

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



DISSERTAÇÃO

**USO DA SONOQUÍMICA NA SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS A PARTIR DA
PIPERONILAMINA**

AURI ROCHA DUVAL

Pelotas, 2011



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E GEOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**USO DA SONOQUÍMICA NA SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS A PARTIR DA
PIPERONILAMINA**

Dissertação de Mestrado

Auri Rocha Duval

**Pelotas, RS, Brasil
2011**

**USO DA SONOQUÍMICA NA SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS A PARTIR DA
PIPERONILAMINA**

por

Auri Rocha Duval

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Pelotas (UFPel, RS), como requisito para obtenção do grau de **Mestre em Química**

Orientador: Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho

**Pelotas, RS, Brasil
2011**

**Universidade Federal de Pelotas
Instituto de Química e Geociências
Programa de Pós-Graduação em Química**

**A comissão Examinadora, abaixo assinada,
Aprova a Dissertação de Mestrado**

**USO DA SONOQUÍMICA NA SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS A PARTIR DA
PIPERONILAMINA**

Elaborada por
Auri Rocha Duval

Como requisito para a obtenção do grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho – (Presidente/Orientador) – UFPel

Prof. Dr. Paulo Henrique Beck - FURG

Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira – UFPel

Pelotas, 2011

"Você precisa fazer aquilo que pensa que não é capaz de fazer. A melhor maneira de prever o futuro é inventá-lo.

Nada de grande se cria de repente.

O importante é isto: Estar pronto para, a qualquer momento, sacrificar o que somos pelo que poderíamos vir a ser.

Ria e o mundo rirá com você. Chore e você chorará sozinho".

Eleanor Roosevelt Charles Du Bois

*Ao Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho
pela dedicação, orientação, amizade e, principalmente,
pela confiança ilimitada, depositada em minha pessoa,
desde o início desta jornada*

*À minha família,
o começo de tudo,
por servir de referência para minha vida*

AGRADECIMENTOS

- Às minhas colegas de mestrado, Patrícia e Daniela, pela amizade, apoio e pelo convívio agradável dos últimos dois anos;
- Aos alunos de iniciação científica do lab. 410, Adriana, Bruna, Juliano, Maiéli, Marisani, Venise, Thayli, além de Luciara, que esteve presente durante o início do trabalho;
- Aos professores do NuQuiA, Prof. Dr. Geonir Siqueira e Prof. Dr. Rogério Freitag pela receptividade e atenção;
- Aos professores da banca examinadora, Paulo Henrique Beck e Cláudio Martin Pereira de Pereira;
- Aos funcionários do DQO, Daiane, Elba, Hélio, José, Isabel, Marco, pela disponibilidade sempre demonstrada;
- Aos colegas do laboratório vizinho, Alexander, Bruna Pacheco, Cristiane, Dalila, Marina e Pauline;
- À Farmanguinhos pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear e CG-MS, gentilmente realizados;
- Aos demais colegas e professores do mestrado;
- À CAPES, pelos oito meses da bolsa de mestrado;
- Ao Instituto Federal Sul-rio-grandense (IFSul), pela liberação integral para realização do trabalho;
- A Deus, por ter me possibilitado alcançar mais esse objetivo de vida.

Programa de Pós-Graduação em Química

Universidade Federal de Pelotas

**USO DA SONOQUÍMICA NA SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS A PARTIR DA
PIPERONILAMINA**

AUTOR: AURI ROCHA DUVAL

ORIENTADOR: Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho

O presente trabalho apresenta a síntese de onze tiazolidinonas derivadas da reação entre a piperonilamina, uma série de onze aldeídos aromáticos e o ácido mercaptoacético. Além da metodologia convencional, com transferência de calor por aquecimento do balão de reação, foi empregada também irradiação na região do ultrassom, o que consiste num trabalho inédito, já que não há relatos na literatura da síntese destes heterociclos utilizando essa metodologia. Os rendimentos obtidos através da irradiação por ultrassom foram similares àqueles obtidos pelo uso da via convencional, porém com um tempo de reação significativamente menor (5 minutos, em contraste com 16 horas da outra técnica), além de um consumo três vezes menor do ácido mercaptoacético, e sem a necessidade da aplicação de complexos esquemas de controle reacional, visto que foi realizado com sistema de reator de vidro aberto e sem monitoramento da temperatura. Todos os compostos sintetizados tiveram seus pontos de fusão determinados e foram analisados por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para confirmação das estruturas.

Pelotas, Fevereiro de 2011

ABSTRACT

Master Dissertation in Chemistry
Post-Graduate Program in Chemistry
Federal University of Pelotas

SONOCHEMISTRY PROMOTED SYNTHESIS OF THIAZOLIDINONES FROM PIPERONYLAMINE

AUTHOR: AURI ROCHA DUVAL
ACADEMIC ADVISOR: WILSON JOÃO CUNICO FILHO

This work describes the efficient multicomponent reaction of arenealdehydes, mercaptoacetic acid and piperonylamine under ultrasound irradiation to afford 2-aryl-3-(piperonyl)-1,3-thiazolidin-4-ones. Applying this methodology, eleven heterocycles were synthesized and isolated in good yields (60-92%) after short reaction times (5 minutes). All compounds were identified and characterized by ^1H , ^{13}C NMR and mass spectrometry. The synthesis of such thiazolidinones using conventional methodology has been also reported.

Pelotas, February, 2011

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1. Revisão sobre sonoquímica	3
2.1.1. Histórico/Introdução	3
2.1.2. Efeito do ultrassom em reações químicas	11
2.2. Uso da sonoquímica na síntese de heterociclos	12
2.3. Síntese e aplicação biológica de tiazolidinonas	15
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	22
3.1. Apresentação das substâncias	22
3.1.1. Numeração e nomenclatura das substâncias	22
3.2. Síntese das moléculas propostas	24
3.2.1. Síntese das 2-aryl-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-onas 5a-k por via convencional	24
3.2.2. Determinação das melhores condições reacionais para síntese do grupo de tiazolidinonas via sonoquímica	25
3.2.3. Síntese das tiazolidinonas 5a-k propostas	27
3.3. Identificação das tiazolidinonas 5a-k	29
3.4. Mecanismo proposto para a síntese das tiazolidinonas	36
4. CONCLUSÕES	37
5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	38
6. MATERIAIS E MÉTODOS	39
6.1. Reagentes e solventes utilizados	39
6.1.1. Reagentes e solventes não purificados	39
6.2. Equipamentos utilizados	39
6.2.1. Ponto de fusão	39
6.2.2. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear	39
6.2.3. Espectrômetro de massas (CG-MS)	39
6.2.4. Aparelho de ultrassom	40
6.2.5. Cromatógrafo a gás	40
6.3. Métodos experimentais	40
6.3.1. Método convencional para a síntese de 2-aryl-3-(piperonil)-1,3-tiazolidin-4-onas 5a-k	40
6.3.2. Método ultrassônico para a síntese de 2-aryl-3-(piperonil)-1,3-tiazolidin-4-onas 5a-k .	40
6.3.3. Método convencional para a síntese de 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiol-5-ona 6c	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
Anexo 1 - Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas 5a-k	44
Anexo 2 - Espectroscopia de massas das tiazolidinonas 5a-k	70
Anexo 3 - Artigos publicados	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Numeração, nomenclatura oficial e nomenclatura usual das tiazolidinonas 5a-k	23
Tabela 2: Propriedades físicas e rendimentos das tiazolidinonas 5a-k obtidas pela via convencional	25
Tabela 3: Dados espectroscópicos da 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiol-5-ona 6c	26
Tabela 4: Optimização das condições reacionais para a síntese da tiazolidinona 5c por irradiação de ultrassom	27
Tabela 5: Comparativo entre os rendimentos das tiazolidinonas 5a-k obtidas pela via sonoquímica e convencional	28
Tabela 6: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C e de massas das tiazolidinonas 5a-k	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura geral das tiazolidinonas	2
Figura 2: Faixa de freqüência do som (Fonte: adapt. ref. 12)	5
Figura 3: Formação de microjatos em superfície sólida, durante cavitação assimétrica (Fonte: adapt. ref. 14)	6
Figura 4: Dinâmica do processo de cavitação (Fonte: adapt. ref. 14)	7
Figura 5: Sistema de sonda ultrassônica em sonoquímica (Fonte: adapt. ref. 12)	10
Figura 6: Procedimento comumente utilizado para a obtenção de tiazolidinonas	15
Figura 7: Tiazolidinonas inibidoras dos receptores CCR4	19
Figura 8: Núcleos básicos para a nomenclatura usual das tiazolidinonas sintetizadas	22
Figura 9: Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 5c	30
Figura 10: Espectro de HMQC da substância 5c	31
Figura 11: Proposta de fragmentos de massas para as tiazolidinonas 5a-k	32
Figura 12: Proposta de fragmentos de massas das tiazolidinonas 5a e 5g-i	32
Figura 13: Espectro de RMN ^1H da substância 5a em CDCl_3	45
Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5a em CDCl_3	46
Figura 15: Espectro de RMN ^1H da substância 5b em CDCl_3	47
Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5b em CDCl_3	48
Figura 17: Espectro de RMN ^1H da substância 5c em CDCl_3	49
Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5c em CDCl_3	50
Figura 19: Espectro de RMN HMBC da substância 5c em CDCl_3	51
Figura 20: Espectro de RMN HMQC da substância 5c em CDCl_3	52
Figura 21: Espectro de RMN ^1H da substância 5d em CDCl_3	53
Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5d em CDCl_3	54
Figura 23: Espectro de RMN ^1H da substância 5e em CDCl_3	55
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5e em CDCl_3	56
Figura 25: Espectro de RMN ^1H da substância 5f em CDCl_3	57
Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5f em CDCl_3	58
Figura 27: Espectro de RMN ^1H da substância 5g em CDCl_3	59
Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5g em CDCl_3	60
Figura 29: Espectro de RMN ^1H da substância 5h em CDCl_3	61
Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5h em CDCl_3	62
Figura 31: Espectro de RMN ^1H da substância 5i em CDCl_3	63
Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5i em CDCl_3	64
Figura 33: Espectro de RMN ^1H da substância 5j em CDCl_3	65
Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5j em CDCl_3	66
Figura 35: Espectro de RMN ^1H da substância 5k em CDCl_3	67
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C da substância 5k em CDCl_3	68
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do subproduto 6c em CDCl_3	69
Figura 38: Espectro de massa da substância 5a	71
Figura 39: Espectro de massa da substância 5b	72

Figura 40: Espectro de massa da substância 5c	73
Figura 41: Espectro de massa da substância 5d	74
Figura 42: Espectro de massa da substância 5e	75
Figura 43: Espectro de massa da substância 5f	76
Figura 44: Espectro de massa da substância 5g	77
Figura 45: Espectro de massa da substância 5i	78
Figura 46: Espectro de massa da substância 5j	79
Figura 47: Espectro de massa da substância 5k	80

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A aplicação da energia do ultrassom aos processos químicos é uma tecnologia que têm sofrido um grande desenvolvimento nas últimas duas décadas. Os fatores que conduzem a esta tendência são vários, sendo que podemos destacar a crescente demanda por tecnologias ambientalmente mais seguras, que minimizam a produção de resíduos. A opção pela energia ultrassônica proporciona reações mais limpas, melhorando a seletividade dos produtos e os rendimentos.¹⁻³ Os efeitos químicos e mecânicos do ultrassom são causados por bolhas de cavitação que são geradas em sítios de nucleação (sítios contendo algumas impurezas gasosas) durante a fase de rarefação das ondas sonoras. Cavitações mais violentas resultam em altas temperaturas e pressões nesses sítios.

Os heterociclos constituem uma importante classe de substâncias orgânicas. Em especial, a maioria dos fármacos que mimetizam produtos naturais com atividade biológica são heterociclos.

Como uma ciência aplicada, a química de heterociclos é um recurso inesgotável de novas moléculas. A versatilidade sintética destes compostos tem atraído cada vez mais pesquisadores no sentido de estudar o isolamento, identificação e síntese das substâncias heterocíclicas. Um grande número de combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos podem ser projetados, proporcionando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e biológicas. Entre os cerca de 20 milhões compostos químicos identificados até o final do segundo milênio, mais de dois terços são totalmente ou parcialmente aromáticos e cerca de metade são heterociclos. Uma área que apresenta grande desenvolvimento, dentro da química, compreende o uso do ultrassom em diversas aplicações, entre elas, a síntese de heterocíclicos.^{4,5}

Dentro desse contexto, tiazolidinonas são heterociclos de cinco membros, que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 1). São de grande importância e apresentam valiosas atividades biológicas aplicáveis na área da medicina como agentes antineoplásicos, anticonvulsivantes, antimicrobianos em geral, incluindo atividade contra o bacilo da tuberculose e contra o vírus HIV.⁶

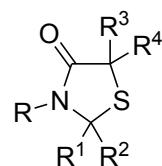
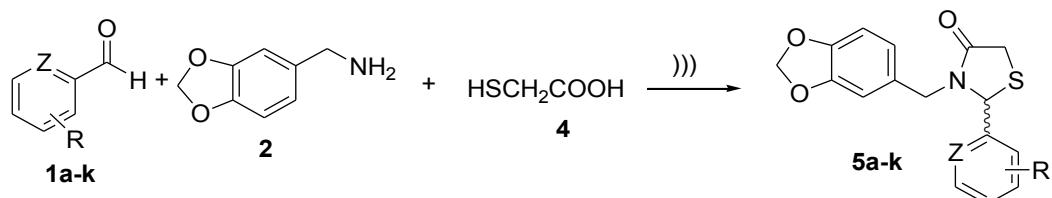


Figura 1: Estrutura geral das tiazolidinonas

Os objetivos propostos para esta dissertação de mestrado são:

- Síntese das tiazolidinonas **5a-k** provenientes da reação de ciclocondensação da piperonilamina **2**, de aldeídos aromáticos **1a-k** e do ácido mercaptoacético **4** (Esquema 1);
- Utilização da irradiação de ultrassom na síntese desses heterociclos (Esquema 1).

Esquema 1.



Produto	R	Z	Produto	R	Z
5a	2-NO ₂	CH	5g	2-OMe	CH
5b	3-NO ₂	CH	5h	3-OMe	CH
5c	4-NO ₂	CH	5i	4-OMe	CH
5d	2-F	CH	5j	4-CN	CH
5e	3-F	CH	5k	H	N
5f	4-F	CH			

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Revisão sobre Sonoquímica

2.1.1. Histórico/Introdução

A descoberta do ultrassom ocorreu em 1880 por Pierre e Marie Curie estudando o efeito piezoelétrico. Os mesmos descobriram que alguns cristais apresentavam um comportamento interessante: ao serem comprimidos por uma força mecânica, suas superfícies ficavam carregadas eletricamente. A esta polarização elétrica, após a compressão, deram o nome de efeito piezoelétrico. Esses cristais apresentavam também um efeito inverso: se expandiam e se contraíam quando se aplicava uma diferença de potencial elétrico entre suas superfícies. A aplicação de pulsos elétricos alternados e extremamente rápidos gerava sons de alta freqüência. O primeiro relato sobre cavitação foi publicado em 1895 por Thornycroft e Barnaby quando perceberam que a hélice de seu destroyer torpedeiro, o H.M.S Daring, foi corroída/erodida. Langevin em 1912 desenvolveu um aparelho capaz de medir a profundidade do mar, atualmente conhecido como SONAR (Sound Navigation And Ranging). O SONAR envia um pulso de ultrassom da quilha de um barco para o fundo do mar e esta onda é refletida para um detector, o qual também está situado na quilha. Em 1917, Lord Rayleigh publicou o primeiro modelo matemático a descrever um evento cavitacional que ocorria em um fluido incompressível. O ultrassom não foi utilizado com o intuito de melhorar taxas reacionais até que, em 1917, Loomis relatou os primeiros efeitos químicos (Richards e Loomis) e biológicos (Wood e Loomis) do ultrassom (chamados efeitos sonoquímicos). Dez anos mais tarde, Brohult descobriu que o US levou à degradação de um polímero biológico. A pesquisa neste campo foi expandida para a degradação de polímeros sintéticos por Schmid e Rommel em 1939.⁷

A sonoquímica se baseia no conceito de que radicais livres são formados como resultado da cavitação de microbolhas formadas durante o período de rarefação (ou pressão negativa) das ondas sonoras (o ultrassom, assim como toda a energia do som, é propagado através de uma série de compressão e rarefação das ondas induzidas nas moléculas do meio pelo qual ele passa).^{8,9} O conceito de difusão retificada (o crescimento de microbolhas

devido à desigual transferência de massa através da interface durante a oscilação da bolha) foi introduzido por Harvey. O início dos anos 50 trouxe novos desenvolvimentos no campo da sonoquímica através dos estudos de Noltingk e Neppiras (1950) que realizaram os primeiros cálculos de modelagem computacional de uma bolha de cavitação. Três anos mais tarde, a sonólise de um líquido orgânico foi relatada (Schultz e Henglein). Em 1954, sugeriu-se que o microfluxo induzido pela bolha foi um dos fatores que levaram ao bem conhecido efeito de limpeza do ultrassom em sistemas heterogêneos.¹⁰

Inicialmente as publicações sobre sonoquímica estavam relacionadas aos sistemas biológicos. Banhos de limpeza ultrassônicos estavam se tornando populares em muitos laboratórios químicos e metalúrgicos para limpeza de vidraria e formação de dispersões. Em 1961, a compreensão dos efeitos físicos do ultrassom evoluiu. Naudé e Ellis criaram a hipótese da existência de microjatos formados durante a cavitação assimétrica. Este conceito é válido ainda hoje e é utilizado para explicar os pontos de erosão em superfícies sólidas e a diminuição generalizada do tamanho das partículas em sistemas heterogêneos. Em 1953 Weissler publicou a primeira observação da diminuição da taxa reacional em uma reação sonoquímica com o aumento da temperatura ambiente. Em 1964, Flynn lançou os termos “cavitação transitória” e “estável”, usados atualmente.

Na década de 70, houve uma pausa nas publicações relativas à sonoquímica, no entanto, a técnica recuperou o interesse nos anos 80 e o número de publicações cresceu dramaticamente. Neppiras (1980) usou o termo sonoquímica pela primeira vez em uma revisão sobre cavitação acústica. Makino (1982) comprovou experimentalmente a existência de $H\cdot$ e $\cdot OH$ durante a sonólise da água. O campo da sonoquímica estava se tornando tão popular que em 1986 foi realizado o primeiro congresso internacional direcionado ao assunto.¹¹

O ultrassom se situa numa freqüência acima de 16 KHz, maior que a faixa de audição do ser humano, estando normalmente entre 20 KHz e 500MHz. O nível de freqüência é normalmente inversamente proporcional à potência gerada. Ultrassom de baixa intensidade e alta freqüência (na faixa de Megahertz) não altera o estado do meio por ele atravessado e comumente é utilizado para avaliações não destrutivas e diagnóstico médico. No entanto, alta

intensidade e baixa freqüência alteram o estado do meio e é o tipo de ultrassom usualmente aplicado na sonoquímica.¹² A Figura 2 mostra a escala de freqüências do som.

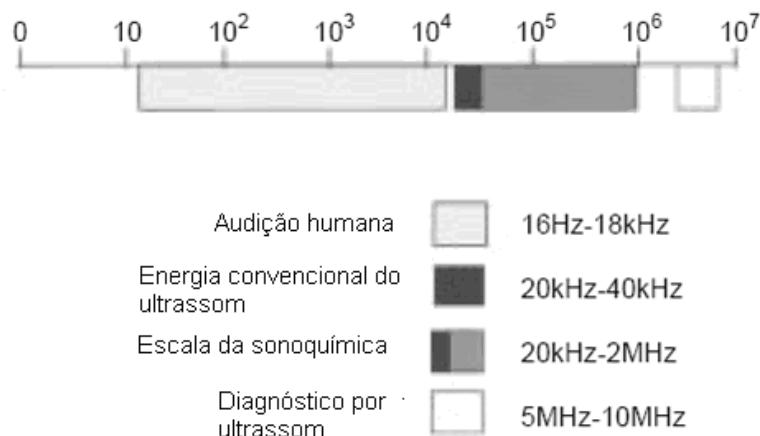


Figura 2: Faixa de freqüência do som (Fonte: adapt. ref. 12)

O ultrassom possui inúmeras aplicações nas indústrias químicas, podendo ser citados alguns exemplos:¹³

- Limpeza do ar, Atomização, Rompimento celular, Crescimento cristalino, Cristalização, Retirada de espuma, Retirada de gás, Despolimerização, Dispersão de sólidos, Dissolução, Secagem, Emulsificação, Extração, Filtração, Flotação, Homogeneização, Refinamento de grânulos metálicos, Sonoquímica, Preparo de catalisadores, Tratamento de lodos.

Além disso, possui outras aplicações diversas:

- Abrasão, Limpeza, Misturas carvão-óleo, Corte, Descalcificação dentária, Perfuração, Erosão, Testes de fadiga, Detecção de rachaduras, Imagem, Inaladores médicos, Teste não destrutivo de metais, Fisioterapia, Solda em plásticos, Esterilizações.

Os sítios de nucleação, formados durante a fase de rarefação das ondas sonoras, são também conhecidos como pontos fracos no fluido. Nucleação na ausência de ultrassom pode ser vista todos os dias ao se beber bebidas gaseificadas. As bolhas de dióxido de carbono agem como sítios de nucleação. Efeitos químicos não são observados quando não há gases

dissolvidos no sistema e quando a intensidade do som não é superior ao limite de cavitação do sistema.

Os efeitos físicos e químicos do ultrassom são um resultado dos efeitos cavitacionais estáveis e de transição.

Quando a quantidade de bolhas é baixa, acredita-se que haveria predominantemente ocorrência de efeitos físicos. Um exemplo disso seria a cavitação assimétrica ocorrendo próximo de uma superfície sólida, onde ocorreria a formação de microjatos (com velocidades de aproximadamente 400 Km/h) dirigidos para a superfície sólida, os quais poderiam provocar erosão localizada. Este efeito é a razão para o ultrassom ser muito efetivo na limpeza de superfícies e também seria responsável pela aceleração de reações multifásicas, pois a limpeza da superfície e erosão incrementaria o transporte de massa. Na Figura 3, mostra-se a formação dos microjatos. O Esquema 2 mostra a reação de Ullmann, onde o uso do ultrassom reduz de 10 para 4 vezes o excesso de cobre necessário além de reduzir o tempo reacional (de 48h para 10h).⁴

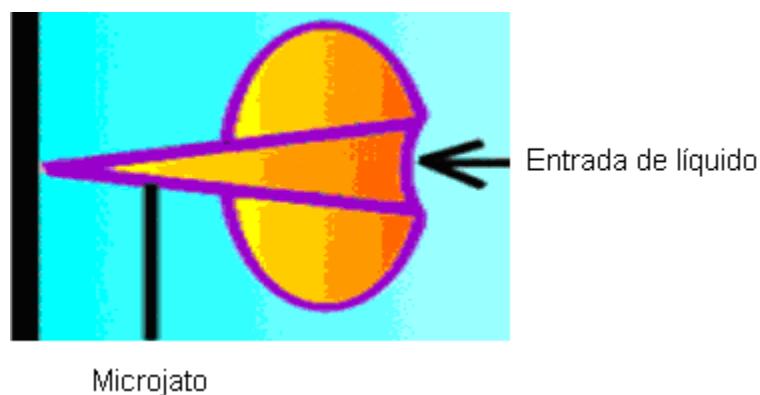
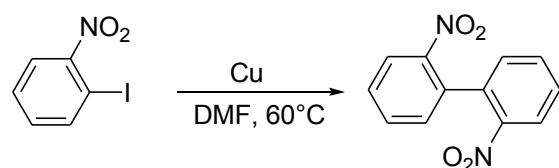


Figura 3: Formação de microjatos em superfície sólida, durante cavitação assimétrica (Fonte: adapt. ref. 14)

Esquema 2.



Duas teorias diferentes existem para explicar os efeitos químicos da cavitação: a teoria dos pontos quentes e a teoria elétrica.¹⁴

A primeira, postula que com o surgimento da bolhas de cavitação, são formados pontos quentes ou “hot spots” (fase gasosa da bolha) que apresentam temperaturas que excedem 5.000 K e 1000 atm de pressão (a compressão das bolhas durante a cavitação seria mais rápida que a taxa de transferência de calor, gerando esses pontos localizados de alta temperatura, que apresentam uma vida curta, além da ocorrência de descargas elétricas e efeito de plasma - Figura 4, letra a). Estes pontos quentes seriam circundados por uma fina camada de líquido a 1900 K (Figura 4, letra b). Portanto na teoria dos pontos quentes, ocorre o crescimento e colapso das bolhas de cavitação, com surgimento de altas temperaturas e pressões. A segunda teoria relata sobre as regiões de reatividade sonoquímica e postula que uma carga elétrica é formada na superfície da bolha de cavitação, formando enormes gradientes de campo elétrico através da bolha, os quais são capazes de quebrar ligações em colapso. A teoria dos pontos quentes é em geral a mais aceita, apesar de haver estudos que a contradizem.¹⁵

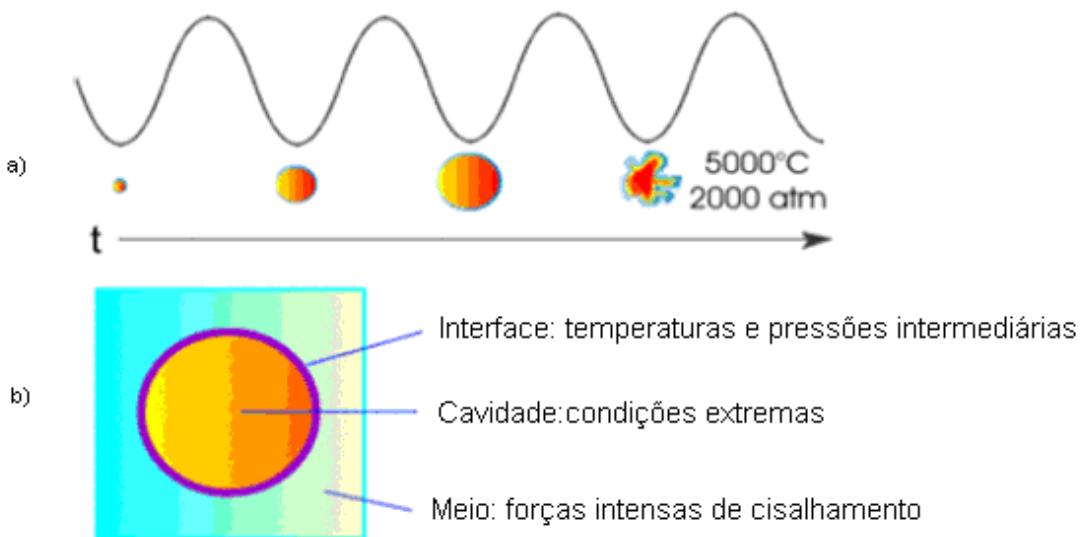


Figura 4: Dinâmica do processo de cavitação. (Fonte: adapt. ref. 14)

Como citado anteriormente, os efeitos químicos do ultrassom têm sido atribuídos à ocorrência dos eventos cavitacionais estável e de transição.

Uma vez iniciada a cavitação, dois tipos de bolhas podem ser formadas: as bolhas de cavitação estáveis, que oscilam periodicamente no meio e possuem tempo de vida grande, de alguns ciclos. Seu volume cresce por penetração de gás dissolvido no meio, quando na fase de descompressão (rarefação da onda). Sua taxa de crescimento nessa fase é equivalente à sua taxa de contração durante a fase de compressão, não ocorrendo assim a chamada difusão retificada (transferência desigual de massa) dentro da bolha durante o ciclo acústico da onda. Se atingirem uma dimensão crítica, podem tornar-se transitórias; e as bolhas de cavitação transitórias, que possuem tempo de vida curto, de poucos ciclos. Seu volume cresce mais durante a fase de rarefação da onda sonora do que na fase de compressão, devido à difusão desigual de gases e vapores a partir da fase líquida dentro delas (ocorrência da difusão retificada), implodindo na fase de compressão, quando alcançam uma dimensão crítica, gerando extrema temperatura e pressão em seu interior, sendo as responsáveis pela cavitação.^{16,18}

As condições físicas do sistema reacional influenciam de forma intensa a cavitação - até mais do que as condições químicas - o que afeta diretamente a taxa reacional e/ou o rendimento. Essas condições incluem a temperatura de reação, a pressão hidrostática, a frequência de irradiação, potência acústica e intensidade ultrassônica. Outros fatores que afetam significativamente a intensidade cavitacional são a presença e a natureza dos gases dissolvidos, escolha do solvente, preparação da amostra e escolha do tampão.

Uma classificação empírica para reações sonoquímicas em três tipos foi proposta por J.-L. Luche e foi baseada nos efeitos puramente químicos induzidos pela cavitação:¹⁷

a) Sonoquímica homogênea de líquidos: Estaria relacionada principalmente aos efeitos químicos causados pela cavitação, onde as altas temperaturas geradas provocariam uma cisão homolítica de compostos presentes na, ou próximos à fase de vapor dentro da bolha (sonólise). Espécies geradas sob estas condições como, por exemplo, radicais hidroxila, halogênio e outros radicais causam processos químicos nas proximidades das bolhas presentes na solução. É considerado improvável que ocorram reações iônicas;

b) Sonoquímica heterogênea de sistemas líquido-líquido e sólido- líquido (“falsa sonoquímica”): Vinculada basicamente aos efeitos físicos da cavitação assimétrica que ocorre próximo à interface eletrodo-solução causando erosão de superfícies sólidas e mudança drástica no transporte de massa. Ocorreria via intermediários iônicos;

c) Sonocatálise: Englobaria as demais, ou seja, reações heterogêneas que incluem radicais ou via mecanismo misto (radical e iônico). As reações radicalares serão quimicamente reforçadas pela sonificação em geral, mas o efeito mecânico pode ser muito bem aplicado. Se os mecanismos radicalares e iônicos conduzirem a diferentes produtos, o ultrassom deve favorecer o percurso radicalar, o que pode levar a uma mudança na natureza dos produtos da reação.

Um conhecido efeito derivado da energia ultrassônica é a sonoluminescência que é o nome dado à emissão de luz excitada por cavitação acústica em meio aquoso e não aquoso. Em ambos os casos a emissão de luz é o resultado da formação de espécies químicas reativas no estado eletrônico excitado causada pela alta temperatura local. A emissão de luz pode ser utilizada como uma sonda espectroscópica de eventos de cavitação, ou seja, servir como indicadora dos fenômenos ultrassônicos. Os mecanismos da sonoluminescência em sistemas aquosos foram muito discutidos na literatura e explicados com base em teorias térmicas e elétricas envolvendo a recombinação de radicais ou íons.

O primeiro requisito para sonoquímica é uma fonte de ultrassom e qualquer tipo de instrumento comercial pode ser usado. A energia será gerada através de um transdutor ultrassônico, dispositivo pelo qual a energia mecânica ou elétrica pode ser convertida em energia sonora. Existem três tipos principais de transdutores: impulsionados por líquido, magnetoestritivo (com base na redução no tamanho de certos metais, por exemplo, níquel, quando colocado em um campo magnético) e piezoelétricos. A maioria dos equipamentos atuais utilizados para sonoquímica utilizam transdutores construídos de cerâmicas piezoelétricas.¹⁸ Estas são frágeis e por isso é normal fixá-las entre blocos de metal para proteção. A estrutura geral é conhecida como um “sanduíche piezoelétrico”. Transdutores piezoelétricos são muito eficientes e, dependendo de suas dimensões, podem ser feitos para operar em toda a faixa de

frequência ultrassônica. As duas fontes mais comuns de ultrassom para laboratório sonoquímico são o banho de limpeza ultrassônica e sistema de sonda (probe). Estes geralmente operam em freqüências em torno de 40 e 20 kHz, respectivamente. O banho de limpeza ultrassônica é de longe a mais barata e disponível fonte de irradiação ultrassônica para o laboratório químico. Embora seja possível usar o próprio banho como um recipiente de reação isso raramente é feito por causa de problemas associados com a corrosão das paredes do banho e contenção de vapores e gases liberados. O uso normal, portanto, envolve a imersão da vidraria padrão de reação no banho o que proporciona uma distribuição bastante uniforme de energia no meio de reação. O vaso de reação não precisa qualquer adaptação especial, ele pode ser colocado no banho, assim, uma atmosfera inerte ou com pressão pode ser facilmente mantida em toda reação sonoquímica. A quantidade de energia que atinge a reação através da parede dos recipientes é baixa. O controle de temperatura em banhos de limpeza comercial é geralmente insuficiente e assim o sistema pode exigir um controle termostático adicional. A sonda ultrassônica permite que a energia acústica possa ser introduzida diretamente no sistema ao invés de ocorrer a sua transferência através da água de um tanque e as paredes do recipiente de reação. A potência desses sistemas é controlável e maior que os banhos de limpeza ultrassônica.¹² A Figura 5 esquematiza um sistema de sonda.

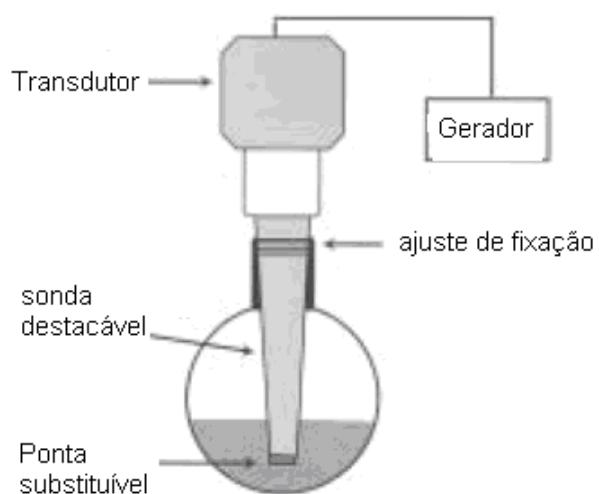


Figura 5: Sistema de sonda ultrassônica em sonoquímica. (Fonte: adapt. ref. 12)

2.1.2. Efeito do ultrasom em reações químicas

Li e colaboradores,¹⁹ em 2005, salientam a possibilidade da irradiação ultrassônica poder aumentar a reatividade em quase um milhão de vezes e que os efeitos químicos do ultrassom estariam ligados à sonoquímica homogênea de líquidos, sonoquímica heterogênea de líquido-líquido ou de sistemas líquido-sólido. Discutiram uma série de reações onde o uso do ultrassom melhorou o rendimento dos produtos, diminuiu o tempo reacional e o consumo de energia e de reagentes, além de propiciar condições reacionais mais amenas. Desde então, o ultrassom tem sido utilizado para acelerar um grande número de reações de síntese usuais. Exemplos incluem reações do tipo Biginelli, acoplamento cruzado de Suzuki em líquidos iônicos, reações organometálicas, hidrogenação catalisada por metais, transferência de fase, síntese de polímeros, reações em solução aquosa, adição à carbonila, adição de Michael, condensação Claisen-Schmidt e síntese de heterociclos.^{5,20}

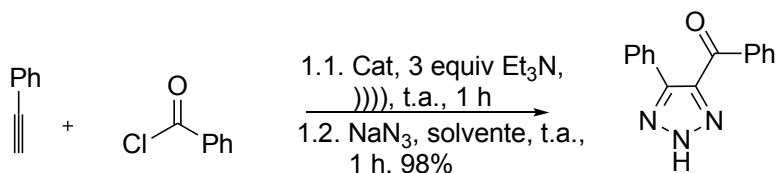
Cravotto e colaboradores,²⁰ em 2006 defendem a combinação da irradiação por ultrassom e microondas como sendo uma promissora inovação. Especialmente na catálise heterogênea, efeitos adicionais são esperados quando a grande quantidade de energia liberada no colapso cavitacional (causando fragmentação de partículas e excitação molecular) está associada com polarização de microondas induzindo aquecimento dielétrico volumétrico e aquecimento seletivo de partículas sólidas. Esta combinação de fontes de energia pode promover ou melhorar uma série de processos químicos. No ano seguinte, os mesmos autores,²¹ compararam o tempo reacional e o rendimento (respectivamente 1,5 h e 79 %), da hidrazinólise do salicilato de metila, ao ser utilizado ultrassom associado ao refluxo, com a utilização da associação de ultrassom e microondas (respectivos 40s e 84%).

