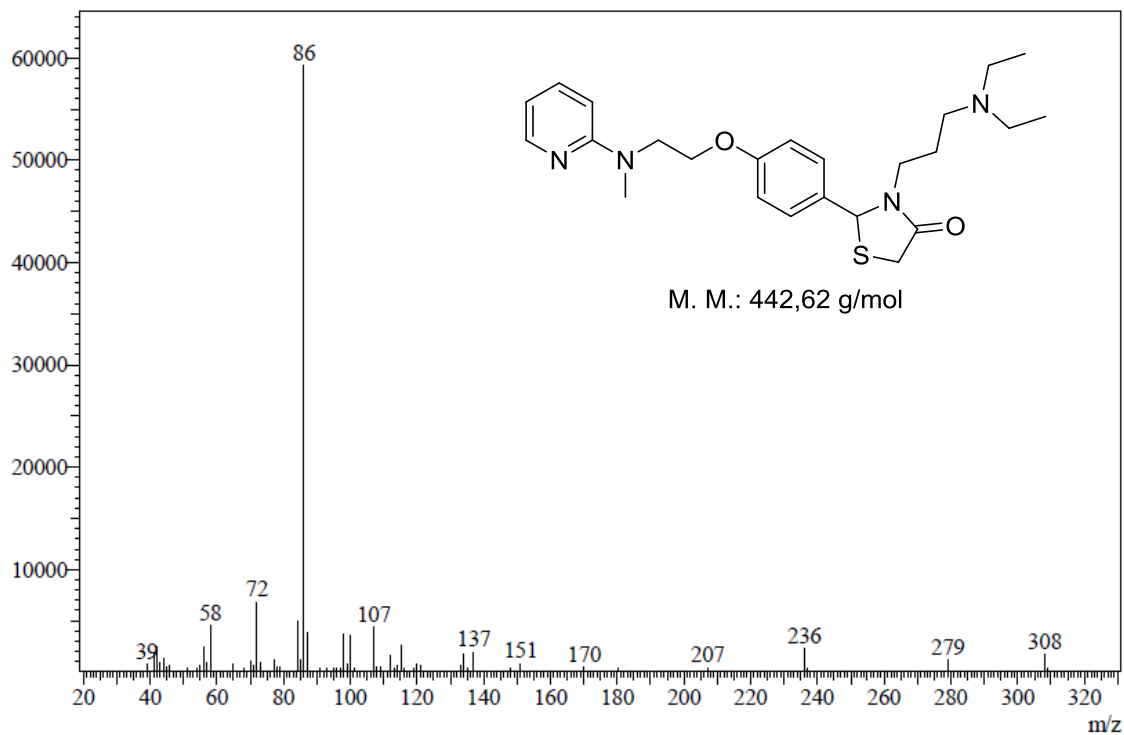
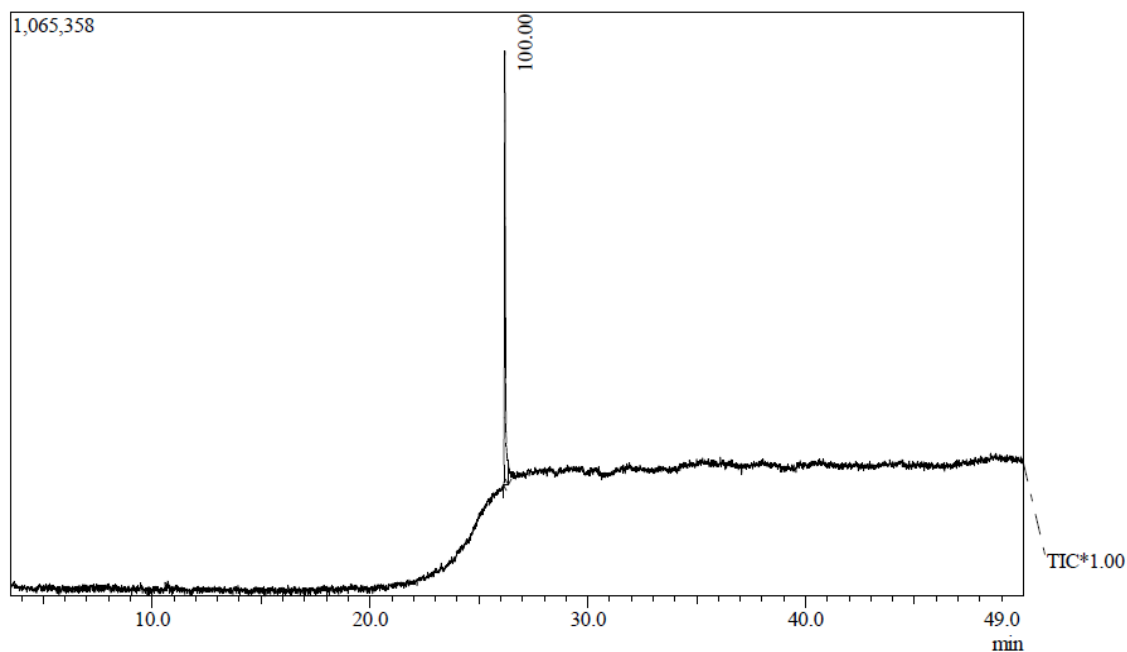


Figura 60: Espectro de massa (CG/EM) da tiazolidin-4-ona **8I**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:26.192(Scan#:2724)  
MassPeaks:33  
BasePeak:84.10(61080)

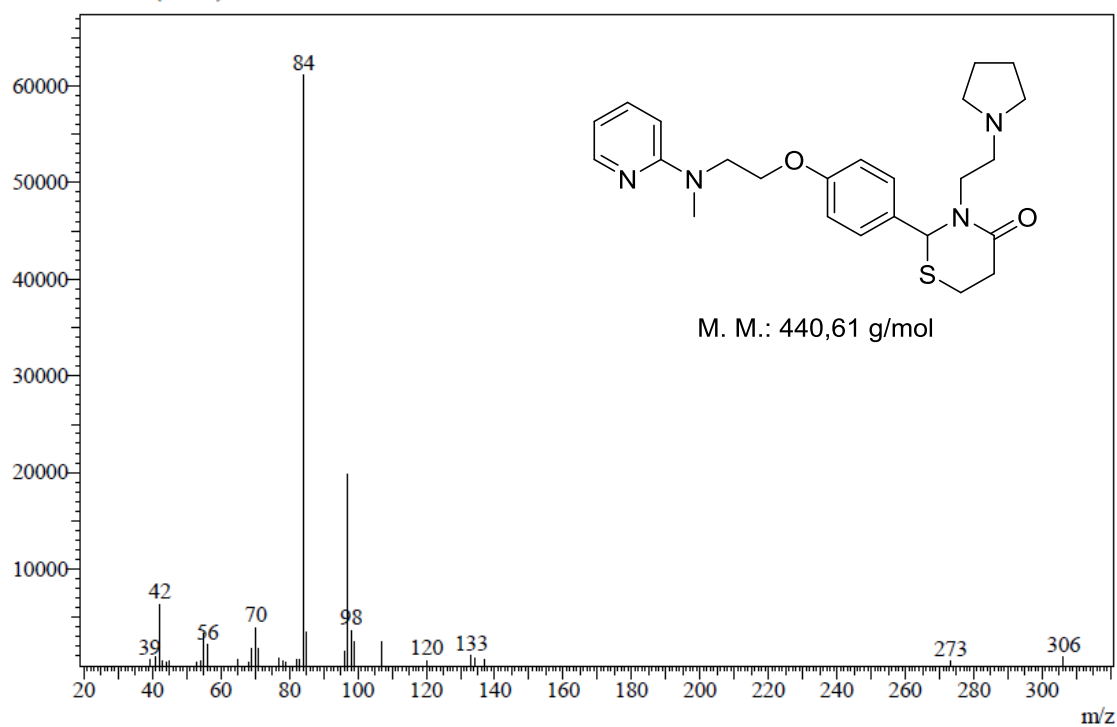
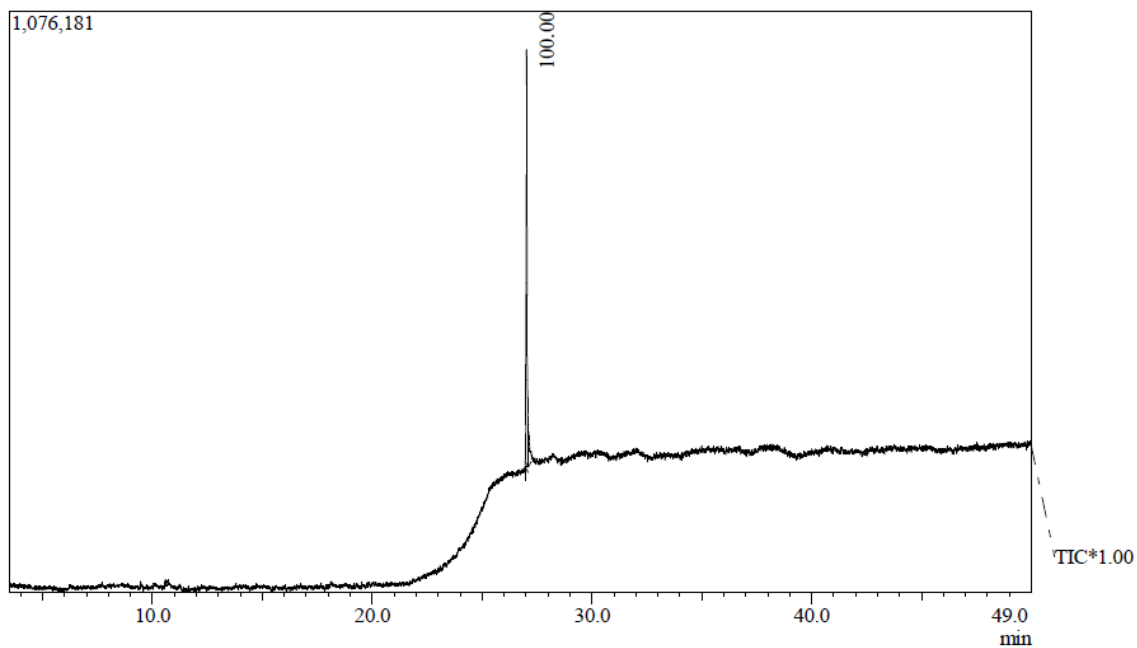
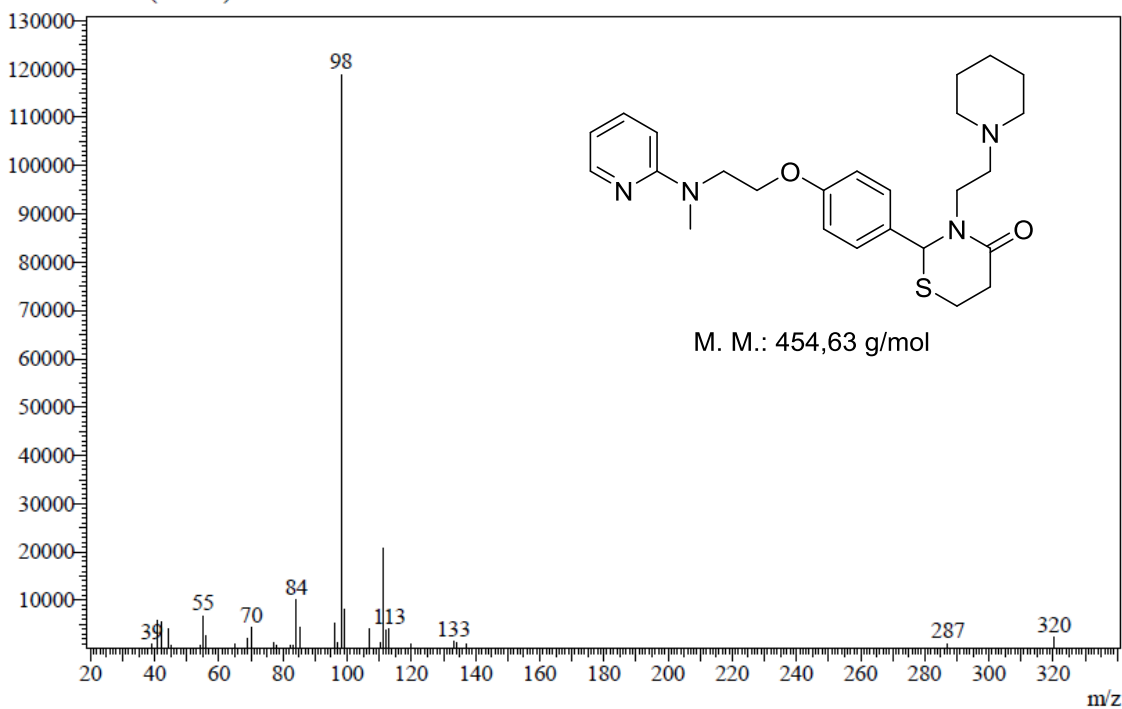


Figura 61: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **9a**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

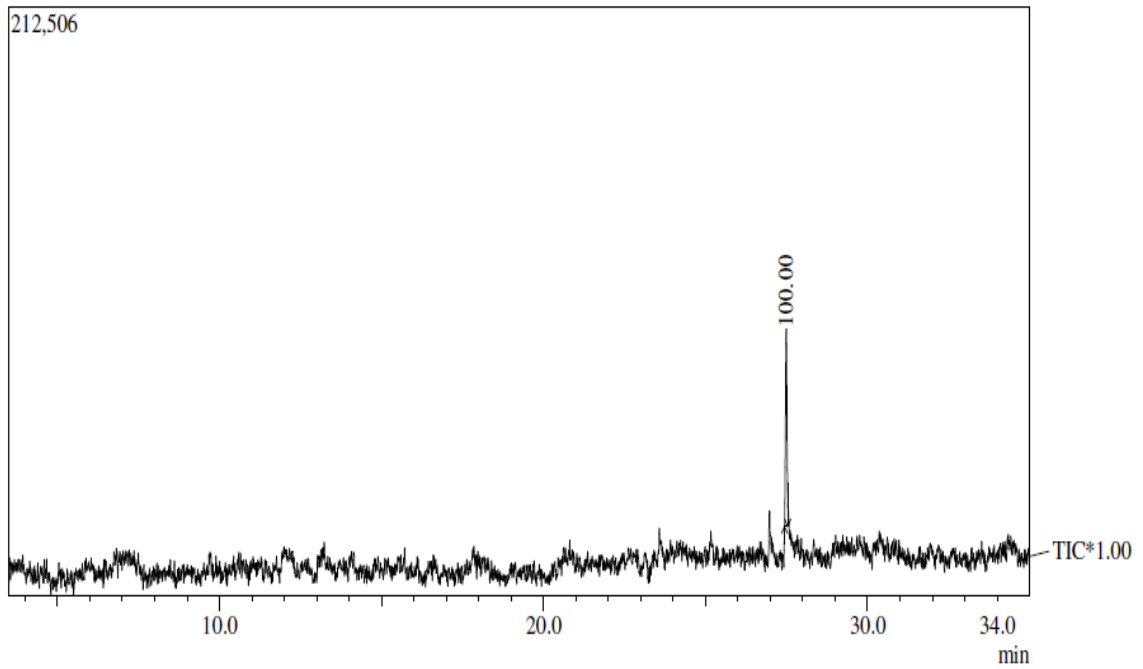


Line#:1 R.Time:27.025(Scan#:2824)  
MassPeaks:32  
BasePeak:98.10(118842)



**Figura 62:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **9b**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:27.492(Scan#:2880)  
MassPeaks:64  
BasePeak:100.05(15868)