Recentemente, estudos sobre a combinação do ultrassom com o microondas foram descritos na literatura por Baxendale e colaboradores.²² Os autores relatam um aumento considerável na velocidade de reação ao se associar energia ultrassônica e microondas, salientando a necessidade do uso de um canal (reator) de fluxo para que ocorra um sequenciamento reacional, devido à dificuldade de compatibilizar materiais para a concepção dos equipamentos necessários para gerar cada tipo de onda.

2.2. Uso da sonoquímica na síntese de heterociclos

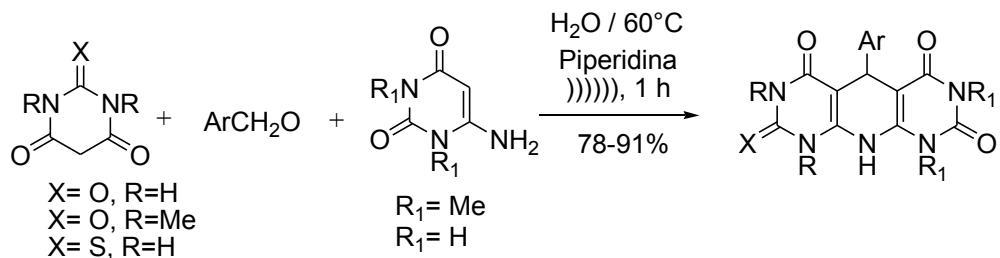
Li e colaboradores²³, em 2009, num experimento inicial, ao utilizarem fenil acetíleno, cloreto de benzoíla, azida de sódio, acrescidos de catalisadores de Paládio e Cobre e a base Et_3N , em várias soluções, em uma reação de único estágio, sob atmosfera de nitrogênio, durante 24 h e à temperatura ambiente, obtiveram apenas traços do triazol desejado. Em experimento subsequente, onde os mesmos reagentes sofreram previamente irradiação ultrassônica à temperatura ambiente, seguida de cicloadição dipolar 1,3 de NaN_3 em DMSO, o triazol foi obtido com 98% de rendimento, em apenas 1 hora de reação (Esquema 3).

Esquema 3.



No ano seguinte, Mosslemin e colaboradores,²⁴ sintetizaram pirimidinonas condensadas a partir da reação multicomponente de ácidos barbitúricos, aldeídos e amino uracilas, em água, usando irradiação ultrassônica (Esquema 4). Os produtos foram obtidos com altos rendimentos, fácil manejo, tempos curtos de reação e em um único estágio reacional.

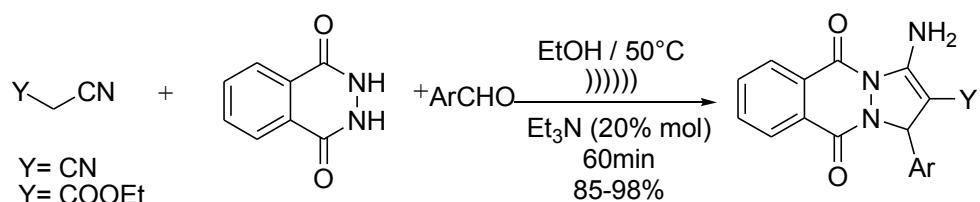
Esquema 4.



No mesmo ano, Nabid e colaboradores,²⁵ ao utilizarem trietilamina como catalisador, sintetizaram 1*H*-pirazolo(1,2-*b*)ftalazina-5,10-dionas através de uma reação em uma etapa da hidrazida ftálica com diferentes aldeídos aromáticos e malononitrila ou cianoacetato de etila em etanol, sob irradiação

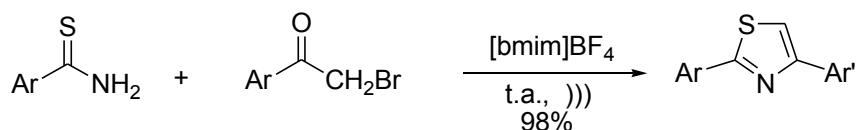
ultrassônica (Esquema 5). O método demonstrou-se vantajoso uma vez que utiliza um catalisador barato e facilmente disponível, fácil manejo, melhoria dos rendimentos, bem como a utilização de etanol como solvente, o que é considerado relativamente benigno para o meio ambiente.

Esquema 5.



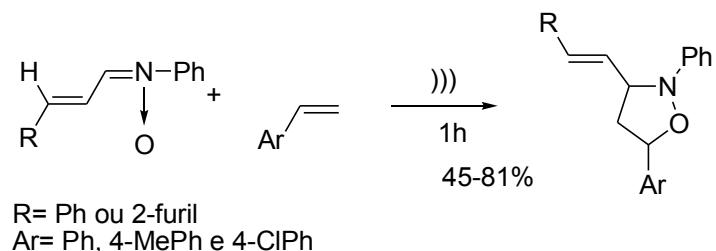
Noei e colaboradores,²⁶ em 2009, descreveram um processo suave, eficiente, fácil e ambientalmente correto, para a síntese de 2,4-diariltiazóis a partir de ariltioamidas e α -bromoacetofenonas, em líquido iônico como um “meio verde”, sob irradiação ultrassônica e à temperatura ambiente (Esquema 6). O manejo é muito simples, sem a necessidade de purificar o produto. Além disso, o líquido iônico pode ser reutilizado várias vezes sem perda significativa na sua ação. Como exemplo, o composto 2,4-difeniltiazólico (onde Ar = Ar' = C₆H₅) foi obtido sem o uso de ultrassom com 85% de rendimento em 50 minutos. A mesma reação em ultrassom forneceu o produto com rendimento quantitativo (98%) em apenas 4,5 minutos.

Esquema 6.



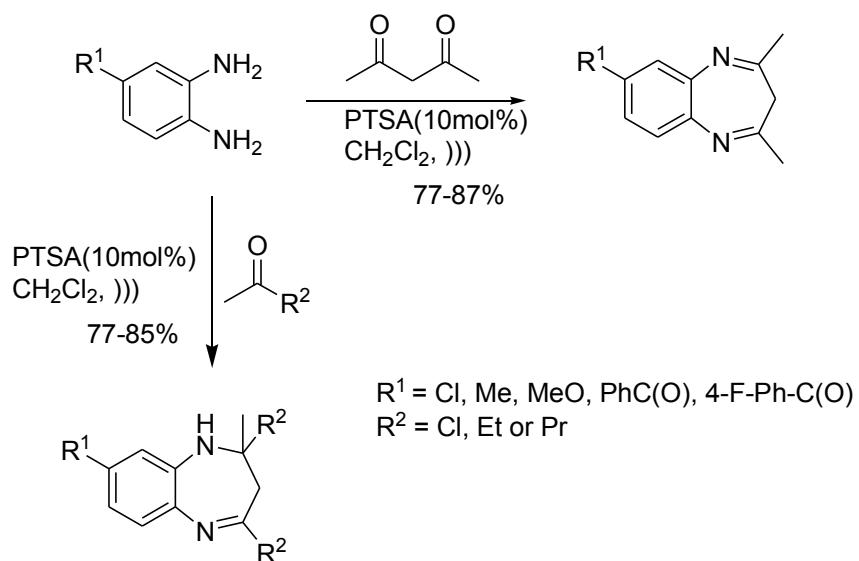
Borthakur e colaboradores,²⁷ em 1988 descrevem reações de cicloadição sofridas por nitronas conjugadas e alcenos, sob irradiação ultrassônica, resultando em isoxazolidinas (Esquema 7). As reações foram realizadas por imersão direta da sonda ultrassônica, e os produtos foram obtidos com bons rendimentos e excelente regiosseletividade. Um estudo comparativo mostrou que o ultrassom aumentou a taxa reacional entre 20-30 vezes em relação às condições térmicas.

Esquema 7.



Guzen e colaboradores,²⁸ em 2006, relataram a síntese de anéis 1,5-benzodiazepínicos, sob irradiação ultrassônica, a partir da condensação de derivados da *o*-fenilenodiamina com 2,4 pentadiona e cetonas. A reação foi catalisada por ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) a 10 mol%, e os produtos foram obtidos com bons rendimentos, contendo tanto grupos elétron-retiradores ou doadores, ligados à diamina (Esquema 8).

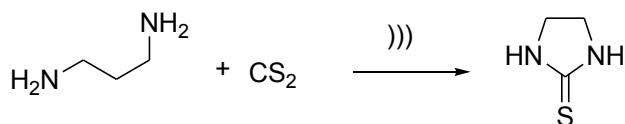
Esquema 8.



Em 2008, Entezari e colaboradores,²⁹ ao compararem a síntese de imidazolidina-2-tiona, pelo método convencional e o uso de irradiação ultrassônica, ambas com uso de catalisador, encontraram um comportamento reacional diferenciado ao realizarem os procedimentos numa faixa de temperatura compreendida entre 10 e 50 °C. No método convencional, com o aumento da temperatura, o rendimento também aumenta. Este aumento na produtividade é atribuído à maior freqüência de colisões de reagentes em altas temperaturas. Em contraste, na presença do ultrassom, o aumento da

temperatura primeiro fez com que o rendimento da reação aumentasse e depois diminuisse. Esse comportamento pode ser explicado por uma compreensão do processo de cavitação. Para cada sistema, há uma temperatura ideal em que o efeito do processo de cavitação é maior, enquanto em outras temperaturas, o efeito é menor (Esquema 9).

Esquema 9.



2.3. Síntese e aplicação biológica de tiazolidinonas

A metodologia amplamente utilizada para a síntese de tiazolidinonas é a reação de ciclocondensação, em uma única etapa reacional (reação “one-pot”), entre um aldeído (ou cetona), uma amina primária (ou hidrazina primária) e o ácido mercaptoacético (Figura 6). A síntese desses heterociclos também pode ser realizada em duas etapas, partindo da reação entre uma imina (formada da reação entre um aldeído e uma amina) e o ácido mercaptoacético. Durante a reação são formadas duas moléculas de água que devem ser removidas do sistema, o protocolo mais comum para remover a água é por destilação azeotrópica.^{30,31}

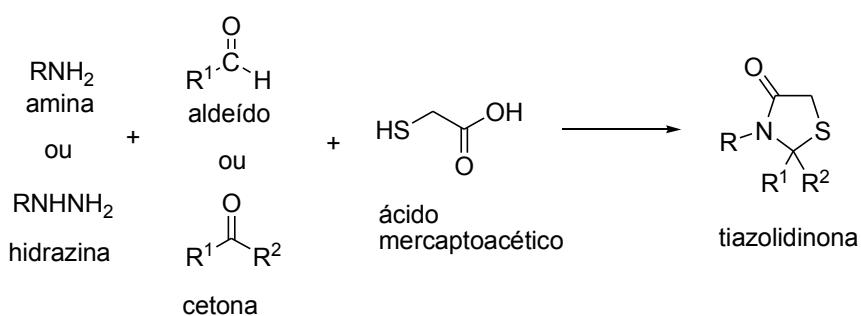


Figura 6: Procedimento comumente utilizado para a obtenção de tiazolidinonas

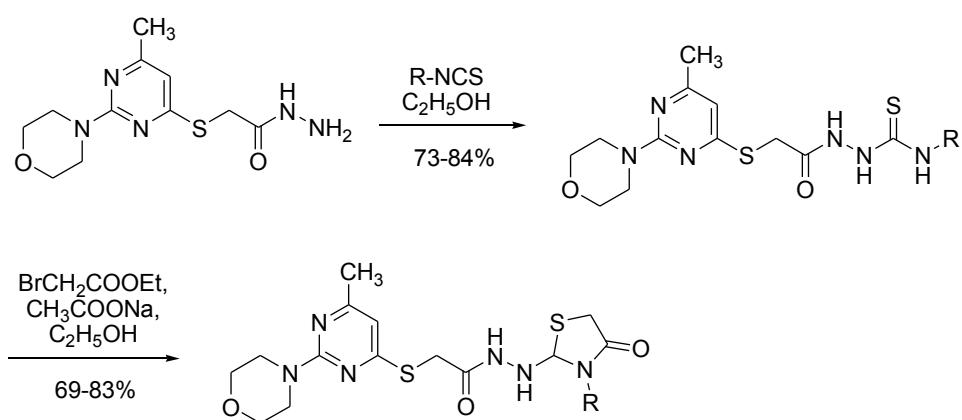
As tiazolidinonas constituem uma importante classe de heterociclos por suas potenciais aplicações farmacêuticas, fazendo parte de estruturas base para a síntese de potenciais candidatos a fármacos. Anticonvulsivantes, antidepressivos, sedativos, antiinflamatórios, anti-hipertensivos, anti-

histamínicos e atividades antiartríticas, hipnóticas, cardiovasculares e tuberculostáticas, são algumas entre muitas das propriedades biológicas apresentadas por substâncias que possuem o anel tiazolidinônico na estrutura.

Essa diversidade biológica, com diferentes perfis de resposta dos derivados de tiazolidinonas, tem atraído a atenção de muitos grupos de pesquisa. Por conseguinte, um grande número de protocolos sintéticos que conduzem a estes compostos tem sido relatados na literatura. Contudo, não foram encontrados artigos relatando a síntese de tiazolidinonas via irradiação por ultrassom. Por este motivo, a pesquisa bibliográfica foi baseada na síntese desses heterociclos pelo método convencional.

Burbuliene e colaboradores,³² em 2009, sintetizaram derivados de 4-tiazolidinonas contendo o anel pirimidínico. A estrutura básica para estas reações foi a (6-metil-2-morfolinopirimidin-4-iltio)acetohidrazida, devido ao fato de seus derivados apresentarem significativa atividade antiinflamatória. A reação da hidrazida com o ciclohexil(fenil)isocianato em etanol absoluto produziu a hidrazinocarbotioamida correspondente com bons rendimentos. A reação destes intermediários com o bromoacetato de etila em etanol absoluto na presença de acetato de sódio anidro resultou na formação das 4-tiazolidinonas desejadas (Esquema 10).

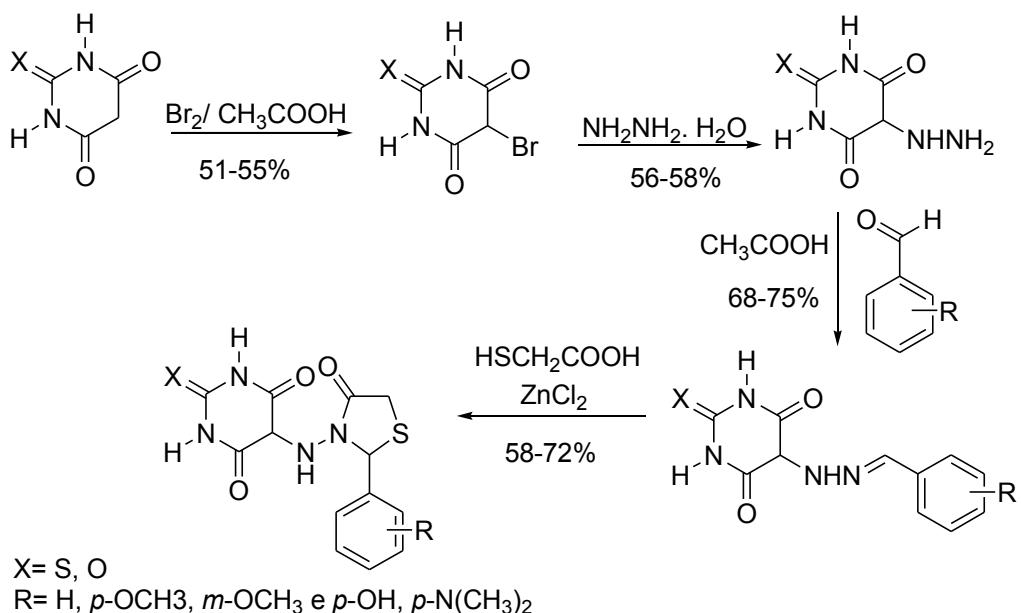
Esquema 10.



Agarwal e colaboradores,³³ em 2006, relataram a síntese de uma série tiazolidinonas e estudaram suas propriedades anticonvulsivantes. A reação de bromação de ácidos oxo(tio)barbitúricos produz as respectivas substâncias

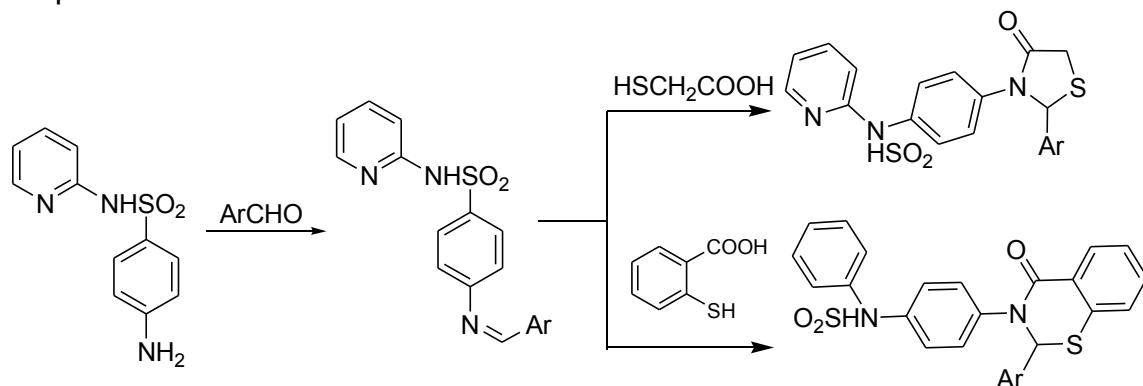
bromadas que sofrem reação de substituição nucleofílica com hidrato de hidrazina produzindo as hidrazinonas que reagem com vários aldeídos aromáticos formando as hidrazonas. A cicloadição do ácido mercaptoacético às hidrazonas produz as tiazolidinonas desejadas (Esquema 11). Todos esses heterociclos foram testados *in vivo* para sua atividade anticonvulsivante e toxicidade aguda. Dois compostos ($X = S$, $R = 4\text{-OMe}$ e $X = S$, $R = 3\text{-OMe}$, 4-OH) mostraram-se os mais potentes da série e foram comparados com os medicamentos de referência, fenitoína sódica, lamotrigina e valproato de sódio.

Esquema 11.



Em 2010, Kamel e colaboradores³⁴ ao reagirem uma sulfapiridina com diferentes aldeídos aromáticos, na presença de algumas gotas de ácido acético, produziram as bases de Schiff (hidrazonas) que, ao reagirem com ácido tioglicólico e o ácido tiossalicílico, deram origem às respectivas tiazolidinonas e benzotiazinanonas (Esquema 12).

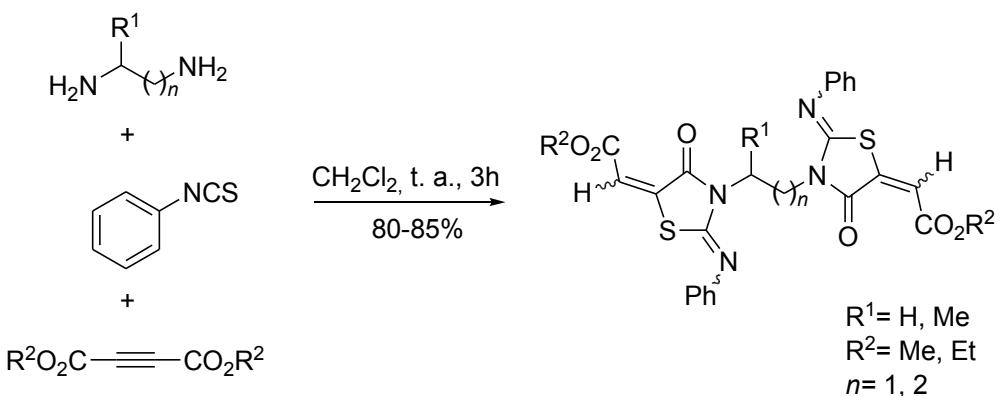
Esquema 12.



Foram realizados testes biológicos, *in vitro*, de inibição de crescimento de células tumorais da linhagem MCF7 do carcinoma de mama e da linhagem HEA para carcinoma de cérvix em comparação com o 5-Fluorouracil e a Doxorrubicina, tendo sido testada a Tiazolidinona onde o substituinte aromático era o 3-indolil. Os testes mostraram que, para que fosse atingido um IC_{50} para as células MCF7 e HEA, respectivamente, foram necessárias concentrações de 1,07 e 1,95 $\mu\text{g}/\text{ml}$, enquanto que com o 5-fluorouracil as mesmas foram de 0,67 e 1,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$. E para a doxorrubicina, foram de 6,71 e 8,72 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Observa-se, com estes resultados, que o composto em estudo obteve um desempenho inferior ao 5-fluorouracil, porém mostrou ser um bom agente anti-neoplásico *in vitro*, pois superou a doxorrubicina com ampla margem.

Alizadeh e colaboradores,³¹ em 2010 investigaram a síntese de bis(2-arielimino-1,3-tiazolidin-4-onas) a partir de várias diaminas. Assim, a reação de diaminas alifáticas e isotiobenzenocianato na presença de dialquil but-2-inodíodo ocorreu espontaneamente a temperatura ambiente e resultou nos compostos bis(2-arielimino-1,3-tiazolidin-4-onas) com rendimentos entre 80 e 85% (Esquema 13). Segundo os autores, as 2-imino-1,3-tiazolidin-4-onas são conhecidas por possuírem importantes atividades hipnóticas, tuberculostáticas e cardiovasculares.

Esquema 13.



Em 2004, Allen e colaboradores³⁵ demonstram a capacidade de tiazolidinonas em inibir os receptores CCR4, que estariam intimamente relacionados à quimiotaxia de linfócitos T em processos inflamatórios alérgicos, como asma, dermatite atópica e rinite alérgica. A inibição destes receptores estaria no cerne do tratamento destas patologias. Os autores identificaram dois importantes antagonistas desses receptores em seus experimentos, capazes de inibir a quimiotaxia destas células *in vitro*, com grande eficiência (Figura 7):

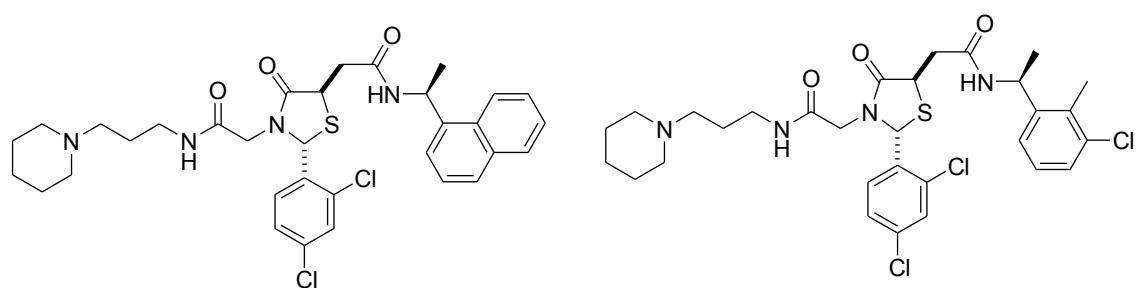
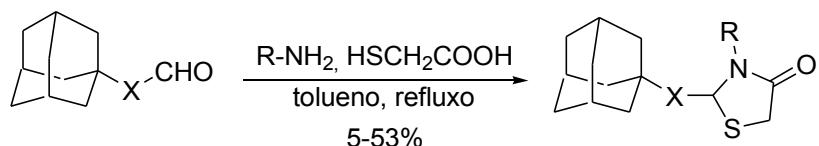


Figura 7: Tiazolidinonas inibidoras dos receptores CCR4.

Balzarini e colaboradores, em 2009,³⁶ sintetizaram uma série inédita de tiazolidinonas contendo um substituinte lipofílico, o grupo adamantil. A maioria deles mostrou uma modesta atividade anti-HIV porém o composto 2-adamantan-1-il-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-ona apresentou uma significativa ação antiviral. O procedimento geral para síntese destes heterociclos consistiu em: uma mistura do aldeído adequado e da respectiva amina em refluxo de tolueno por um período de 0,5 a 2,5 horas com um removedor azeotrópico de água. Posteriormente o ácido mercaptoacético foi adicionado e a mistura aquecida a temperatura de refluxo por mais 6 a 28 horas (Esquema 14). Estes compostos atuam como inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa do HIV (NNRTI), principalmente devido à típica conformação “em borboleta” das tiazolidinonas.

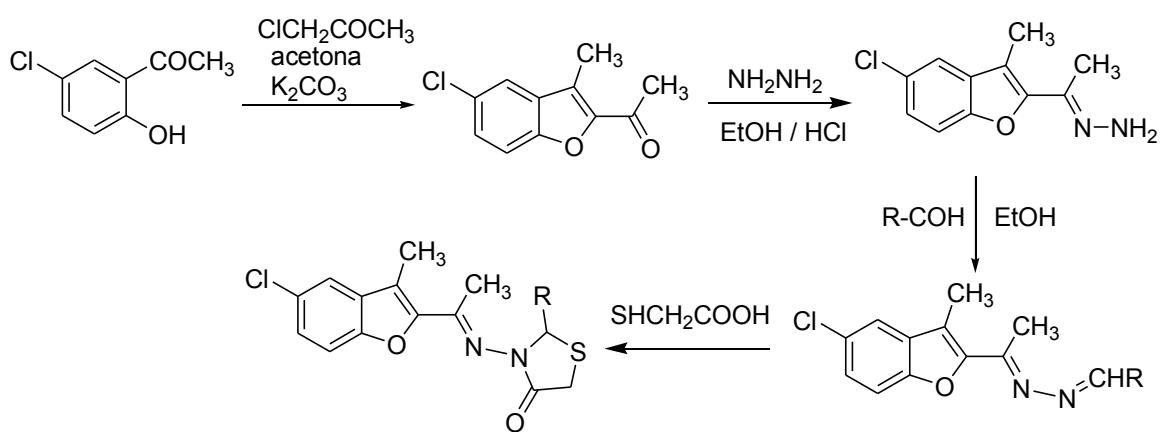
Esquema 14.



No ano seguinte, Basawaraj e colaboradores,³⁷ reagiram a acetofenona com a cloroacetona na presença de um catalisador básico para obter a substância 5-cloro-3-metil-2-acetilbenzofurano. Esse intermediário reage com hidrato de hidrazina em etanol, resultando na respectiva hidrazona. A hidrazona reage com aldeídos aromáticos nas mesmas quantidades equimolares, formando as bases de Schiff que após o tratamento com ácido tioglicólico resultaram nas respectivas tiazolidinonas com 70-80 % de rendimento (Esquema 15). Todos os compostos foram avaliados para suas atividades anti-bacterianas e anti-fúngicas, contra cepas bacterianas (*S. aureus* e *E. coli*) e fúngicas (*A. Níger* e *C. albicans*) *in vitro*. Os antibióticos Ciprofloxacino e o antifúngico Griseofulvina foram usados como controle. Duas hidrazonas ($R = 4\text{-ClPh}$; $R=4\text{-OMePh}$) e uma tiazolidinona ($R=4\text{-ClPh}$) exibiram máxima atividade contra ambas bactérias. A tiazolidinona ($R=4\text{-OHPH}$) também apresentou boa atividade tuberculostática contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Duas hidrazonas ($R=4\text{-ClPh}$; $R=4\text{-OMePh}$) e uma tiazolidinona ($R=4\text{-OMePh}$)

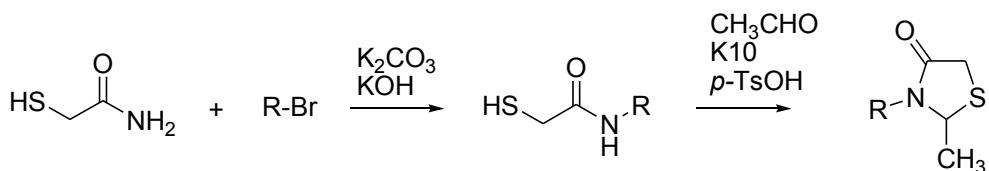
foram os que mostraram ter boa atividade fungicida contra *A. Níger* e *C. albicans*.

Esquema 15.



Pawelczyk e colaboradores,³⁸ em 2009 descreveram a síntese de três tiazolidinonas apresentando fragrâncias análogas às da flor de Jasmin, partindo da reação entre a 2-mercaptopacetamida com brometo de alquila e posterior ciclização da amida com o acetaldeído, produzindo as tiazolidinonas desejadas com rendimentos, após purificação, de 60 a 66 % (Esquema 16).

Esquema 16.



R = trans-CH₂CH=CHCH₂CH₃; cis-CH₂CH=CHCH₂CH₃; -H₂CC≡CCH₂CH₃

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, será apresentada a numeração e nomenclatura adotada para as tiazolidinonas **5a-k** sintetizadas neste trabalho. Posteriormente, serão mostrados os procedimentos para a síntese destes heterociclos, discutindo condições de reação, metodologias empregadas, rendimento das substâncias isoladas e o mecanismo das reações. Também serão mostrados os métodos de identificação, utilizando a Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C e Espectrometria de Massas.

3.1. Apresentação das substâncias

3.1.1. Numeração e nomenclatura das substâncias

O critério adotado para a nomenclatura usual das substâncias sintetizadas está ilustrado na Figura 8, onde foi utilizado todo o grupo piperonila, proveniente da piperonilamina, como o substituinte do nitrogênio da tiazolidinona. A Tabela 1 mostra a nomenclatura oficial nas regras do *Chemical Abstracts* e a nomenclatura usual.

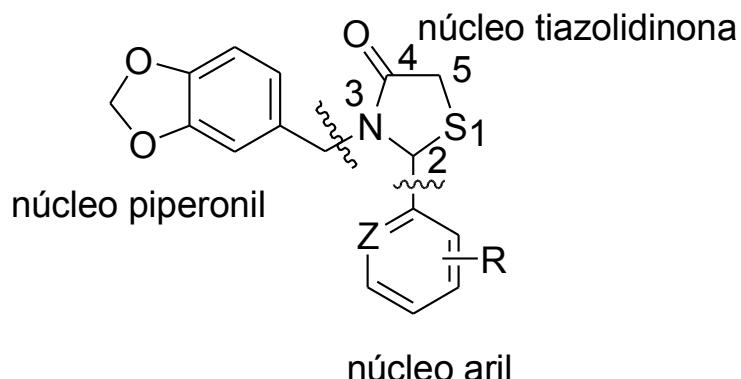


Figura 8: Núcleos básicos para a nomenclatura usual das tiazolidinonas sintetizadas

Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 1. Numeração, nomenclatura oficial e nomenclatura usual das tiazolidinonas **5a-k**

Numeração	R	Z	Nomenclatura
5a	2-NO ₂	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(2-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
			3-piperonil-2(<i>R,S</i>)-(2-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-ona
5b	3-NO ₂	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
			3-piperonil-2(<i>R,S</i>)-(3-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-ona
5c	4-NO ₂	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
			3-piperonil-2(<i>R,S</i>)-(4-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-ona
5d	2-F	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(2-fluorfenil)tiazolidin-4-ona
			2(<i>R,S</i>)-(2-fluorfenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona
5e	3-F	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(3-fluorfenil)tiazolidin-4-ona
			2(<i>R,S</i>)-(3-fluorfenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona
5f	4-F	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(4-fluorfenil)tiazolidin-4-ona
			2(<i>R,S</i>)-(4-fluorfenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona
5g	2-OMe	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(2-metoxifenil)tiazolidin-4-ona
			2(<i>R,S</i>)-(2-metoxifenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona
5h	3-OMe	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(3-metoxifenil)tiazolidin-4-ona
			2(<i>R,S</i>)-(3-metoxifenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona
5i	4-OMe	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-ona
			2(<i>R,S</i>)-(4-metoxifenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona
5j	4-CN	CH	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(4-cianofenil)tiazolidin-4-ona
			2(<i>R,S</i>)-(4-cianofenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona
5k	H	N	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2(<i>R,S</i>)-(2-piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
			3-piperonil-2(<i>R,S</i>)-(piridin-2-il)-1,3-tiazolidin-4-ona

3.2. Síntese das moléculas propostas

As etapas envolvidas neste trabalho compreendem:

- ◊ síntese “one-pot” das tiazolidinonas **5a-k** a partir da reação entre a piperonilamina, os benzaldeídos e o ácido mercaptoacético utilizando metodologia convencional, com o objetivo de criar um parâmetro de comparação com a via sonoquímica;
- ◊ optimização das condições reacionais para a síntese das substâncias propostas utilizando a irradiação de ultrassom;
- ◊ síntese das tiazolidinonas **5a-k** utilizando a metodologia de irradiação por ultrassom.

3.2.1. Síntese das 2-aryl-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-onas **5a-k** por via convencional

A síntese convencional das tiazolidinonas **5a-k** foi realizada na relação estequiométrica de um equivalente de piperonilamina, um equivalente do aldeído aromático e três equivalentes de ácido mercaptoacético, num período de 16h (Esquema 17) tendo como base científica os trabalhos de Cunico e colaboradores³⁹ e Gomes e colaboradores.⁴⁰ Como ocorre eliminação de água nas duas etapas da reação (formação da imina e ciclocondensação), utilizou-se o sistema Dean-Stark para a remoção da mesma. O procedimento foi monitorado por cromatografia em camada fina (CCF), utilizando hexano:acetato de etila (3:1) como eluente e, após o tempo reacional (16 horas), o excesso do ácido mercaptoacético foi removido com solução saturada de bicarbonato de sódio, formando uma fase orgânica e uma fase aquosa. Após a separação das fases, desidratação da fase orgânica, foi feita a evaporação do tolueno em evaporador rotativo. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 51 a 90 % e com alta pureza. Quando necessário, foi feita recristalização com hexano:acetato de etila (9:1) a quente (Tabela 2).

Apresentação e Discussão dos Resultados

Esquema 17.

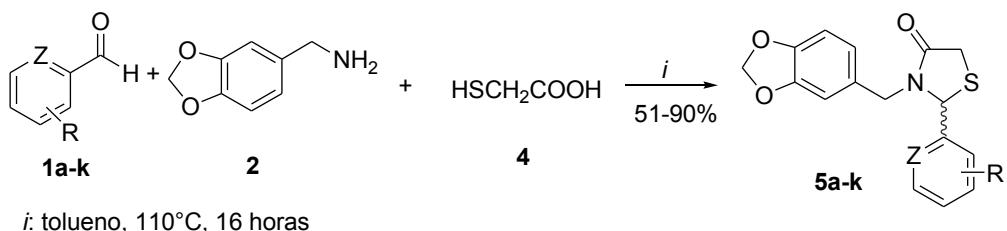


Tabela 2. Propriedades físicas e rendimentos das tiazolidinonas **5a-k** obtidas pela via convencional.

Produto	R	Z	Ponto de fusão(°C) ^a	Rendimento (%)	Propriedades Físicas
			(Literatura) ^b		
5a	2-NO ₂	CH	145-147 (145-146)	69	Sólido amarelo
5b	3-NO ₂	CH	135-137 (137-139)	77	Sólido laranja
5c	4-NO ₂	CH	148-150 (149-151)	90	Sólido laranja
5d	2-F	CH	94-96 (93-94)	71	Sólido amarelo
5e	3-F	CH	135-136 (135-136)	75	Sólido branco
5f	4-F	CH	96-99 (95-97)	51	Sólido laranja
5g	2-OMe	CH	130-133 (131-133)	65	Sólido amarelo
5h	3-OMe	CH	Óleo (óleo)	84	Óleo amarelo
5i	4-OMe	CH	116-117 (116-118)	81	Sólido amarelo
5j	4-CN	CH	175-177 (175-179)	70	Cristal amarelo
5k	H	N	119-121 (120-121)	88	Sólido amarelo

^a- Não corrigido; ^b- ref. 40

3.2.2. Determinação das melhores condições reacionais para síntese do grupo de tiazolidinonas via sonoquímica.

Devido à ausência de publicações envolvendo a síntese de tiazolidinonas por meio da sonoquímica, fez-se necessário o estudo das condições reacionais. Assim, o tempo reacional e a relação estequiométrica dos reagentes foram estudados visando encontrar os melhores rendimentos para a formação das tiazolidinonas.

O subproduto comum da reação de formação de uma tiazolidinona é a 1,3-oxatiol-5-ona, formado pela reação direta entre o ácido mercaptoacético e um aldeído.⁴¹ O composto 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiol-5-ona (**6c**) foi sintetizado em 87% de rendimento após reação entre o ácido mercaptoacético e o 4-nitrobenzaldeído em refluxo de tolueno por 16 horas (Esquema 18 e Tabela 3).

Esquema 18.

Apresentação e Discussão dos Resultados

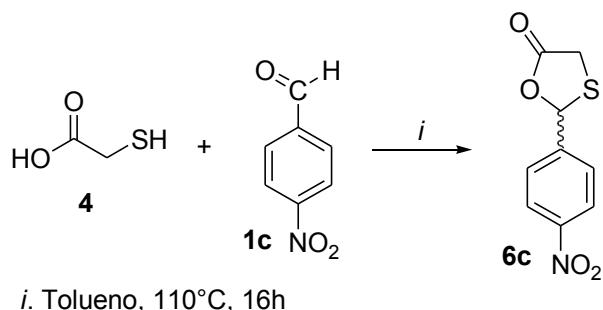


Tabela 3. Dados espectroscópicos 2(R,S)-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiol-5-ona (6c)

Rend. (%)	RMN ^1H δ (ppm) $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ (ppm)
	500 MHz, CDCl_3	125 MHz, CDCl_3
6c 87	8,29 (d, 2H, Ph, J = 8,4); 7,65 (d, 2H, Ph, J = 8,4); 6,55 (s, 1H, H2); 3,89 (d, 1H, H4a, J = 16,8); 3,81 (d, 1H, H4b, J = 16,8).	171,7 (C5); 148,6, 143,5, 127,0, 124,5 (Ph); 80,4 (C2); 32,5 (C4).

A oxatiolona **6c** foi utilizada como padrão de subproduto no estudo das condições reacionais em ultrassom para a formação da 2-(4-nitrofenil)-3-piperonil-1,3-tiazolidin-4-ona (**5c**) (Esquema 19). A reação foi monitorada por CCF e CG e o consumo dos reagentes ocorreu em 5 minutos. Inicialmente, a reação procedeu com a mesma relação estequiométrica (1:1:3 - amina-aldeído-ácido mercaptoacético) da metodologia convencional (Tabela 4, ensaio 1). Por análise em CG do produto bruto é possível constatar a formação de 73% da tiazolidinona **5c**, a presença de 17% do subproduto **6c** e uma pequena quantidade do 4-nitrobenzaldeído **1c** (5%). A diminuição da quantidade do ácido mercaptoacético (Tabela 4, ensaio 2) apresentou resultado semelhante ao ensaio 1. Assim, a adição dos reagentes no início da reação não se mostrou eficiente e partiu-se para a reação em dois estágios. As duas condições testadas (Tabela 4, ensaio 3 e 4) mostram bons resultados não sendo observado a formação do subproduto. A melhor condição reacional foi utilizando um equivalente da piperonilamina (**2**) e um equivalente do 4-nitrobenzaldeído (**1c**) com radiação ultrassônica por 2,5 minutos. Após este tempo, um equivalente do ácido mercaptoacético (**4**) foi adicionado e a reação foi sonificada por mais 2,5 minutos (Tabela 4, ensaio 3). A formação inicial da imina intermediária *in situ* faz com que ocorra decréscimo na concentração do aldeído e evita a formação do heterociclo **6c**. O aumento no tempo reacional

Apresentação e Discussão dos Resultados

para 10 minutos não mostrou modificação significativa no rendimento da reação (Tabela 4, ensaio 6).

Esquema 19.

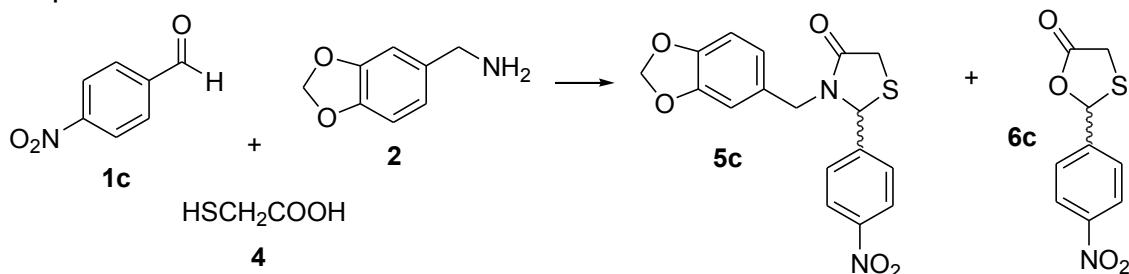


Tabela 4. Optimização das condições reacionais para a síntese da tiazolidinona **5c** por irradiação de ultrassom.

Proporção equimolar ^a	Rend. (%) ^c	Tempo (min.)	Análise por CG (%)		
			tiazolidinona 5c	subproduto 6c	4-nitrobenzaldeido 1c
1	1:1:3	65	73	17	5
2	1:1:1	62	68	20	7
3	1:1+1 ^b	92	89	-	6
4	1:1+3 ^b	85	88	4	3
5	1:2+3 ^b	>100	42	48	-
6	1:1+1 ^b	90	91	-	6

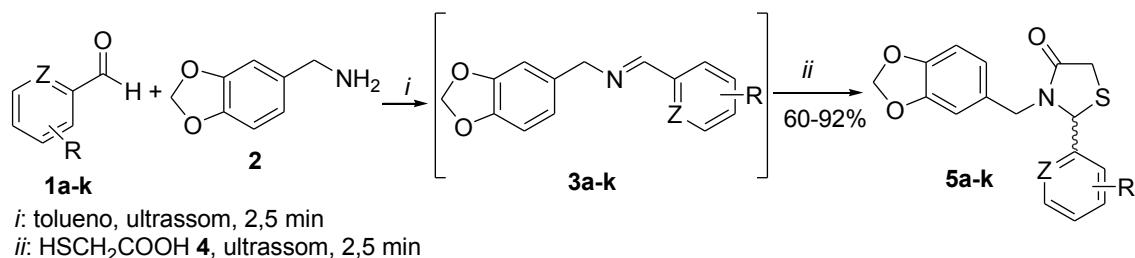
^a – amina:benzaldeido:ácido. ^b – ácido mercaptoacético adicionado após 2,5 minutos de reação. ^c – rendimento da mistura bruta

3.2.3. Síntese das tiazolidinonas **5a-k** propostas

As tiazolidinonas **5a-k** foram sintetizadas seguindo a técnica otimizada da condição reacional. A reação ocorre em duas etapas (2,5 minutos em cada etapa), usando irradiação ultrassônica, a partir da reação das iminas **3a-k** (formadas *in situ* a partir da reação dos aldeídos correspondentes e a piperonilamina) com apenas um equivalente do ácido mercaptoacético **4**, totalizando assim 5 minutos de reação (Esquema 20). Após o tempo reacional, a mistura foi lavada com solução de bicarbonato de sódio para retirada de resíduos do ácido mercaptoacético. A fase orgânica foi separada e o solvente removido em evaporador rotativo, obtendo as tiazolidinonas com bons rendimentos (60-92 %) sem a necessidade de purificação.

Esquema 20.

Apresentação e Discussão dos Resultados



A Tabela 5 mostra que os rendimentos dos produtos são similares, tanto pelo método convencional como pelo método de irradiação por ultrassom. A metodologia de ultrassom apresenta significativa melhora no tempo reacional podendo obter as referidas tiazolidinonas **5a-k** em apenas 5 minutos de reação, tempo esse muito inferior às 16 horas do método convencional. Outra vantagem da metodologia de irradiação por ultrassom é a menor quantidade de ácido mercaptoacético necessário para o complemento da reação, apenas 1 equivalente do reagente (3 equivalentes para reação convencional).

Tabela 5. Comparativo entre os rendimentos das tiazolidinonas **5a-k** obtidas pela via sonoquímica e convencional

Produto	R	Z	Rendimento	
			Ultrassom (%) ^{a,b}	Convencional (%) ^{a,c}
5a	2-NO ₂	CH	82	69
5b	3-NO ₂	CH	85	77
5c	4-NO ₂	CH	92	90
5d	2-F	CH	65	71
5e	3-F	CH	60	75
5f	4-F	CH	70	51
5g	2-OCH ₃	CH	66	65
5h	3-OCH ₃	CH	74	84
5i	4-OCH ₃	CH	72	81

Tabela 5. Comparativo entre os rendimentos das tiazolidinonas **5a-k** obtidas pela via sonoquímica e convencional. (cont.)

5j	4-CN	CH	79	70
5k	H	N	69	88

^a – rendimento dos produtos isolados. ^b – ultrassom, tolueno, 5 minutos.

^c – tolueno 110°C, 16 horas

3.3. Identificação das tiazolidinonas **5a-k**

Apresentação e Discussão dos Resultados

As estruturas dos heterociclos **5a-k** foram confirmadas através de análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas (CG-MS). Para a completa identificação dos sinais da substância **5c** foram feitos os experimentos bidimensionais RMN HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*), que fornece a correlação direta C-H (^1J) e RMN HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), que mostra a correlação C-H a duas ou mais ligações (^2J , ^3J). Isso possibilitou a atribuição correta dos hidrogênios e dos carbonos desse heterociclo e, a partir de então, estendeu-se aos demais. Apenas para uma melhor identificação dos sinais, a numeração atribuída foi dada de maneira aleatória.

No espectro de RMN ^1H da substância **5c** (Figura 17 do Anexo I) podemos observar os sinais dos hidrogênios aromáticos característicos de anel benzênico *para* substituído em 8,24 ppm e 7,39 ppm. O dupletô mais desblindado (em 8,24 ppm) corresponde aos H16 e H18 e o dupletô mais blindado (em 7,39 ppm) corresponde aos H15 e H19. O sinal em 6,71 ppm aparece como um dupletô ($J=7,9$ Hz) referente ao H9. O dupletô em 6,60 ppm, referente ao H13, possui uma pequena constante de acoplamento ($J=1,4$ Hz) devido ao acoplamento em *meta* com o H8 que por sua vez aparece como um dupletô de dupletos em 6,46 ppm acoplando com o H9 em *ortho* ($J=7,9$ Hz) e com o H13 em *meta* ($J=1,3$ Hz). Já o sinal do grupo metíleno (H11) aparece como um singletô em 5,96 ppm, diferente do metíleno H6 que por apresentar hidrogênios diastereotópicos aparecem como dois dubletos 5,07 ppm e 3,48 ppm com constante de acoplamento igual a 14,7 Hz.

A formação do anel da tiazolidinona pode ser confirmada pelos deslocamentos químicos do H2 que acopla a longa distância com um dos hidrogênios diastereotópicos da posição 5 (H5a). Por fim, o H5a se apresenta como um dupletô de dupletos acoplando com o H5b ($J=15,7$ Hz) e com o H2 ($J=1,3$ Hz) enquanto que o H5b apenas acopla com o hidrogênio diastereotópico H5a (dupletô em 3,78 ppm, $J=15,6$ Hz) (Figura 9).

Apresentação e Discussão dos Resultados

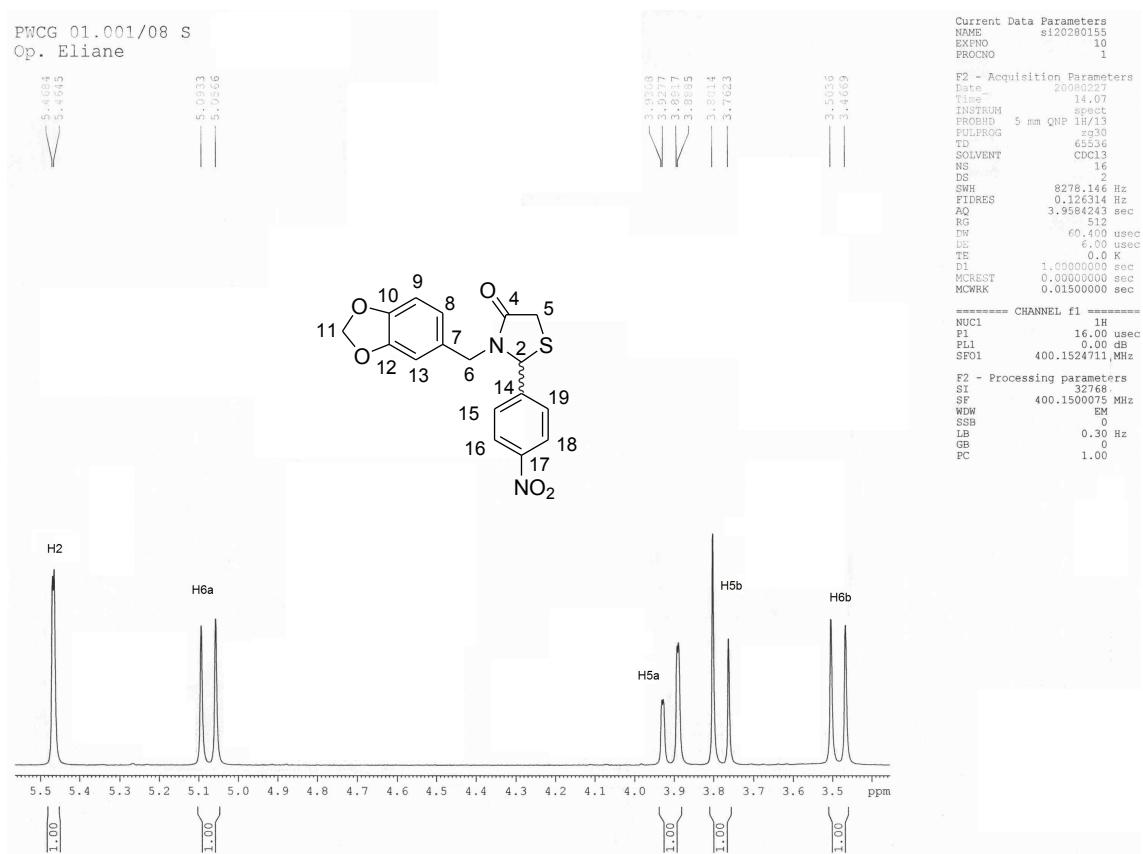


Figura 9: Ampliação do espectro de RMN de ^1H da substância 5c.

O espectro de RMN de ^{13}C da tiazolidinona **5c** mostra o sinal em 171,4 ppm referente à carbonila do anel tiazolidinônico (C4). Os deslocamentos químicos 148,3; 146,7; 128,7; 121,8; 108,6 e 108,4 ppm pertencem aos carbonos aromáticos do grupo piperonila. Os demais sinais na região de carbonos aromáticos são atribuídos aos carbonos do grupo fenila (147,6; 127,9 e 124,4 ppm). O sinal em 101,3 ppm, típico de acetal, é atribuído ao carbono metilênico C11. O sinal em 61,6 ppm é atribuído ao C2 enquanto que os sinais em 46,5 ppm e 32,9 ppm são atribuídos aos carbonos C6 e C5, respectivamente (Figura 18 do Anexo I). Através da análise do espectro de HMQC é possível relacionar os prótons diastereotópicos H5 e H6 com seus respectivos carbonos C5 (32,9 ppm) e C6 (46,5 ppm) (Figura 10)

Apresentação e Discussão dos Resultados

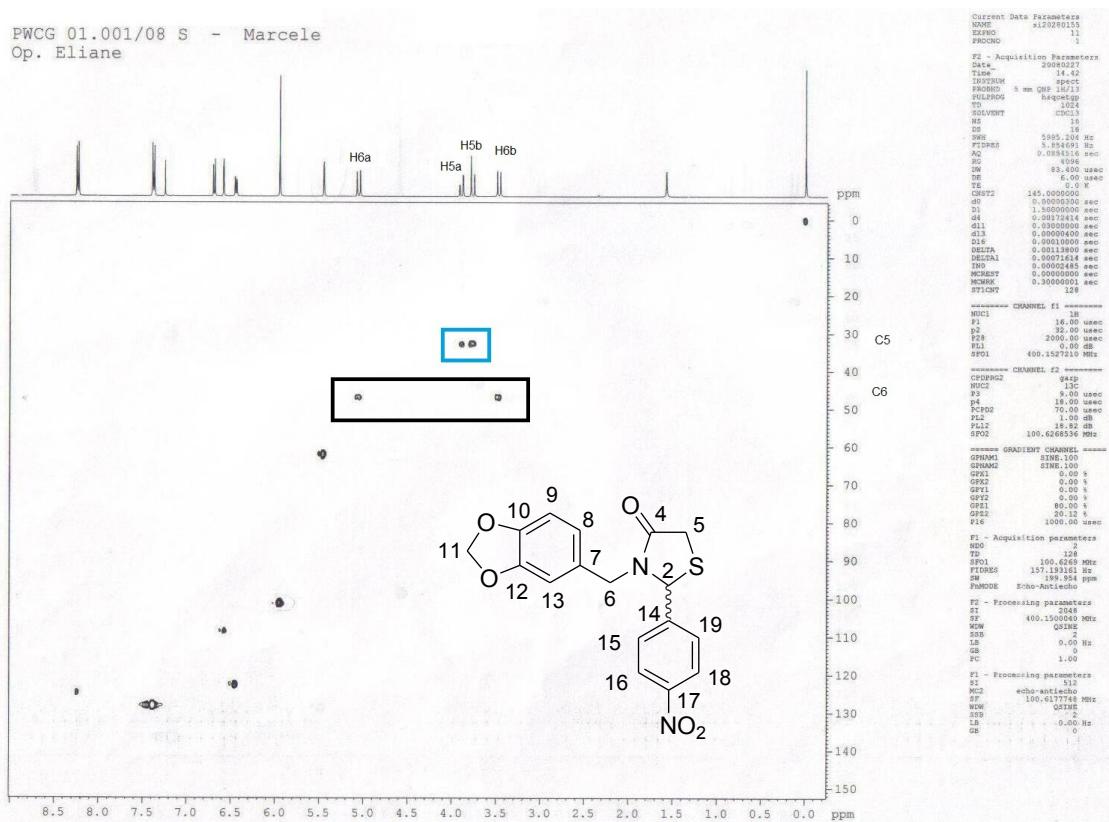


Figura 10: Espectro de HMQC da substância **5c**.

Os dados de espectrometria de massas para todas as tiazolidinonas **5a-k** apresentam o pico do íon molecular numa proporção entre 13-40%, com exceção da substância **5k** (2%). A quebra padrão das tiazolidinonas está representada na Figura 11. Inicialmente, ocorre a formação da massa 191 proveniente do rompimento do anel tiazolidinônico sem a presença benzaldeído (Estrutura I). Posterior ocorre a quebra da ligação do grupo acetil (Estrutura II) e por fim a formação do pico de maior intensidade, o pico base (Estrutura III), que pertence ao grupo piperonil (135). O anel aromático da fenila (77) é encontrado em todos os espectros de massas.

Apresentação e Discussão dos Resultados

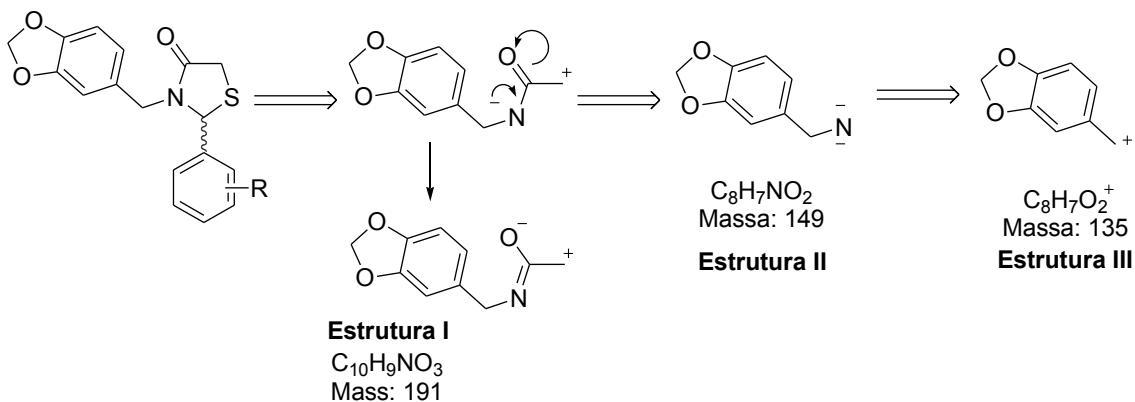


Figura 11: Proposta de fragmentação de massas das tiazolidinonas **5a-k**

Para os compostos **5a** e **5g-i**, além dos fragmentos comuns a todas as tiazolidinonas, é possível identificar a quebra da ligação entre o grupo piperonil e o nitrogênio da tiazolidinona gerando a massa 135 (pico base) e as massas 223 e 208, respectivamente (Figura 12).

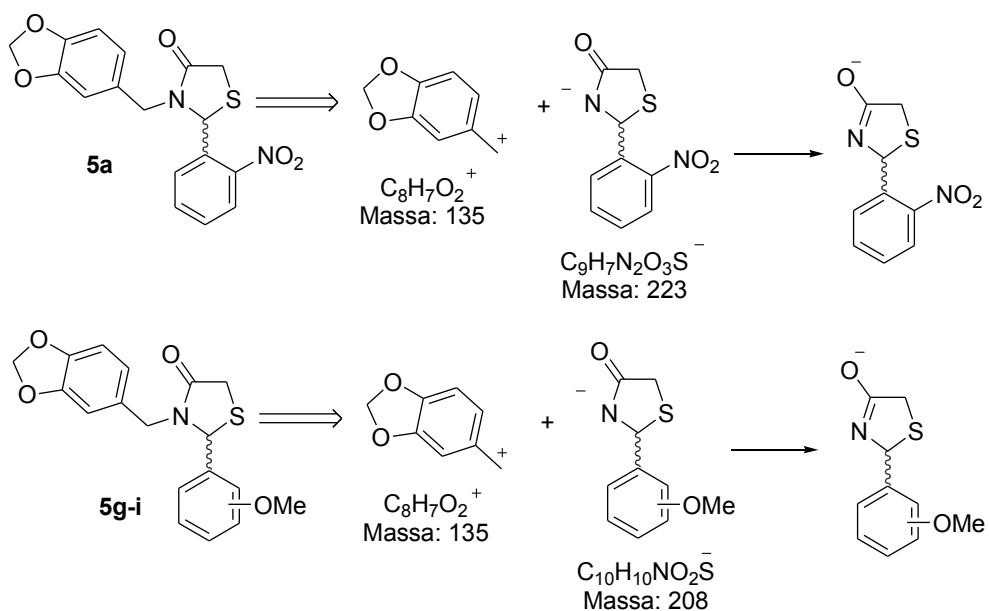
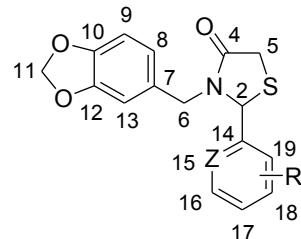


Figura 12: Proposta de fragmentação de massas das tiazolidinonas **5a** e **5g-i**.

Os dados de RMN ¹H e ¹³C e de massas das tiazolidinonas **5a-k** são apresentados na Tabela 6, e os respectivos espectros estão listados no Anexo I e no Anexo 2.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ e de massas das tiazolidinonas **5a-k**.



	R	Z	CG-MS m/z (%)	RMN ^1H δ (ppm) $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ (ppm) $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
5a	2-NO ₂	CH	358 (M, 12), 223 (38), 190 (24), 161 (25), 148 (24), 135 (100), 77 (24)	8,08 (dd, 1H, $J=8,2$, $^2J=1,1$, H18); 7,73-7,69 (m, 1H, H16); 7,55-7,51 (m, 1H, H17); 7,37 (dd, 1H, $J=7,4$, $^2J=1,0$, H15); 6,67 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,0 (d, 1H, $J=1,6$, H13); 6,44 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,4$, H8); 5,95 (s, 2H, H11); 5,94 (d, 1H, $J=1,5$, H2); 5,13 (d, 1H, $J=14,7$, H6a); 3,9 (dd, 1H, $J=15,8$, $^2J=0,9$, H5a); 3,68 (d, 1H, $J=15,7$, H5b); 3,55 (d, 1H, $J=14,7$, H6b).	172,2 (C4); 148,3 (C19); 147,6 (C12); 147,2 (C10); 136,0 (aril); 134,5 (aril); 129,4 (aril); 128,0 (C7); 126,5 (aril); 125,8 (aril); 121,7 (C8); 108,5 (C9); 108,4 (C13); 101,3 (C11); 57,7 (C2); 46,8 (C6); 31,9 (C5).
5b	3-NO ₂	CH	358 (M, 32), 191 (91), 161 (61), 148 (58), 135 (100), 77 (30)	8,23-8,20 (m, 1H, H17); 8,07 (m, 1H, H19); 7,58-7,57 (m, 2H, H15, H16); 6,69 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,61 (d, 1H, $J=1,5$, H13); 6,44 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,4$, H8); 5,96 (s, 2H, H11); 5,49 (d, 1H, $J=1,7$, H2); 5,01 (d, $J=14,7$, H6a); 3,93 (dd, 1H, $J=15,7$, $^2J=1,4$, H5a); 3,79 (d, 1H, $J=15,7$, H5b); 3,56 (d, 1H, $J=14,7$, H6b).	171,1 (C4); 148,7 (C18); 148,3 (C12); 147,6 (C10); 141,8 (aril); 133,0 (aril); 130,2 (aril); 128,5 (C7); 124,1 (aril); 122,3 (aril); 121,9 (C8); 108,6 (C9); 108,3 (C13); 101,3 (C11); 61,9 (C2); 46,5 (C6); 32,9 (C5).
5c	4-NO ₂	CH	358 (M, 33), 191 (99), 161 (62), 148 (57), 135 (100), 77 (49)	8,25 (d, 2H, $J=8,7$, H16 e H18); 7,40 (d, 2H, $J=8,7$, H15 e H19); 6,71 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,60 (d, 1H, $J=1,4$, H13); 6,46 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,3$, H8); 5,96 (s, 2H, H11); 5,47 (d, 1H, $J=1,6$, H2); 5,07 (d, 1H, $J=14,7$, H6a); 3,91 (dd, 1H, $J=15,7$, $^2J=1,3$, H5a); 3,78 (d, 1H, $J=15,6$, H5b); 3,48 (d, 1H, $J=14,7$, H6b).	171,1 (C4); 148,3 (C12); 147,6 (C17); 146,7 (C10); 128,4 (C7); 127,9 (C14, C16, C18); 124,4 (C15, C19); 121,9 (C8); 108,6 (C9); 108,4 (C13); 101,3 (C11); 61,6 (C2); 46,5 (C6); 32,9 (C5).

Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ e de massas das tiazolidinonas **5a-k**. (cont.)

5d	2-F	CH	331 (M, 25), 191 (49), 161 (51), 148 (46), 135 (100), 77 (28)	7,35-7,34 (m, 1H, aril); 7,21-7,17 (m, 2H, aril); 7,11-7,06 (m, 1H, aril); 6,71 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,67 (d, 1H, $J=1,4$, H13); 6,54 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,2$, H8); 5,96 (s, 2H, H11); 5,69 (d, 1H, $J=1,7$, H2); 5,05 (d, 1H, $J=14,6$, H6a); 3,90 (dd, 1H, $J=15,5$, $^2J=1,2$, H5a); 3,72 (d, 1H, $J=15,5$, H5b); 3,52 (d, 1H, $J=14,6$, H6b).	171,3 (C4); 160,5 (d, $J=247,7$, C19); 148,0 (C12); 147,4 (C10); 130,7 (d, $^3J=8,1$, C17); 128,9 (C7); 128,1 (C15); 126,7 (d, $^3J=11,6$, C14); 124,8 (d, $^4J=3,75$, C16); 121,9 (C8); 116,3 (d, $^2J=21,6$, C18); 108,8 (C9); 108,3 (C13); 101,2 (C11); 56,5 (C2); 46,3 (C6); 32,8 (C5).
5e	3-F	CH	331 (M, 29), 191 (62), 161 (52), 148 (46), 135 (100), 77 (27)	7,39-7,34 (m, 1H, aril); 7,07 (td, 1H, $J=8,4$, $^2J=2,5$, aril); 7,01 (d, 1H, $J=7,7$, aril); 6,97-6,94 (m, 1H, aril); 6,72 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,64 (d, 1H, $J=1,3$, H13); 6,50 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,1$, H8); 5,96 (s, 2H, H11); 5,37 (s, 1H, H2); 5,07 (d, 1H, $J=14,6$, H6a); 3,89 (dd, 1H, $J=15,6$, $^2J=1,1$, H5a); 3,74 (d, 1H, $J=15,6$, H5b); 3,47 (d, 1H, $J=14,7$, H6b).	171,1 (C4); 163,1 (d, $J=245,9$, C18); 148,1 (C12); 147,4 (C10); 141,9 (d, $^3J=5,6$, C14); 130,8 (d, $^3J=8,4$, C16); 128,8 (C7); 122,7 (d, $^4J=3,1$, C15); 121,9 (C8); 116,3 (d, $^2J=20,4$, C17); 113,9 (d, $^2J=21,9$, C19); 108,7 (C9); 108,3 (C13); 101,2 (C11); 62,0 (C2); 46,1 (C6); 32,9 (C5).
5f	4-F	CH	331 (M, 21), 191 (69), 161 (50), 148 (45), 135 (100), 77 (28)	7,26-7,21 (m, 2H, aril); 7,08 (t, 2H, $J = 8,5$, aril); 6,71 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,62 (d, 1H, $J=1,4$, H13); 6,48 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,2$, H8); 5,96 (s, 2H, H11); 5,39 (d, 1H, $J=1,5$, H2); 5,03 (d, 1H, $J=14,6$, H6a); 3,88 (dd, 1H, $J=15,6$, $^2J=1,3$, H5a); 3,75 (d, 1H, $J=15,6$, H5b); 3,44 (d, 1H, $J=14,6$, H6b).	171,0 (C4); 163,0 (d, $J=246,9$, C17); 148,0 (C12); 147,4 (C10); 134,7 (d, $^4J=3,4$, C14); 129,2 (d, $^3J=8,9$, C15, C19); 128,9 (C7); 121,9 (C8); 116,1 (d, $^2J=21,8$, C16, C18); 108,7 (C9); 108,3 (C13); 101,2 (C11); 62,0 (C2); 46,0 (C6); 33,1 (C5).
5g	2-OMe	CH	343 (M, 12), 208 (52), 191 (52), 161 (44), 148 (34), 135 (100), 77 (29)	7,35-7,30 (m, 1H, aril); 7,10 (dd, 1H, $J=7,5$, $^2J=1,6$, aril); 6,99-6,90 (m, 1H, aril); 6,91 (d, 1H, $J=8,2$, aril); 6,71 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,66 (d, 1H, $J=1,5$, H13); 6,55 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,4$, H8); 5,95 (s, 2H, H11); 5,75 (d, 1H, $J=1,6$, H2); 5,04 (d, 1H, $J=14,7$, H6a); 3,82 (dd, 1H, $J=15,3$, $^2J=1,1$, H5a); 3,81 (s, 3H, OMe); 3,66 (d, $J=15,4$, H5b); 3,54 (d, 1H, $J=14,7$, H6b).	172,1 (C4); 157,2 (C17); 148,1 (C12); 147,4 (C10); 130,1 (aril); 129,6 (C7); 127,5 (C14); 127,1 (aril); 122,0 (aril); 121,1 (C8); 111,3; 109,0 (C9); 108,4 (C13); 101,3 (C11); 57,9 (C2); 55,7 (OMe); 46,5 (C6); 33,1 (C5).

Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}^{\text{a}}$ e de massas das tiazolidinonas **5a-k**.(cont.)

5h	3-OMe	CH	343 (M, 15), 208 (50), 191 (43), 161 (41), 148 (32), 135 (100), 77 (29)	7,30 (t, 1H, $J=7,9$, H16); 6,90 (dd, 1H, $J=8,2$, $^2J=1,9$, H17); 6,82 (d, 1H, $J=7,6$, H15); 6,76-6,75 (m, 1H, H19); 6,71 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,65 (d, 1H, $J=1,4$, H13); 6,52 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,2$, H8); 5,95 (H11); 5,37 (d, 1H, $J=1,7$, H2); 5,05 (d, 1H, $J=14,6$, H6a); 3,88 (dd, 1H, $J=15,6$, $^2J=1,2$, H5a); 3,81 (s, 3H, OMe); 3,74 (d, 1H, $J=15,6$, H5b); 3,49 (d, 1H, $J=14,6$, H6b).	171,2 (C4); 160,2 (C18); 148,0 (C12); 147,4 (C10); 140,8; 130,2 (C7); 129,1 (C14); 122,0 (C8); 119,3; 114,7; 112,5; 108,9 (C9); 108,2 (C13); 101,2 (C11); 62,6 (C2); 55,4 (OMe); 46,1 (C6); 33,0 (C5).
5i	4-OMe	CH	343 (M, 11), 191 (63), 161(40), 148 (32), 135 (100), 77 (54)	7,18 (d, 2H, $J=8,76$, H16, H18); 6,91 (d, 2H, $J=8,7$, H15, H19); 6,71 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,63 (d, 1H, $J=1,4$, H13); 6,50 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,4$, H8); 5,95 (s, 2H, H11); 5,38 (d, 1H, $J=1,6$, H2); 5,02 (d, 1H, $J=14,6$, H6a); 3,87 (dd, 1H, $J=15,9$, $^2J=1,3$, H5a); 3,83 (s, 3H, OMe); 3,73 (d, 1H, $J=15,6$, H5b); 3,43 (d, 1H, $J=14,6$, H6b).	171,0 (C4); 160,3 (C17); 148,0 (C12); 147,3 (C10); 130,7 (C7); 129,2 (C14); 128,7 (C15, C19); 122,9 (C8); 114,4 (C16, C18); 108,8 (C9); 108,2 (C13); 101,1 (C11); 62,4 (C2); 55,4 (OCH ₃); 45,9 (C6); 33,2 (C5).
5j	4-CN	CH	338 (M, 40), 191 (90), 161 (64), 148 (55), 135 (100), 77(32)	7,69 (d, 2H, $J=8,3$, H16, H18); 7,34 (d, 2H, $J=8,3$, H15, H19); 6,71 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,60 (d, 1H, $J=1,6$, H13); 6,45 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,4$, H8); 5,97 (s, 2H, H11); 5,41 (d, 1H, $J=1,7$, H2); 5,05 (d, 1H, $J=14,7$, H6a); 3,89 (dd, 1H, $J=15,6$, $^2J=1,3$, H5a); 3,77 (d, 1H, $J=15,6$, H5b); 3,47 (d, 1H, $J=14,7$, H6b).	171,1 (C4); 148,2 (C12); 147,6 (C10); 144,8 (C17); 133,0 (C15, C19); 128,4 (C7); 127,7 (C16, C18); 121,9 (C8); 118,1 (CN); 113,0 (C14); 108,6 (C9); 108,3 (C13); 101,3 (C11); 61,9 (C2); 46,4 (C6); 32,9 (C5).
5k	H	N	314 (M, 2), 190 (10), 165 (100), 150 (20), 135 (46), 124 (21), 77 (18)	8,60 (d, 1H, $J=4,2$, H16); 7,70 (td, $J=7,7$; $^2J=1,7$, H17); 7,27-7,24 (m, 1H, H18); 7,19 (d, 1H, $J=7,8$, H19); 6,70 (d, 1H, $J=7,9$, H9); 6,68 (d, 1H, $J=1,5$, H13); 6,55 (dd, 1H, $J=7,9$, $^2J=1,4$, H8); 5,95 (s, 2H, H11); 5,48 (d, 1H, $J=1,7$, H2); 5,04 (d, 1H, 14,7, H6a); 3,95 (d, 1H, $J=15,4$, H5a); 3,69 (d, 1H, $J=15,4$, H5b); 3,56 (d, 1H, $J=14,7$, H6b).	171,7 (C4); 159,0 (C16); 150,0 (C14); 148,0 (C12); 147,4 (C10); 137,2 (C17); 129,0 (C7); 123,5 (C18); 122,0 (C8); 120,9 (C19); 108,9 (C9); 108,3 (C13); 101,1 (C11); 63,5 (C2); 46,7 (C6); 32,7 (C5).