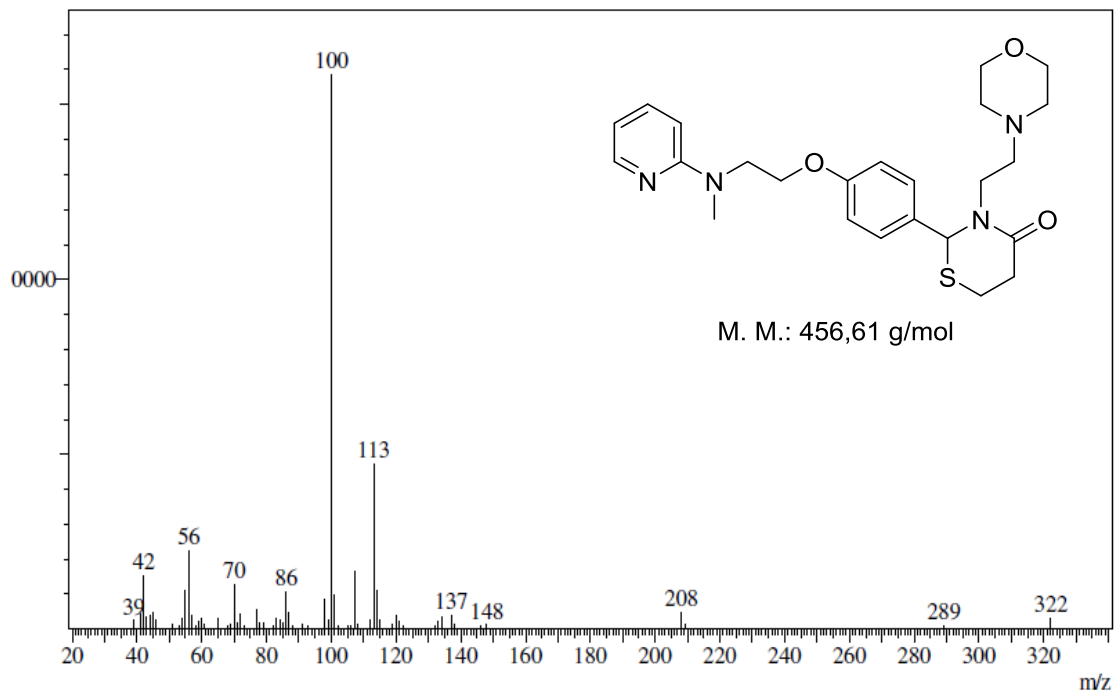
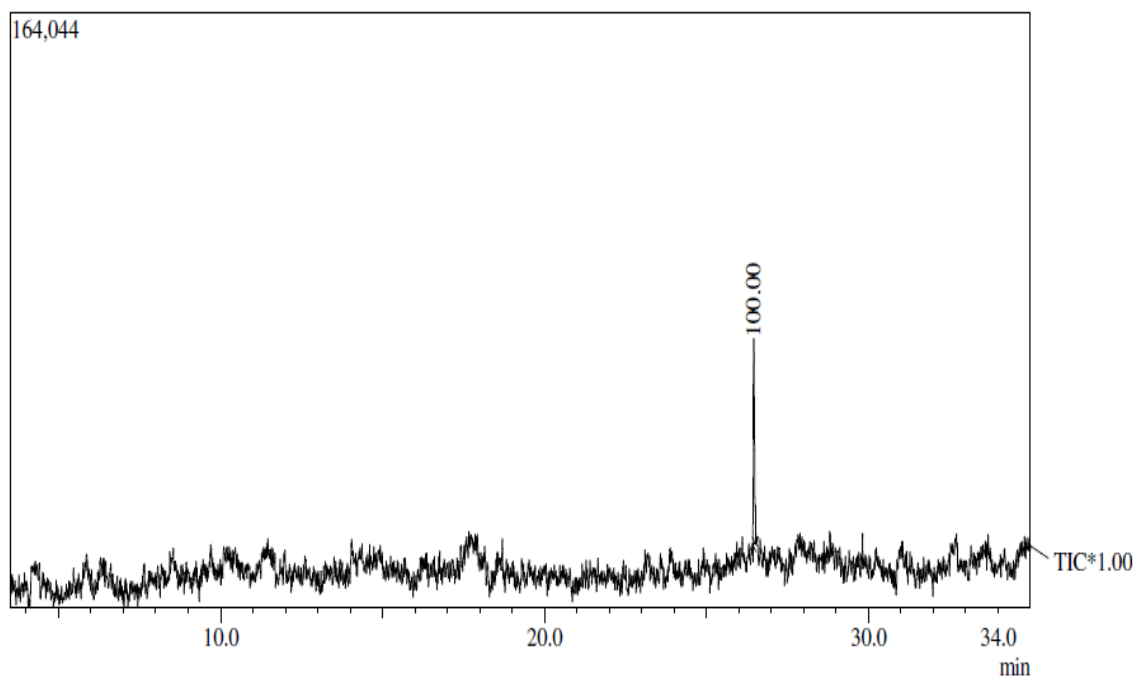


Figura 63: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **9c**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:26.458(Scan#:2756)  
MassPeaks:154  
BasePeak:107.05(3420)

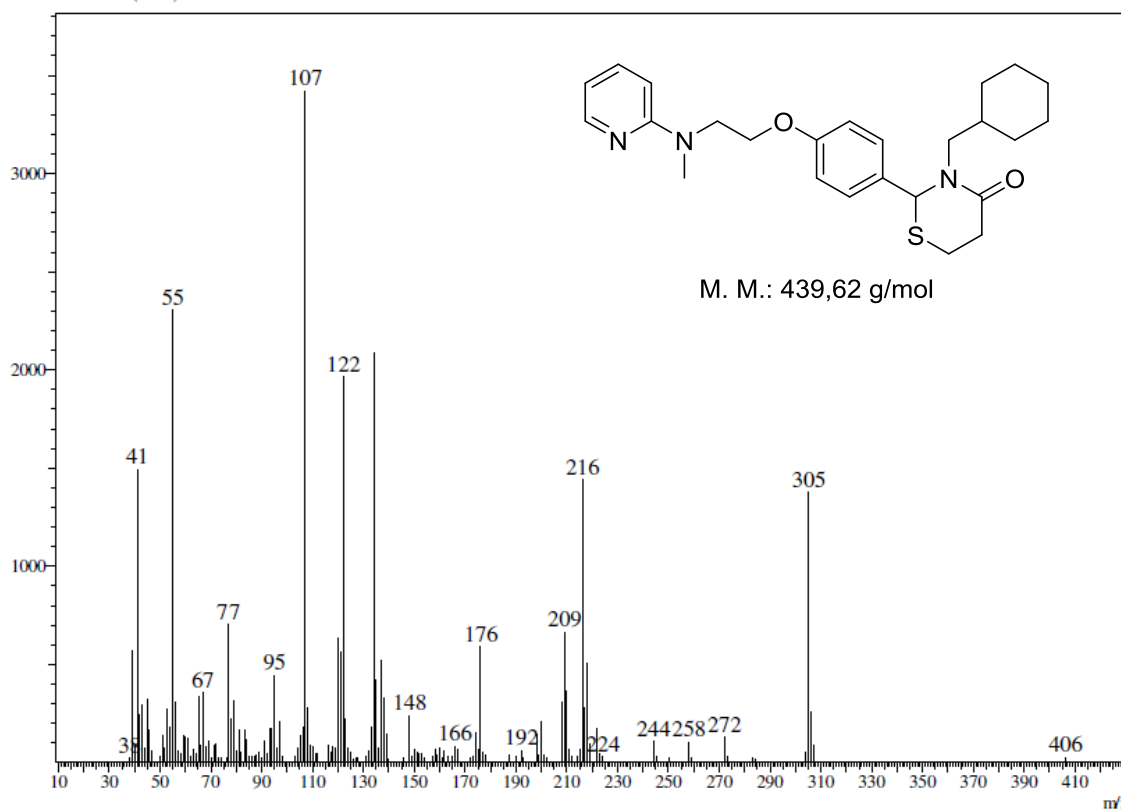
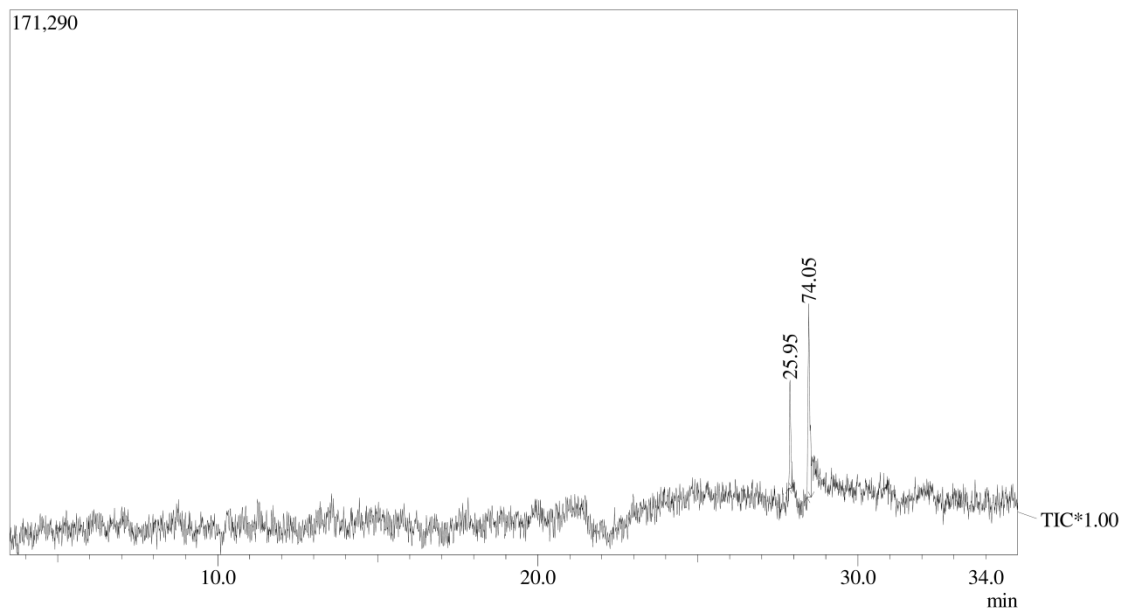


Figura 64: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 9d.

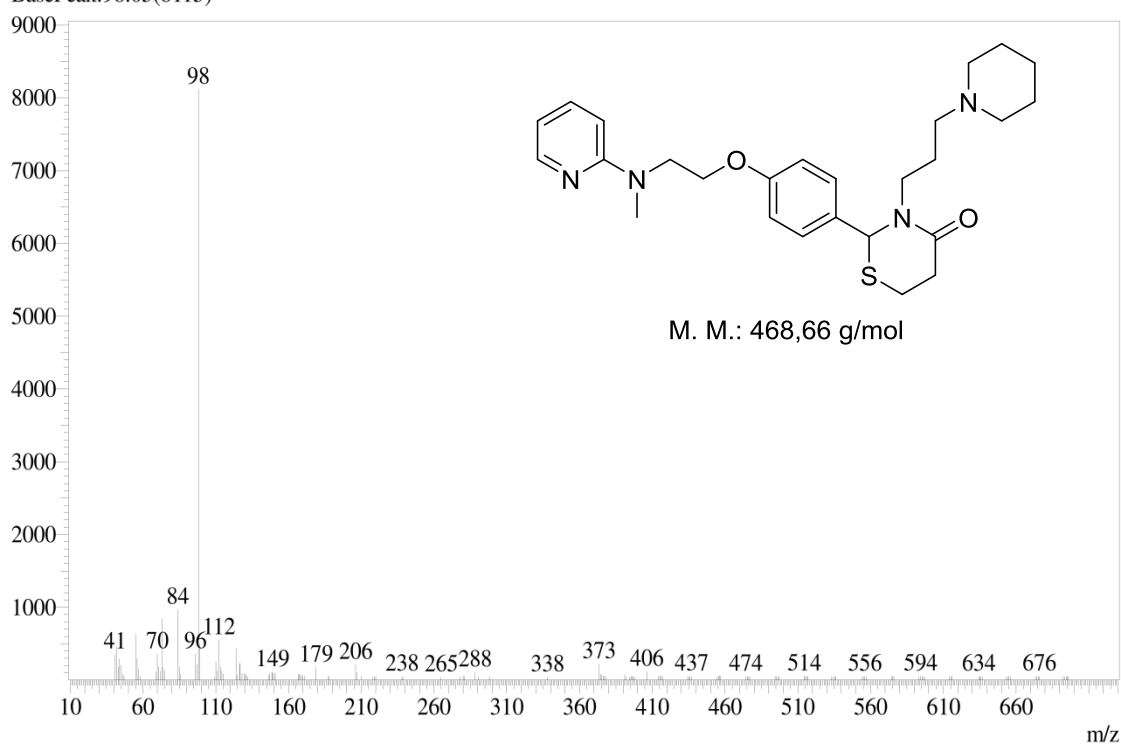
## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:27.883(Scan#:2927)

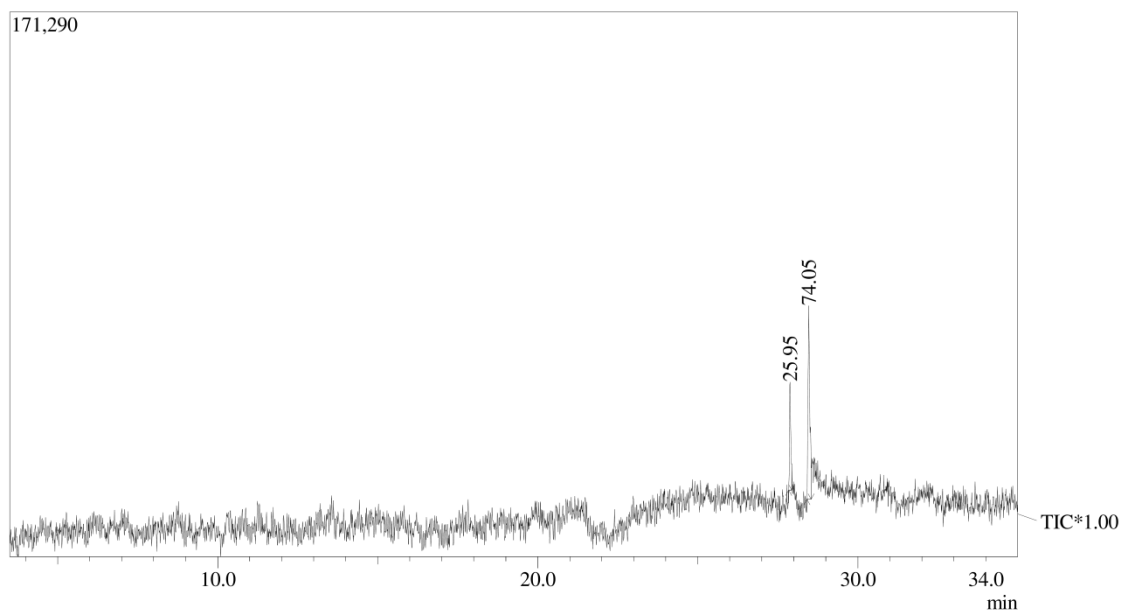
MassPeaks:146

BasePeak:98.05(8115)



**Figura 65:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **9e** (TR=27,8).

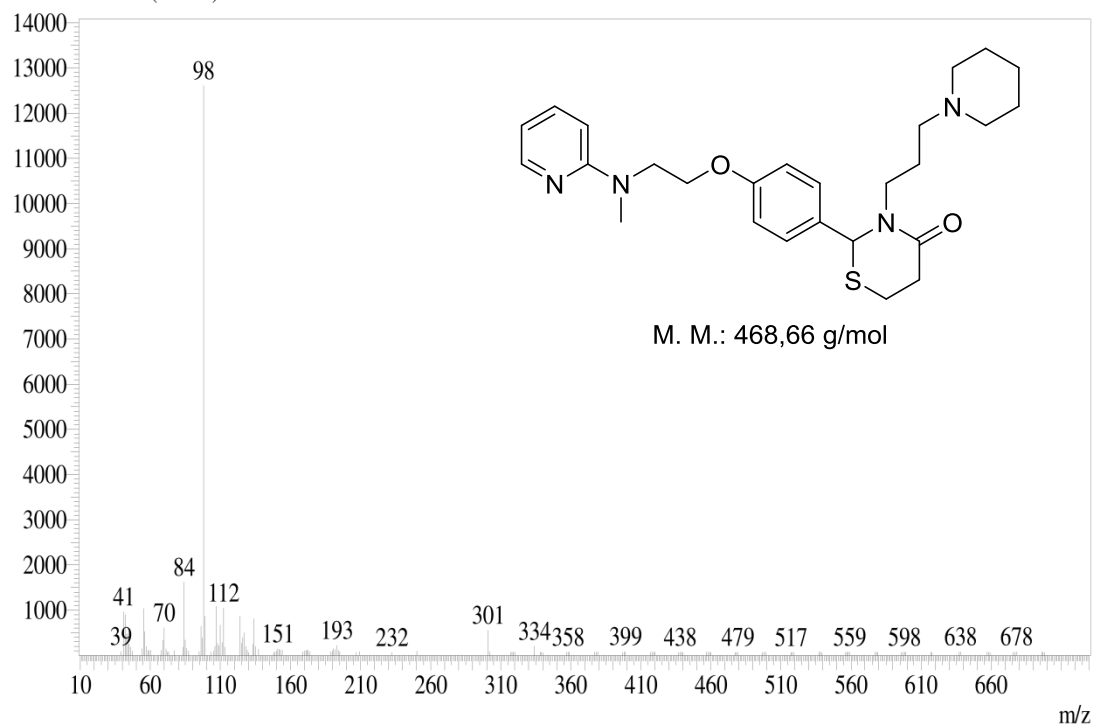
## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:28.467(Scan#:2997)

MassPeaks:144

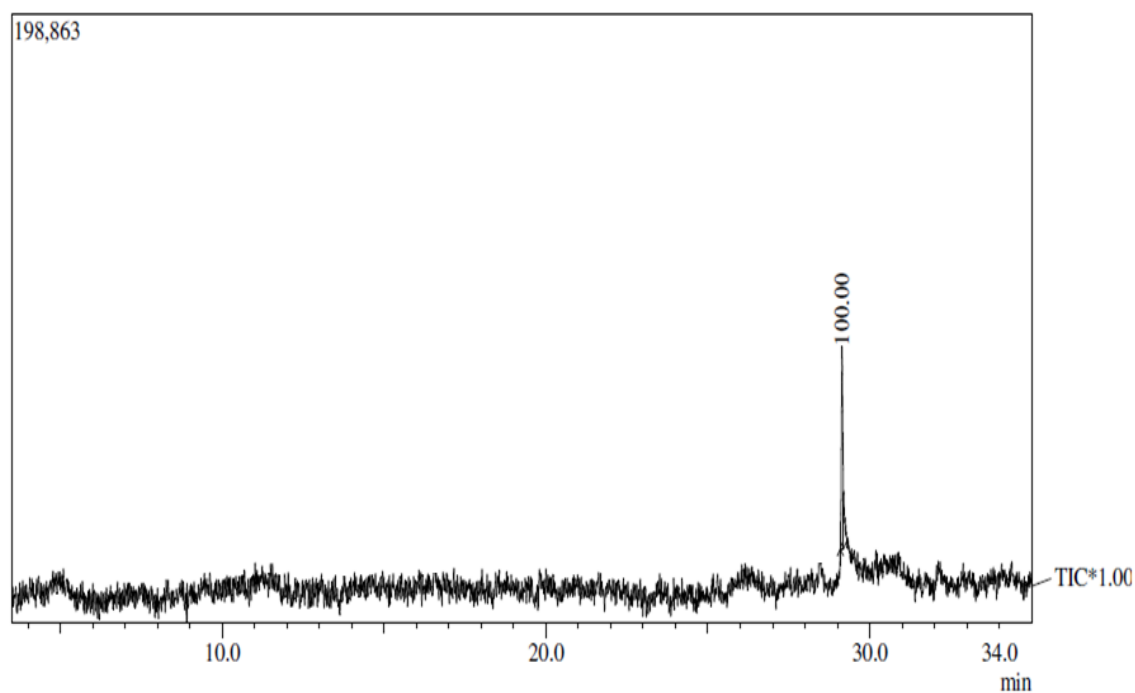
BasePeak:98.10(12613)