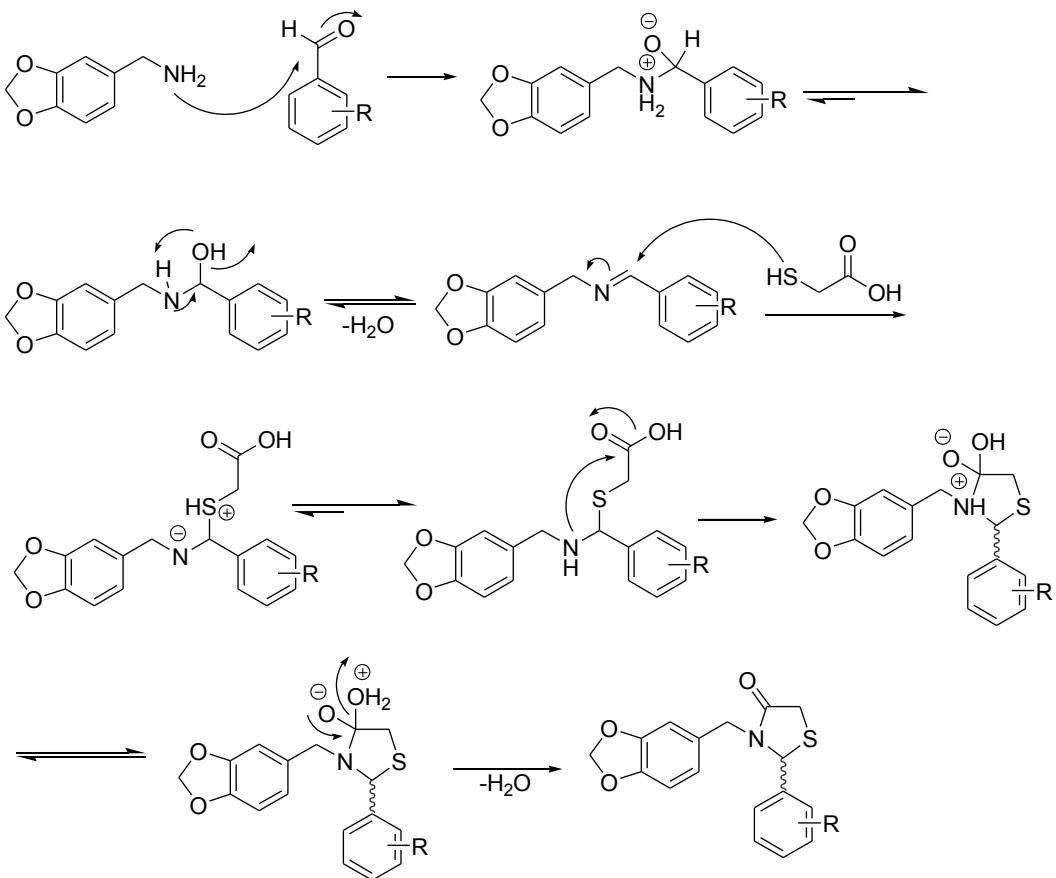
^a – Espectros realizados Bruker 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C .

3.4. Mecanismo proposto para a síntese das tiazolidinonas

A proposta de mecanismo para a formação das tiazolidinonas, via sonoquímica, encontra-se no esquema 21. O primeiro passo consiste na formação de uma imina através do ataque do par eletrônico do nitrogênio da piperonilamina à carbonila do benzaldeído e posterior eliminação de uma molécula de água. O próximo passo é a reação de ciclização entre a imina e o ácido mercaptoacético. O par eletrônico do enxofre ataca o carbono parcialmente positivo da imina intermediária. Posteriormente, o nitrogênio ataca a carbonila do ácido mercaptoacético promovendo a ciclocondensação após a eliminação de mais uma molécula de água.

Cumpre ressaltar, que a diferença básica entre o mecanismo descrito e o mecanismo pela via convencional, consiste no fato de que no segundo caso o ácido mercaptoacético é usado em excesso, promovendo no passo inicial a protonação da carbonila do aldeído.

Esquema 21.



4. CONCLUSÕES

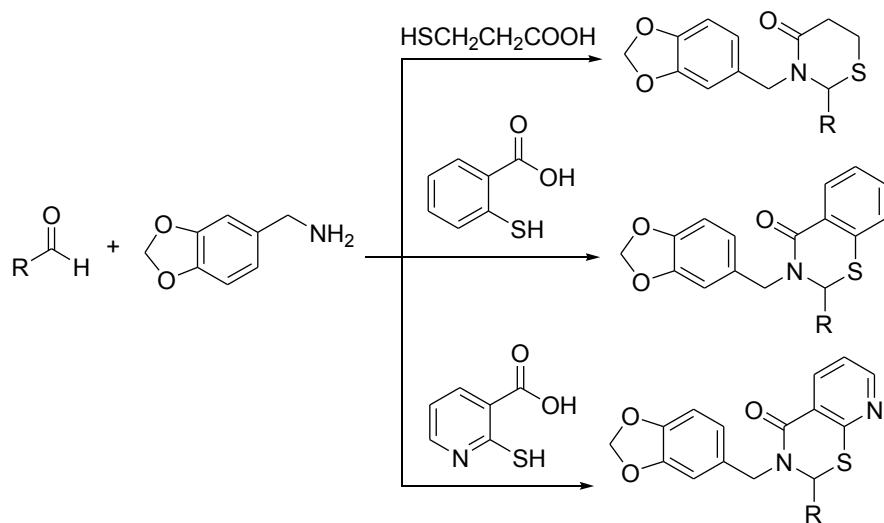
Após traçar um parâmetro entre a proposta inicial deste trabalho e os resultados obtidos, concluiu-se que:

- Foi desenvolvida uma metodologia inédita e viável, com eficiência similar à forma convencional e, principalmente, muito mais rápida, na síntese das tiazolidinonas **5a-k** a partir da ciclocondensação one-pot da piperonilamina com benzaldeídos e o ácido mercaptoacético.
- A metodologia de ultrassom também mostra - se facilmente aplicável, com um consumo menor de energia. Através dela, onze substâncias foram obtidas sem a necessidade de complexas purificações e com bons rendimentos (entre 60 e 92 %)
- Através das técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C , além do CG-MS, foi possível identificar todas as substâncias sintetizadas.
- Foi também isolado e purificado o principal subproduto da reação de tiazolidinonas. A oxatiolona foi obtida através da ciclização direta do aldeído com o ácido mercaptoacético.
- O seletivo grupo de protótipos com atividades farmacológicas ao qual as substâncias sintetizadas pertencem, predispõem aos mesmos tornarem-se importantes pontos de partida na elaboração de compostos com potenciais atividades biológicas.
- Devido aos significativos resultados obtidos e suas respectivas vantagens, foi possível que esse estudo fosse publicado na importante revista dedicada à aplicação do ultrassom em reações químicas (*Ultrasonics Sonochemistry*), conforme demonstrado no anexo 3.⁴²

5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

► Explorar o potencial sintético da piperonilamina na síntese de tiazinanonas através da reação da amina, benzaldeídos e ácidos mercaptocarboxílicos (ácido mercaptopropiônico, ácido tiosalicílico e ácido tionicotínico).

Esquema 22.



► Buscar a evolução da técnica, no sentido de adequar-se ao uso de solventes mais ambientalmente aceitáveis.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. Reagentes e solventes utilizados

6.1.1 Reagentes e solventes não purificados

Todos os principais reagentes foram obtidos de fornecedores usuais do mercado (Aldrich ou Acnoss), sem purificação prévia para o uso:

- Solventes: acetato de etila; hexano; tolueno.
- Reagentes: Ácido mercaptoacético; piperonilamina; 2-nitrobenzaldeído; 3-nitrobenzaldeído; 4-nitrobenzaldeído; 2-fluorbenzaldeído; 3-fluorbenzaldeído; 4-fluorbenzaldeído; 2-metoxibenzaldeído; 3-metoxibenzaldeído; 4-metóxiben-
zaldeído; 4-cianobenzaldeído; piridin-2-il benzaldeído.
- Outros reagentes: sulfato de magnésio; bicarbonato de sódio, sílica gel

6.2. Equipamentos utilizados

6.2.1. Ponto de fusão

Os compostos obtidos tiveram seus pontos de fusão determinados em um aparelho Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230 V, 60 Hz, 50W. Termômetro até 360 °C.

6.2.2. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Espectros de ^1H e ^{13}C foram obtidos usando um espectrômetro Bruker DRX 400 (^1H a 400,14 MHz e ^{13}C a 100,61 MHz) em tubos de 5 mm e temperatura de 300K, concentração de 0,5 M, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, contendo tretrametilsilano (TMS) como referência interna. Os espectros foram obtidos na Central Analítica do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos/ Fiocruz

6.2.3. Espectrômetro de massas (CG-MS)

As amostras foram submetidas à análise em aparelho de cromatografia gasosa (CG) Agilent 6890N Network GC System acoplado a um detector de massas (MS) Injector 5973N; Injetor: 7683 Series injector. As análises foram realizadas na Central Analítica de Farmanguinhos (Fiocruz - Rio de Janeiro).

6.2.4. Aparelho de ultrassom

Foi utilizado um aparelho de ultrassom Sonics Vibra-cell, modelo VC 500, serial N° 480357, 500 Watts, freqüência 20KHz, 220 Voltz utilizando um probe com microtip cônico de 3 mm (1/8 polegada, volume de 1-10 mL, intensidade ultra alta, amplitude máxima 40%, comprimento 159 mm).

6.2.5. Cromatógrafo a gás

Foi utilizado um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-2010, diâmetro da coluna 0,25 mm; comprimento da coluna 30 m; Pressão da Cabeça da Coluna de 14 psi; programa: $T_0=50\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t_0=2,0$ minutos; velocidade de $16,0\text{ }^{\circ}\text{C/minutos}$; $T_f=250\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t_f=10,0$ minutos; Inj. = 250°C ; Det. = $270\text{ }^{\circ}\text{C}$.

6.3 Métodos experimentais

6.3.1. Método convencional para a síntese de 2-aryl-3-(piperonil)-1,3-tiazolidin-4-onas **5a-k**.

A um balão de 100 mL contendo tolueno (50 mL), foi adicionada a piperonilamina **2** (5 mmol), o aldeído aromático correspondente **1a-k** (5 mmol) e o ácido mercaptoacético **4** (15 mmol). Ao balão reacional foi acoplado um sistema Dean–Stark e foi elevada à temperatura de refluxo do solvente (110°C) por 16 horas. A mistura reacional contendo tolueno foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3 X 50 mL), seca com MgSO_4 e o solvente removido em evaporador rotativo para que os produtos se tornassem sólidos. Quando necessário, os compostos foram recristalizados com hexano:acetato de etila (9:1) a quente.

6.3.2. Método ultrassônico para a síntese de 2-aryl-3-(piperonil)-1,3-tiazolidin-4-onas **5a-k**.

Em um béquer de 25 mL, foi adicionada a piperonilamina **2** (1 mmol) e o aldeído aromático correspondente **1a-k** (1 mmol) em tolueno (10 mL). A mistura reacional foi então sonificada por um probe ultrassônico com uma freqüência de 20 KHz por 2,5 minutos. Após foi adicionado o ácido mercaptoacético **4** (1 mmol) e a mistura reacional foi novamente sonificada até o consumo completo dos reagentes conforme análise de cromatografia de

camada fina (CCF - hexano:acetato de etila na proporção de 3:1 como eluente) e de CG (aproximadamente 2,5 minutos totalizando 5 minutos de reação). A mistura reacional contendo tolueno foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3 X 10mL), seca com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotativo obtendo as tiazolidinonas desejadas sem necessidade de nenhuma purificação posterior.

6.3.3. Método convencional para a síntese de 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiol-5-ona **6c**.⁴⁰

A um balão de 50 mL contendo tolueno (25 mL), foi adicionado o 4-nitrobenzaldeído **1c** (1 mmol) e ácido mercaptoacético **4** (3 mmol). Ao balão reacional foi acoplado um condensador e foi elevado à temperatura de refluxo do solvente (110 °C) por 16 horas. A mistura reacional contendo tolueno foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3 X 50 mL), seca com MgSO_4 e o solvente removido em evaporador rotativo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duarte, A.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Flores, A.F.C.; Freitag, R.A.; Siqueira, G.M.; *Ultrasonics Sonochem.* **2010**, *17*, 281-283.
2. Barge, A.; Tagliapietra, S.; Tei, L.; Cintas, P.; Cravotto, G.; *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1588-1612.
3. Mason, T.J.; *Ultrasonics Sonochem.* **2003**, *10*, 175–179.
4. Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.; Moreira, D.N.; Buriol, L.; Machado, P.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140–4182.
5. Cella, R.; Stefani, H.A.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2619–2641.
6. Neuenfeldt, P.D.; Drawanz, B.B.; Siqueira, G.M.; Gomes, C.R.B.; Wardell, S.M.S.V.; Flores, A.F.C.; Cunico, W.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3106–3108.
7. Martines, M.A.U.; Davolos, M.R.; Jafelicci Jr, M.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 251-256.
8. Francony, A.; Pétrier, C.; *Ultrasonics Sonochem.* **1996**, *3*, S77-S82.
9. Garbellini, G.S.; Salazar-Banda, G.S.; Avaca, L.A.; *Quím. Nova* **2008**, *31*, 123-133.
10. Suslick, K.S.; *Science* **1990**, *247*, 1439-1445.
11. Thompson, L.H.; Doraiswamy, L.K.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 1215-1249.
12. Mason, T.J.; *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443-451.
13. Mason, T.J.; *Prog. Bioph. Mol. Bio.* **2007**, *93*, 166–175.
14. Patel, V.K.; Sen, D.J.; Patel, H.U.; Patel, C.N.; *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 573-580.
15. Ashokkumar, M.; Lee, J.; Kentish, S.; Grieser, F.; *Ultrasonics Sonochem.* **2007**, *14*, 470–475.
16. Arrojo, S.; Benito, Y.; *Ultrasonics Sonochem.* **2008**, *15*, 203–211.
17. Low, C.M.R.; *Ultrasonics Sonochem.* **1995**, *2*, S153-S163.
18. Barboza, J.C.S.; Serra, A.A.; *Quím. Nova* **1992**, *15*, 302-316.
19. Li, J.-T.; Wang, S.-X.; Chen, G.-F.; Li,T.-S.; *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 415-436.
20. Cravotto, G.; Cintas, P.; *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 180–196.
21. Cravotto, G.; Cintas, P.; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1902-1909.
22. Baxendale, I.R.; Hayward, J.J.; V. Ley, S.V.; *Comb. Chem. High T. Scr.* **2007**, *10*, 802-836.
23. Li, J.; Wang, D.; Zhang, Y.; Li, J.; Chen, B.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3024-3027.
24. Mosslemin, M.H.; Reza Nateghi, M.R.; *Ultrasonics Sonochem.* **2010**, *17*, 162–167.

25. Nabid, M.R.; Rezaei, S.J.T.; Ghahremanzadeh, R.; Bazgir, A.; *Ultrasonics Sonochem.* **2010**, *17*, 159–161.
26. Noei, J.; Khosropour, A.R.; *Ultrasonics Sonochem.* **2009**, *16*, 711–717.
27. Borthakur, D.R.; Sandhu, J.S.J.; *Chem. Commun.* **1988**, 1444-1451.
28. Guzen, K.P.; Cella, R.; Stefani, H.A.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8133-8140.
29. Entezari, M.H.; Asghari, A.; Hadizadeh, F.; *Ultrasonics Sonochem.* **2008**, *15*, 119–123.
30. Cunico, W.; Gomes, C.R.B.; Vellasco Jr, W.T.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 336-344.
31. Alizadeh, A.; Noaparast, Z.; Sabahno, H.; Zohreh, N.; *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1401-1406.
32. Burbuliene, M.M.; Sakociute, V.; Vainilavicius, P.; *ARKIVOC* **2009**, *xii*, 281-289.
33. Agarwal, A.; Lata, S.; Saxena, K.K.; Srivastava, V.K.; Kumar, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1223–1229.
34. Kamel, M.M.; Ali, H.I.; Anwar, M.M.; Mohameda, N.A.; Soliman, A.M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 572–580.
35. Allen, S.; Newhouse, B.; Anderson, A.S.; Fauber, B.; Allen, A.; Chantry, D.; Eberhardt, C.; Odingob, J.; Burgess, L.E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1619–1624.
36. Balzarini, J.; Orzeszko-Krzesinska, B.; Maurin, J.K.; Orzeszko, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 303-311.
37. Basawaraj, R.; Amith, L.; VijayKumar,T.; Havangirao, M.; Upendra, C.H.; *Int. J. ChemTech. Res.* **2010**, *2*, 1764-1770.
38. Pawelczyk, A.; Zaprutko, L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3032–3039.
39. Cunico, W.; Gomes, C.R.B.; Ferreira, M.L.G.; Capri, L.R.; Soares, M.; Wardell, S M.S.V.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6217–6220.
40. Gomes, C.R.B.; Moreth, M.; Facchinetti, V.; Souza, M.V.N.; Vellasco Jr., W. T.; Lourenço, M.C.S.; Cunico, W.; *Lett. Drug Des. Discov.* **2010**, *7*, 353-358.
41. Cunico, W.; Vellasco Junior, W.T.; Moreth, M.; Gomes, C.R.B.; *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 349-352.
42. Neuenfeldt, P.D.; Duval, A.R.; Drawanz, B.B.; Rosales, P.F.; Gomes, C.R.B.; Pereira, C.M.P.; Cunico, W.; *Ultrasonics Sonochem.* **2011**, *18*, 65-67.

ANEXO 1

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas **5a-k**

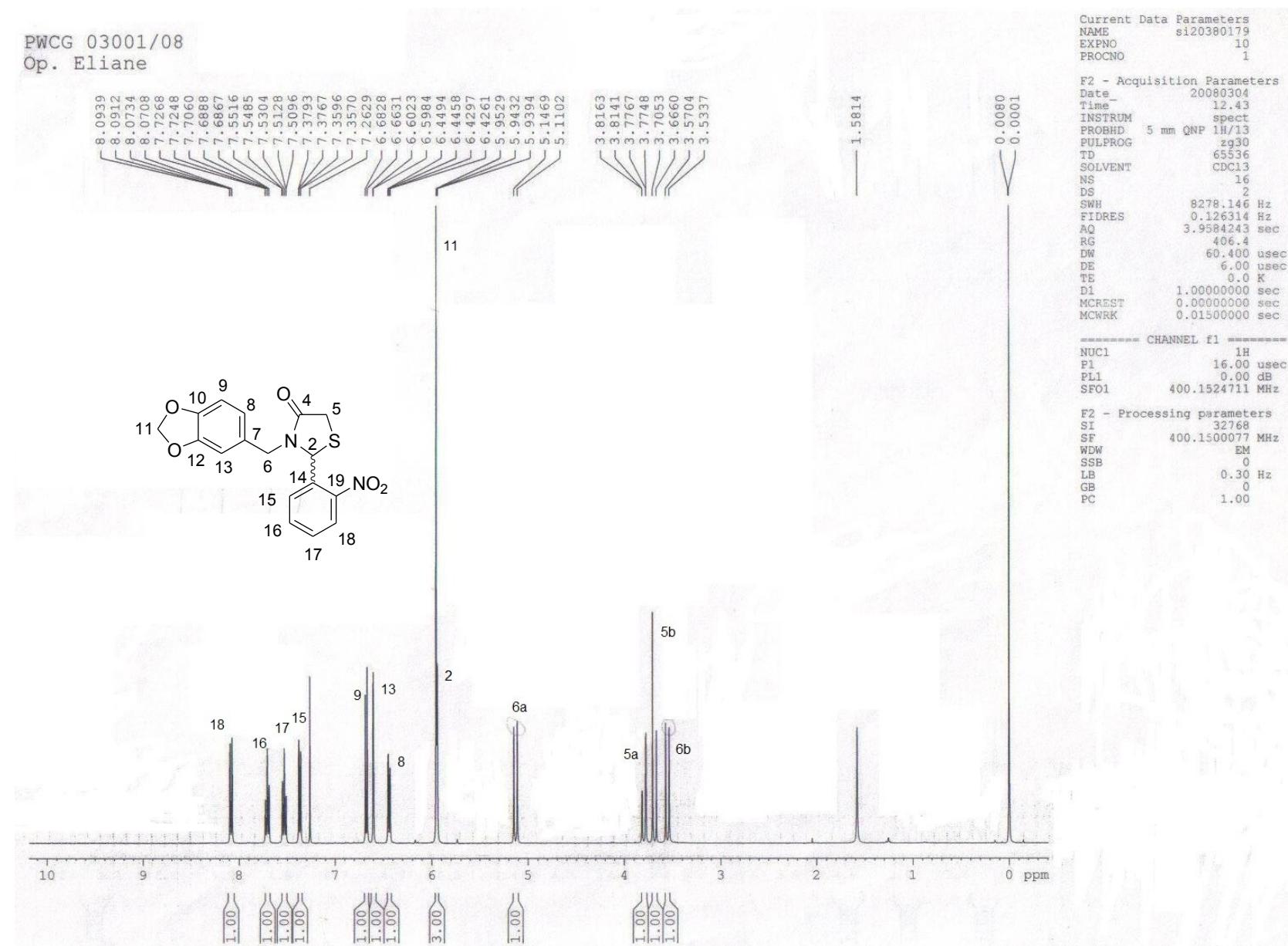
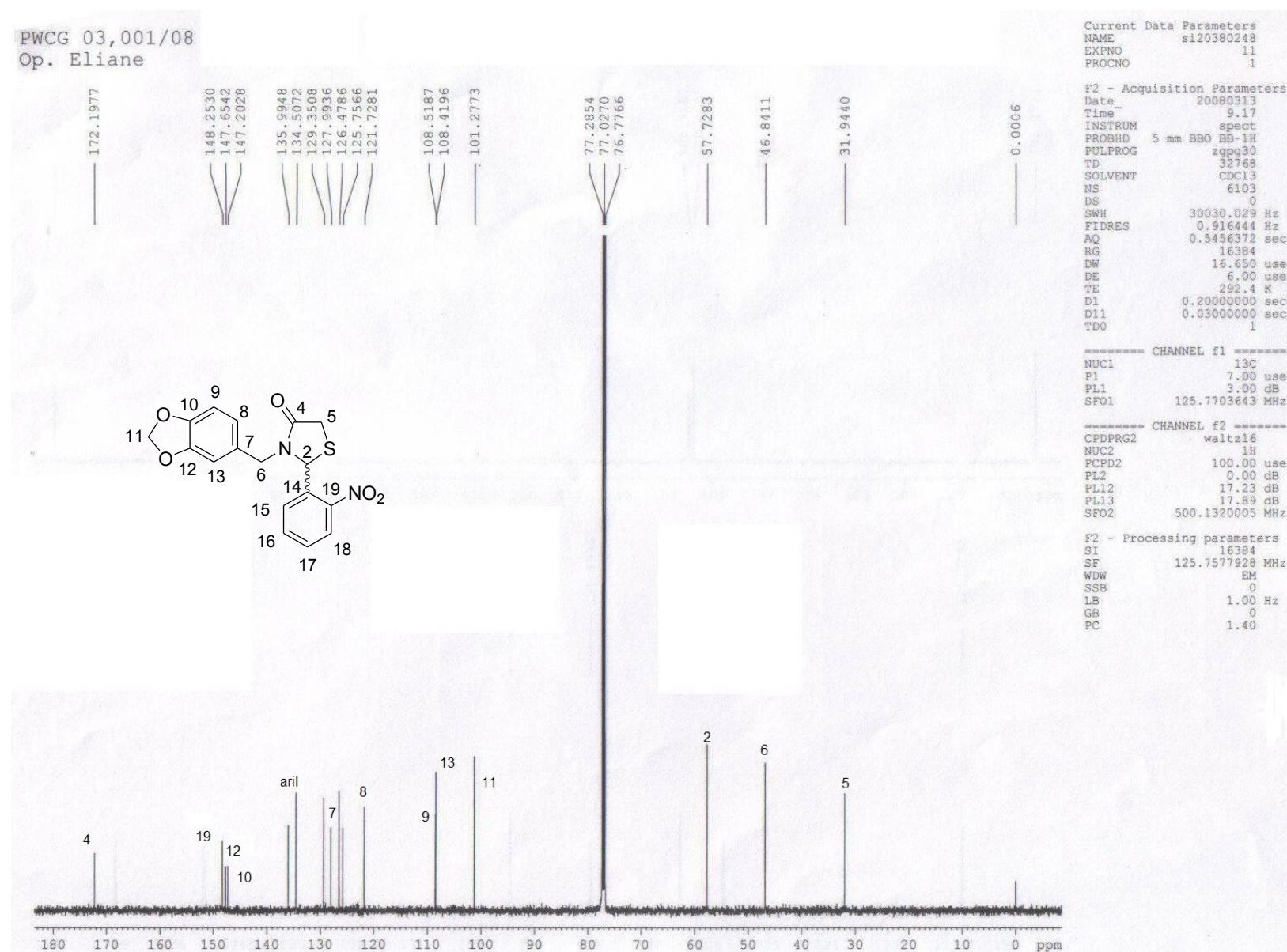
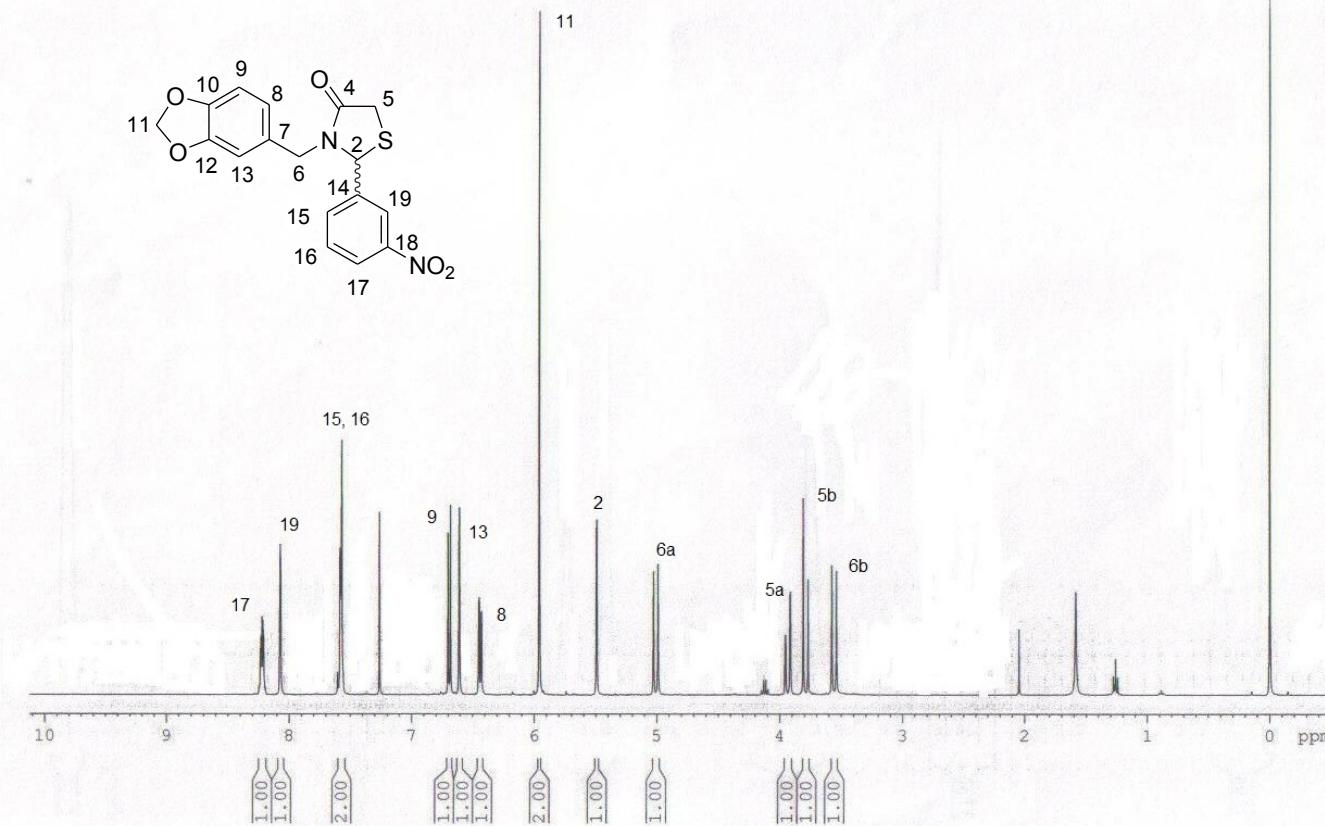
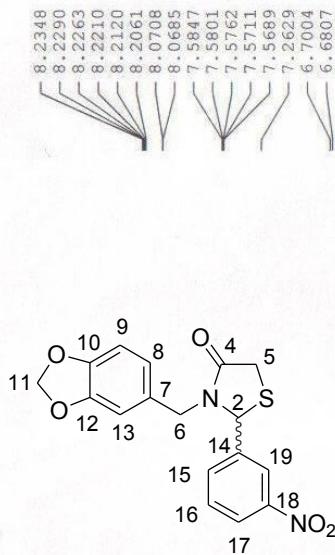


Figura 13: Espectro de RMN ^1H da substância **5a** em CDCl_3 .



PWCG 02.001/08
Op. Eliane



Current Data Parameters
NAME si20380178
EXPNO 10
PROCNO 1

```

F2 - Acquisition Parameters
Date       20080304
Time       12.38
INSTRUM   spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD        65536
SOLVENT   CDC13
NS        16
DS        2
SWH       8278.146 Hz
FIDRES   0.126314 Hz
AQ        3.9584243 sec
RG        512
DW        60.400 usec
DE        6.00 usec
TE        0.0 K
D1        1.0000000 sec
MCREST   0.0000000 sec
MCNRK    0.0150000 sec

```

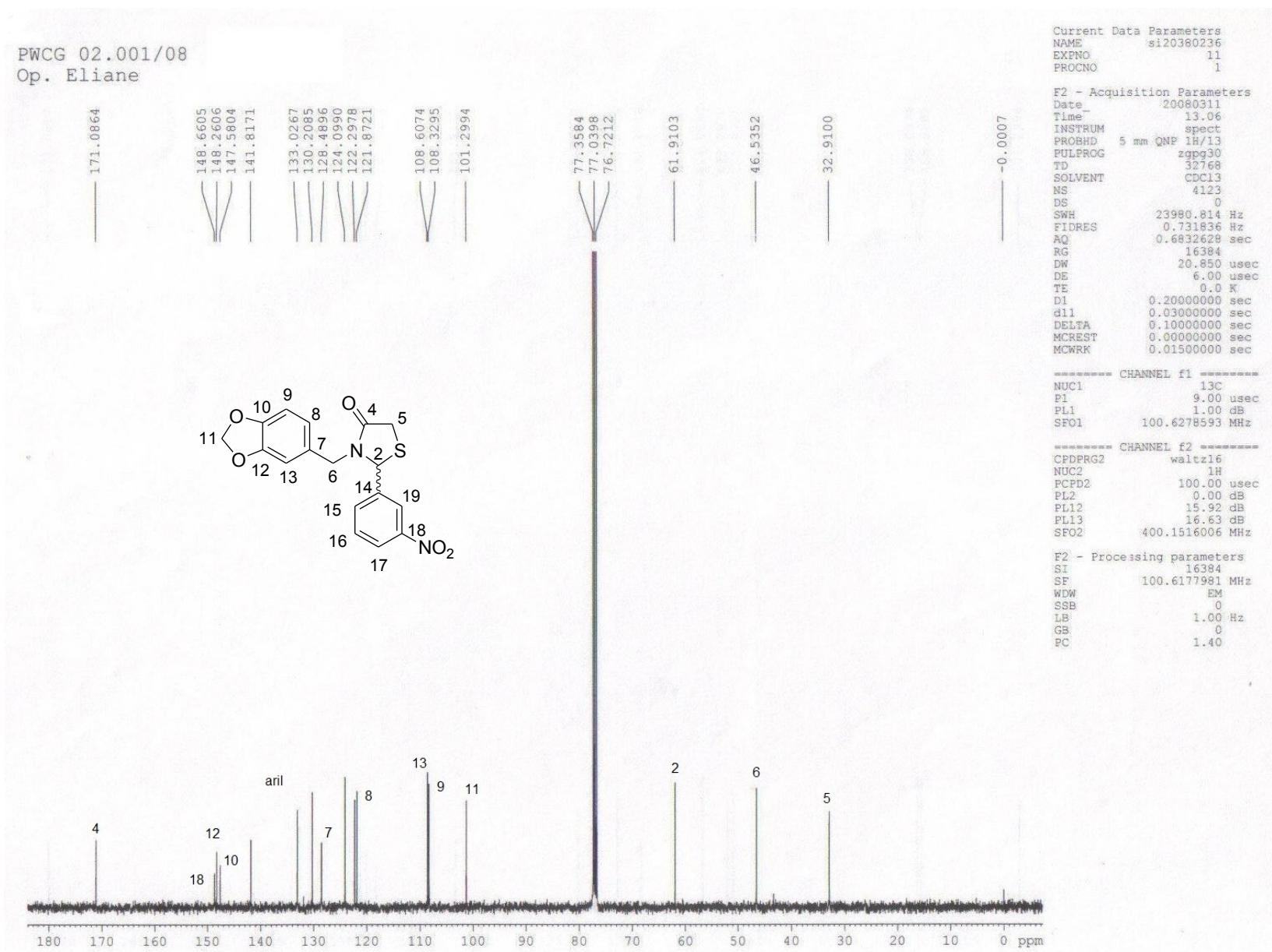
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 16.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1524711 MHz

```

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          400.1500077 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0.30 Hz
GB         0
PC          1.00

```

Figura 15: Espectro de RMN ^1H da substância **5b** em CDCl_3

Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C da substância **5b** em CDCl_3

PWCG 01.001/08 S
Op. Eliane

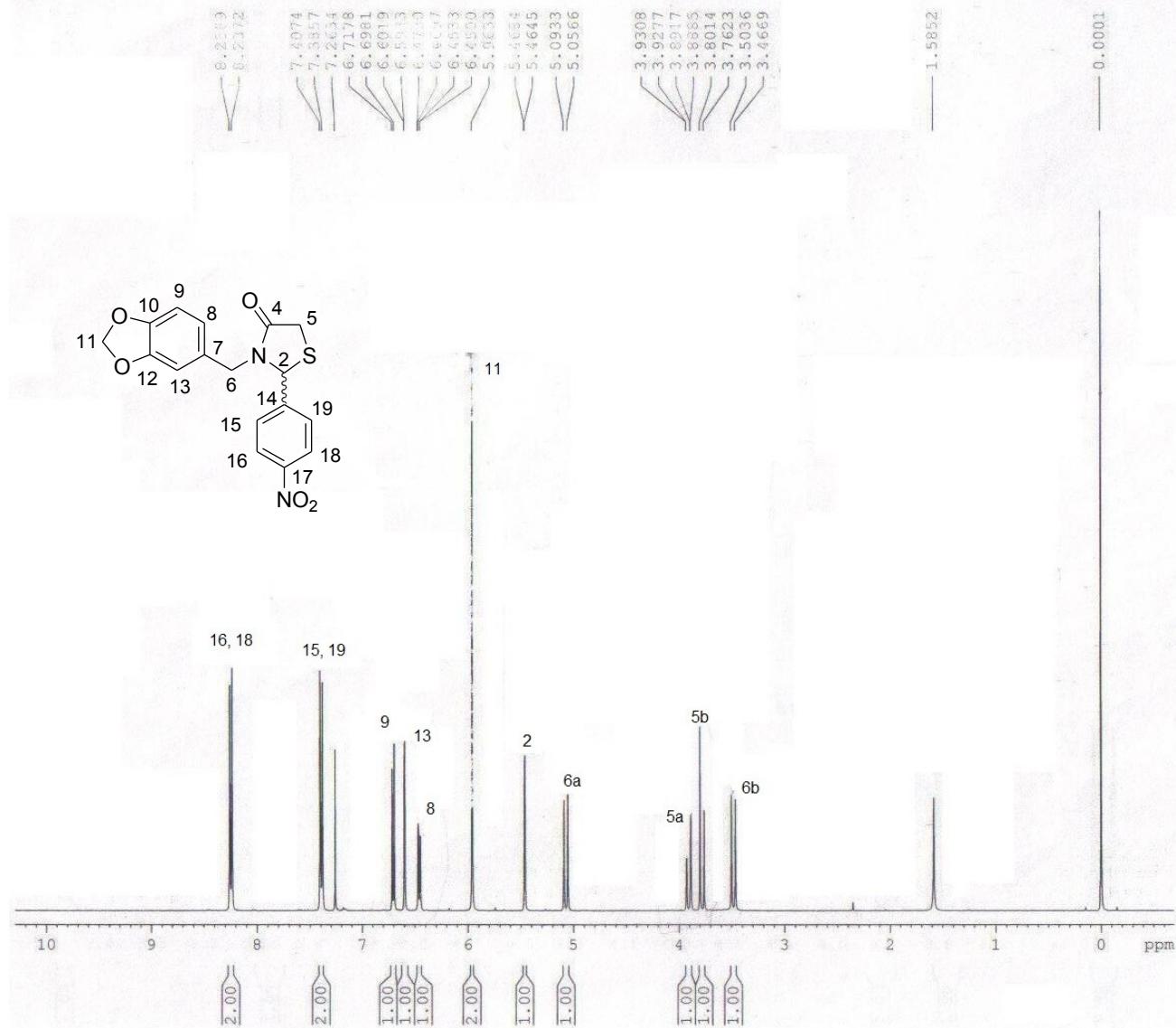


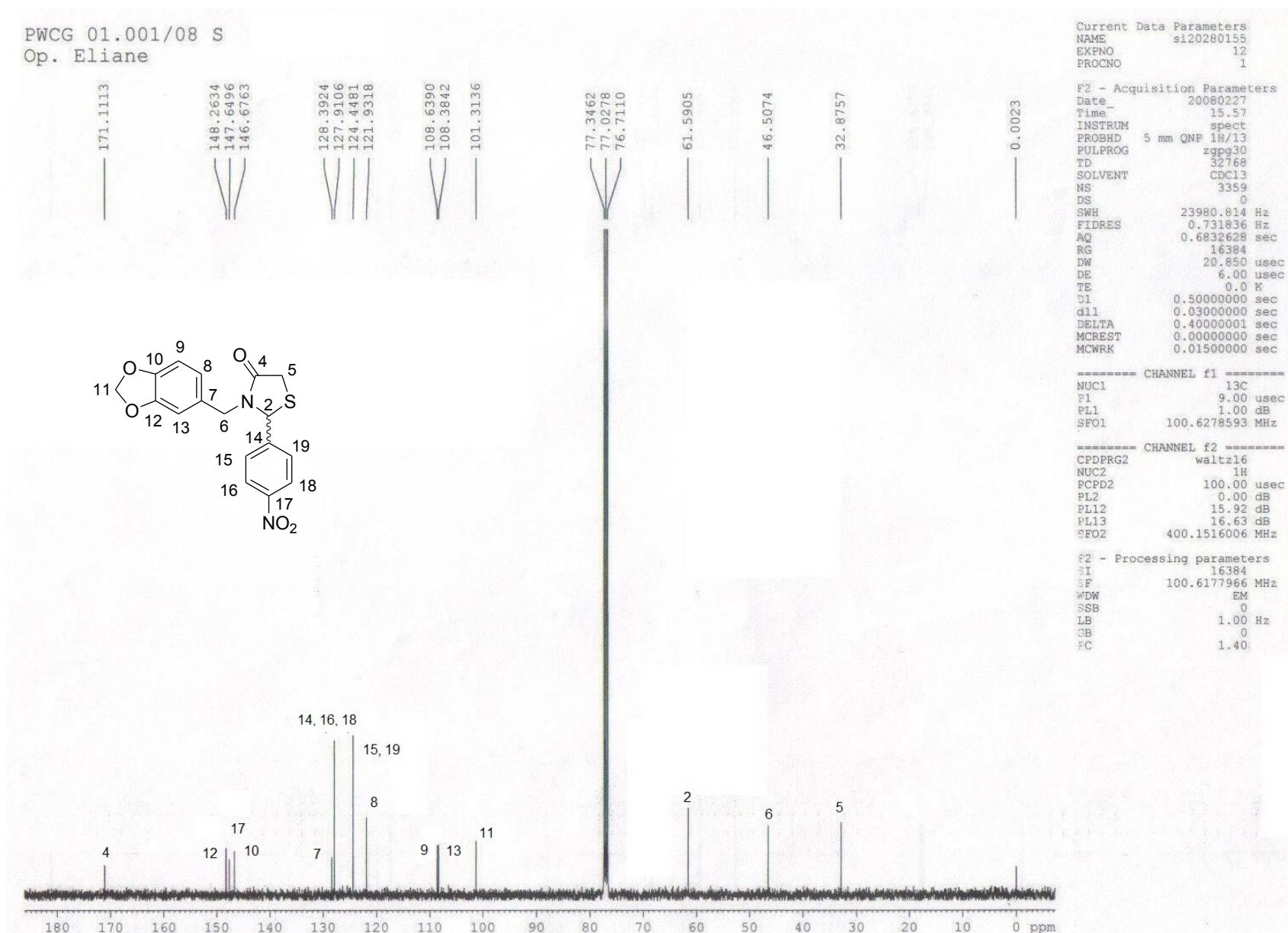
Figura 17: Espectro de RMN ^1H da substância **5c** em CDCl_3

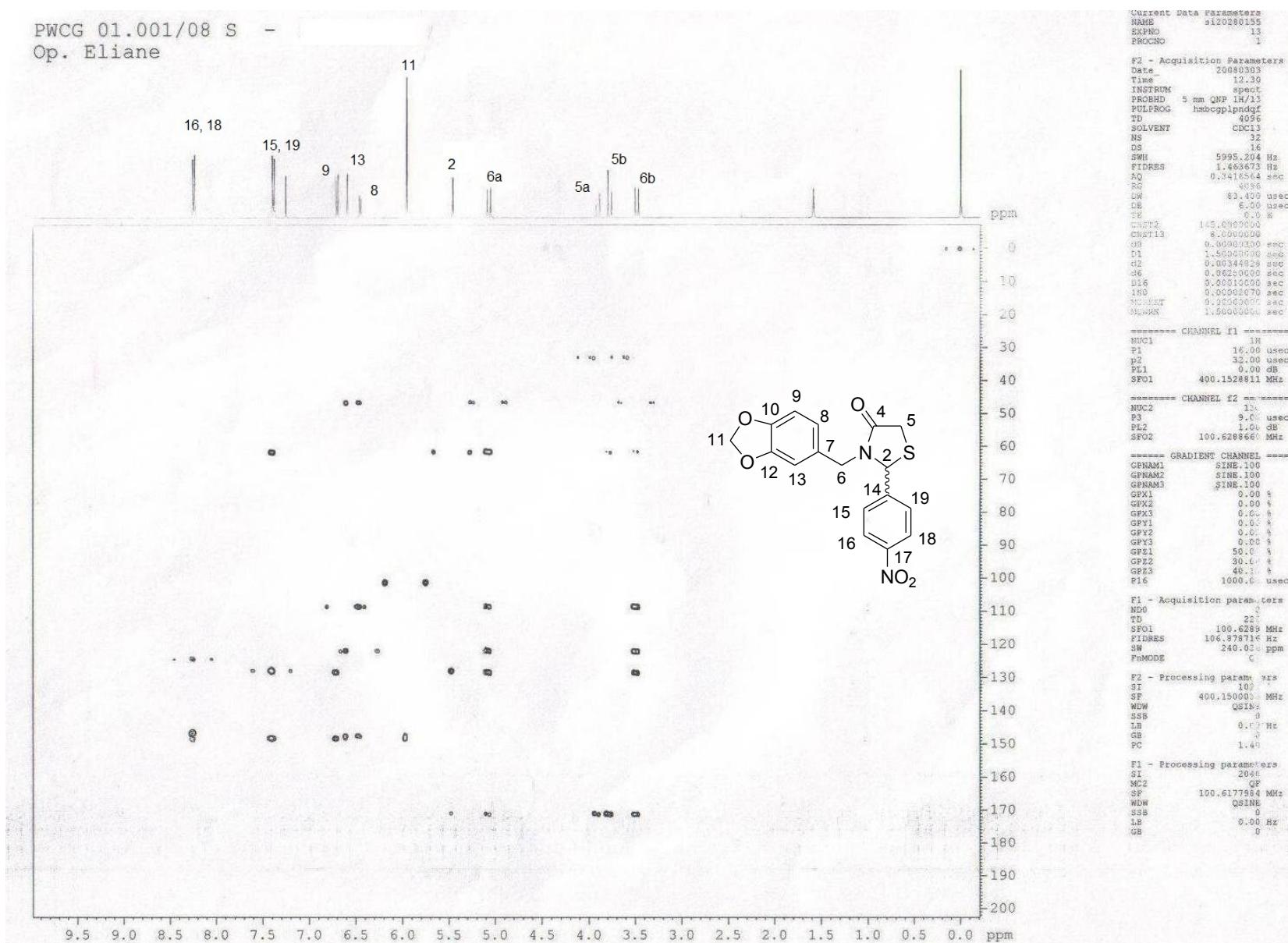
Current Data Parameters
NAME si20280155
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20080227
Time 14.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 512
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 9.0 K
D1 1.0000000 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

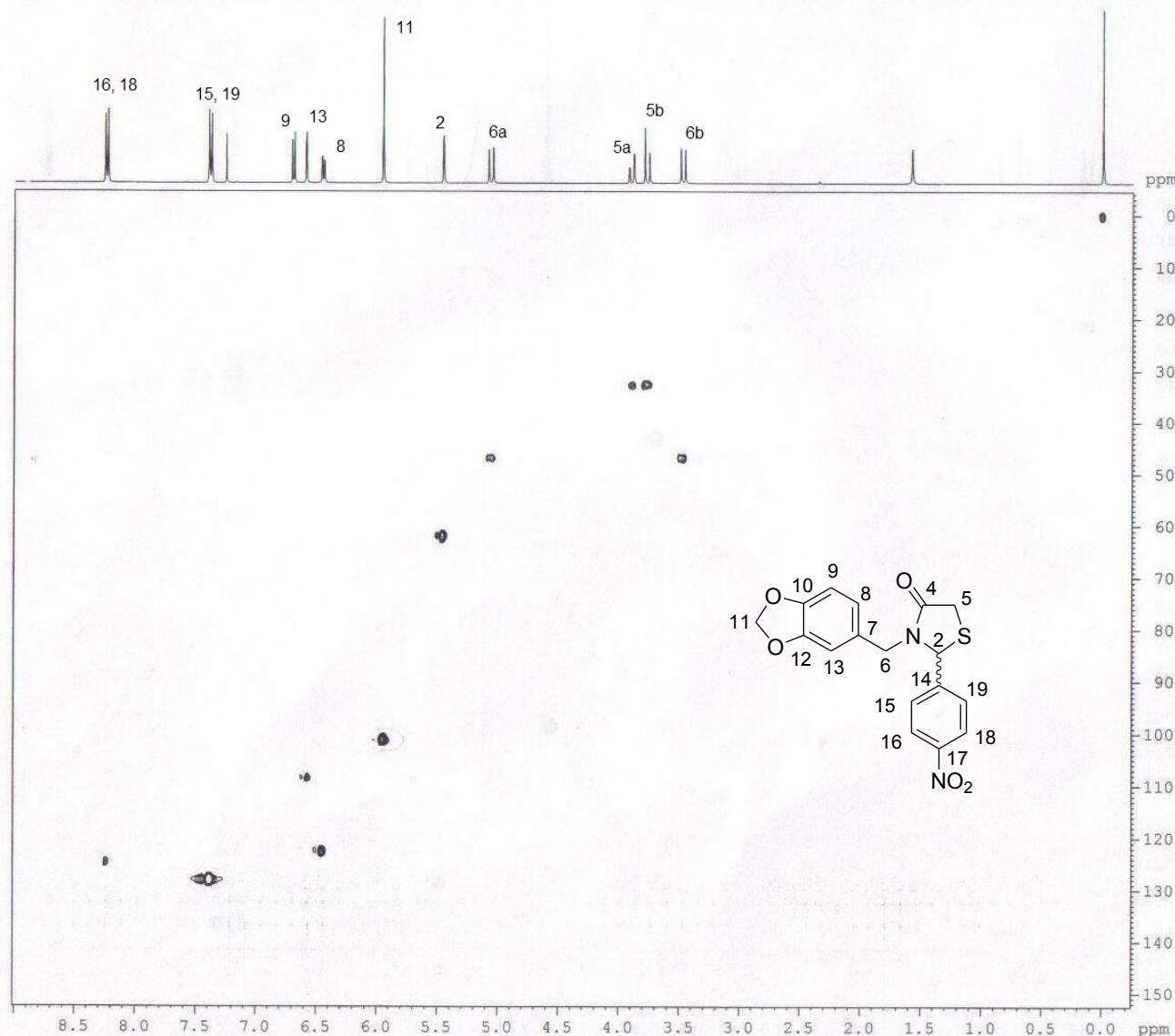
CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 16.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1500075 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figura 18: Espectro de RMN ¹³C da substância **5c** em CDCl₃

Figura 19: Espectro de RMN HMBC da substância **5c** em CDCl_3

PWCG 01.001/08 S - Marcele
Op. Eliane



Current Data Parameters
NAME si20280155
EXPNO 11
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 29/08/22
Time_ 14:42
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG hqocetgpp
TD 1024
SOLVENT CDCl3
NS 15
DW 15
SWH 5995.204 Hz
FIDRES 5.554691 Hz
AQ 0.0254516 sec
RG 4996
DW 83.400 usec
DE 6.00 usec
TE 9.0 K
CNT 2
D1 145.000000 sec
d0 0.0000300 sec
D1 1.5000000 sec
d4 0.00172414 sec
d11 0.03000000 sec
d13 0.00000010 sec
D16 0.00000000 sec
DELT1 0.00113801 sec
DELT2 0.00071614 sec
IN0 0.00002485 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.30000001 sec
ST1CHT 128
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 16.00 usec
p2 32.00 usec
P2* 2000.00 usec
PL1 0.00 dB
SF01 400.1527210 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDOPG2 garp
NUC2 13C
P3 9.00 usec
p4 18.00 usec
PCPD2 70.00 usec
PL2 1.00 dB
PL12 18.82 dB
SF02 100.6266536 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAME1 SINE.100
GPNAME2 SINE.100
GPX1 0.00 s
GPY2 0.00 s
GPY1 0.00 s
GPY2 0.00 s
GPZ1 80.00 s
GPZ2 20.12 s
P16 1000.00 usec
F1 - Acquisition parameters
ND0 2
TD 128
SF01 100.6269 MHz
FIDRES 157.193161 Hz
SW 199.954 ppm
FmODE Echo-Antiecho
F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 400.1500040 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
F1 - Processing parameters
SI 512
MC2 echo-antiecho
SF 100.6177748 MHz
WDW QSINE
SSB 2
LB 0.000 Hz
GB 0

Figura 20: Espectro de RMN HMQC da substância 5c em CDCl₃

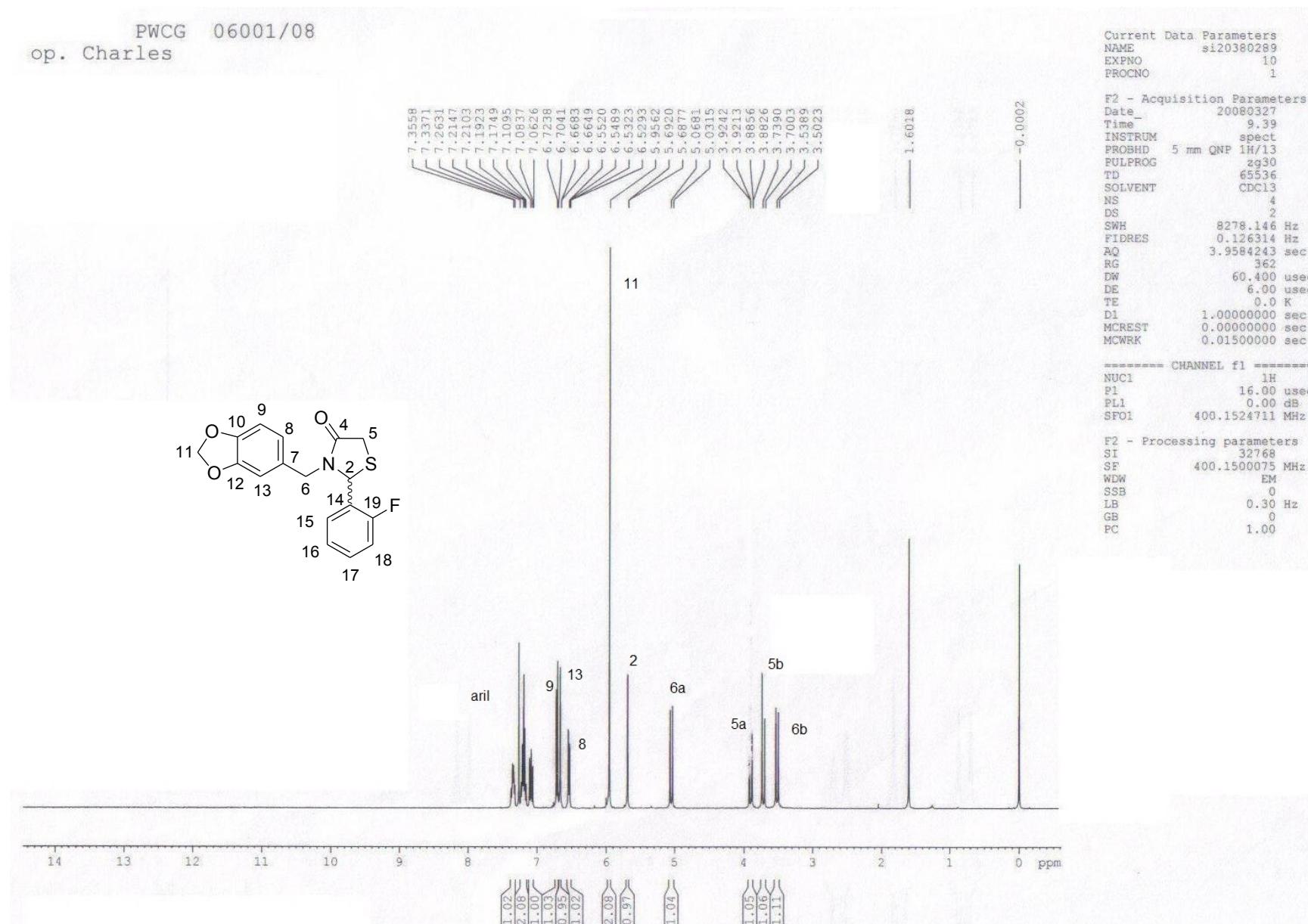


Figura 21: Espectro de RMN ^1H da substância **5d** em CDCl_3

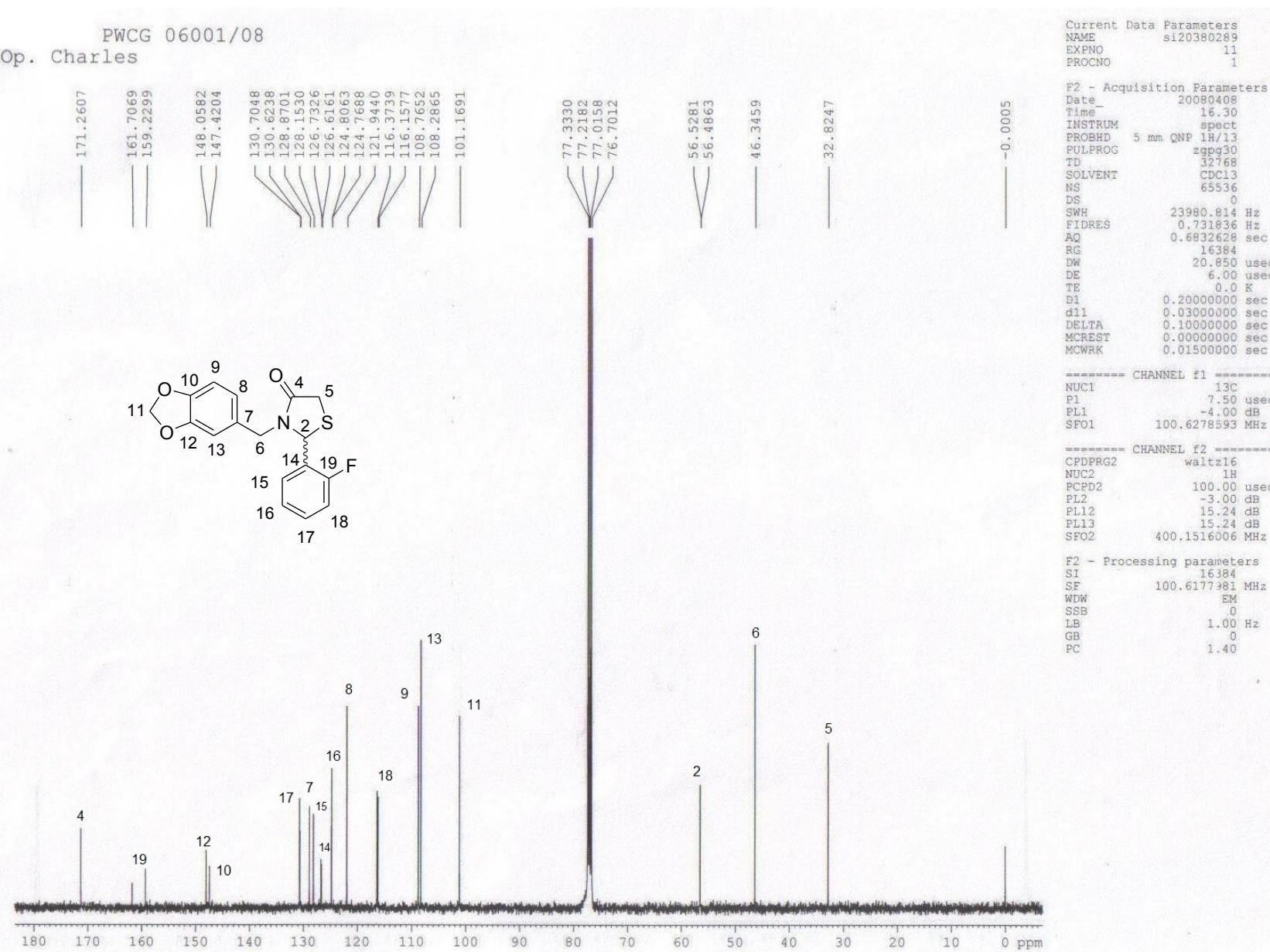


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C da substância **5d** em CDCl_3

PWCG 05.001/08
op. Charles

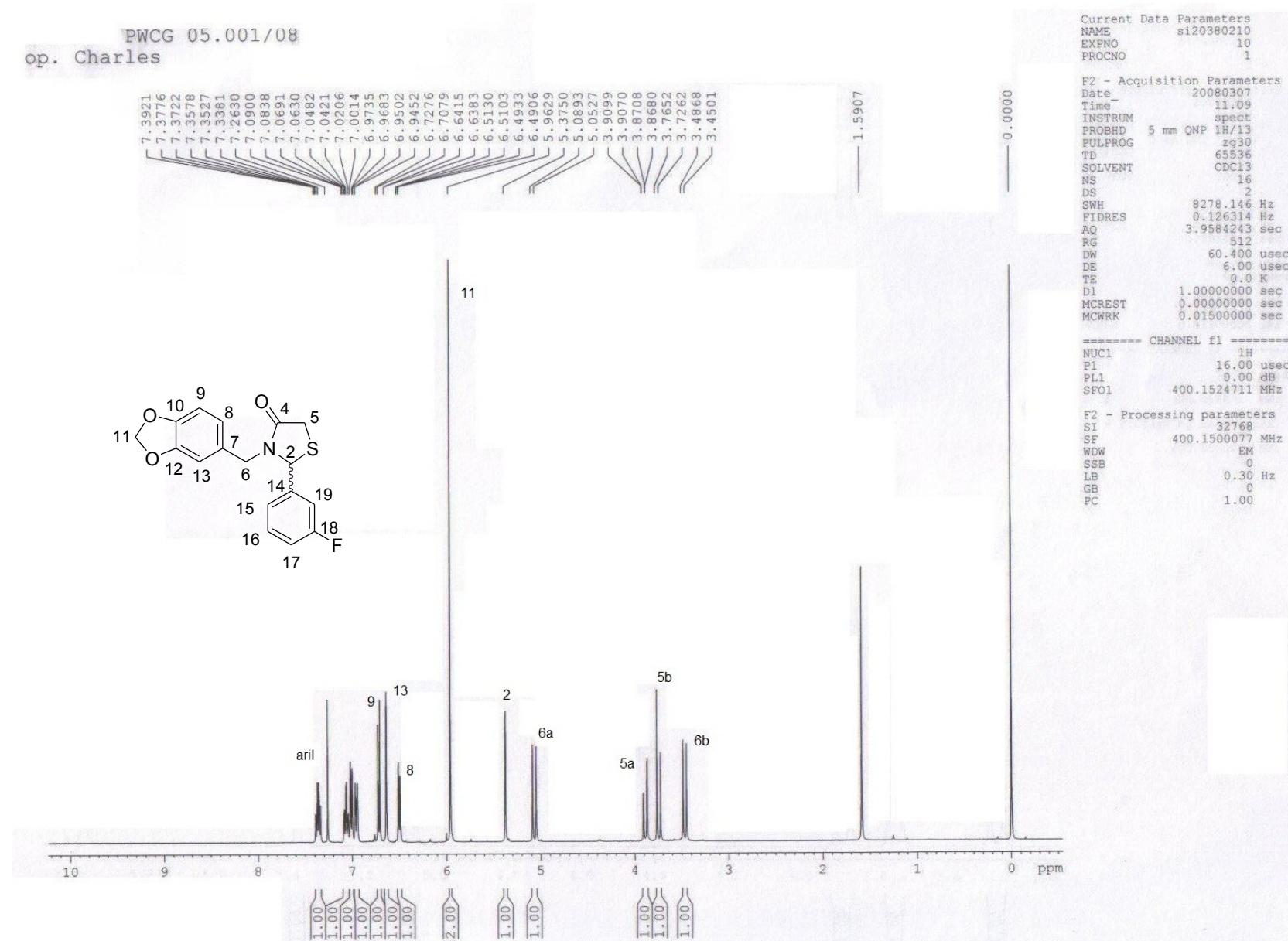
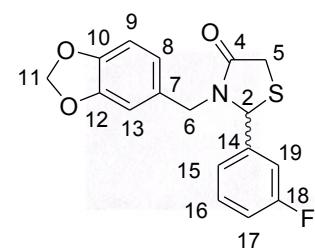
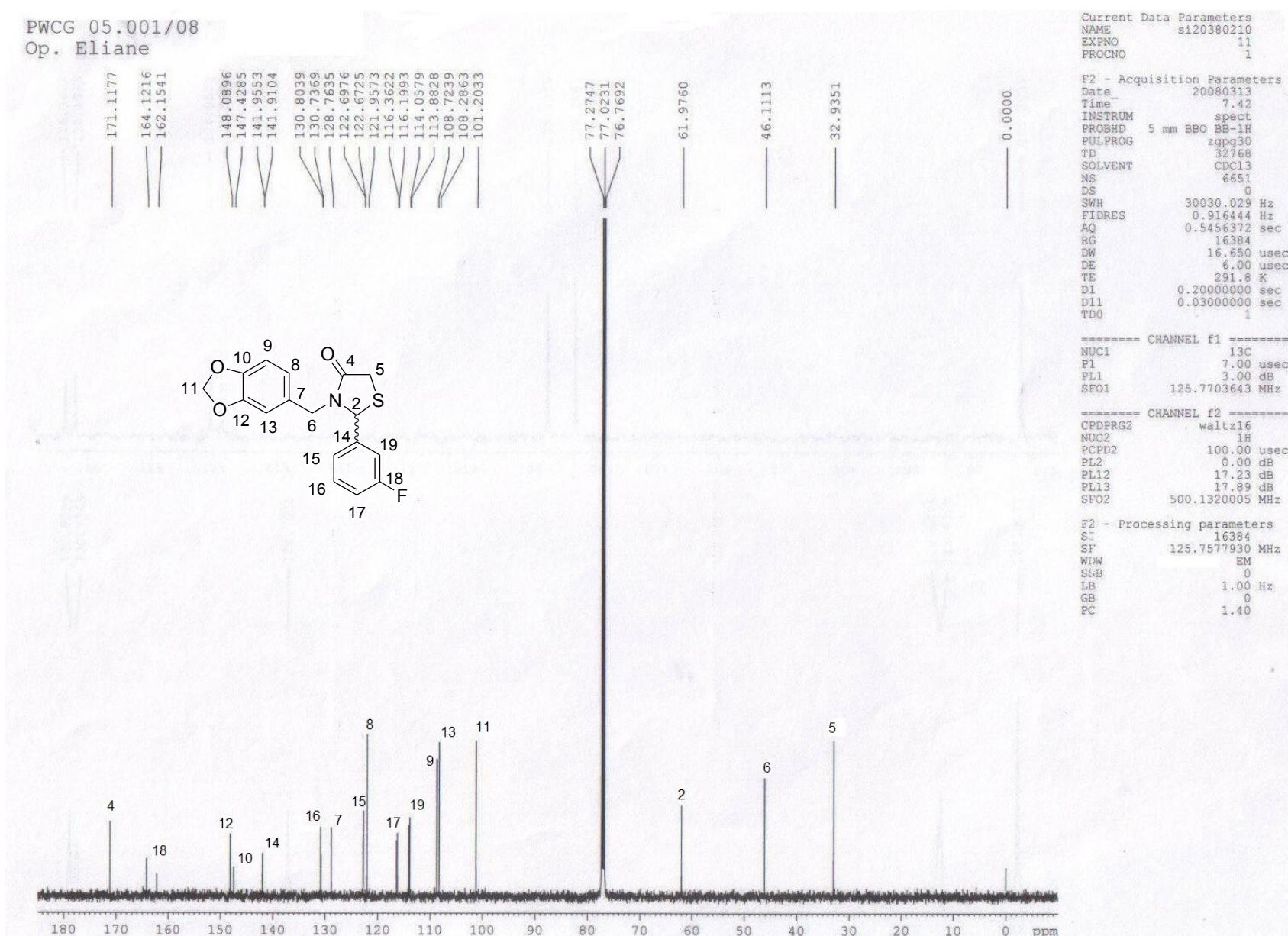