**Figura 66:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **9e** (TR=28,4).



## Anexo I: Espectrometria de Massa



Line#:1 R.Time:29.142(Scan#:3078)

MassPeaks:100

BasePeak:100.05(9654)

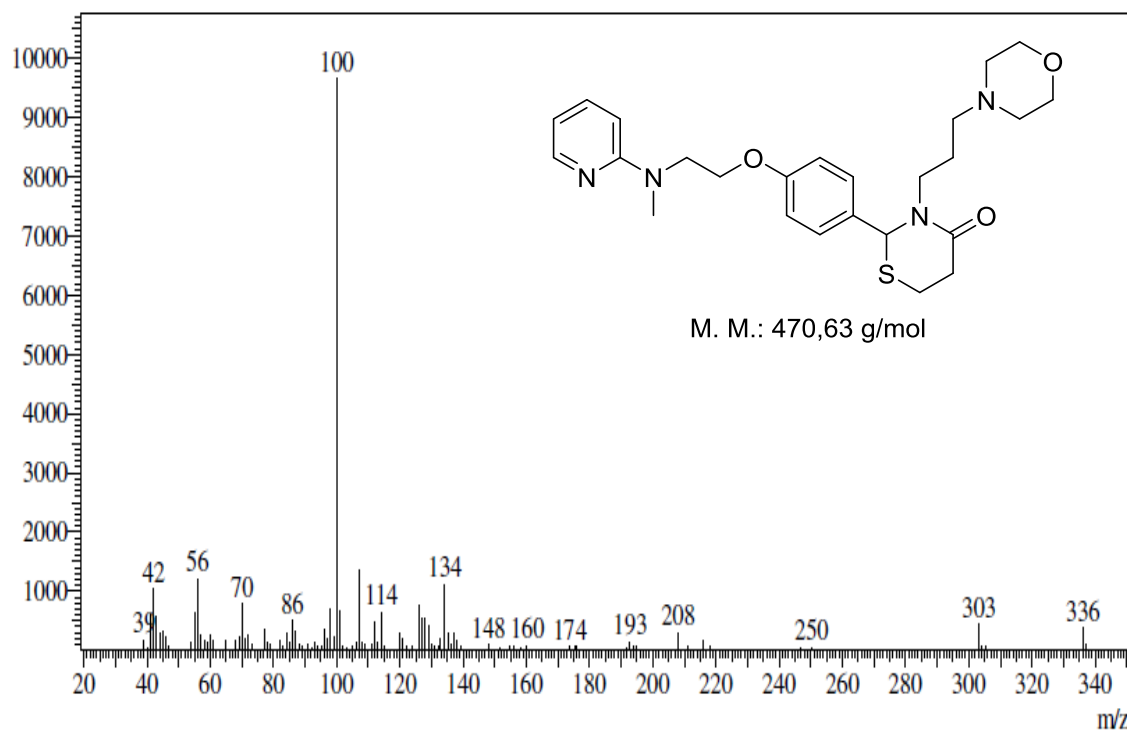
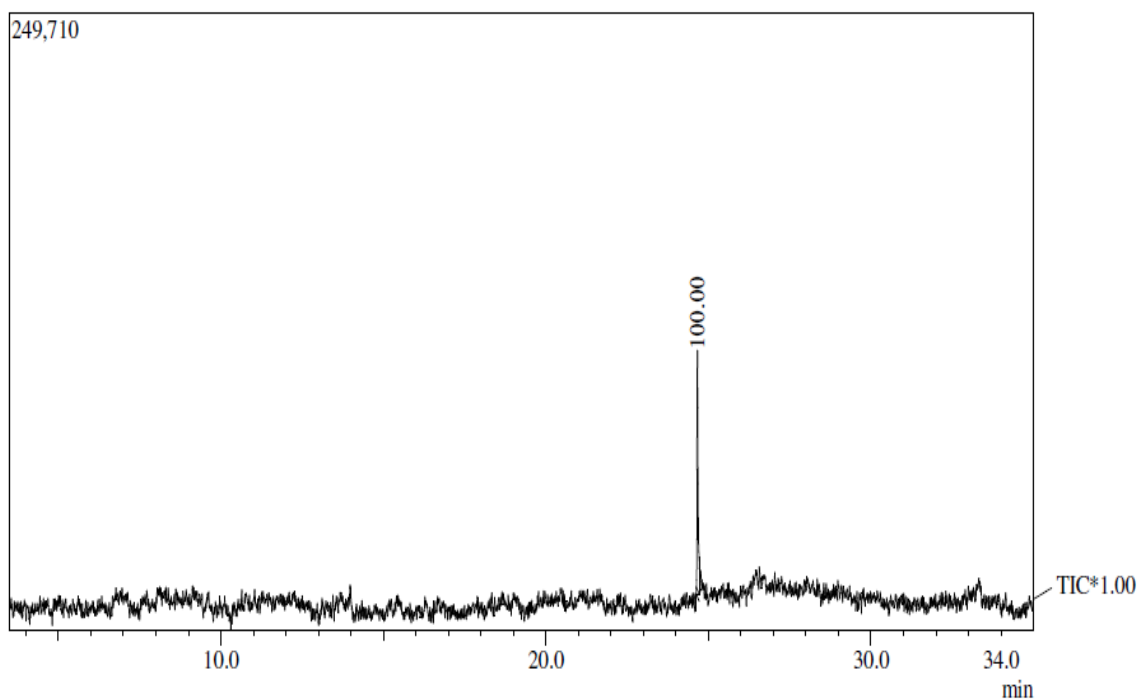
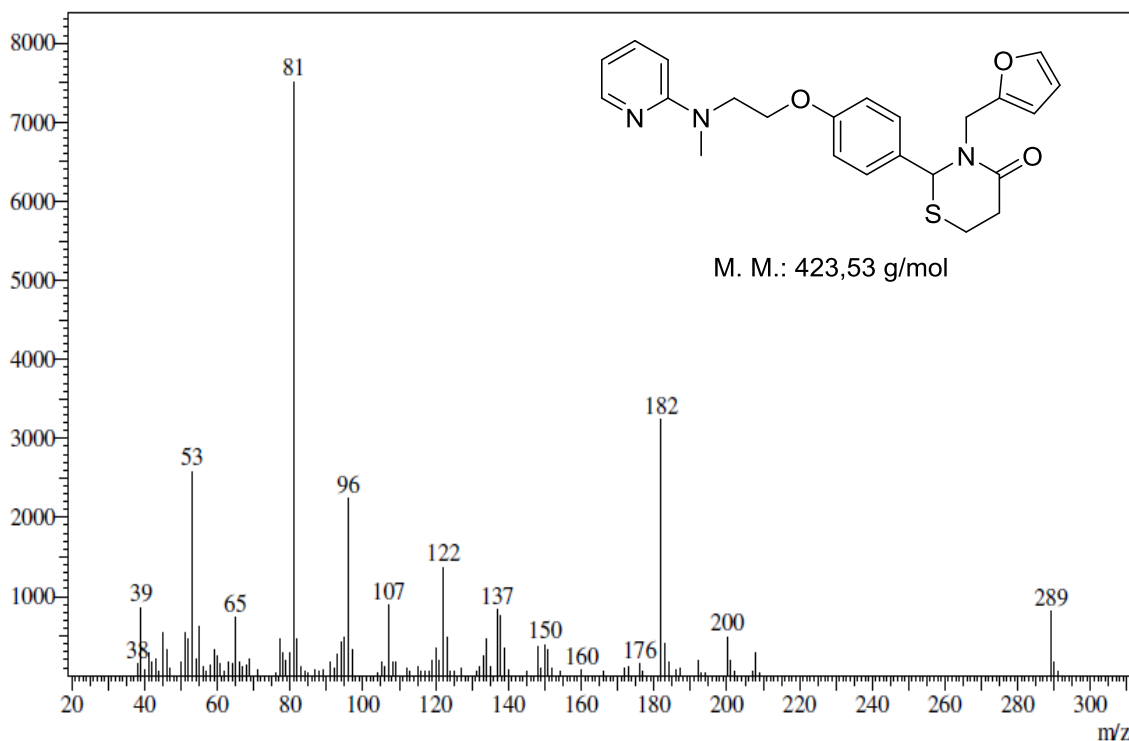


Figura 67: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **9f**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

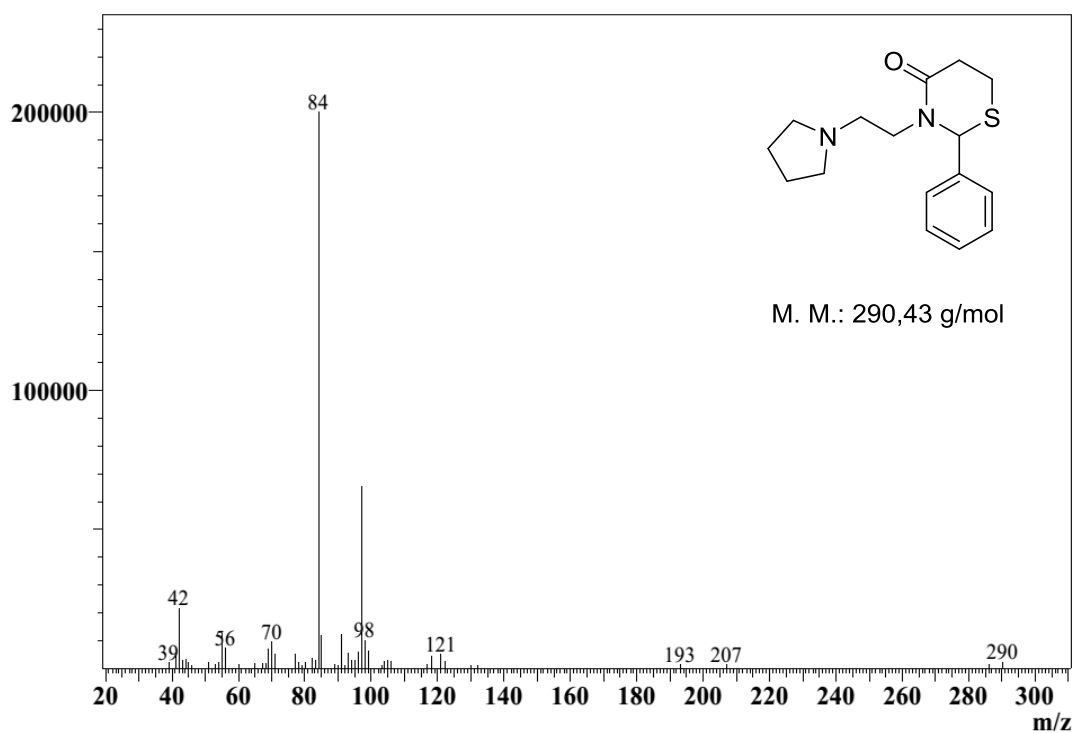
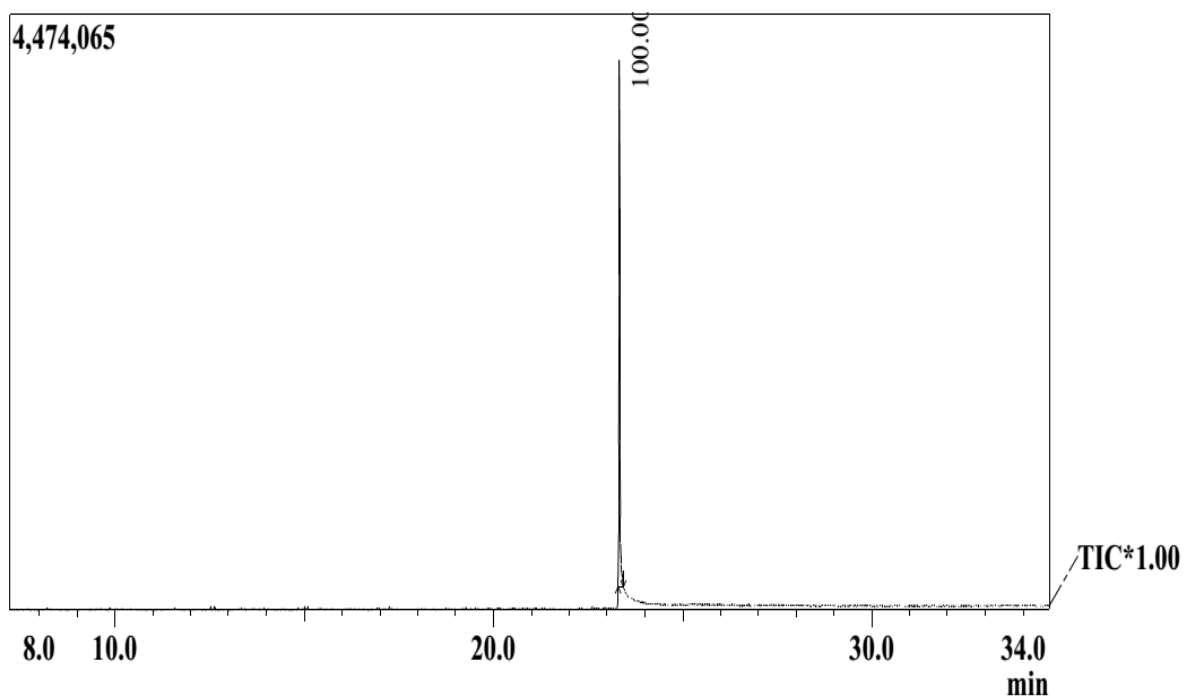


Line#:1 R.Time:24.667(Scan#:2541)  
MassPeaks:110  
BasePeak:81.00(7512)



**Figura 68:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **9g**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 69:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11a**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

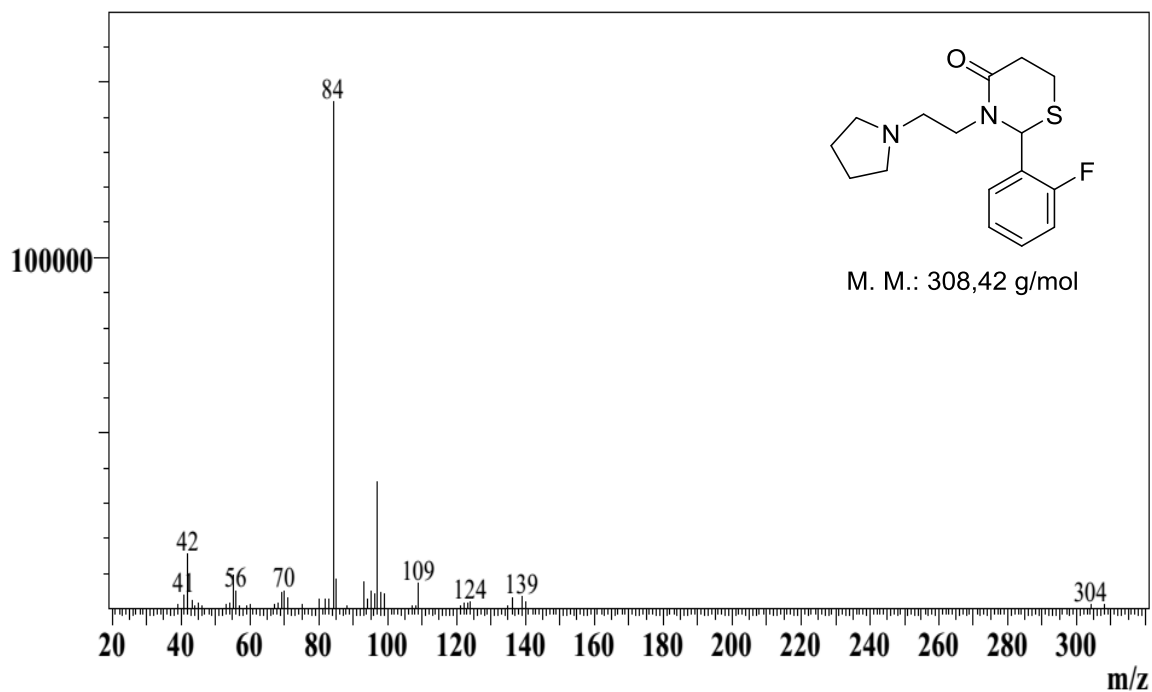
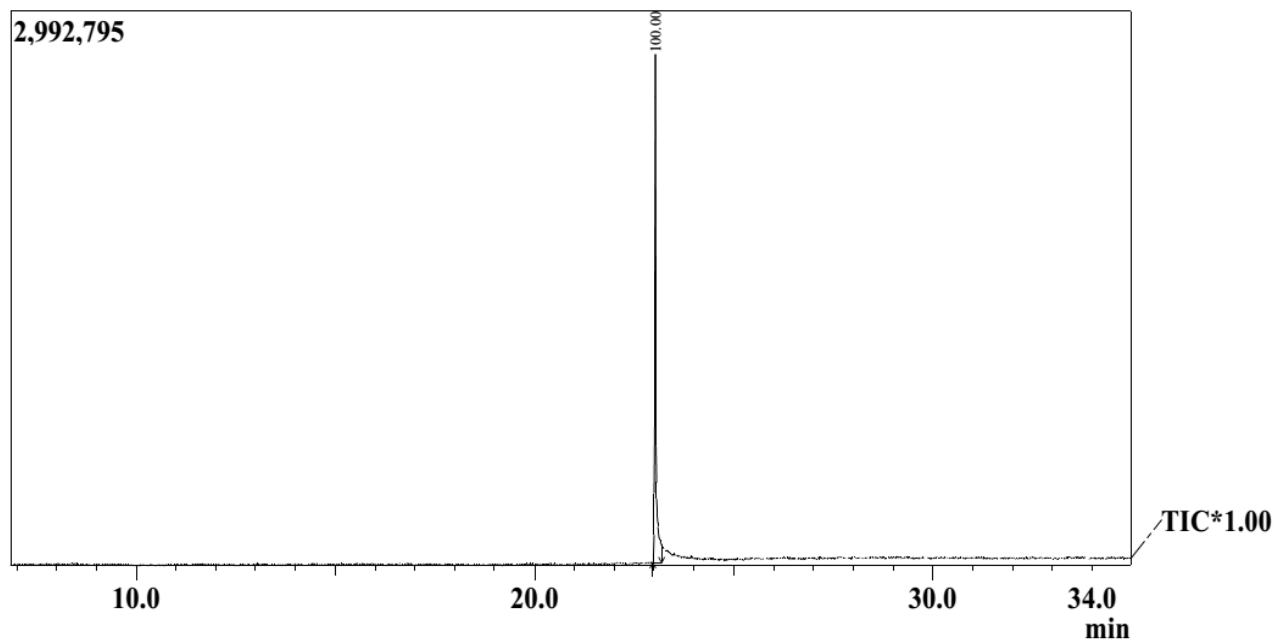