Figura 23: Espectro de RMN ^1H da substância **5e** em CDCl_3



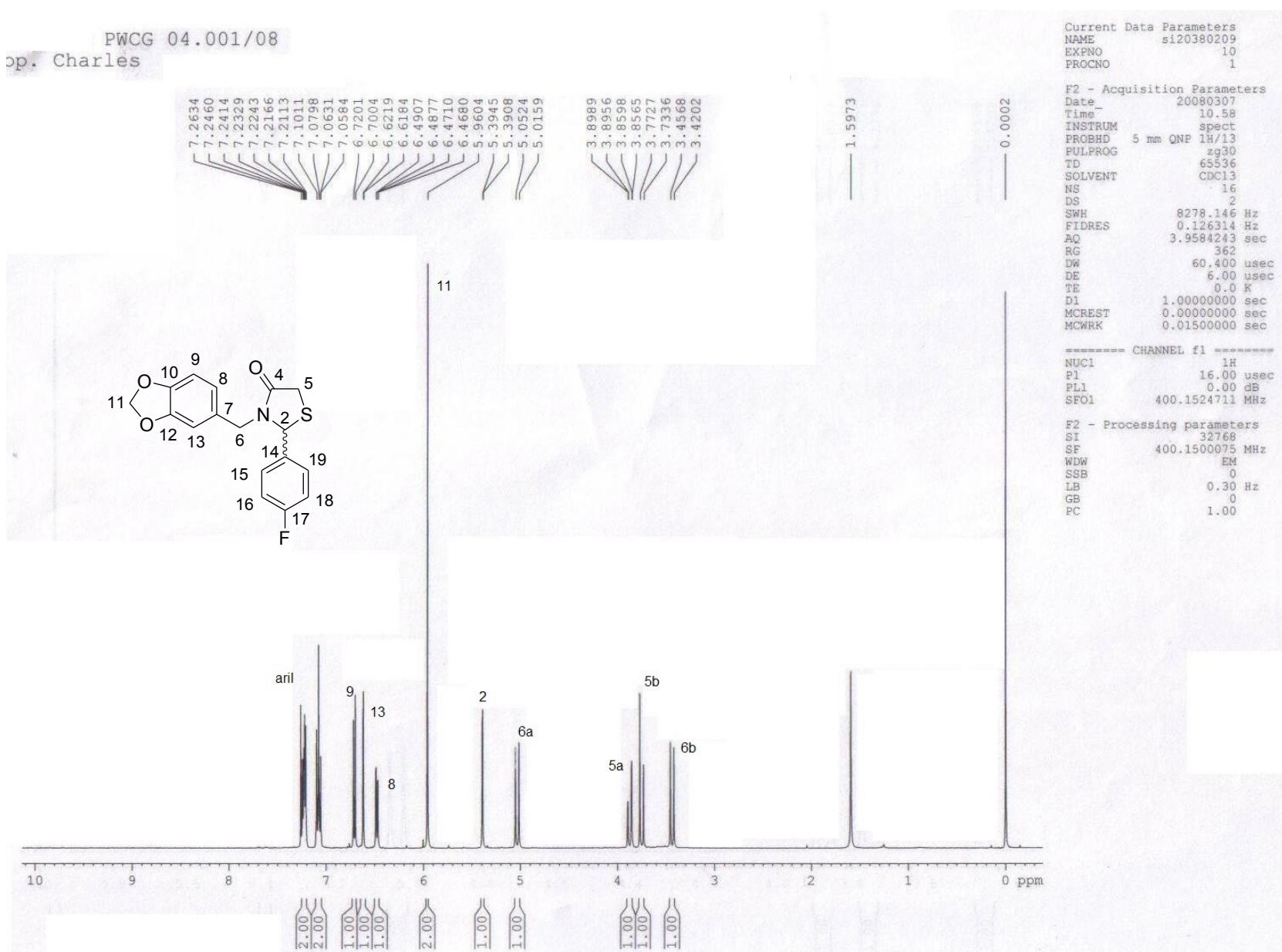
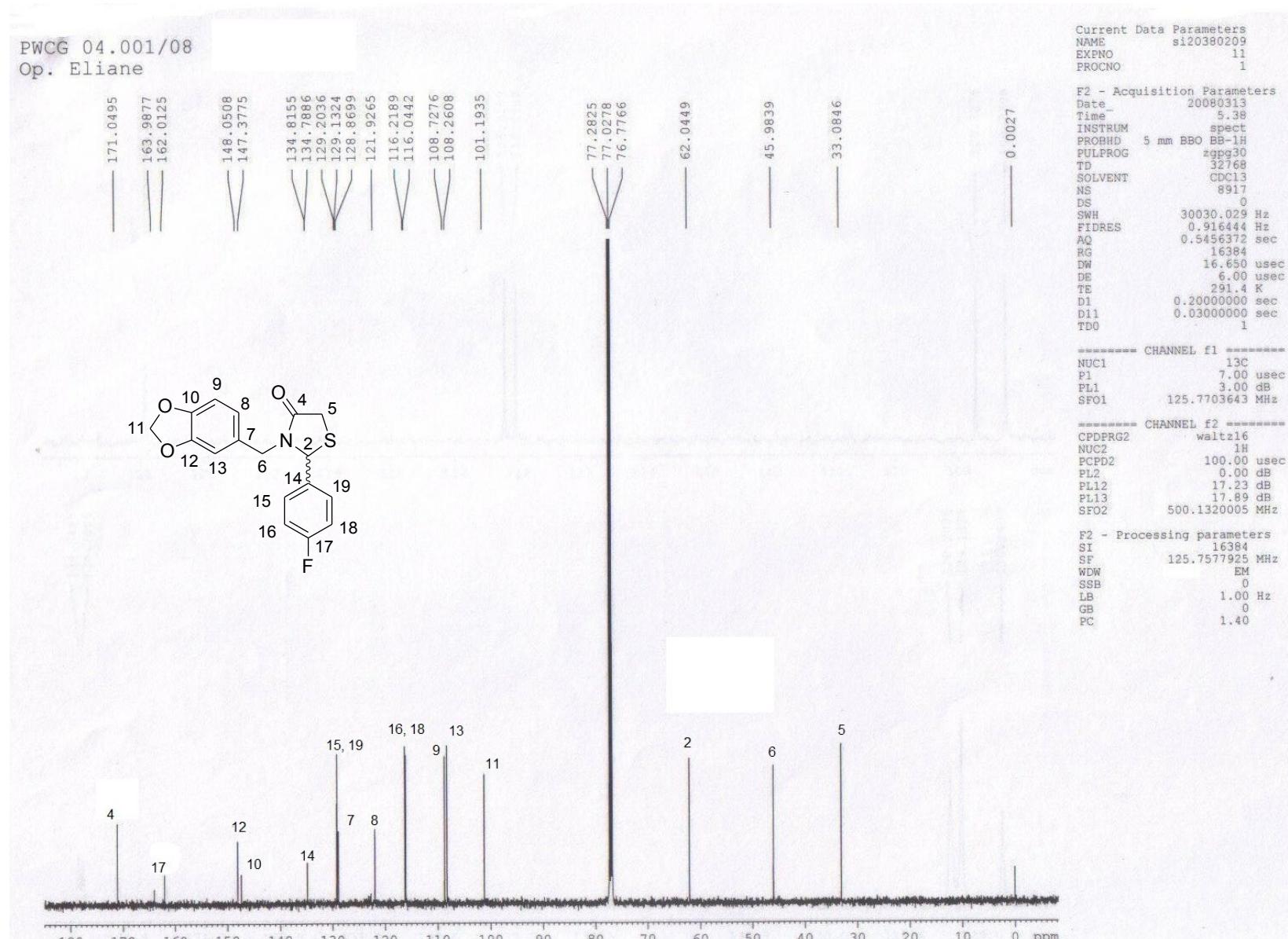


Figura 25: Espectro de RMN ^1H da substância **5f** em CDCl_3

Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C da substância **5f** em CDCl_3

PWCG 08.001/08
Op. Eliane

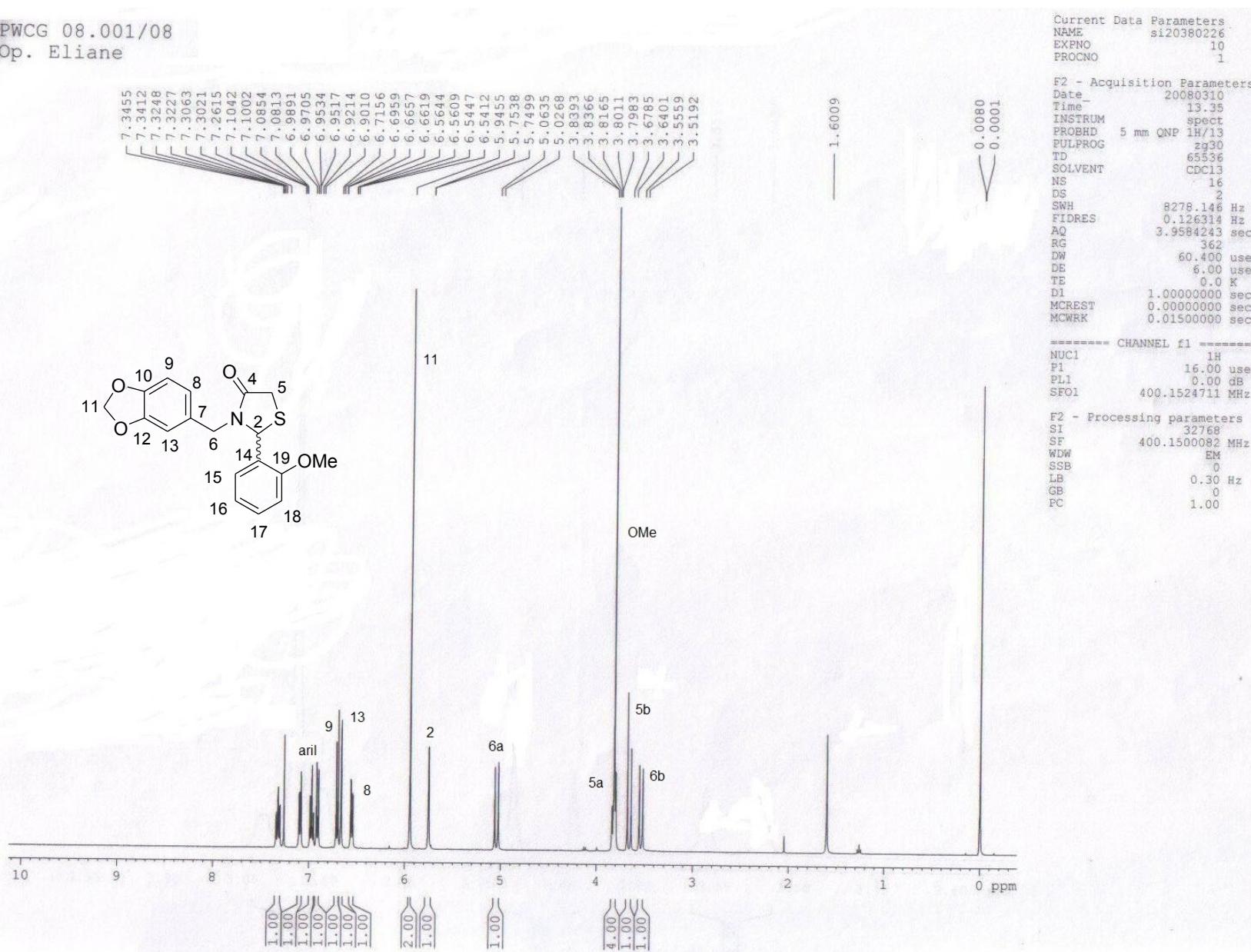
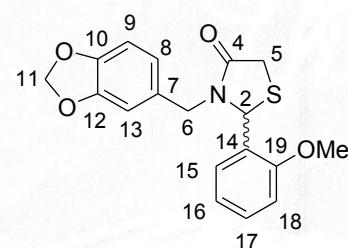
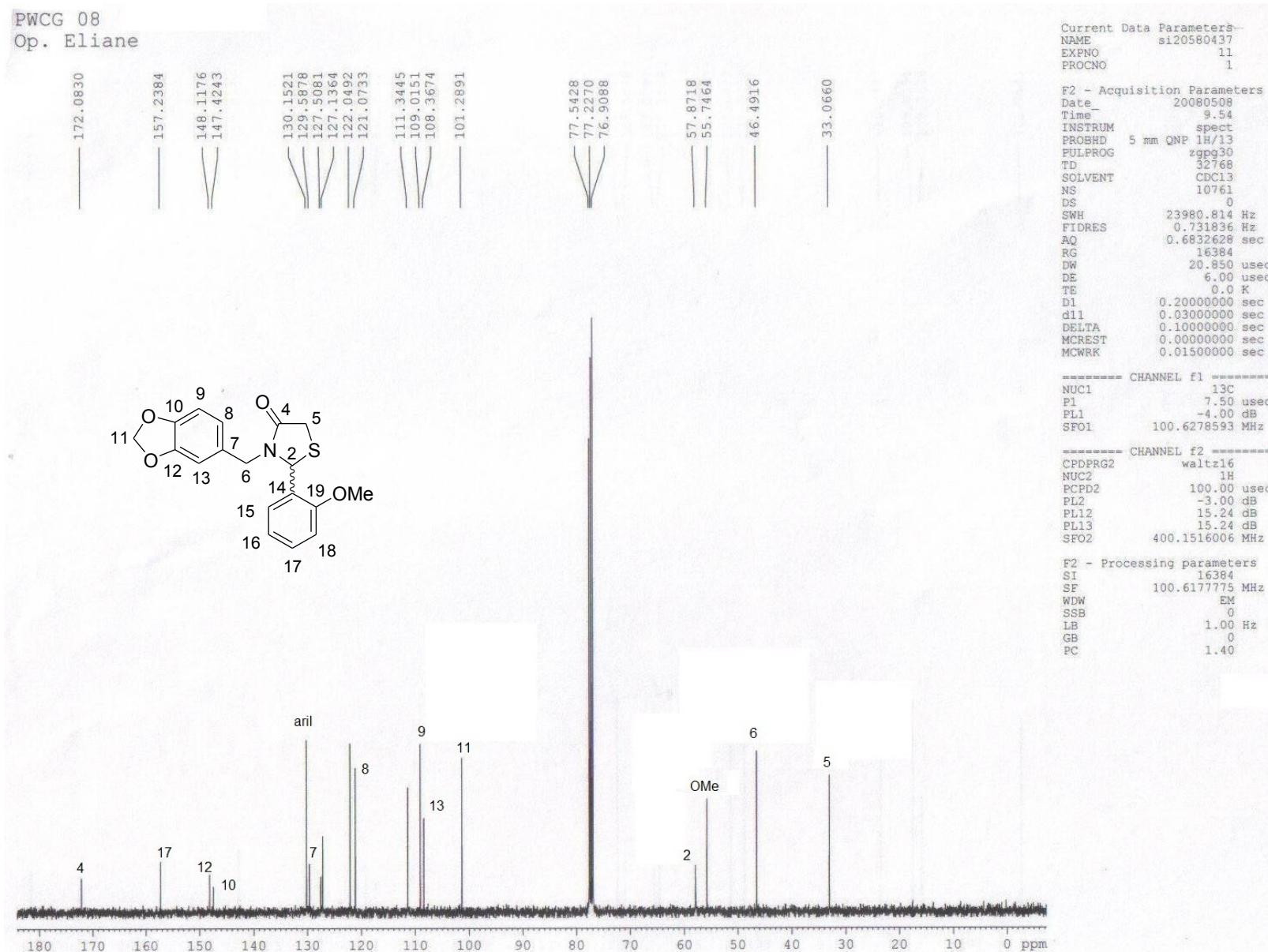
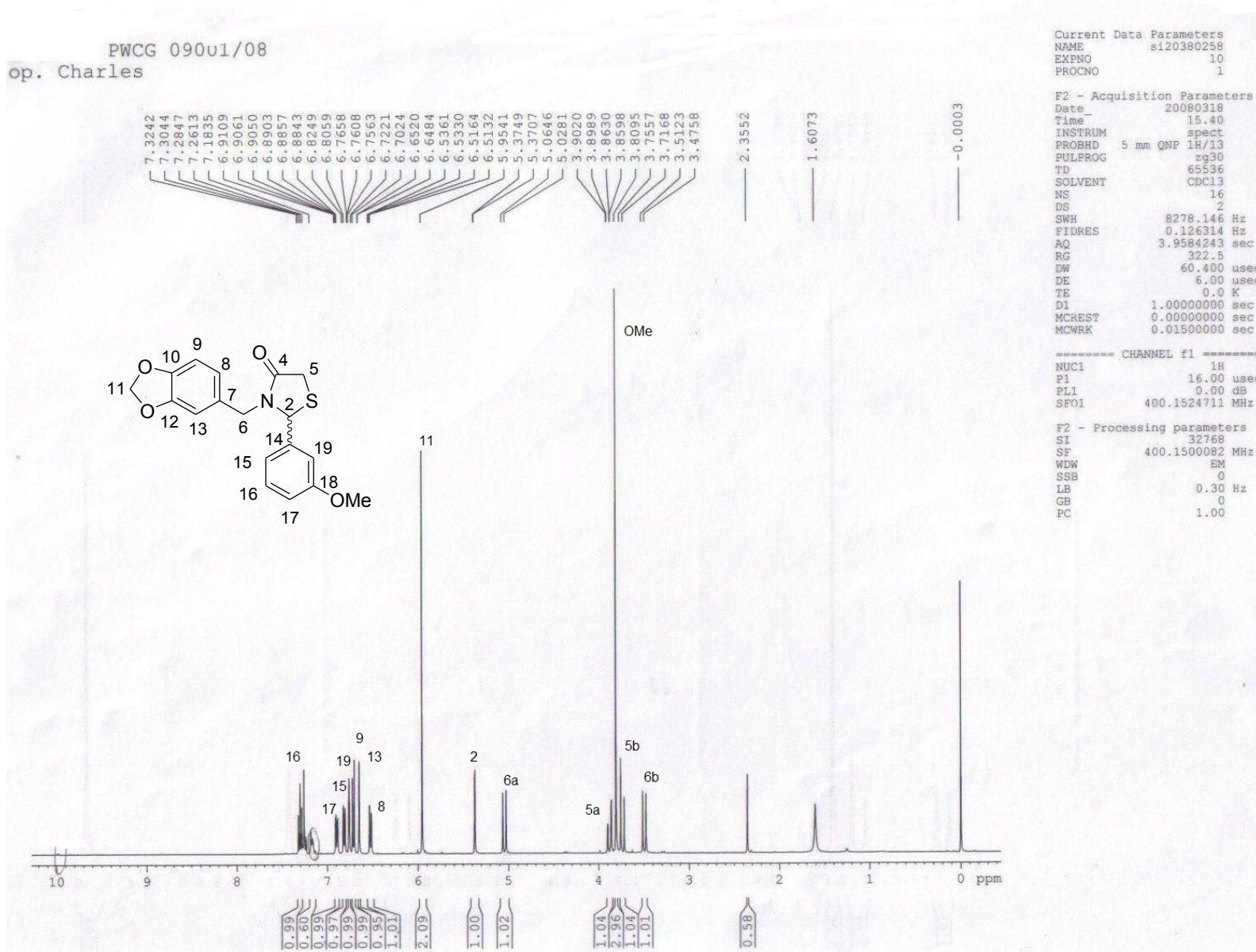


Figura 27: Espectro de RMN ^1H da substância **5g** em CDCl_3

Figura 28: Espectro de RMN ¹³C da substância 5g em CDCl₃



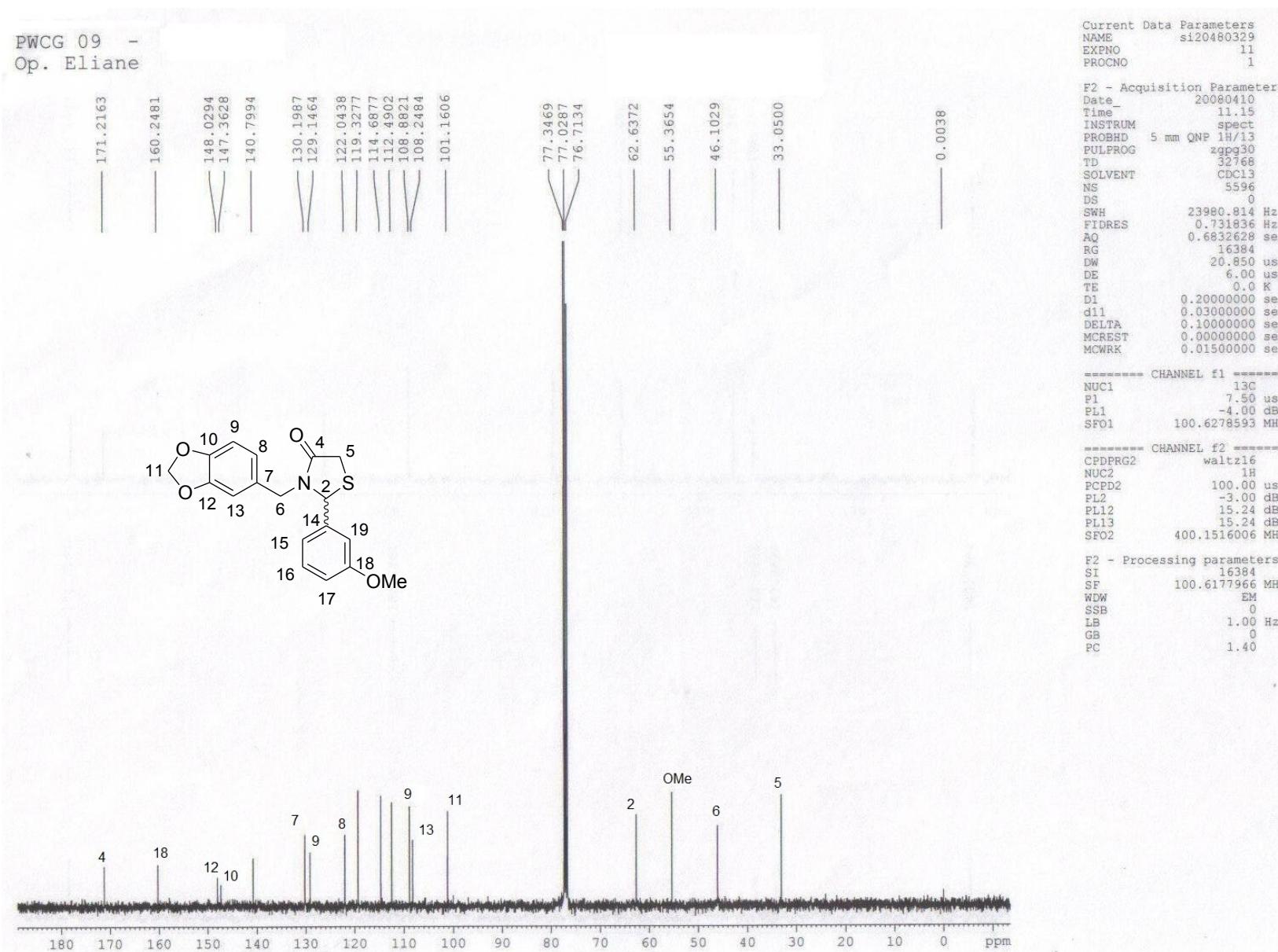


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C da substância **5h** em CDCl_3

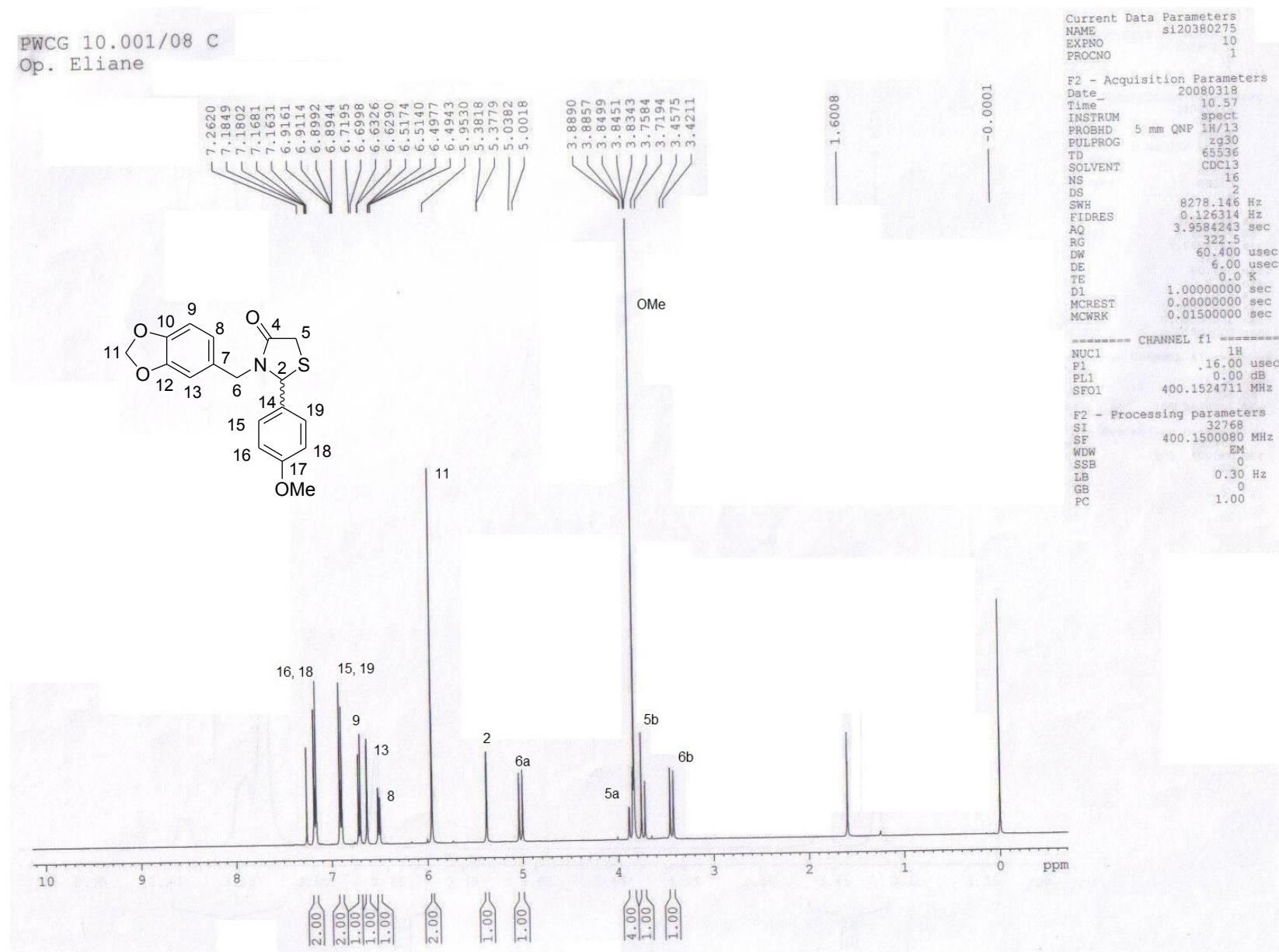
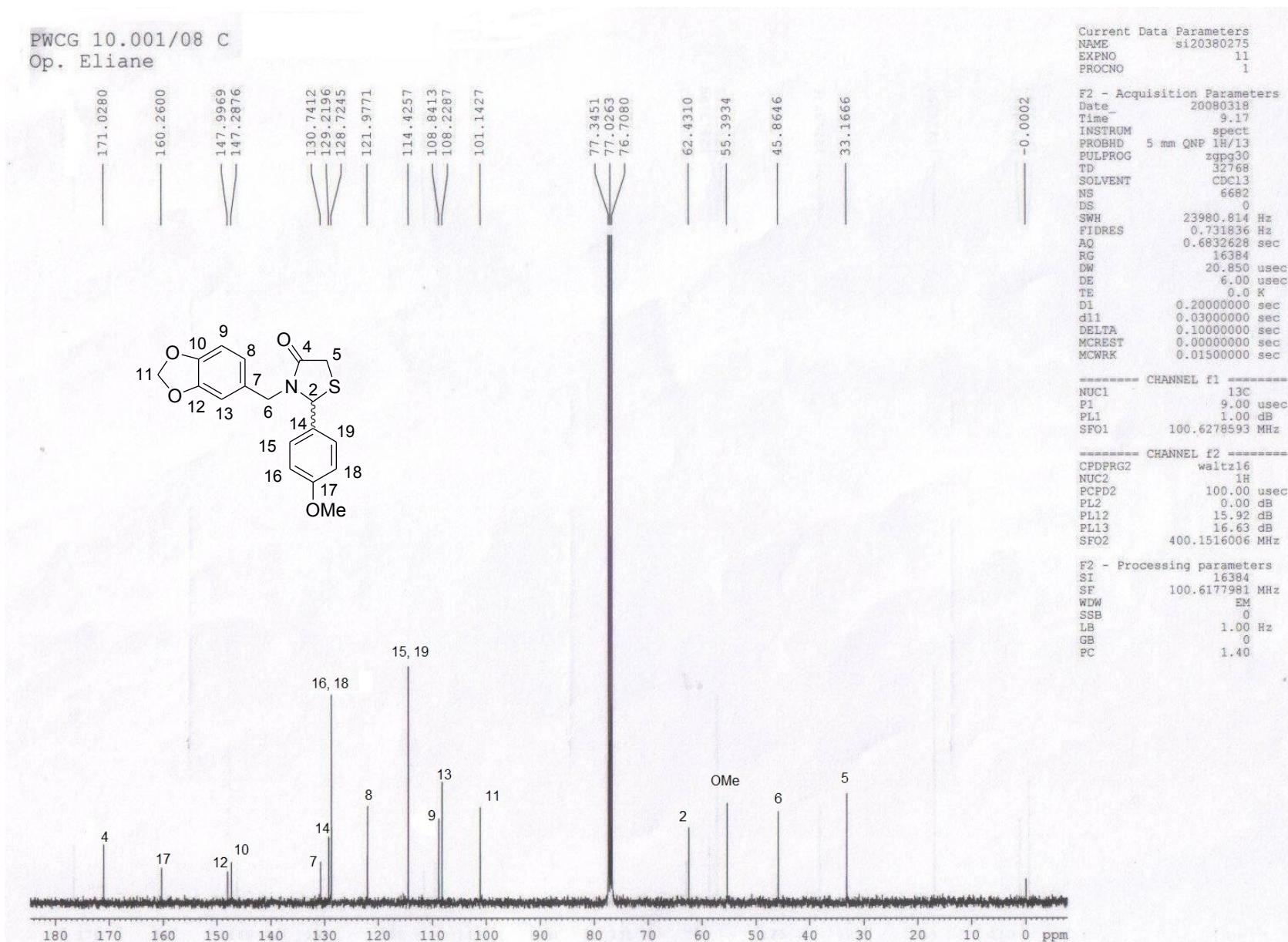
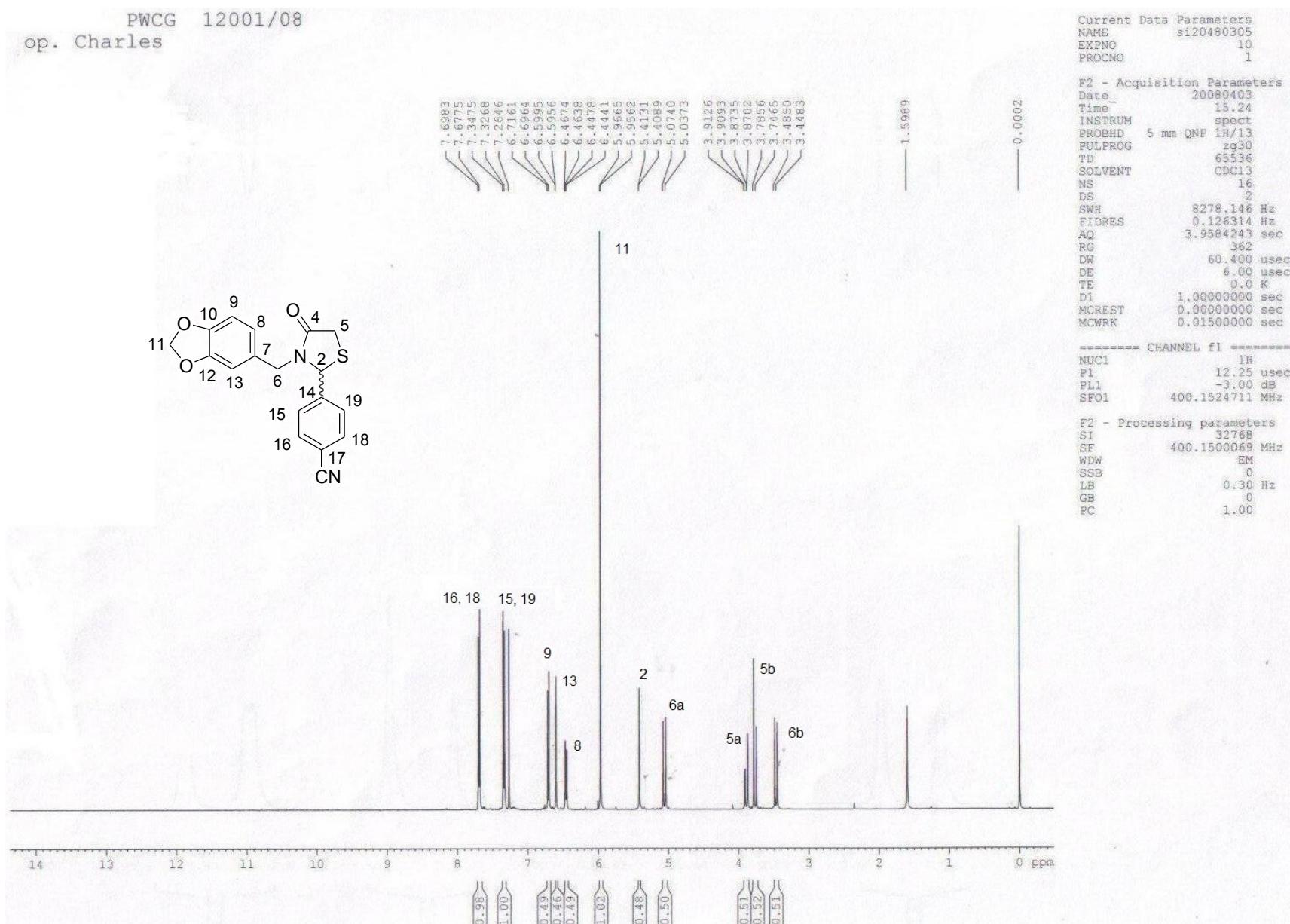


Figura 31: Espectro de RMN ^1H da substância **5i** em CDCl_3

Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C da substância **5i** em CDCl_3

Figura 33: Espectro de RMN ¹H da substância **5j** em CDCl₃

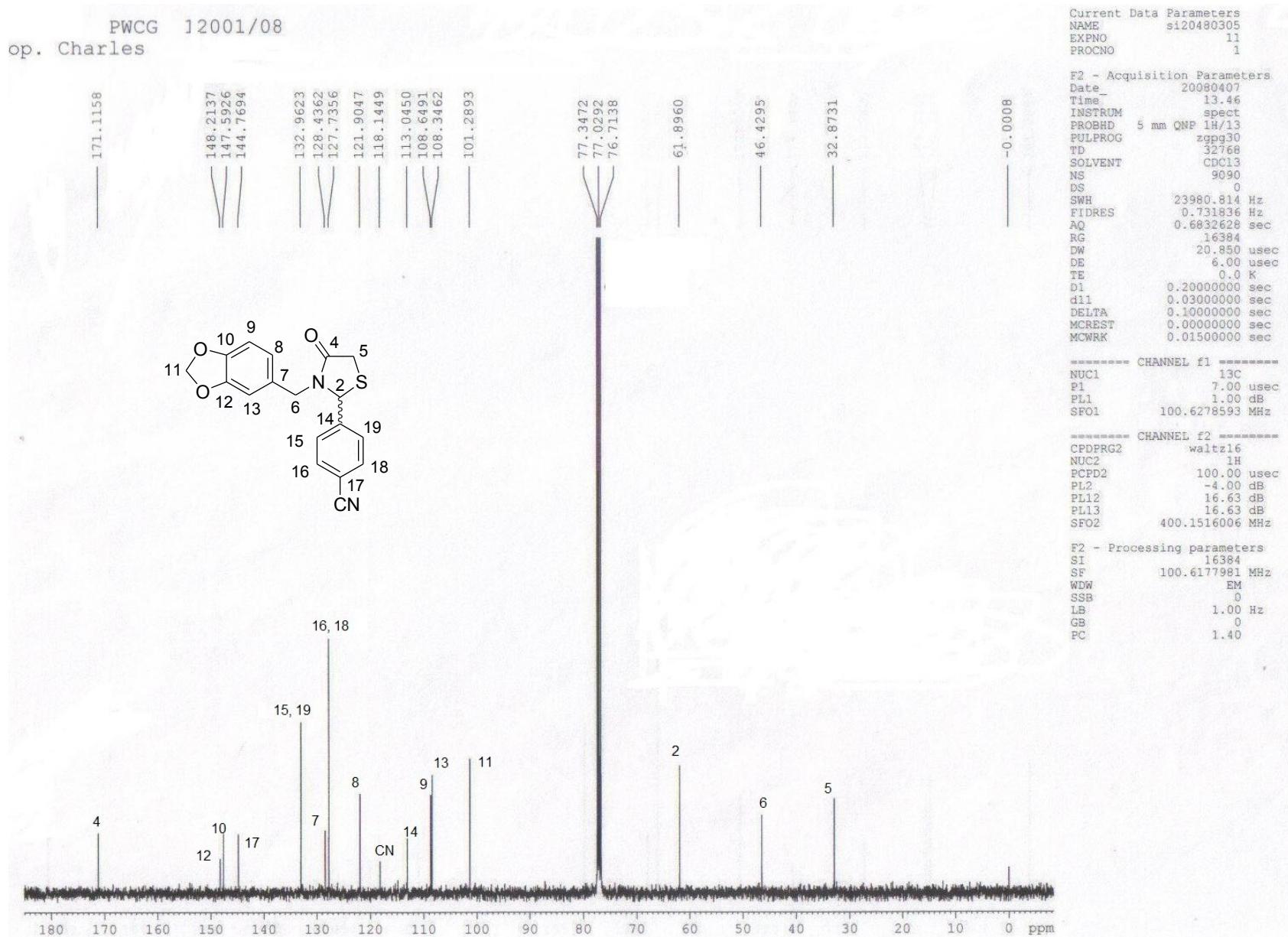


Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C da substância **5j** em CDCl_3

PWCG 18.001/08
Op. Eliane

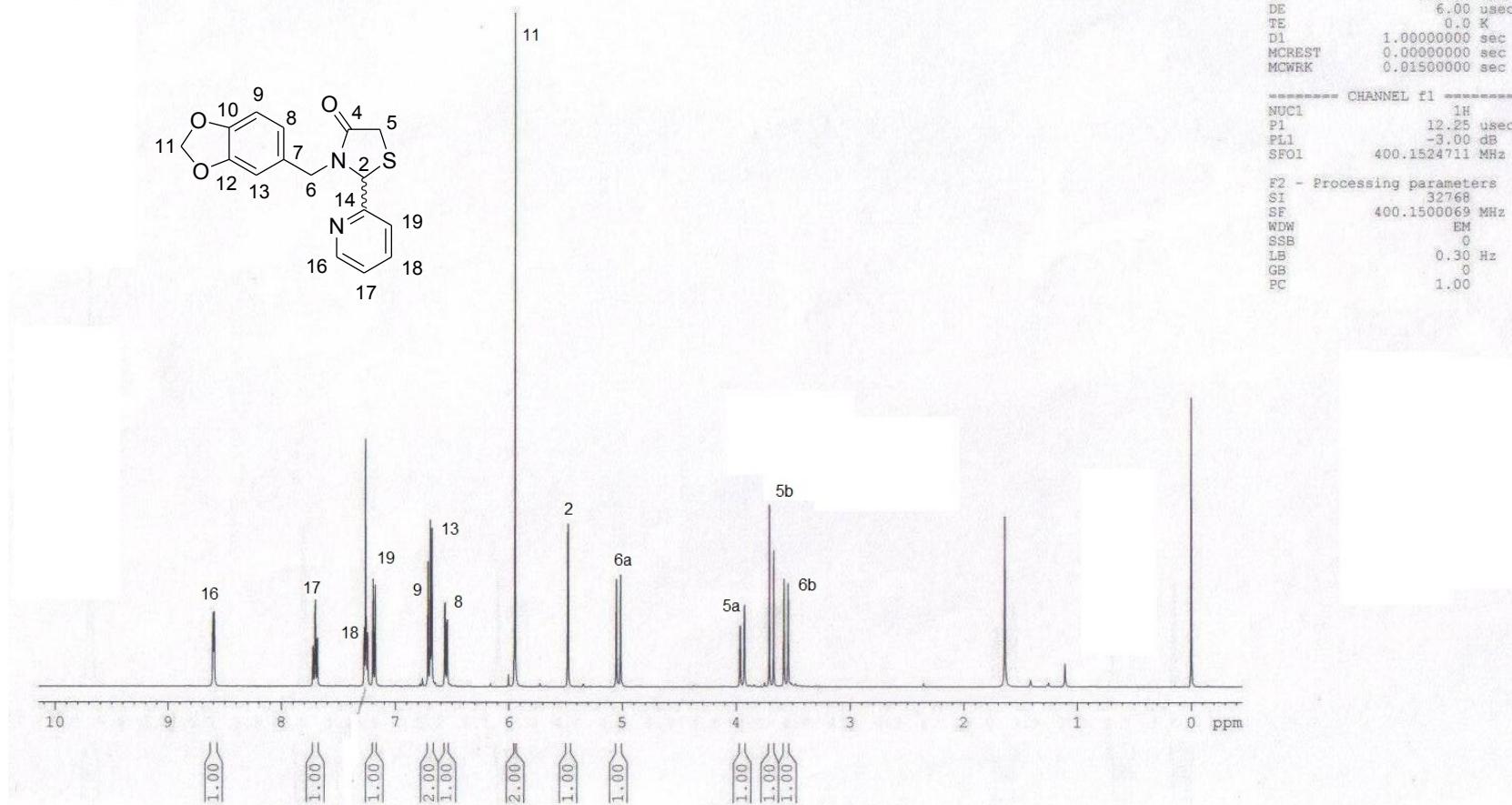
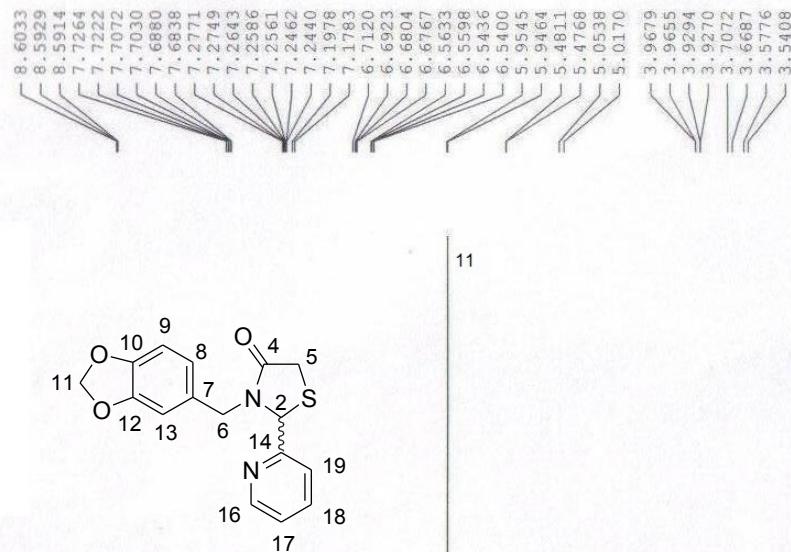
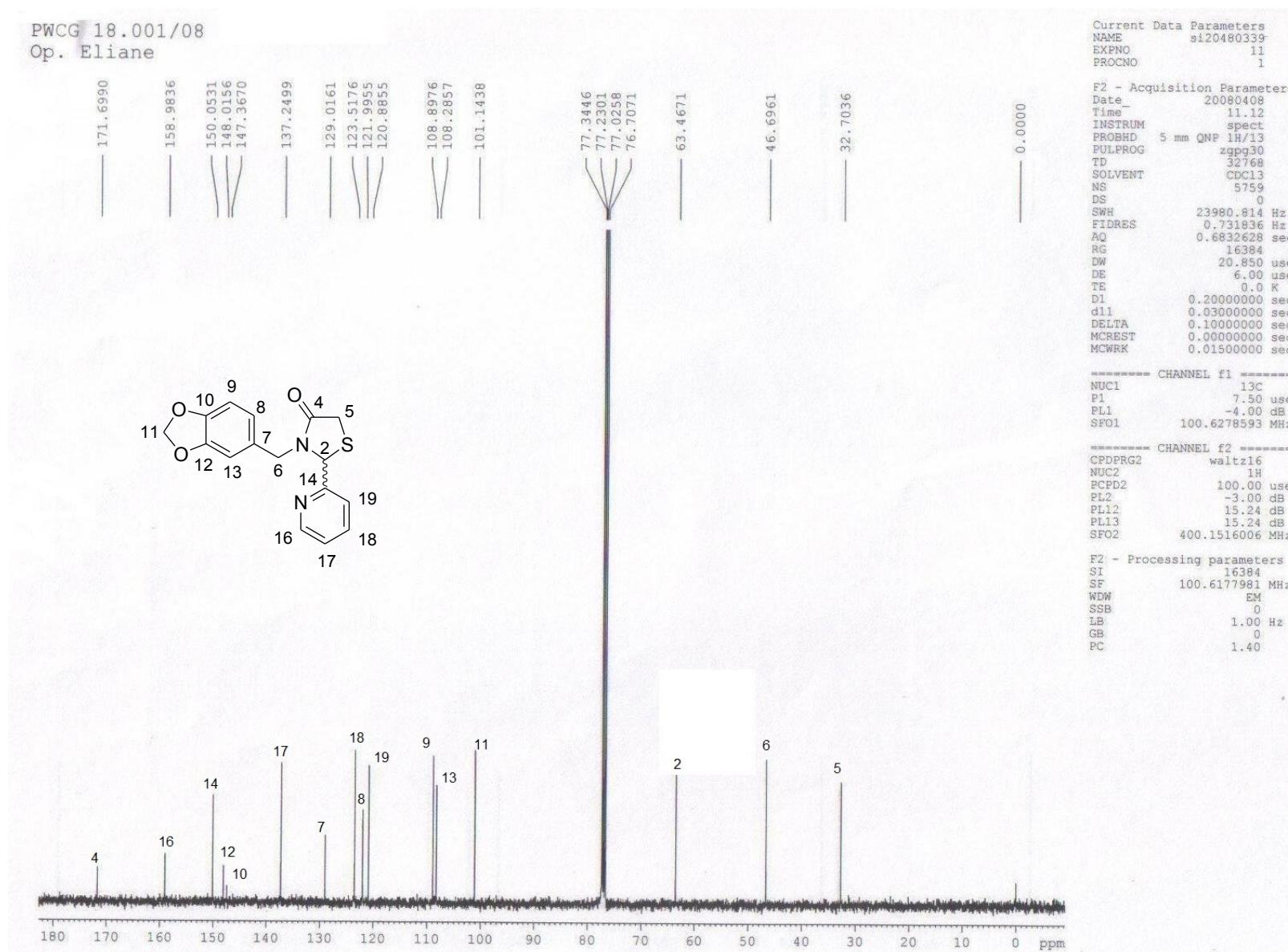


Figura 35: Espectro de RMN ^1H da substância **5k** em CDCl_3

67

Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C da substância **5k** em CDCl_3

Anexos

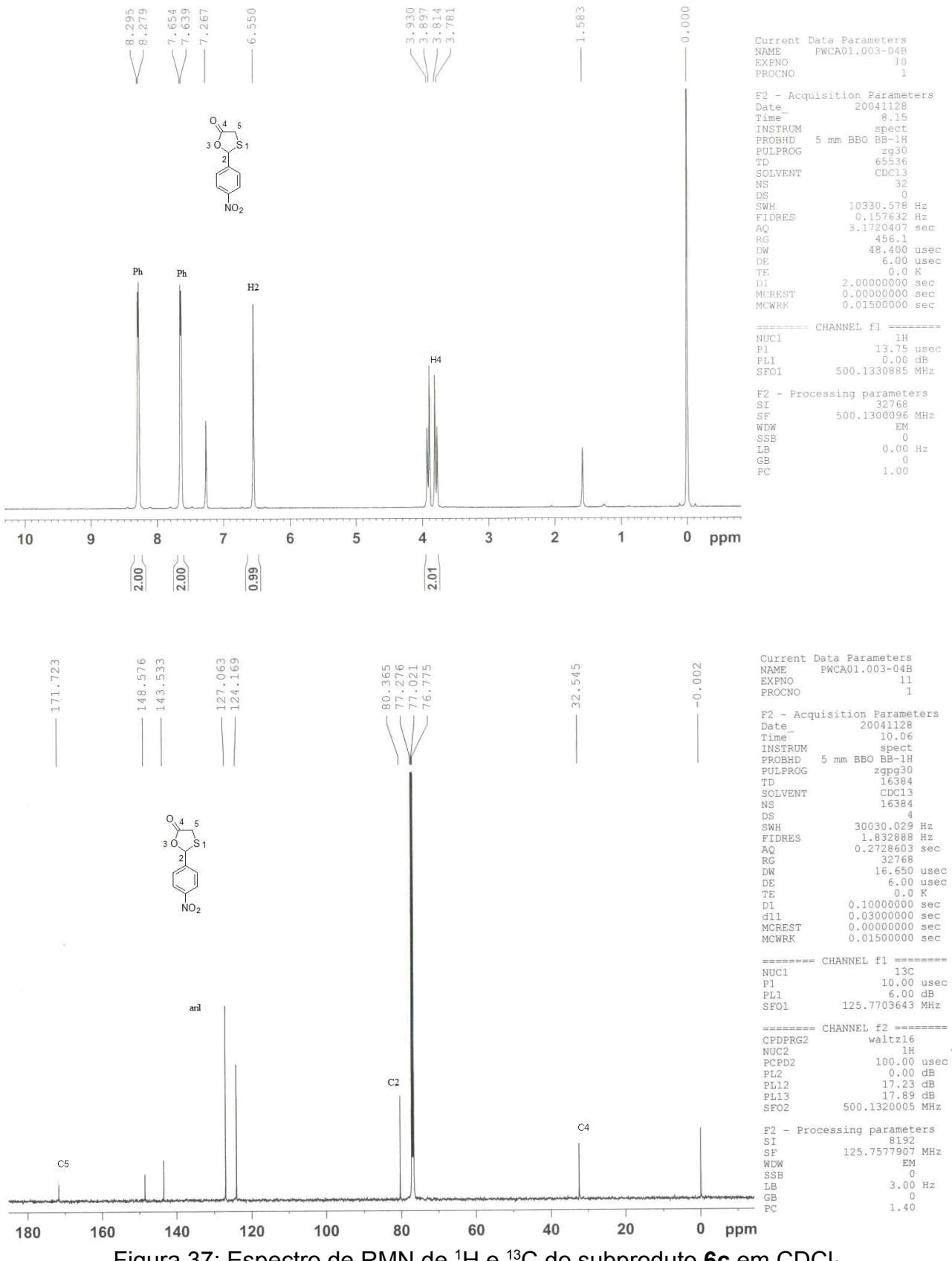


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do subproduto **6c** em CDCl_3

ANEXO 2

Espectroscopia de massas das tiazolidinonas **5a-k**

Anexos

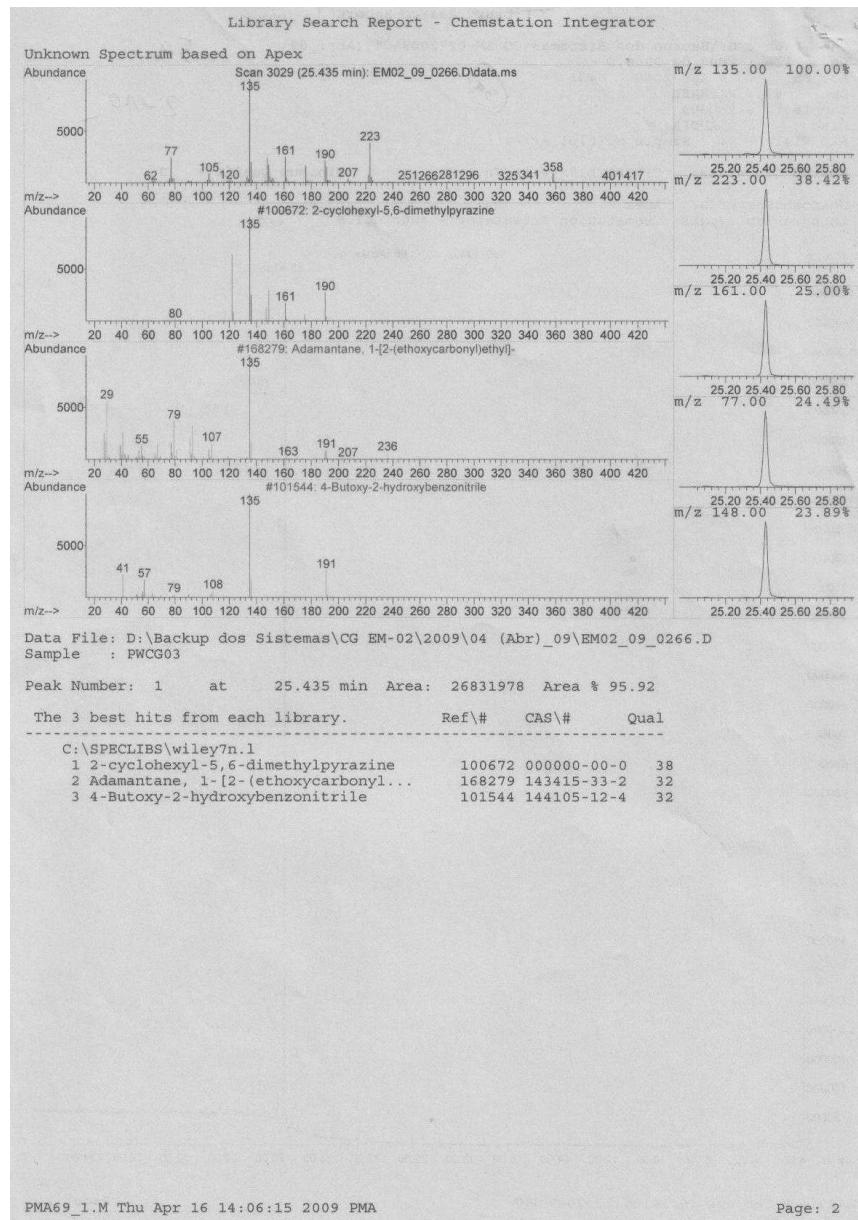
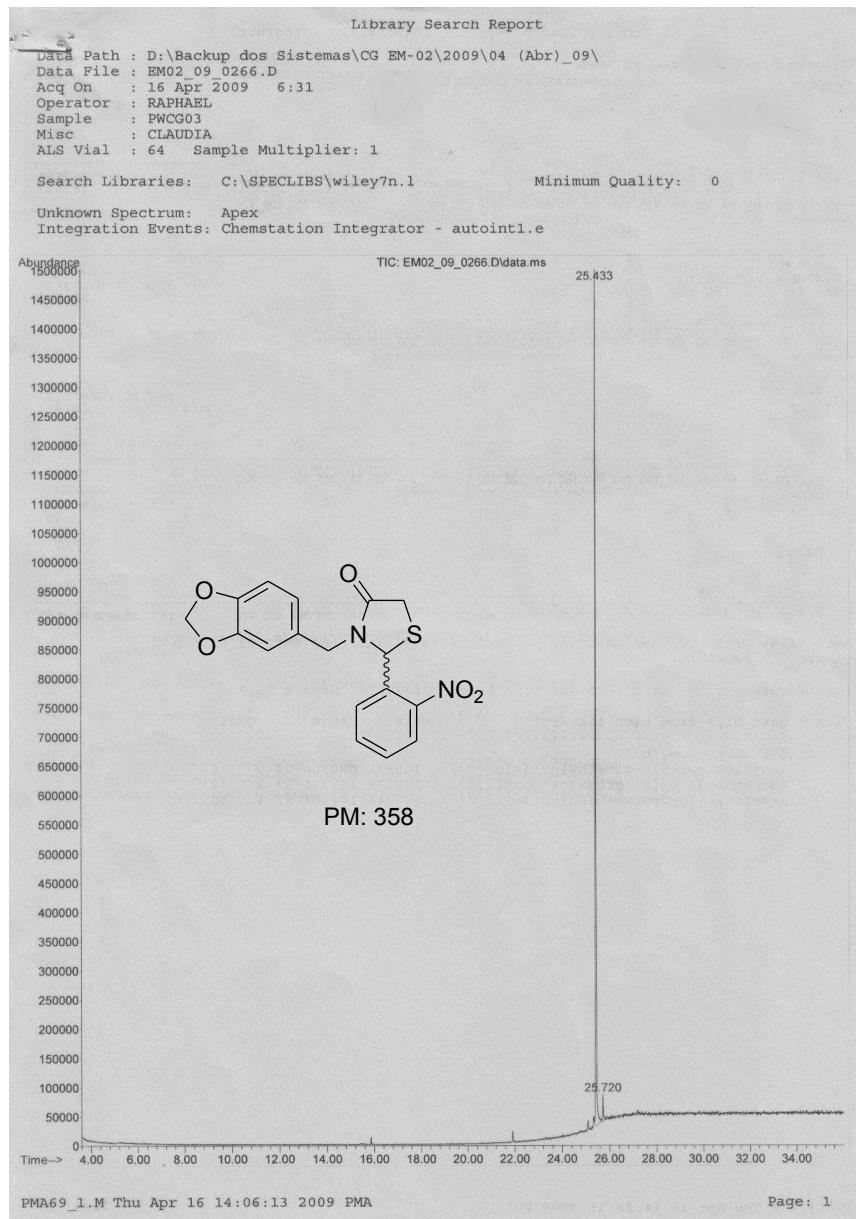


Figura 38: Espectro de massa da substância 5a

Anexos

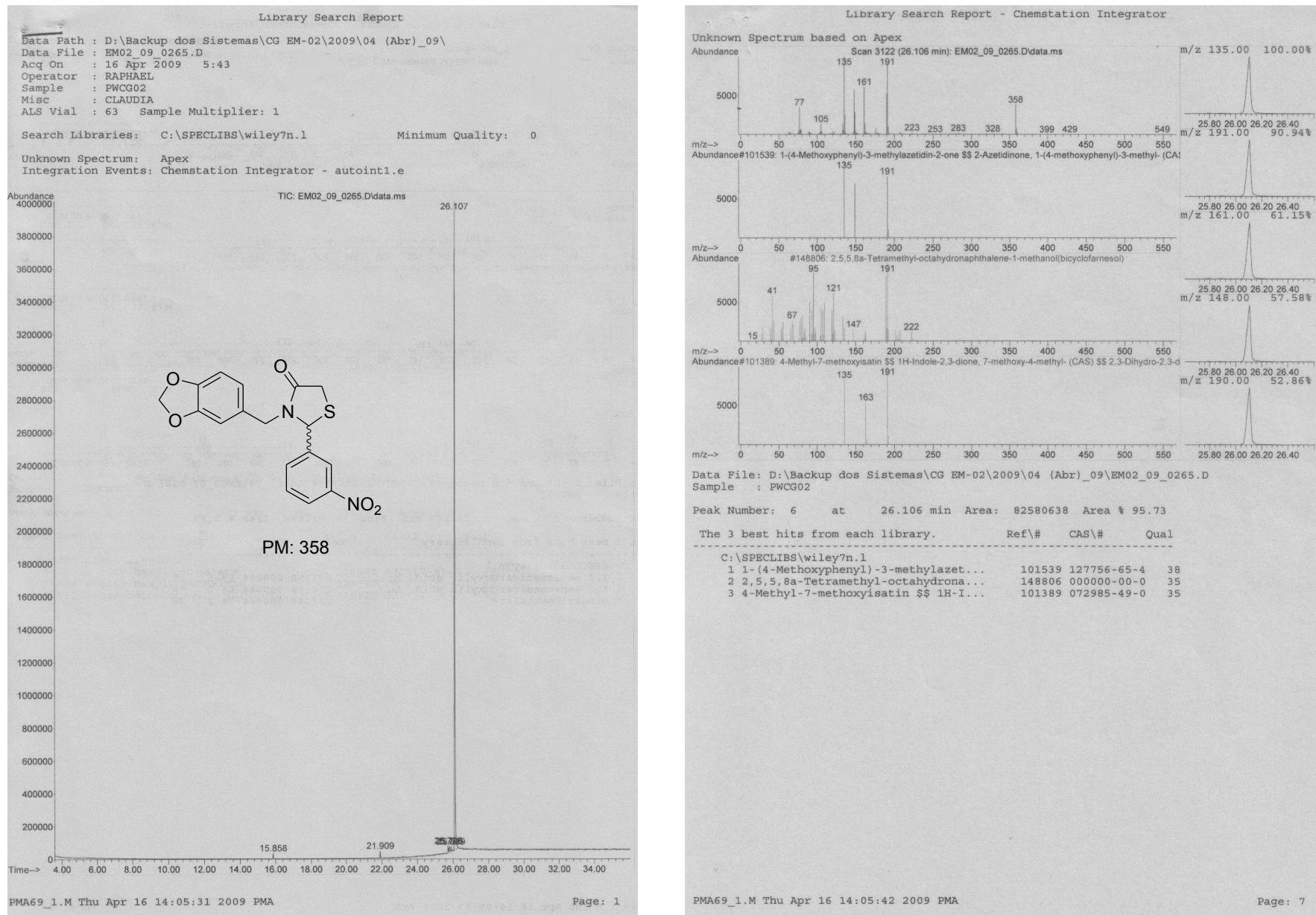


Figura 39: Espectro de massa da substância 5b

Anexos

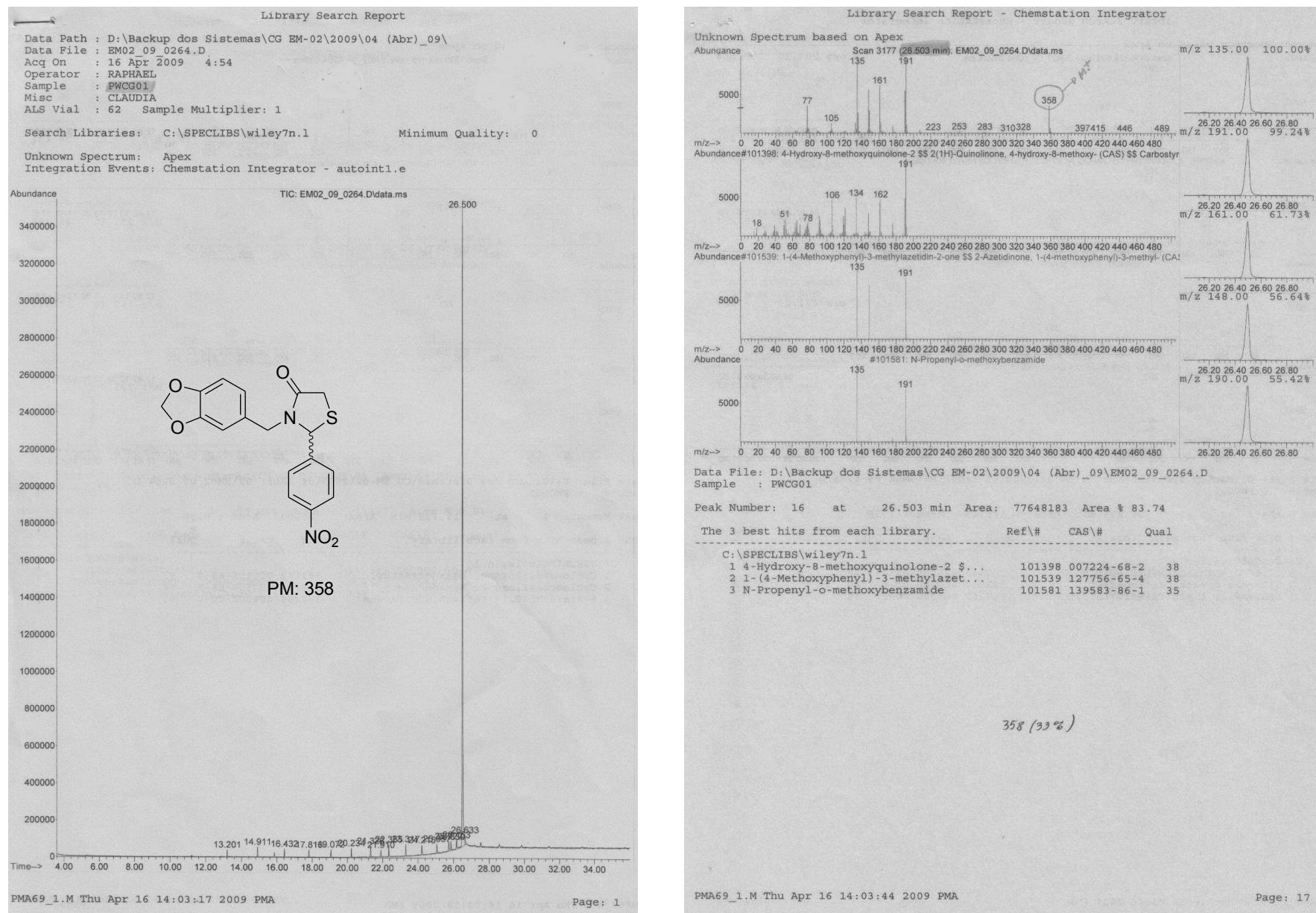
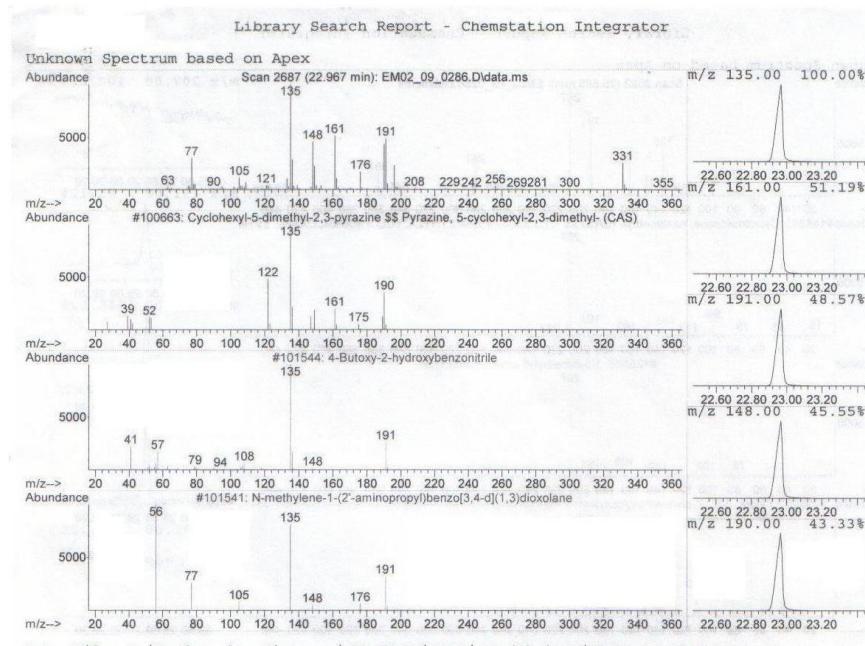
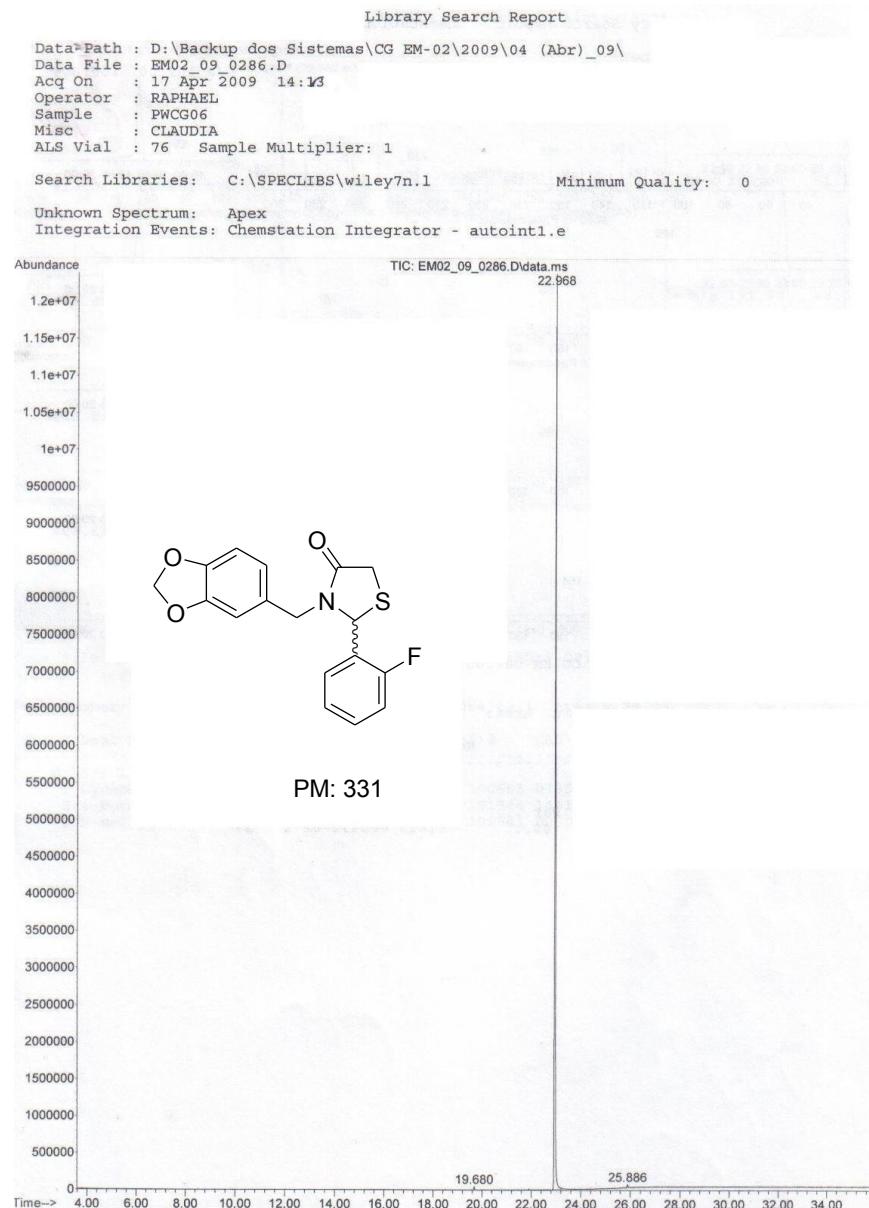


Figura 40: Espectro de massa da substância 5c

Anexos



Data File: D:\Backup dos Sistemas\CG EM-02\2009\04 (Abr)_09\EM02_09_0286.D
 Sample : PWC06

Peak Number: 2 at 22.967 min Area: 305430211 Area % 99.36

The 3 best hits from each library. Ref\# CAS\# Qual

C:\SPECLIBS\wiley7n.l	Ref\#	CAS\#	Qual
1 Cyclohexyl-5-dimethyl-2,3-pyrazi...	100663	073570-41-9	37
2 4-Butoxy-2-hydroxybenzonitrile	101544	144105-12-4	27
3 N-methylene-1-(2'-aminopropyl)be...	101541	000000-00-0	25