Figura 70: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11b**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

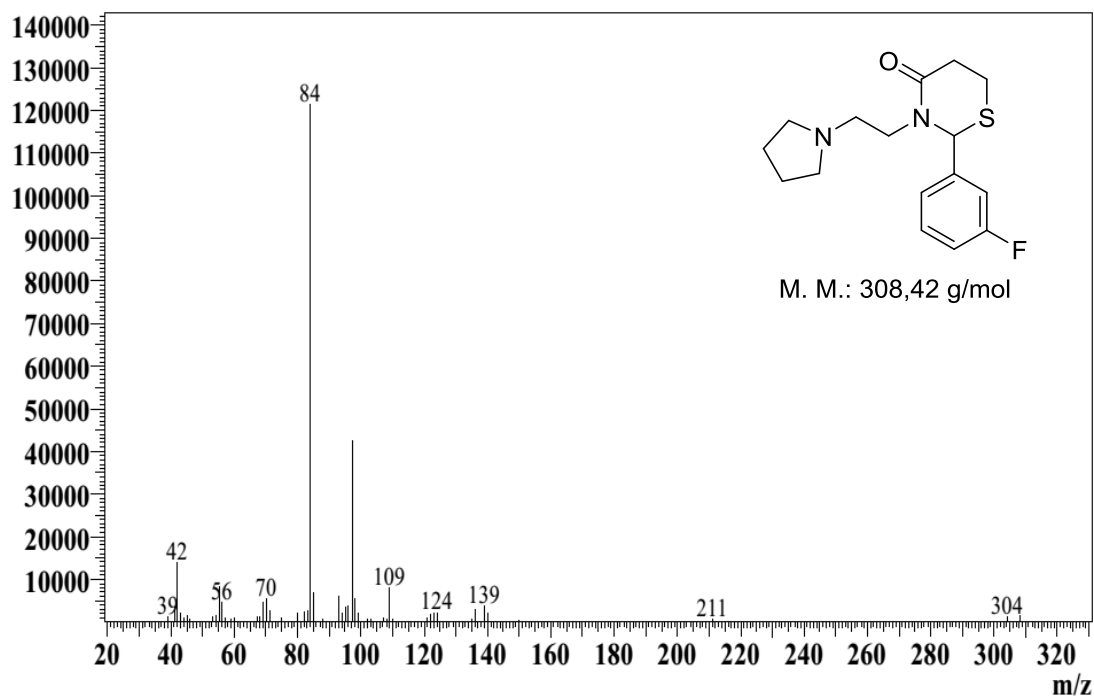
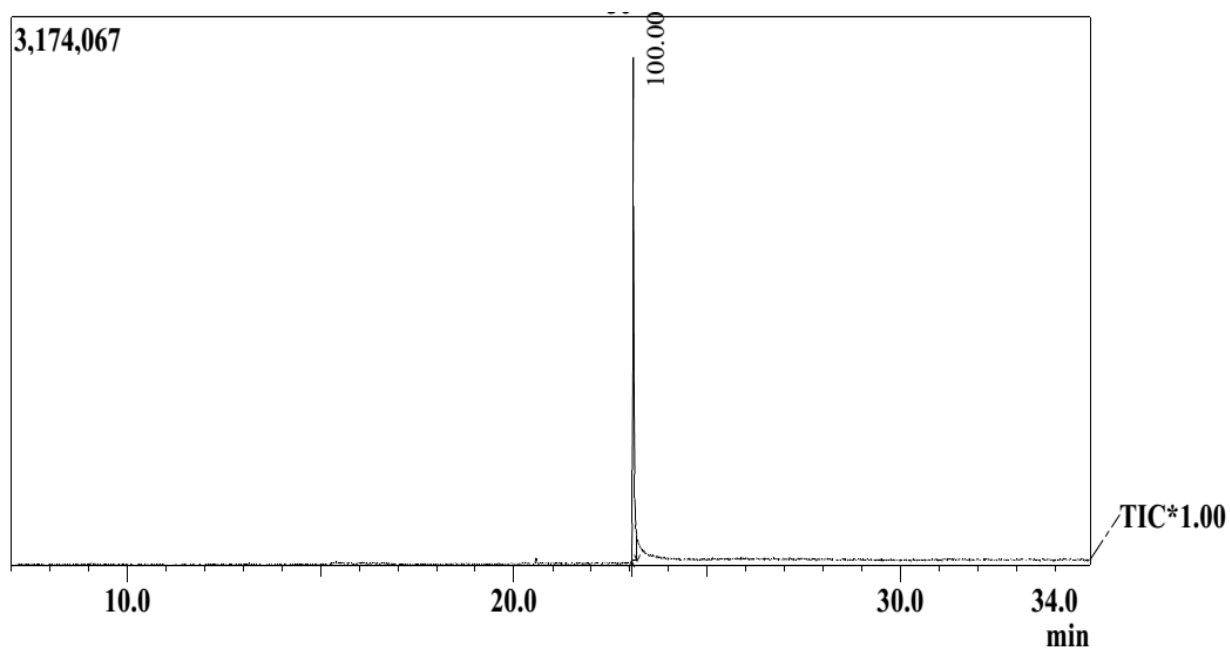


Figura 71: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11c.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

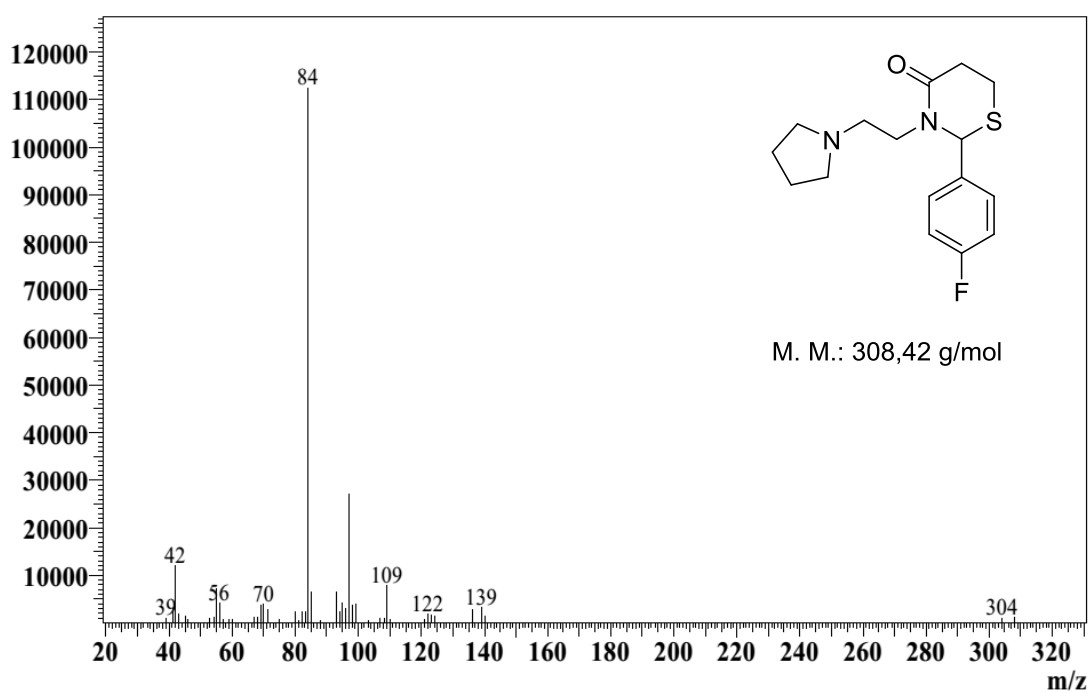
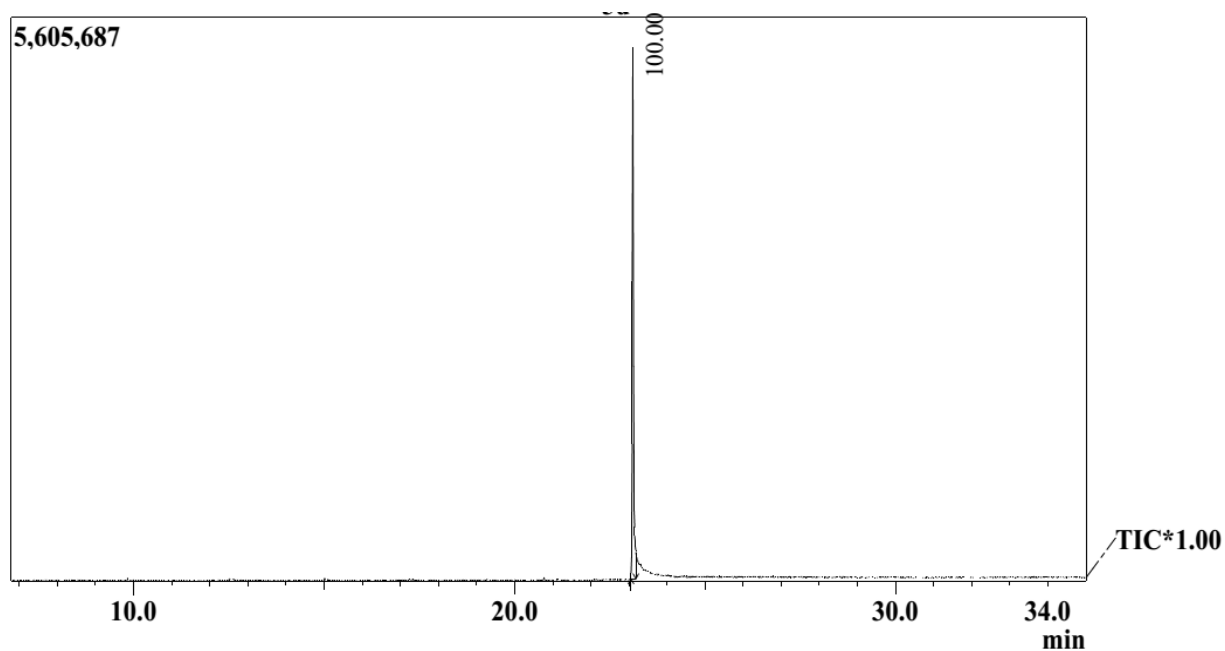


Figura 72: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11d**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

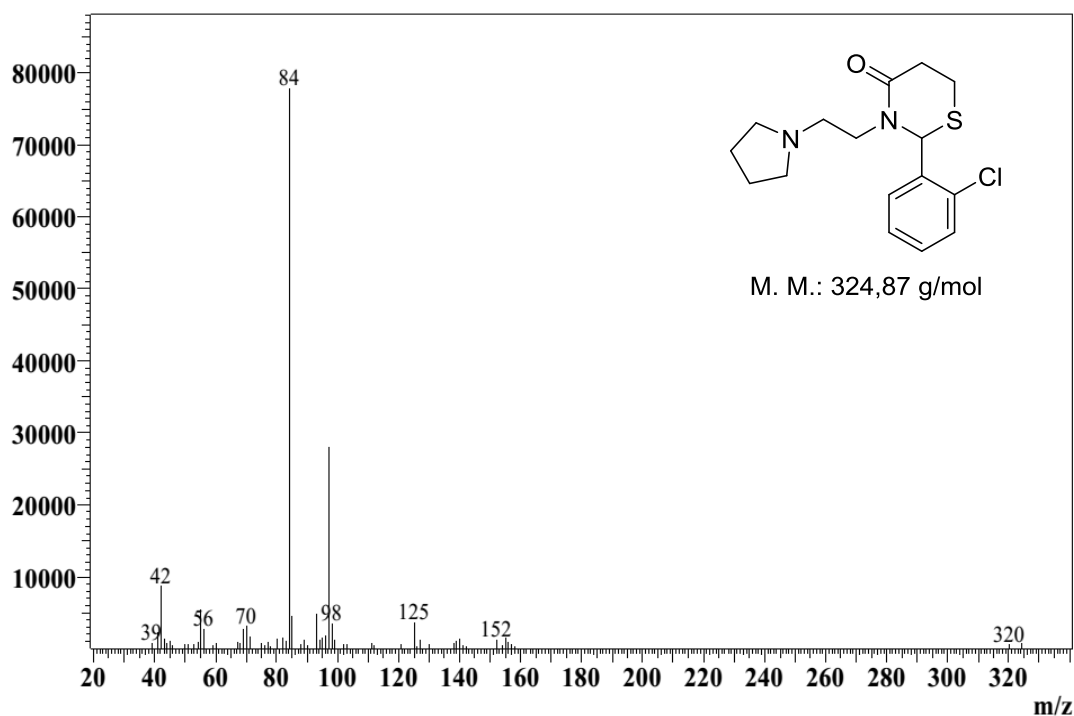
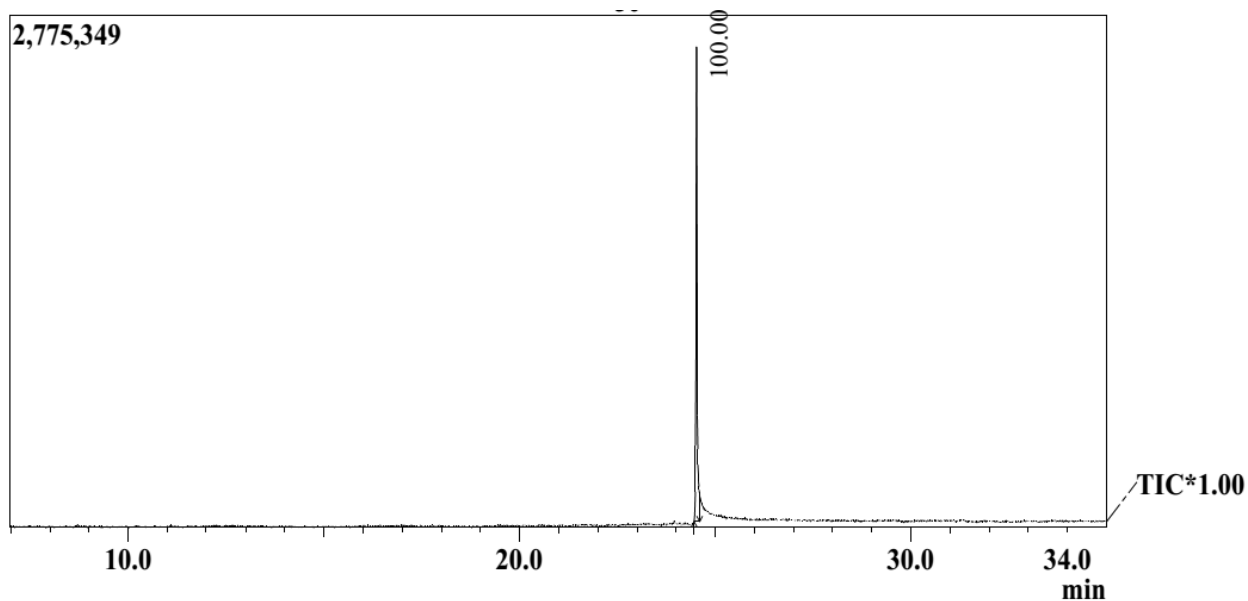
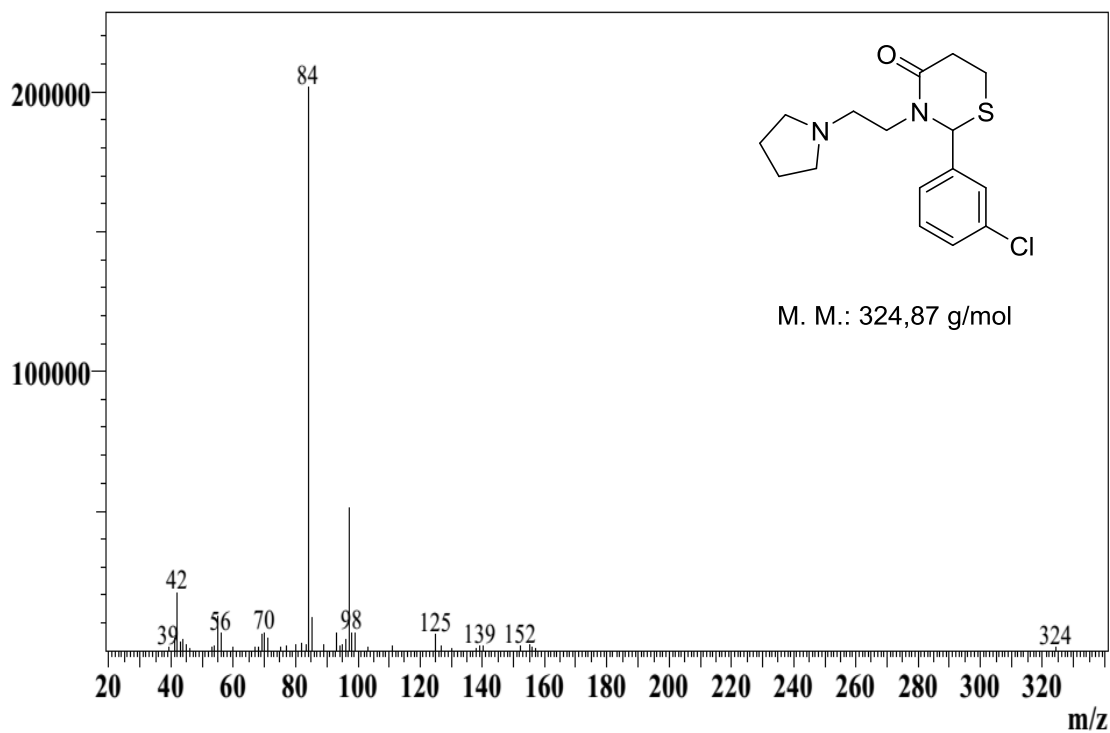
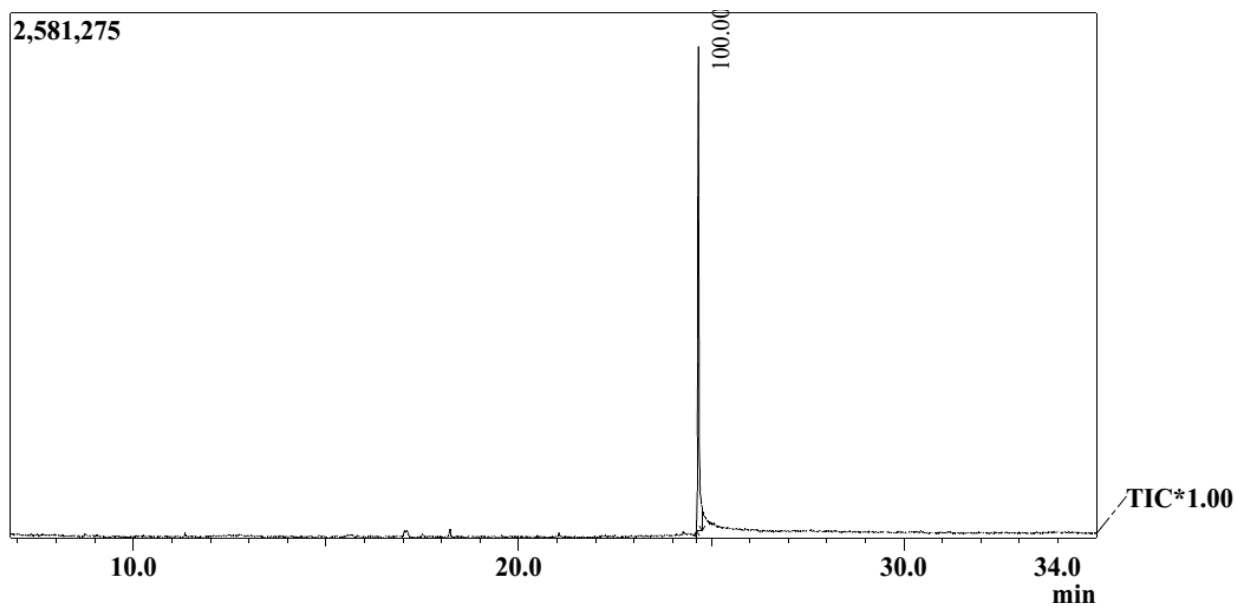


Figura 73: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11e**.

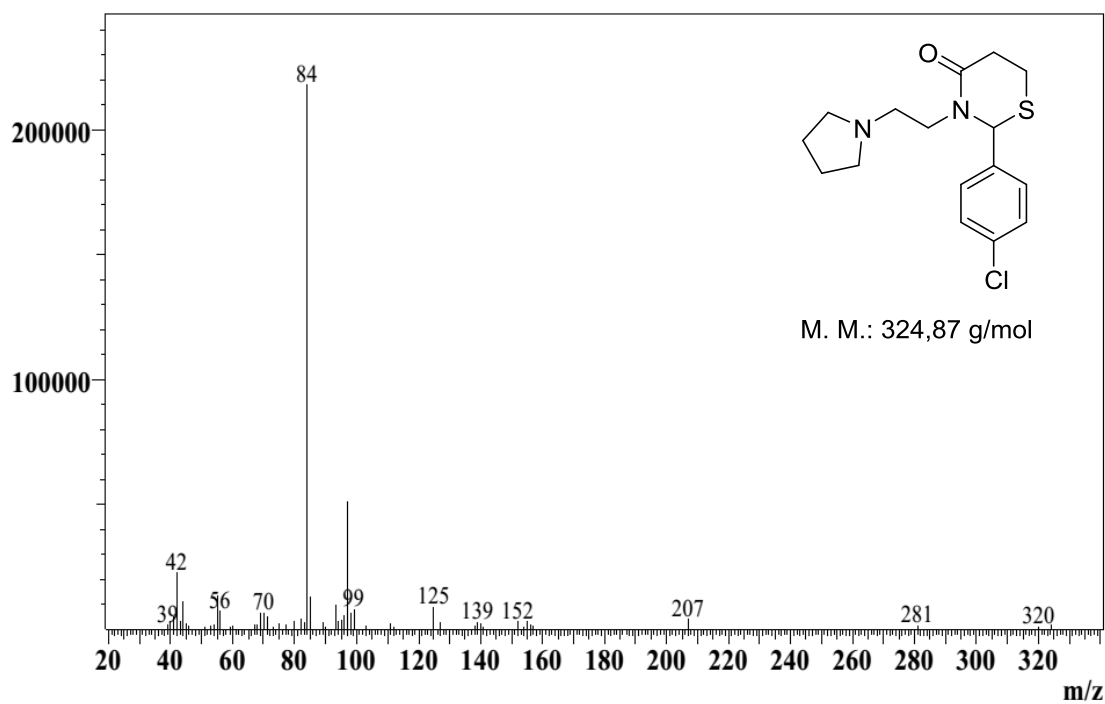
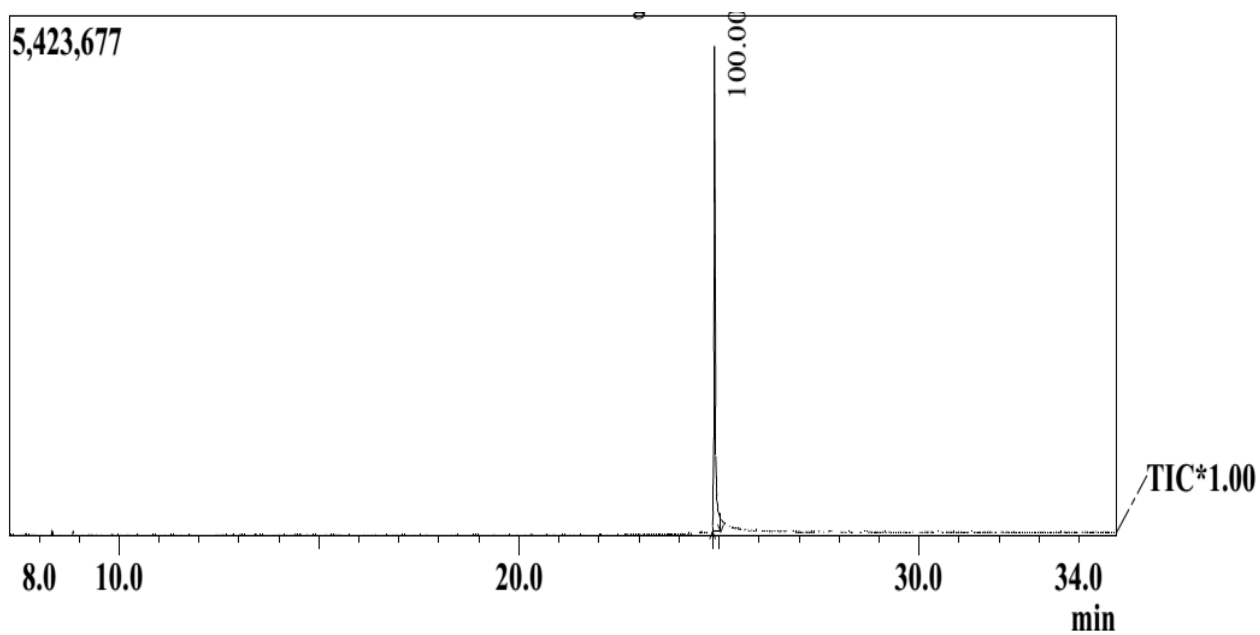
## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 74:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11f.



## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 75:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11g**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

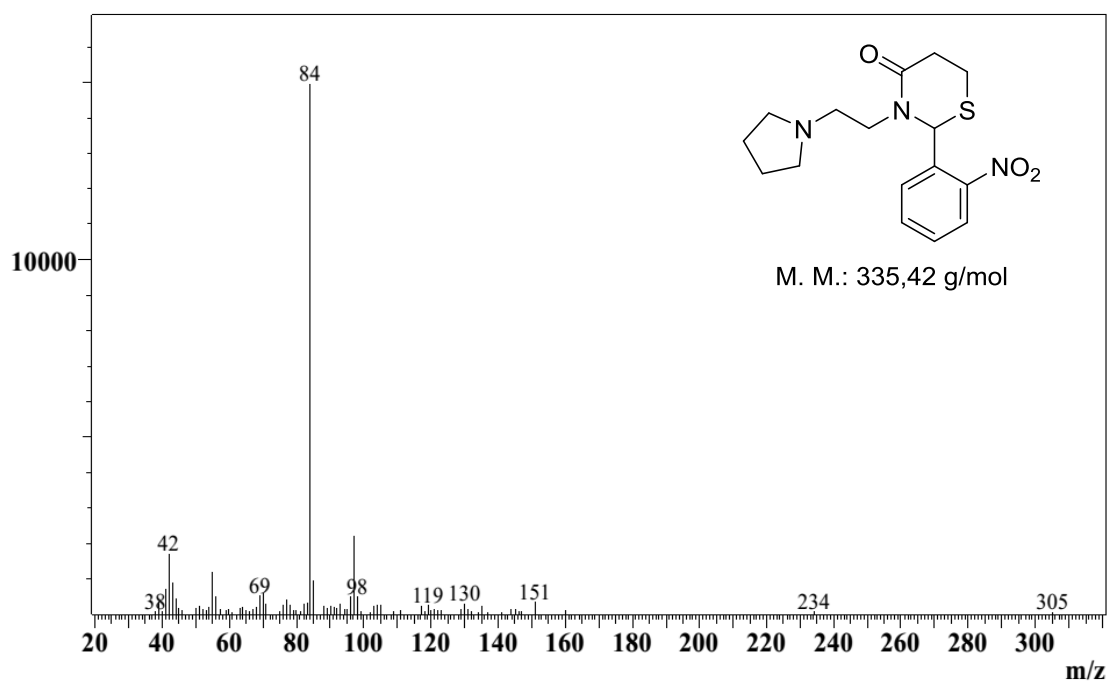
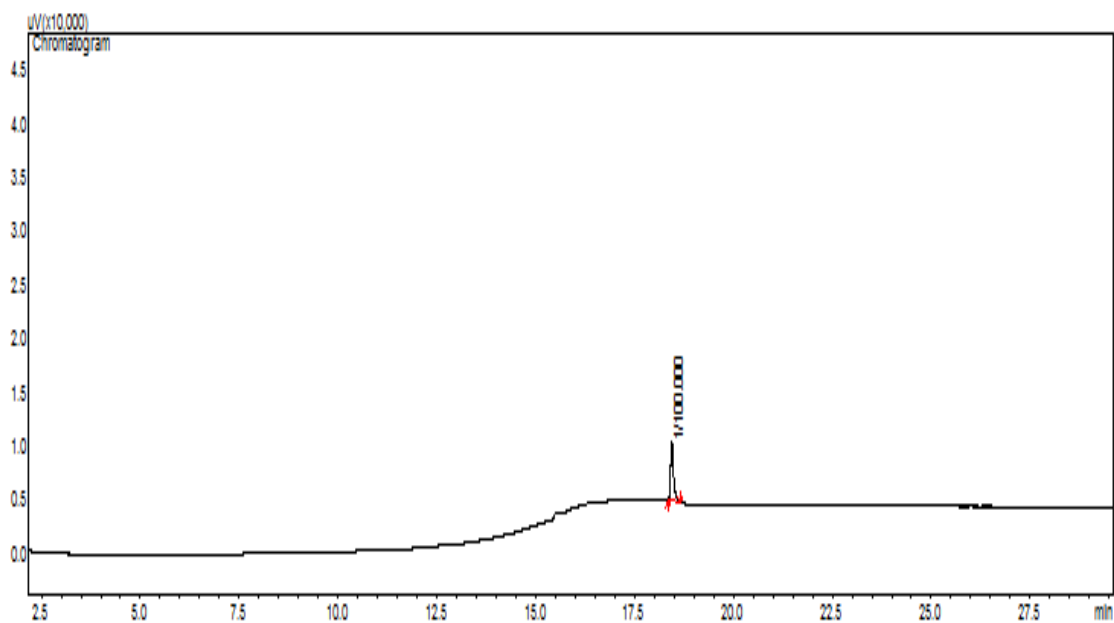
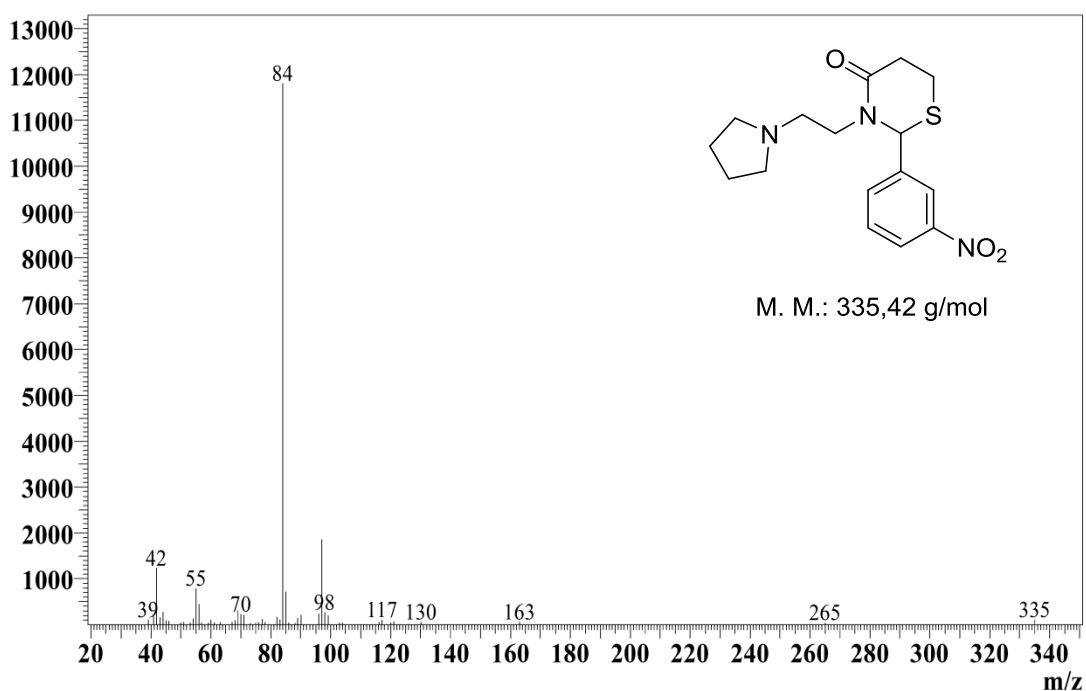
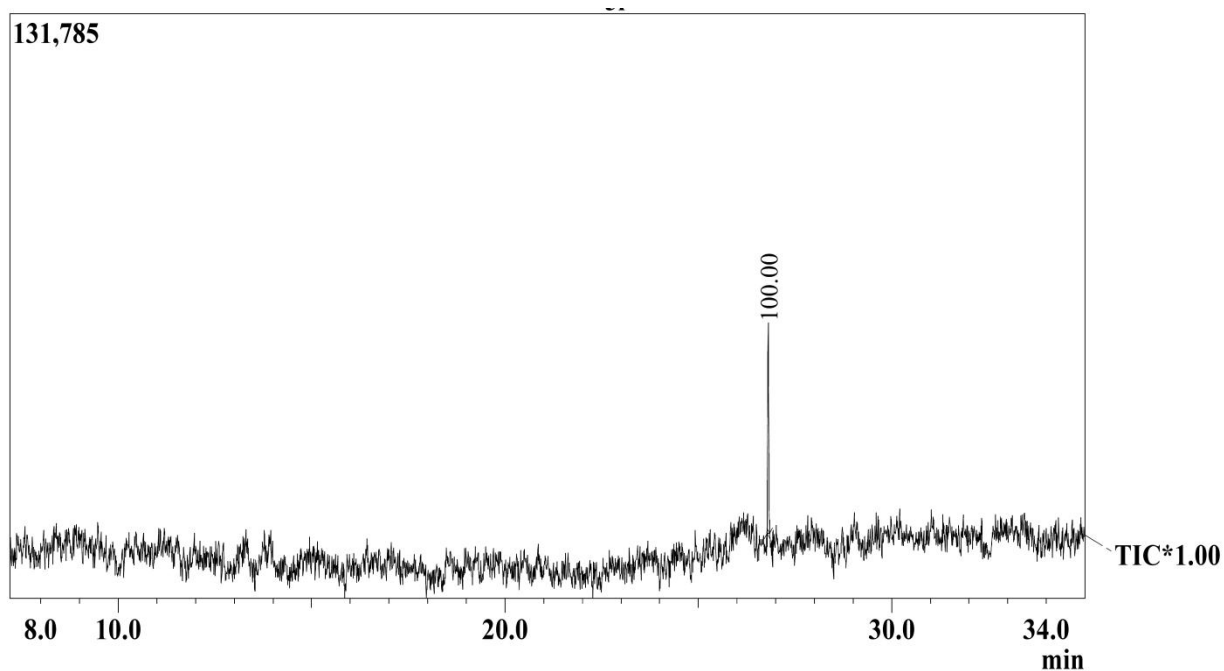


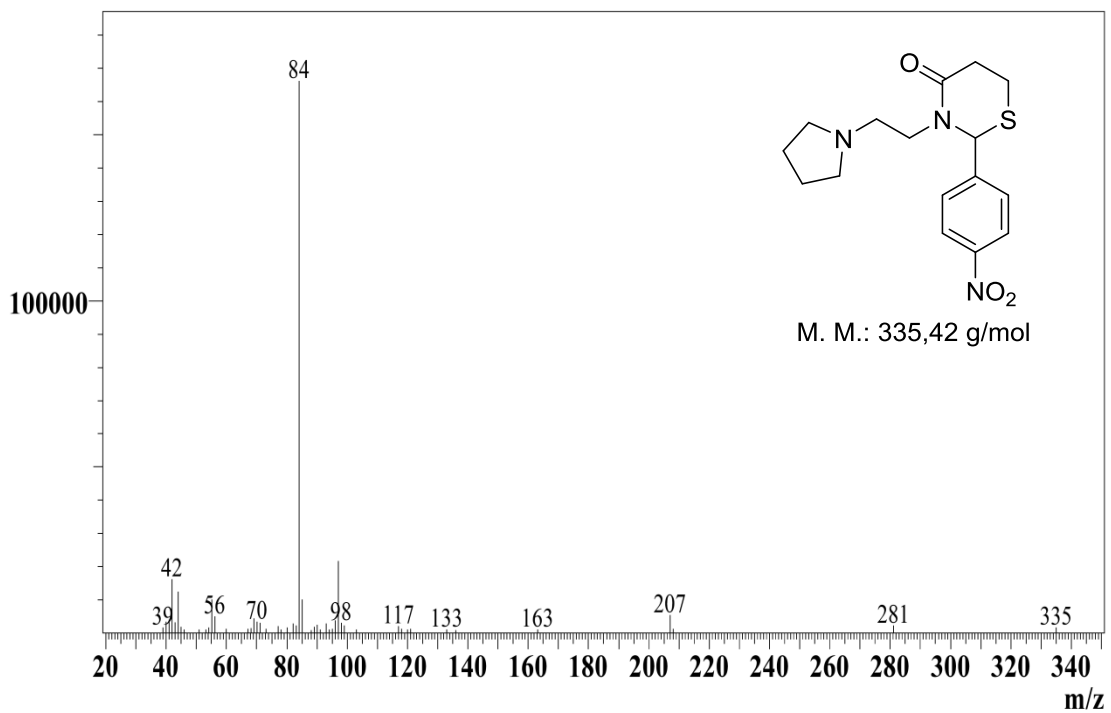
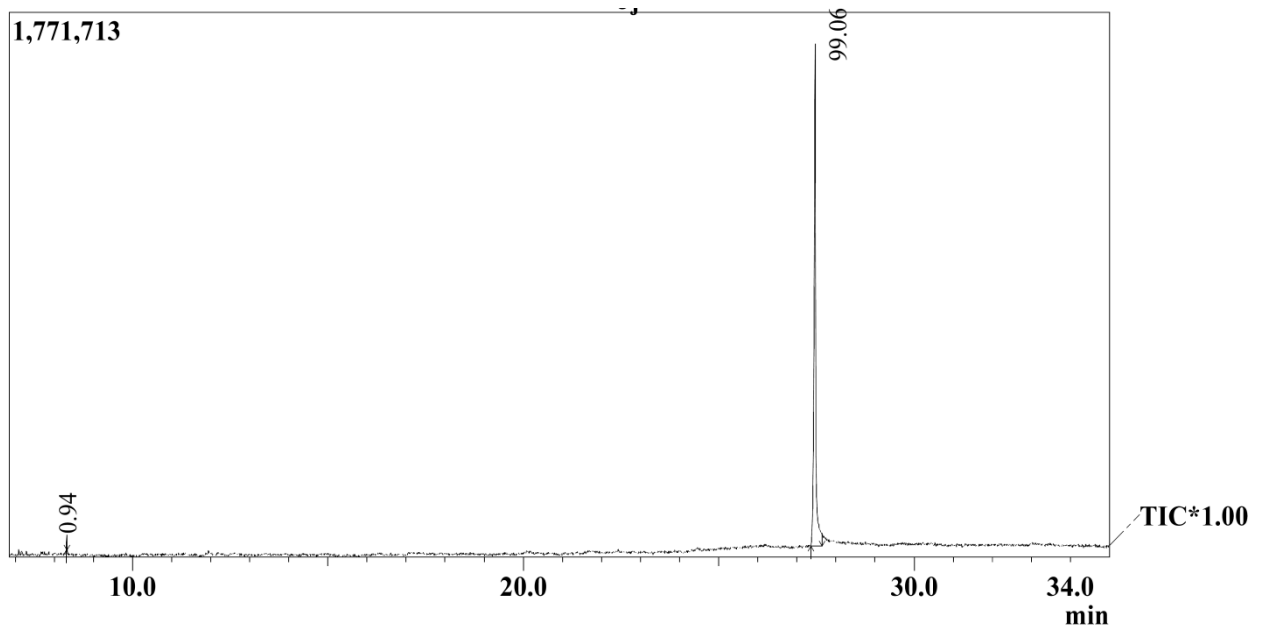
Figura 76: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11h.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 77:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11i.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 78:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11j.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

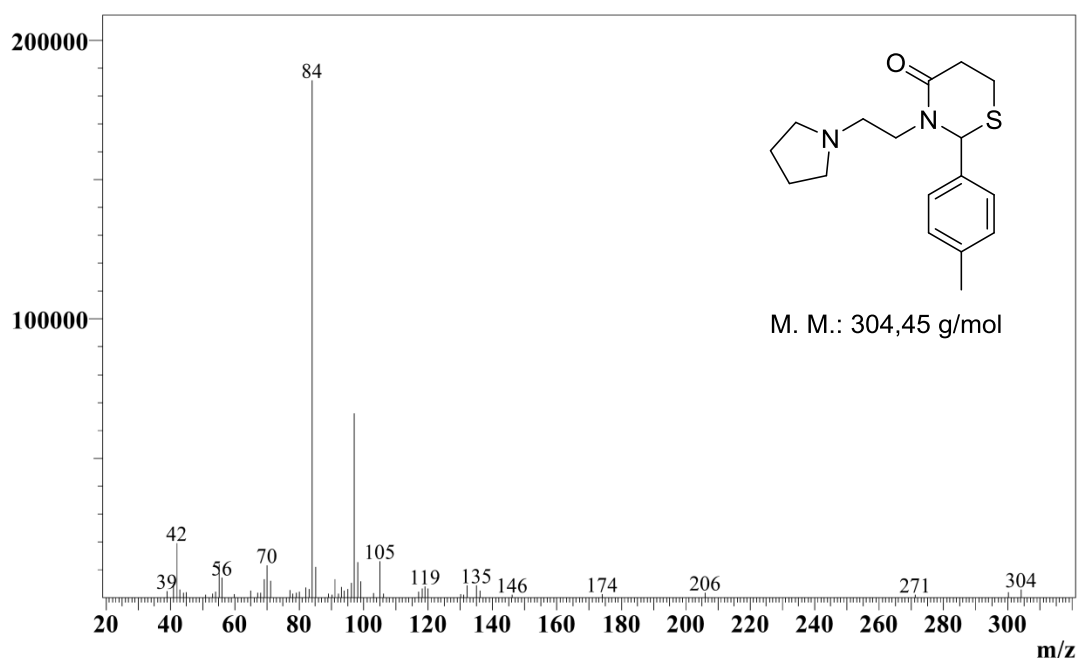
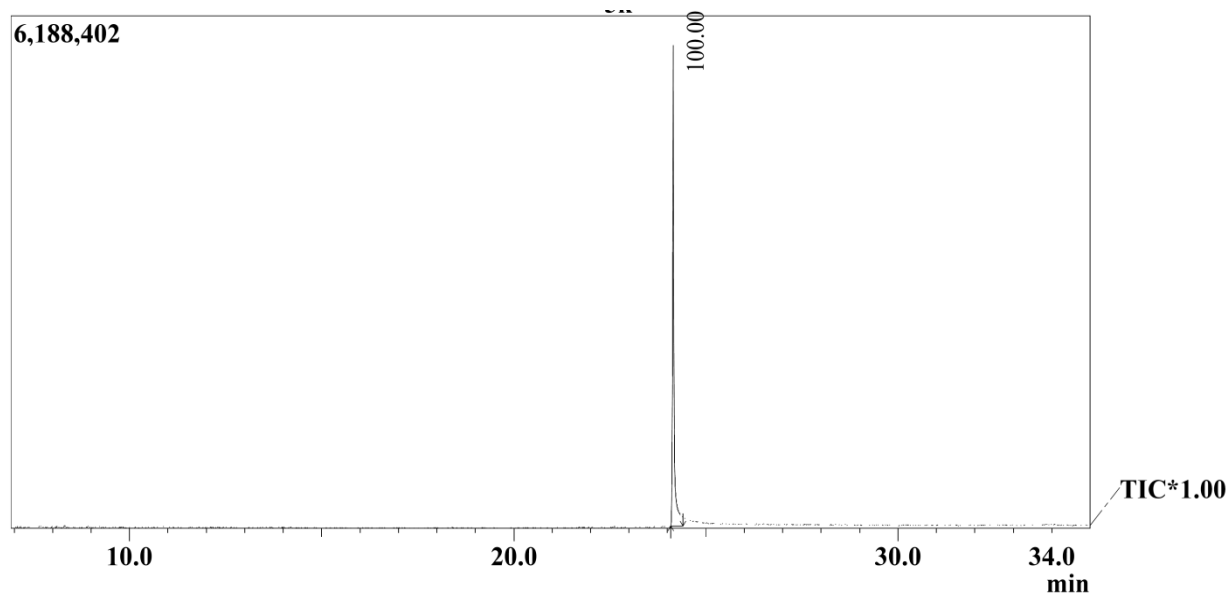
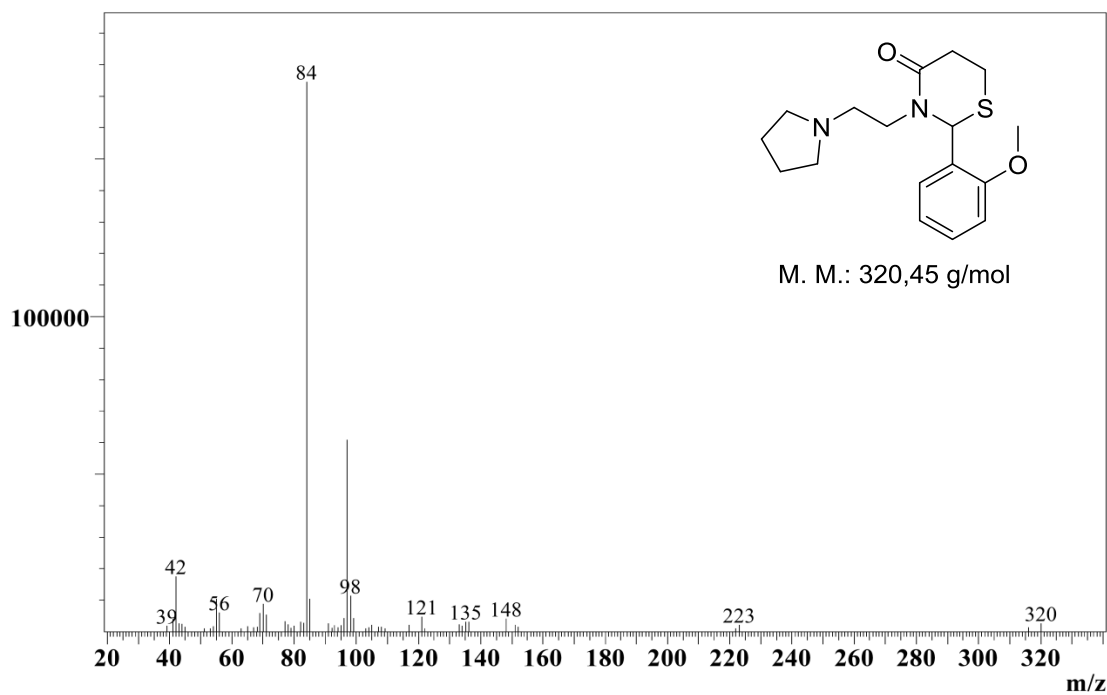
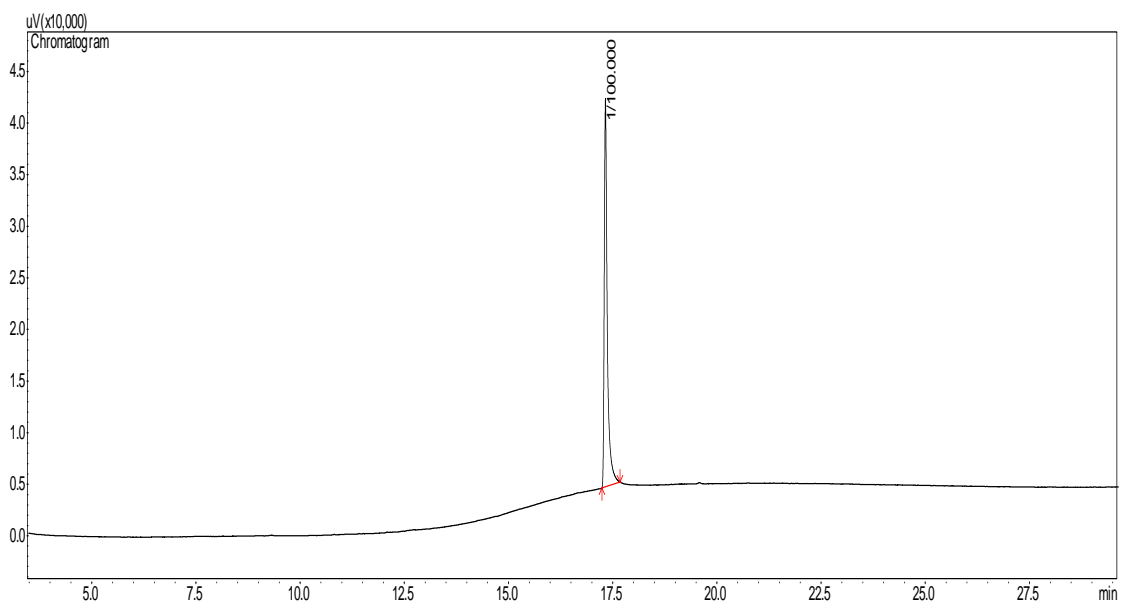


Figura 79: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11k**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 80:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11I.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

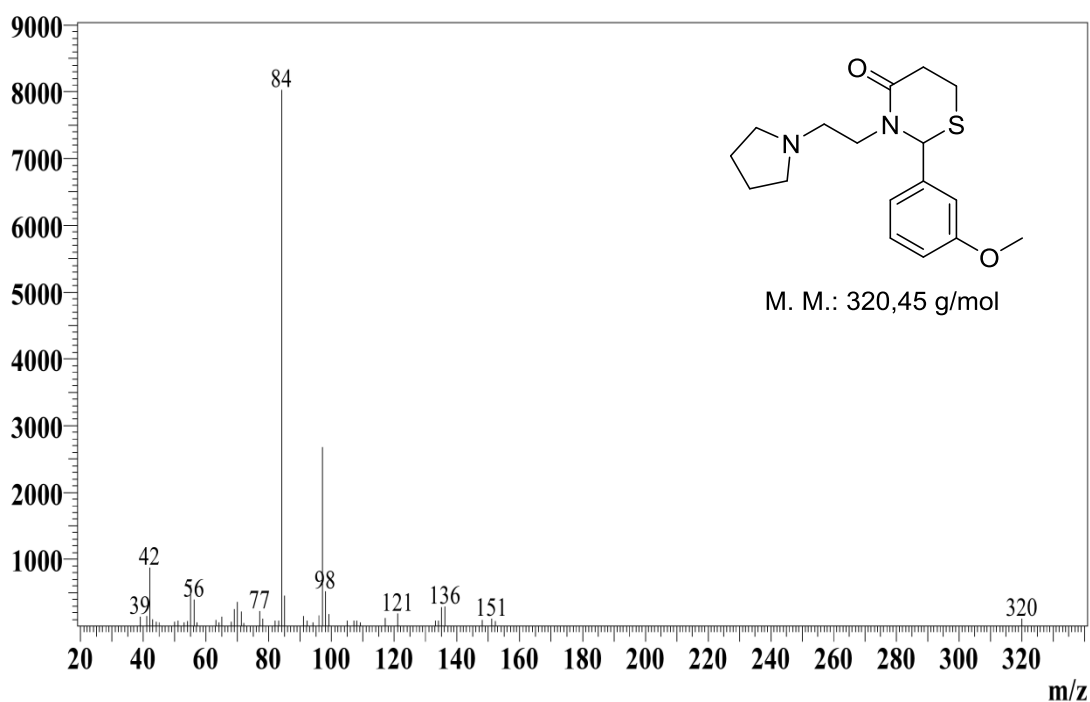
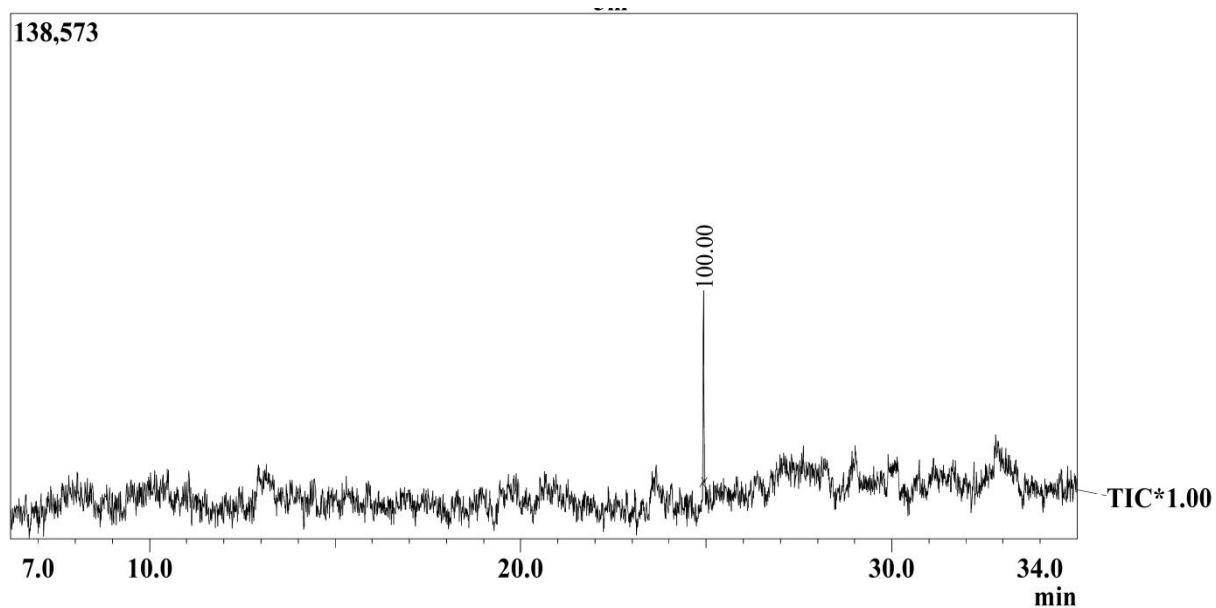


Figura 81: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11m.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

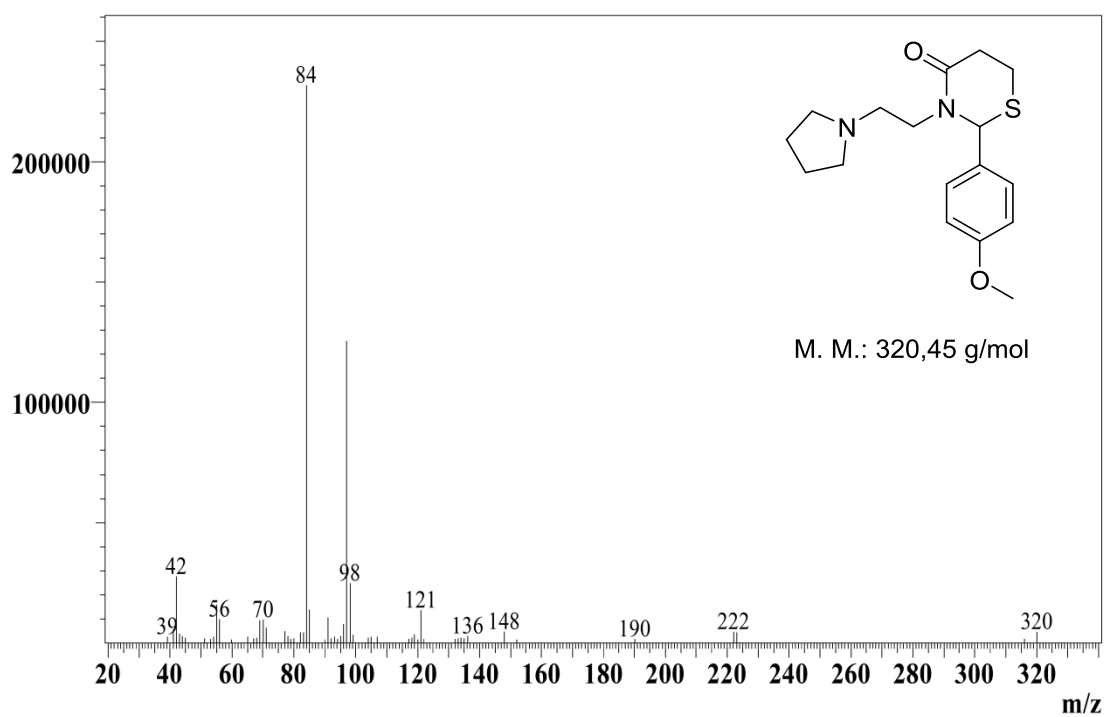
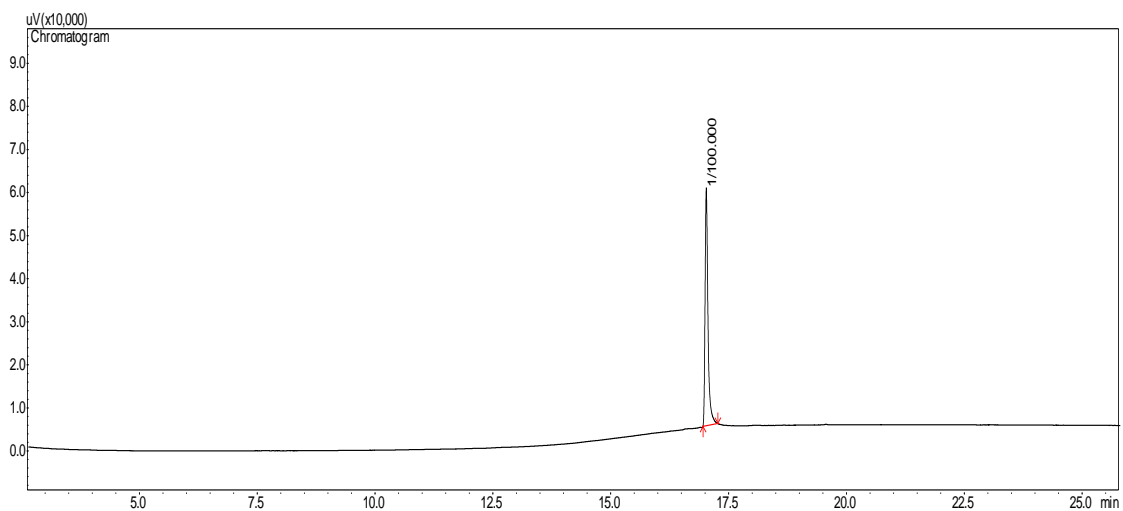


Figura 82: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11n.



## Anexo I: Espectrometria de Massa

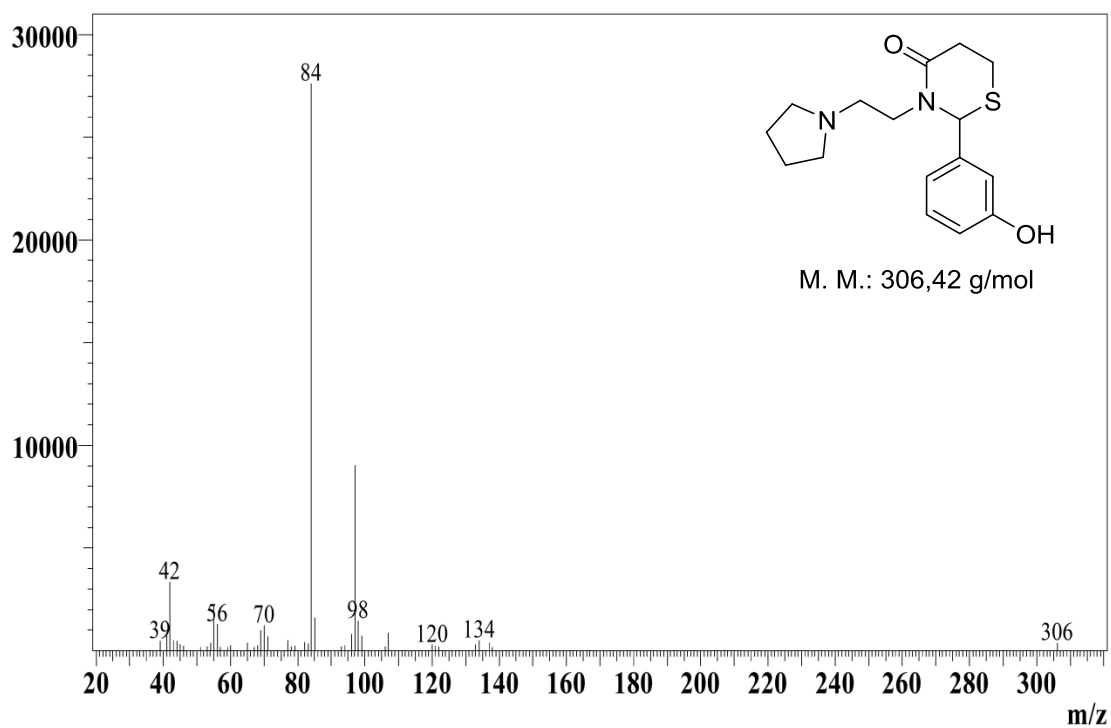
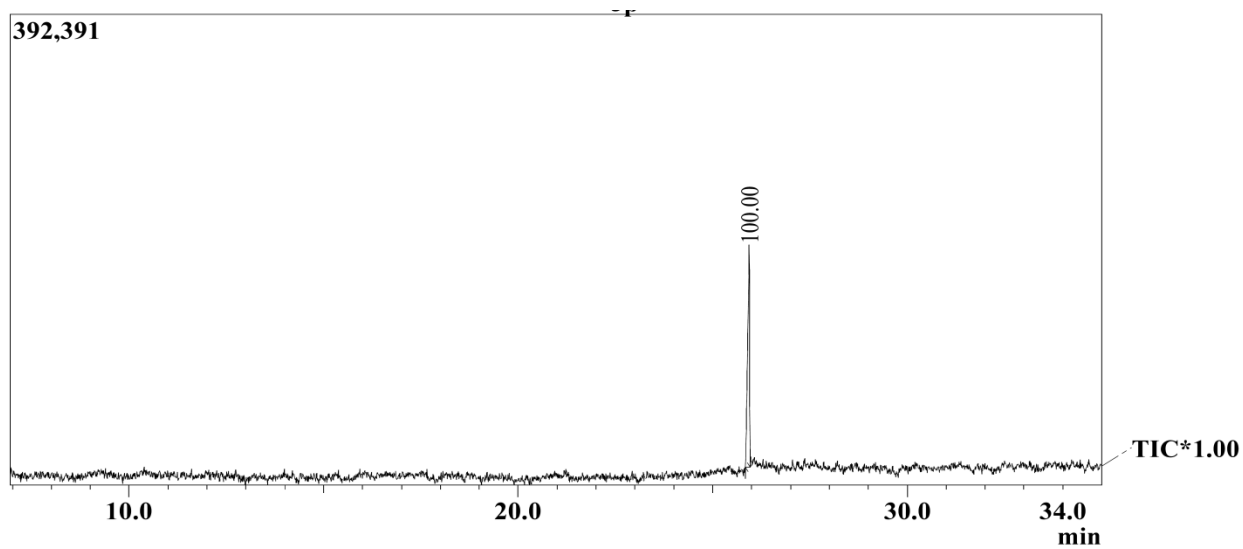


Figura 83: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11o**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

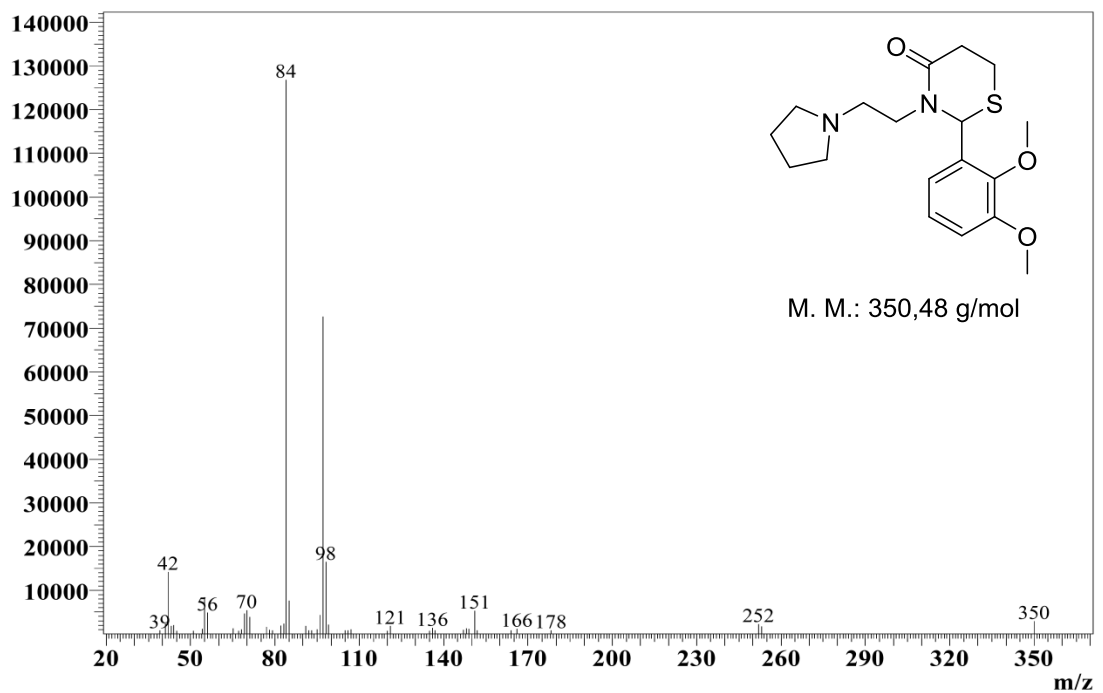
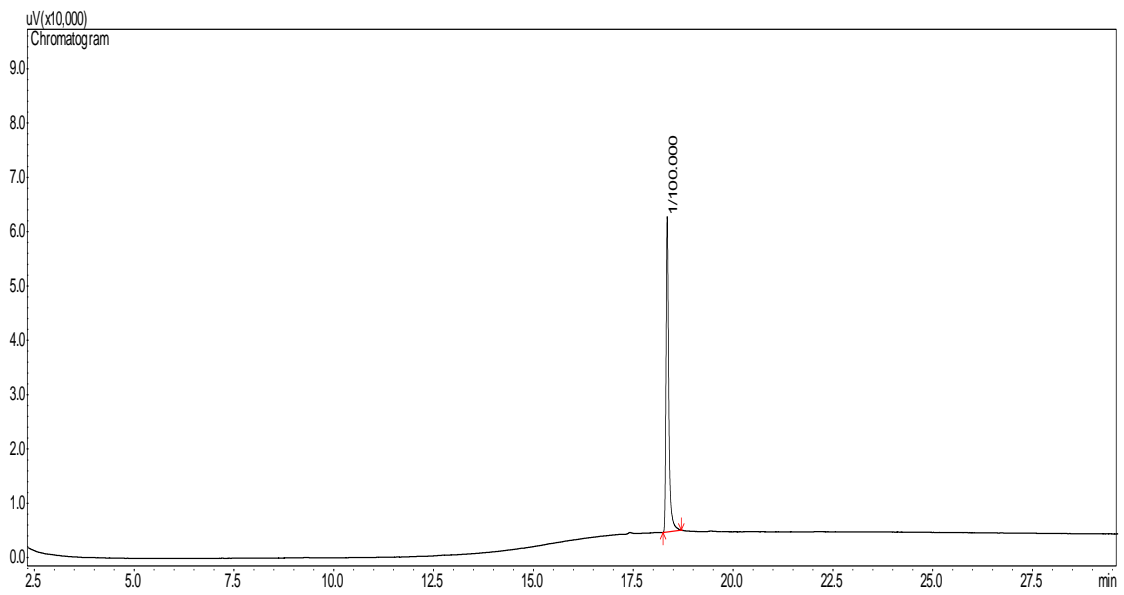


Figura 84: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11p.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

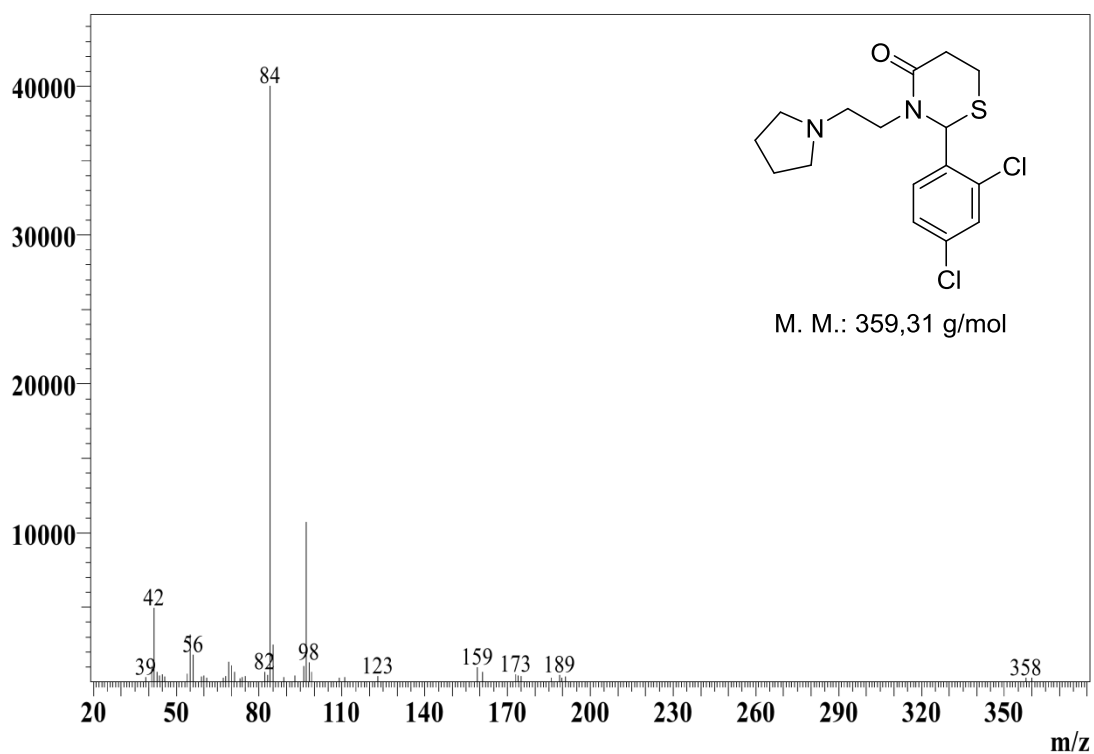
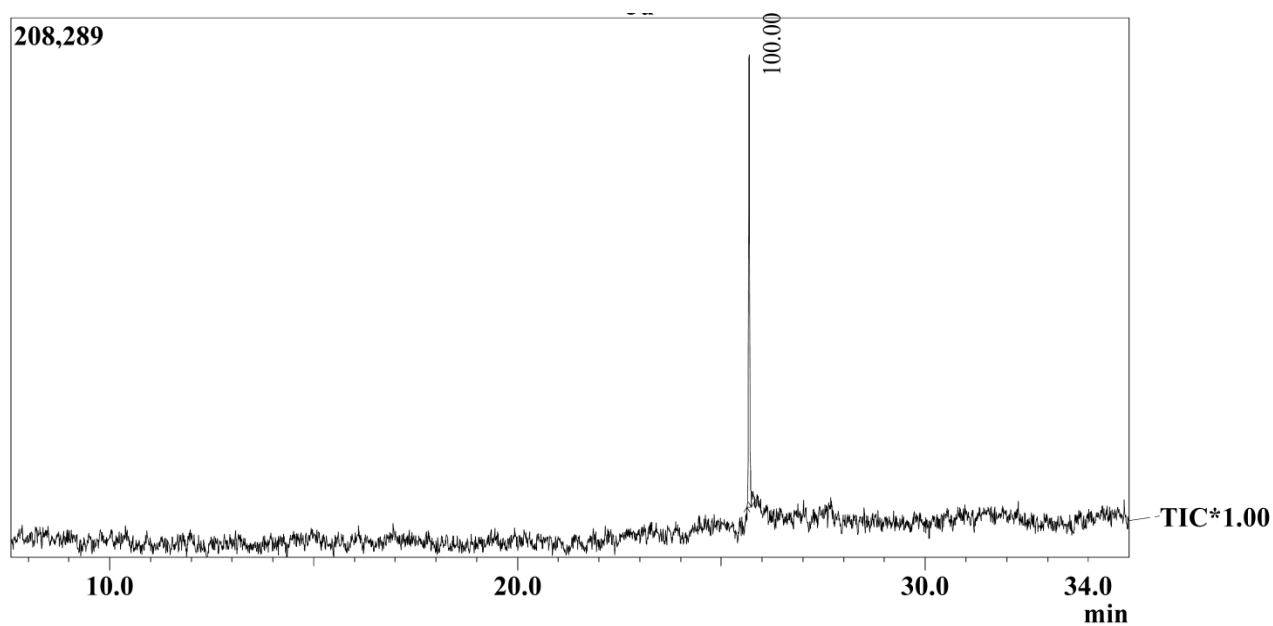
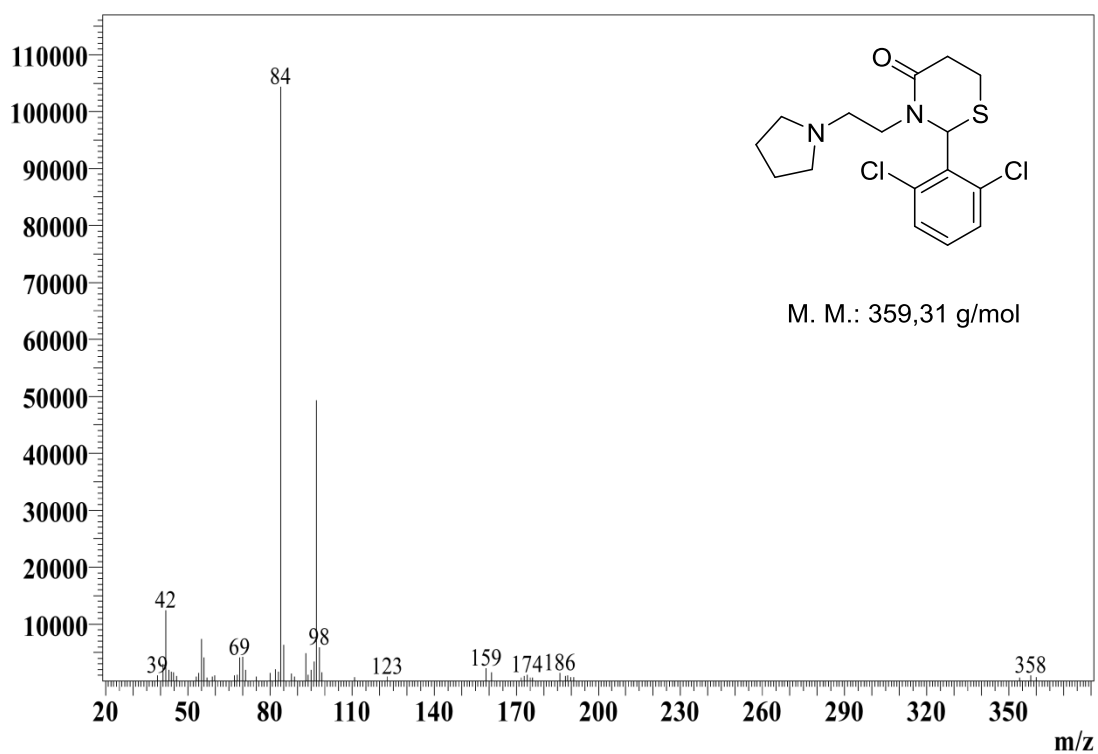
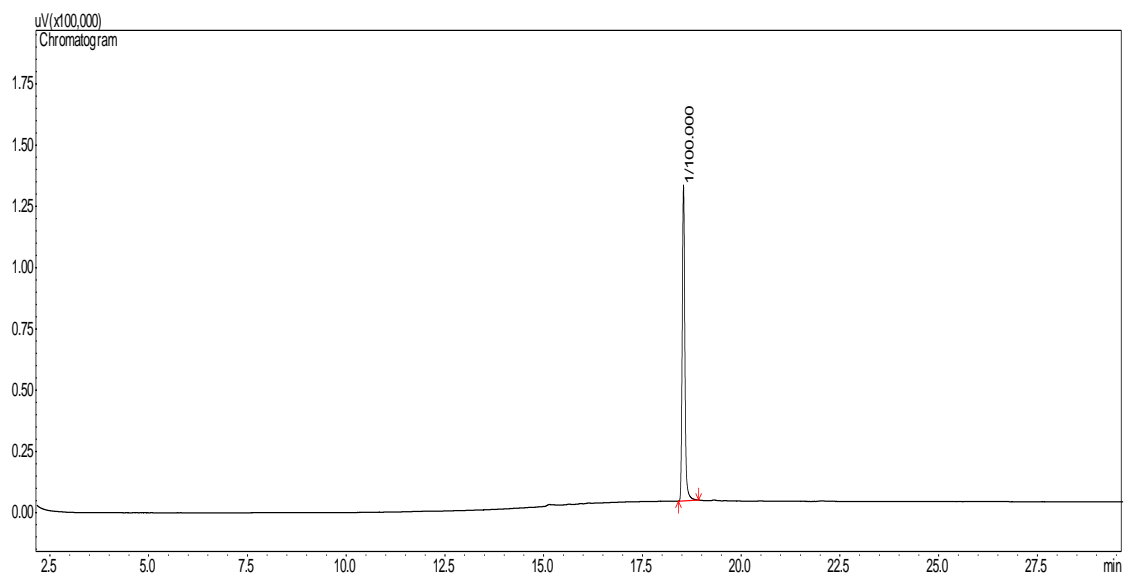


Figura 85: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona **11q**.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 86:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11r.

## Anexo I: Espectrometria de Massa

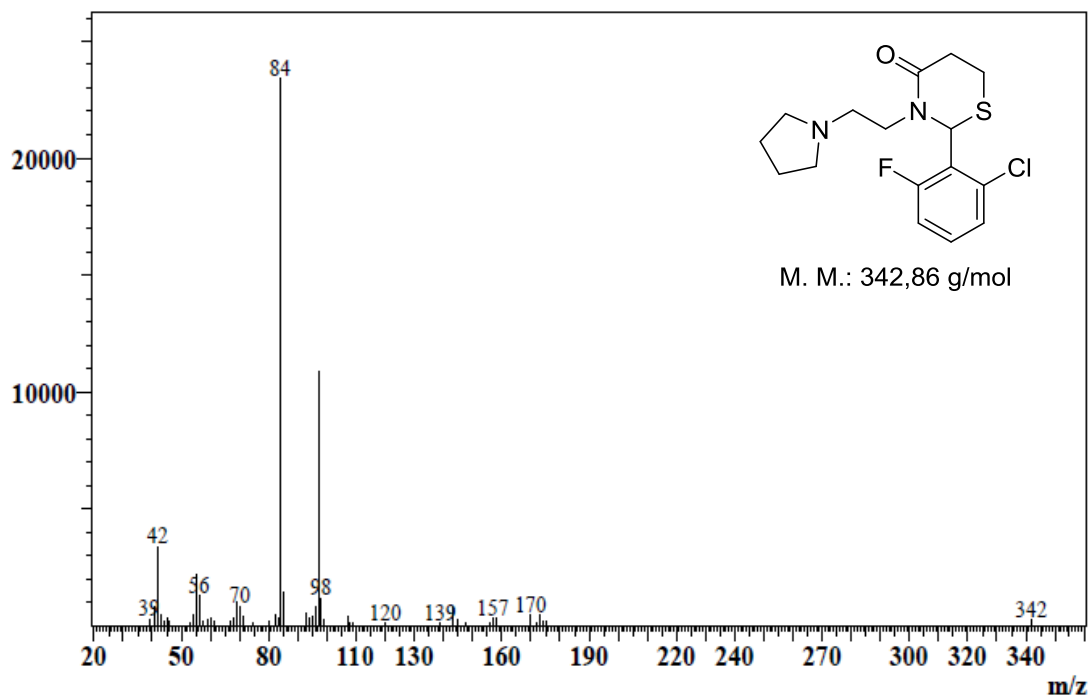
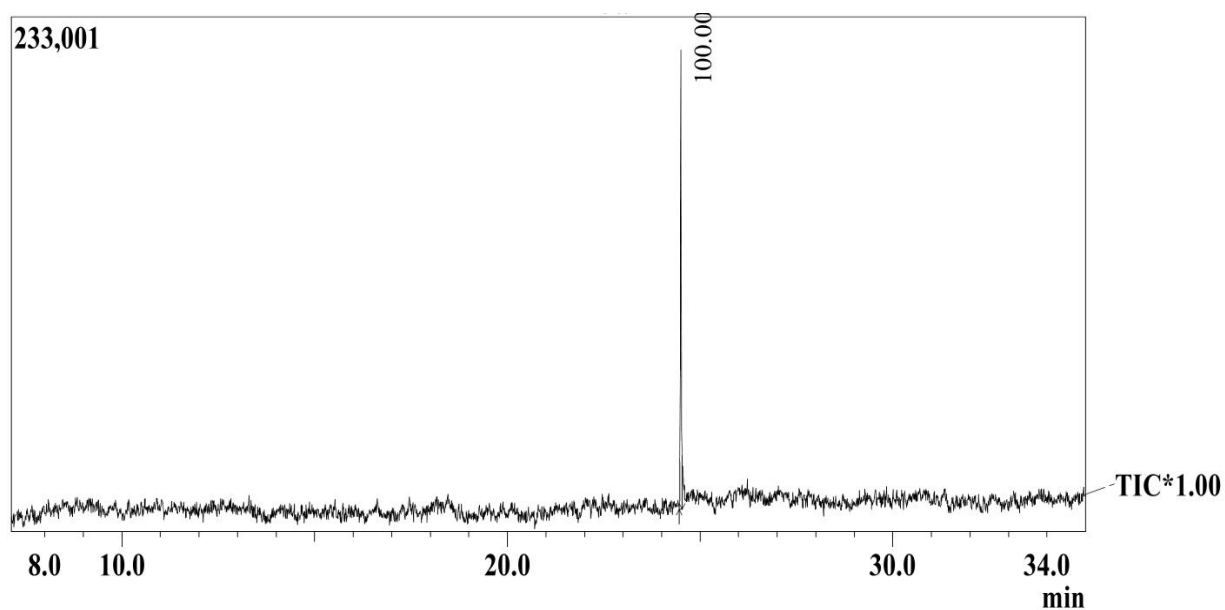
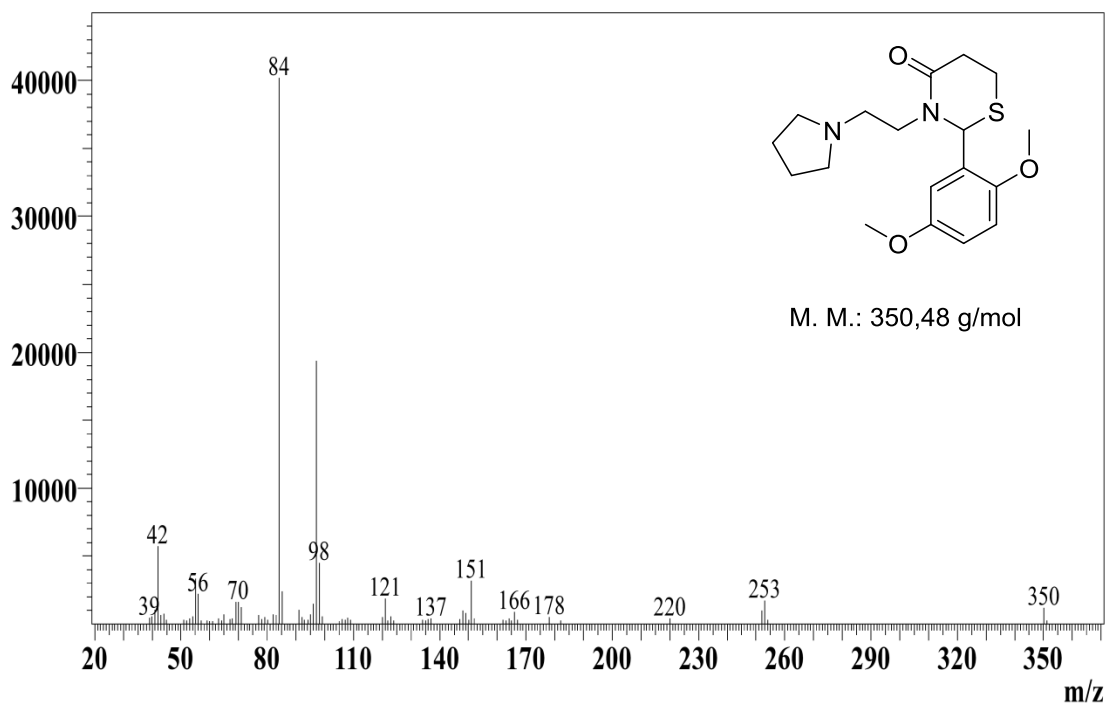
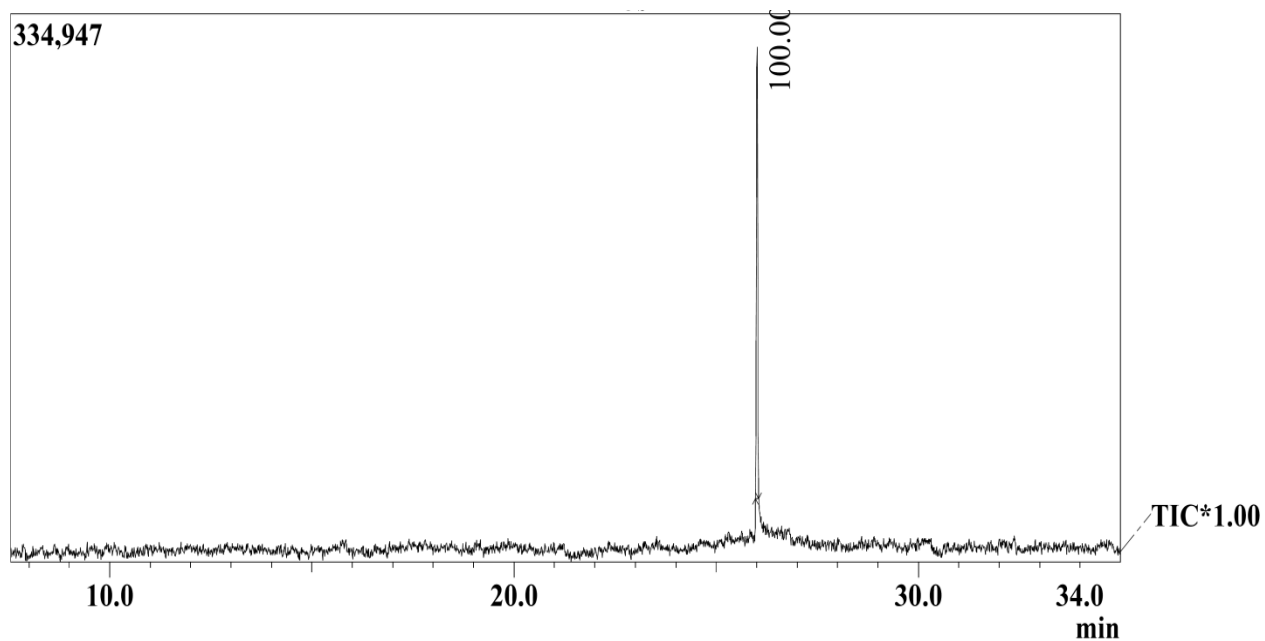


Figura 87: Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11s.

## Anexo I: Espectrometria de Massa



**Figura 88:** Espectro de massa (CG/EM) tiazinan-4-ona 11t.