Figura 41: Espectro de massa da substância 5d

Anexos

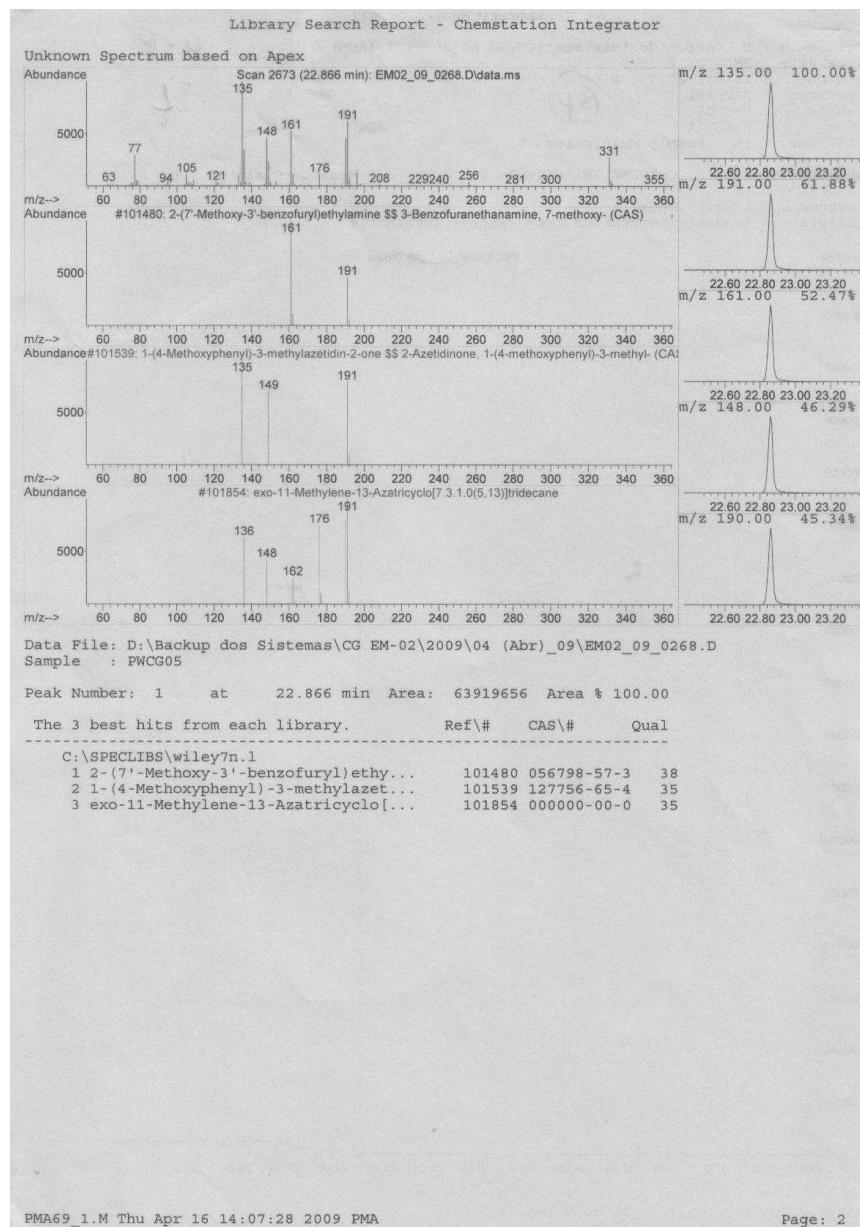
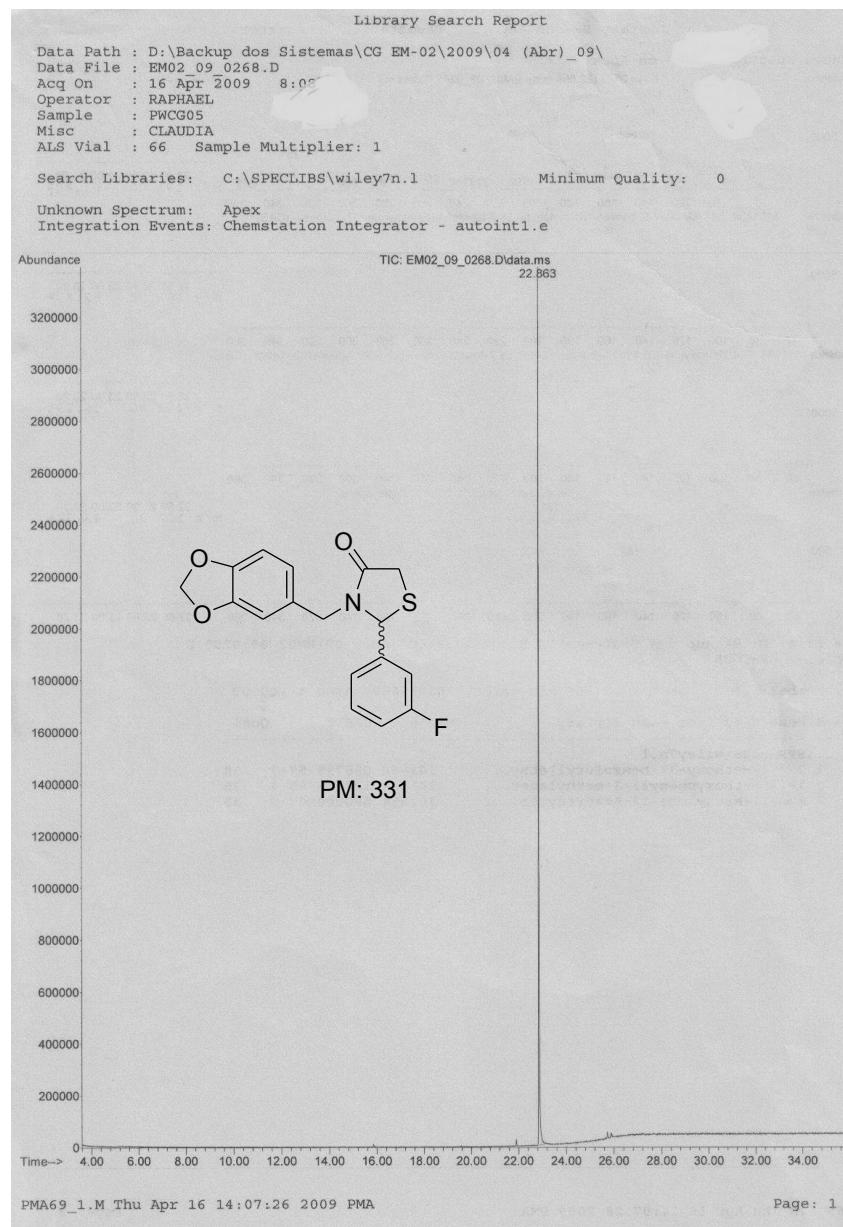


Figura 42: Espectro de massa da substância 5e

Anexos

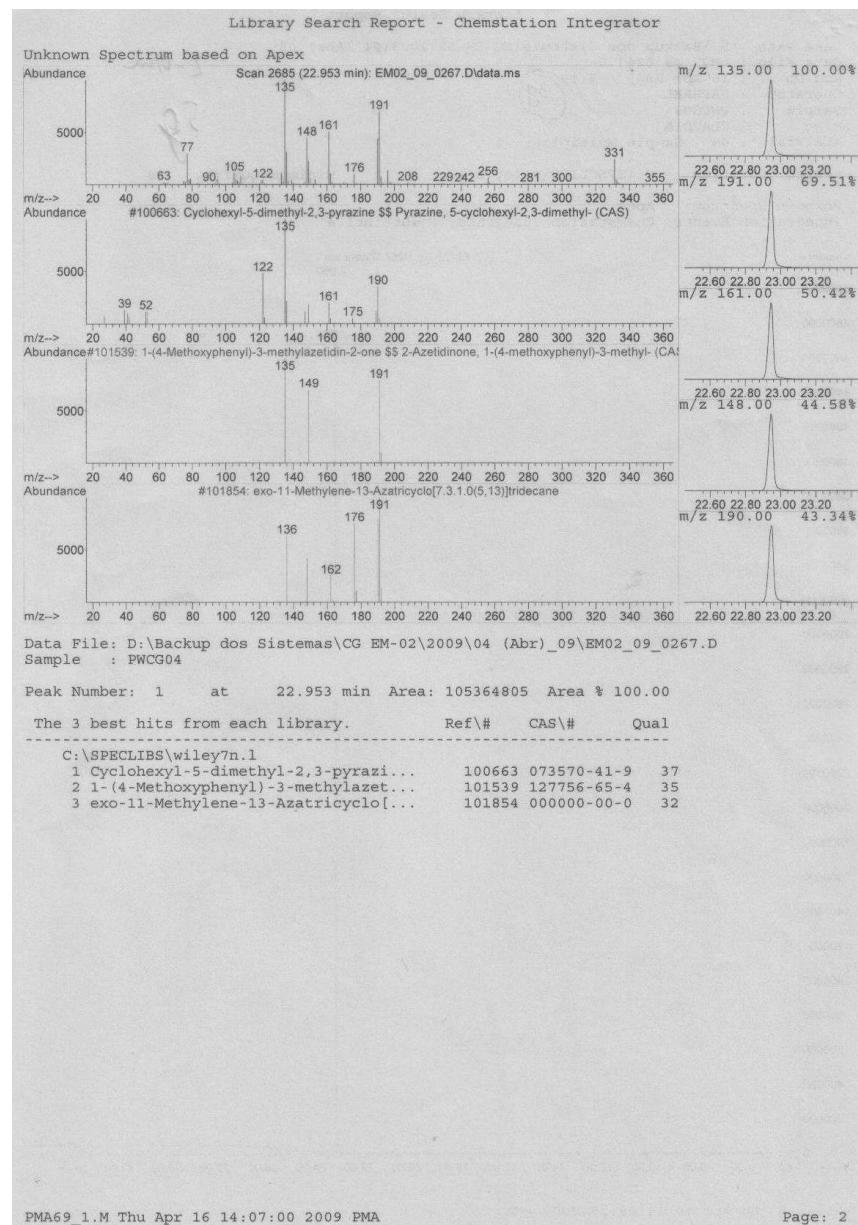
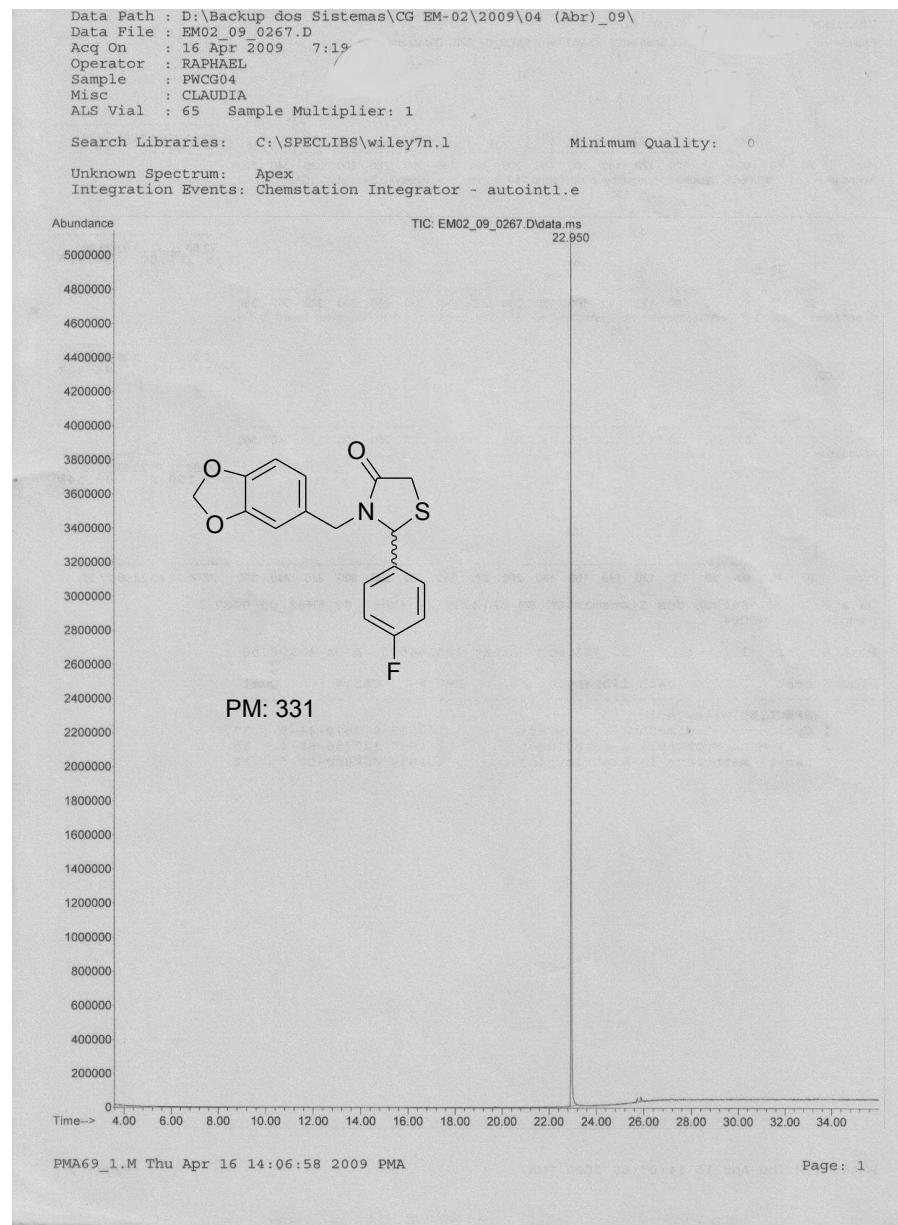


Figura 43: Espectro de massa da substância 5f

Anexos

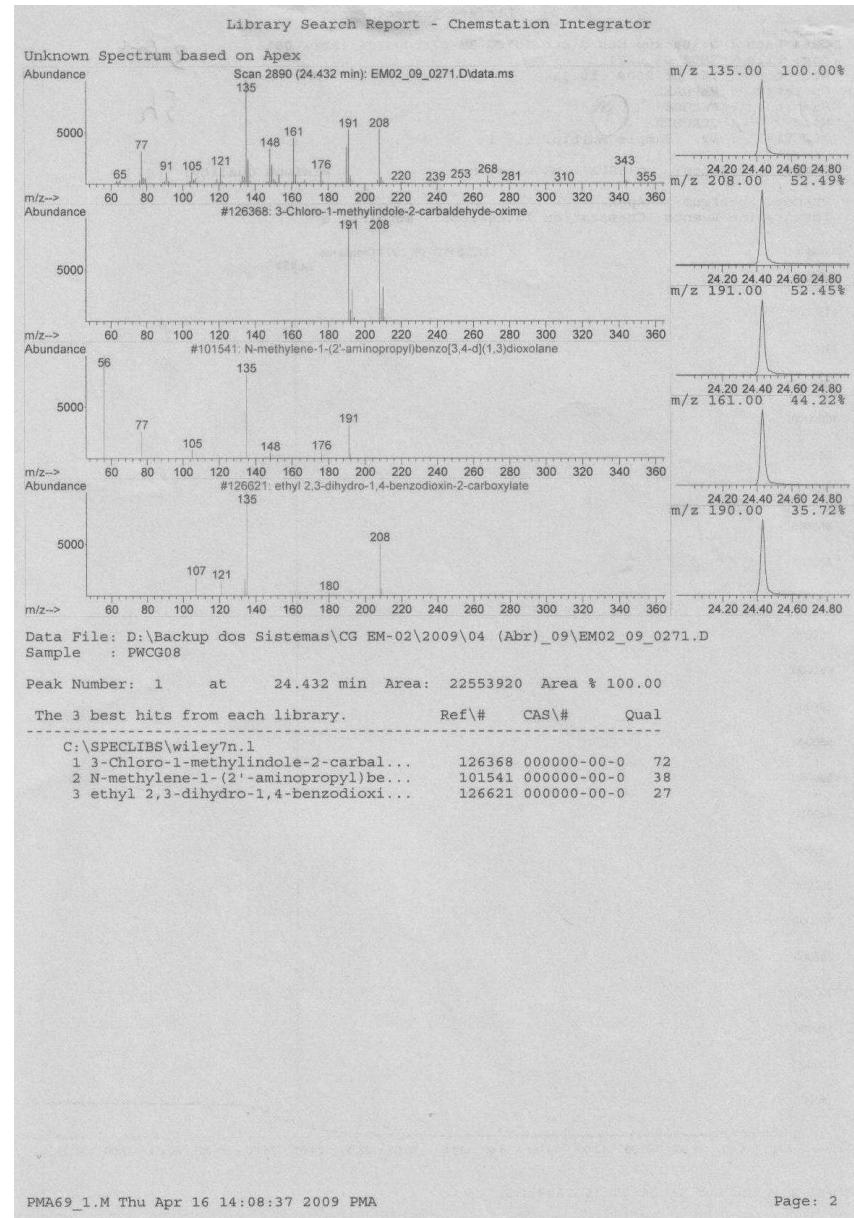
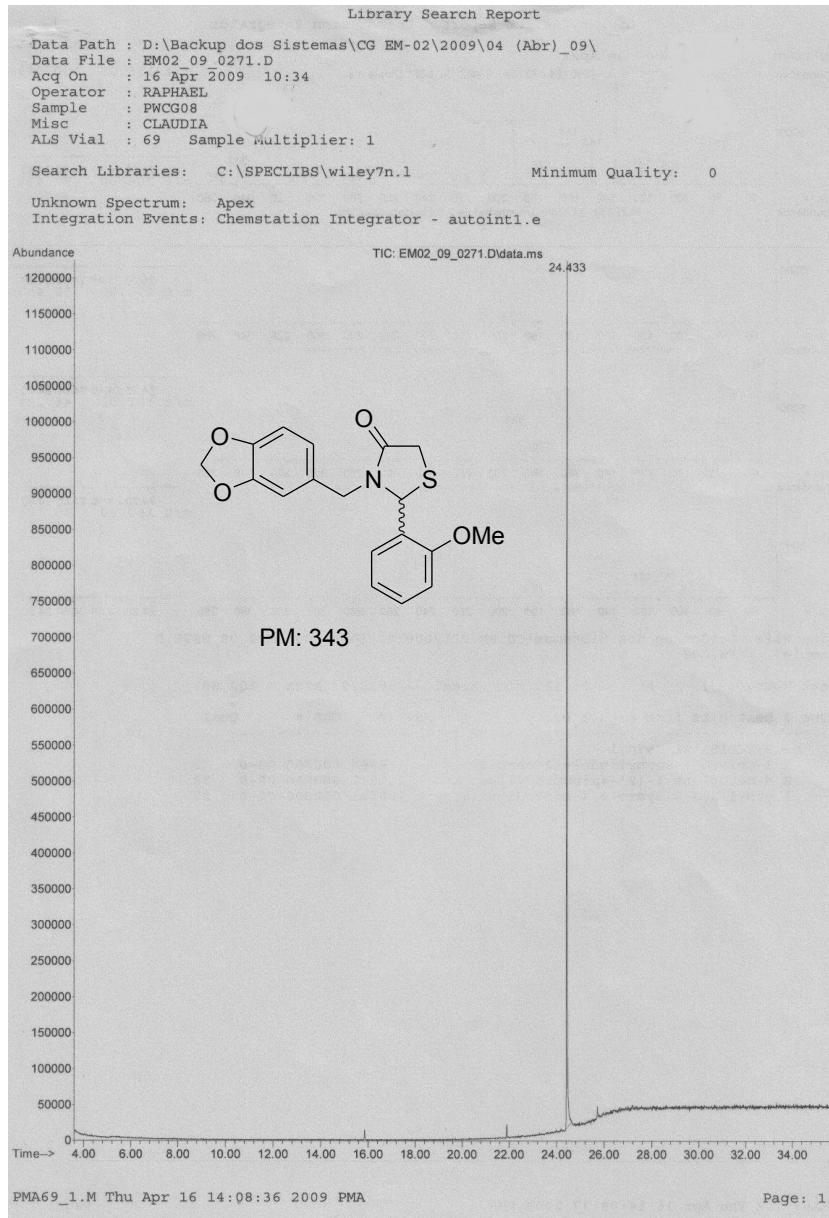


Figura 44: Espectro de massa da substância 5g

Anexos

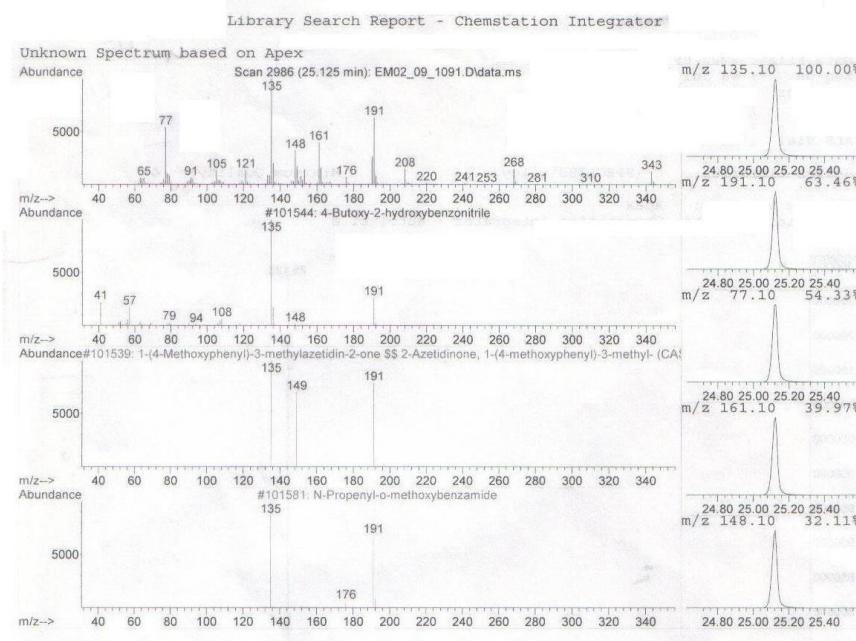
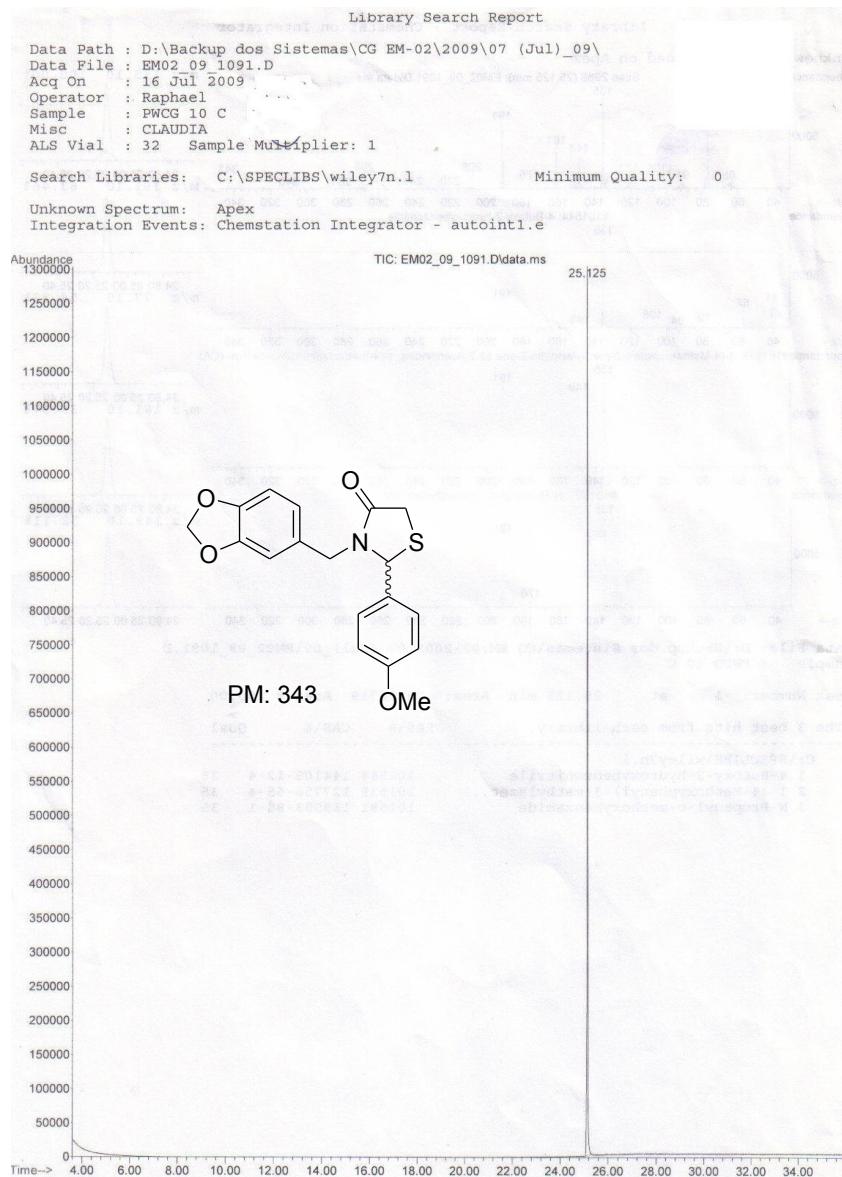


Figura 45: Espectro de massa da substância 5i

Anexos

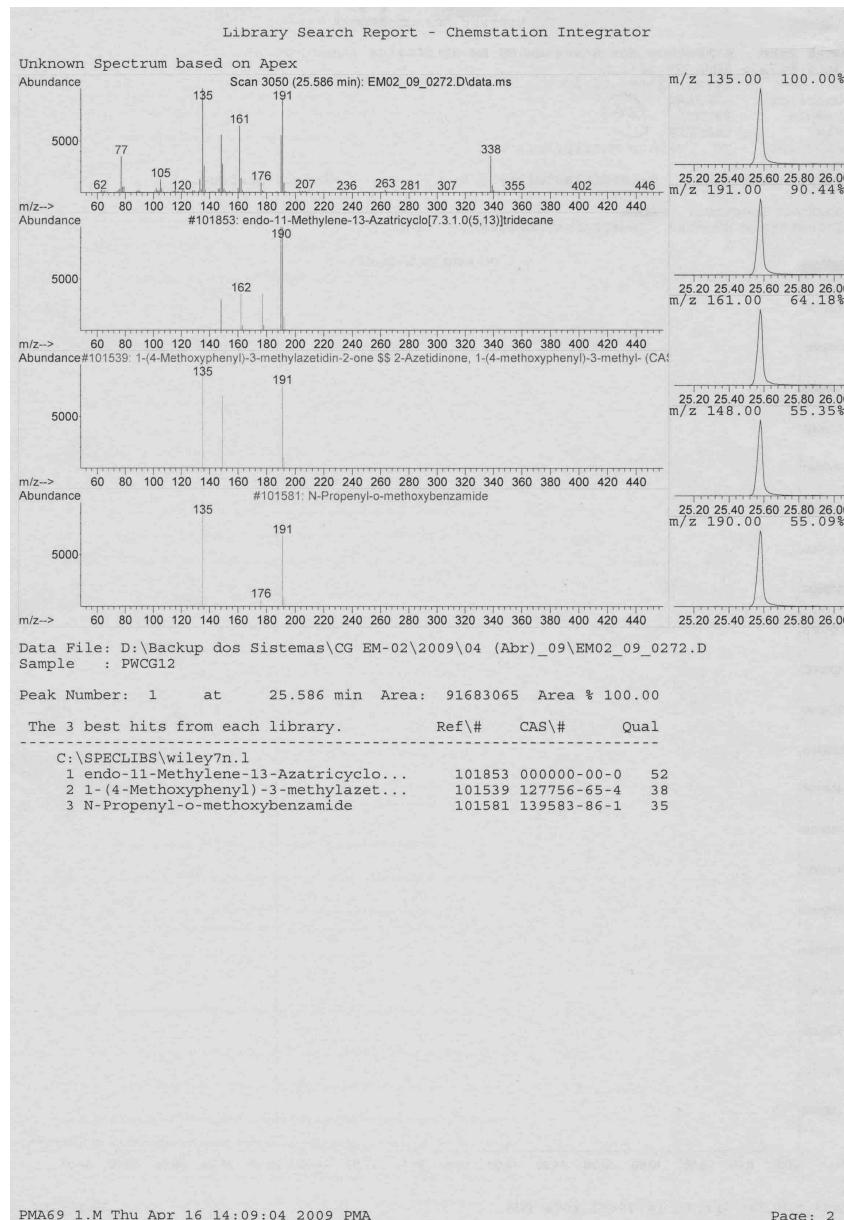
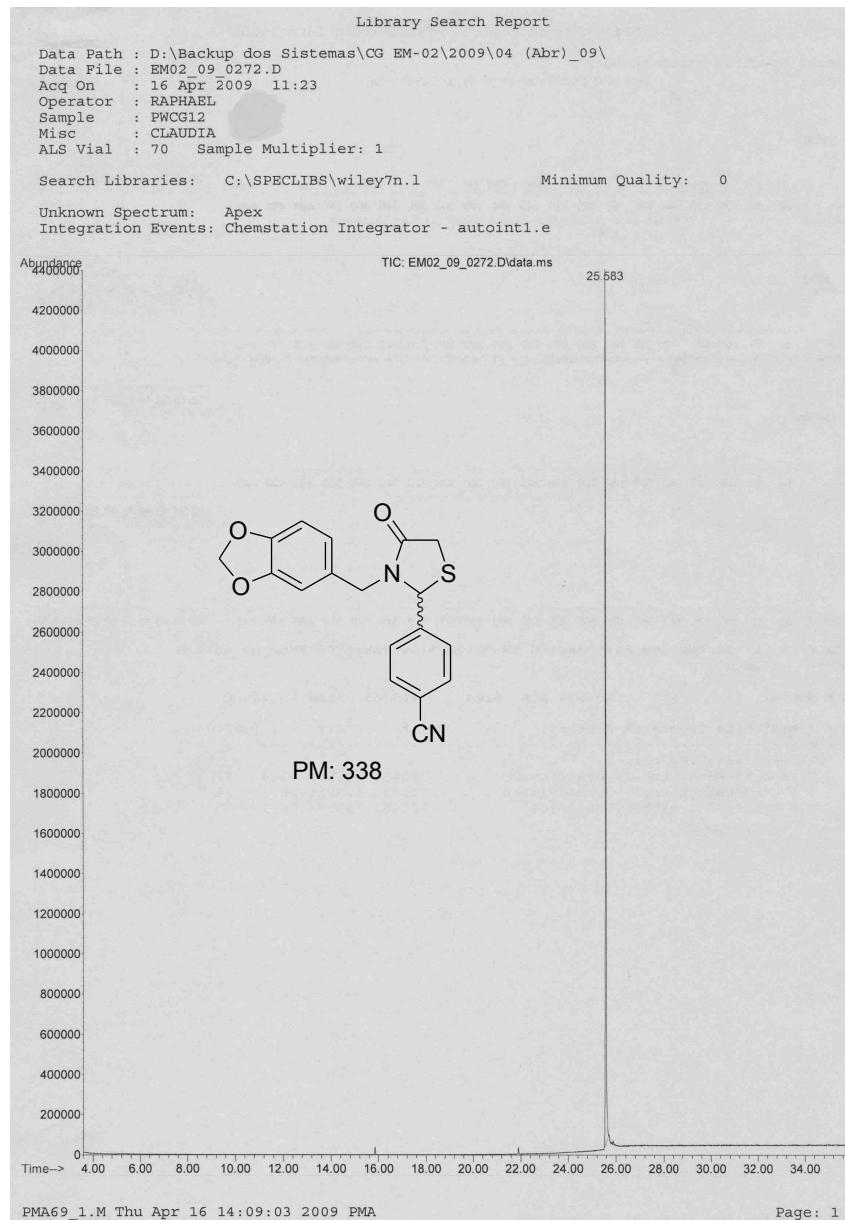


Figura 46: Espectro de massa da substância 5j

Anexos

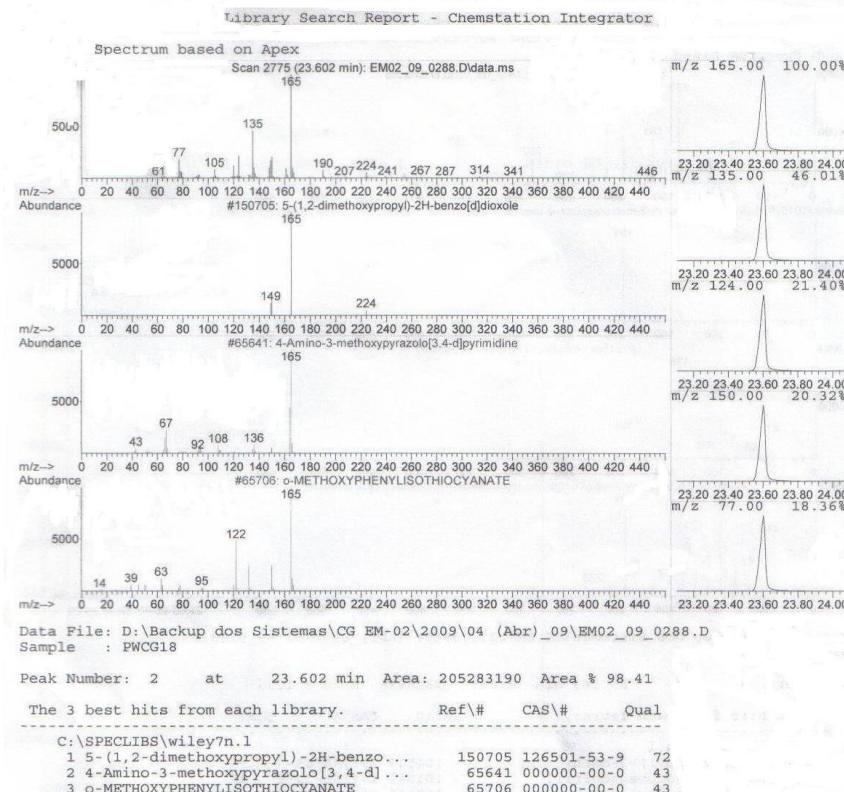
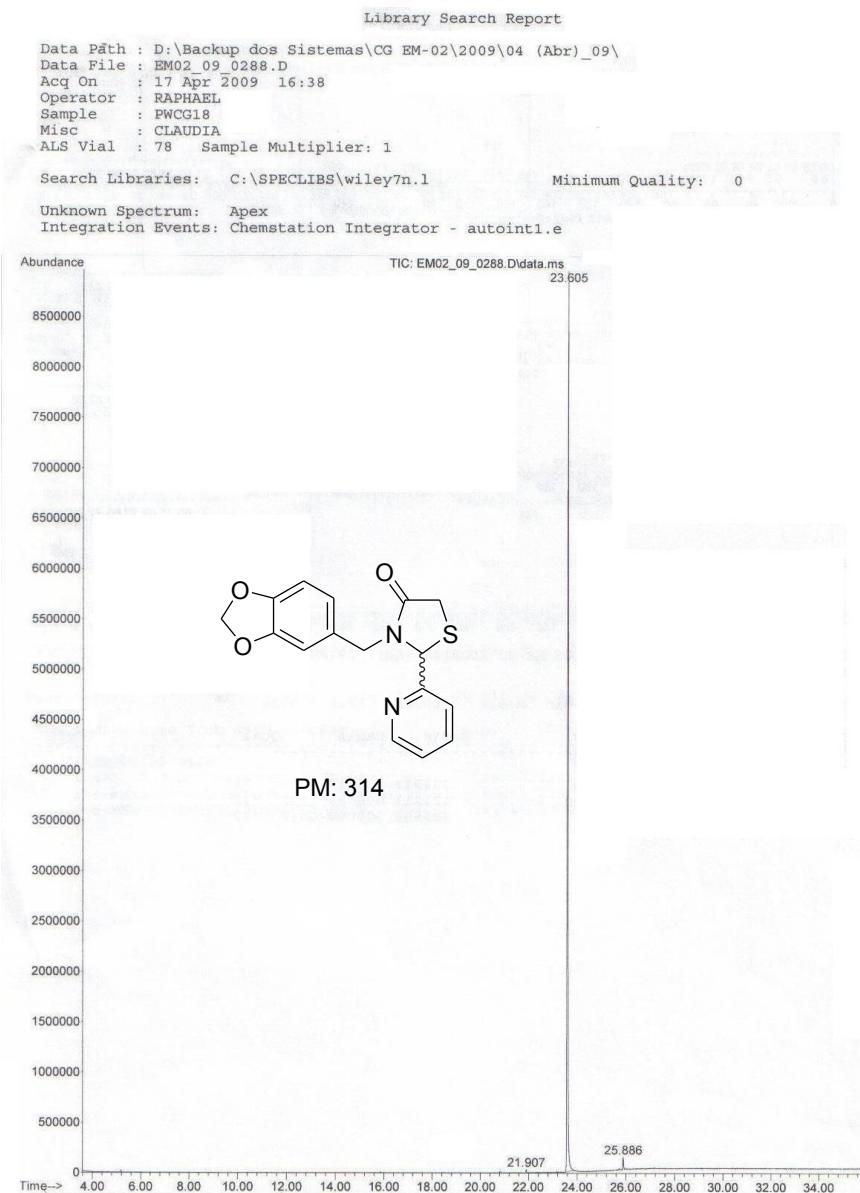


Figura 47: Espectro de massa da substância 5k

ANEXO 3

Artigos publicados

Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine

Patrícia D. Neuenfeldt,^a Auri R. Duval,^a Bruna B. Drawanz,^a Pauline F. Rosales,^a Claudia R.B.Gomes,^b Claudio M. P. Pereira^{a,c} and Wilson Cunico^a*

^a Núcleo de Química Aplicada (NuQuiA), Departamento de Química Orgânica, Universidade Federal de Pelotas-UFPel, Campus Universitário s/nº, 96010-900 Pelotas, RS, Brazil

^b Instituto de Tecnologia em Fármacos–Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, R. Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Centro de Capacitação e Pesquisa em Meio Ambiente (CEPEMA-USP), Universidade de São Paulo, 11573-000, Cubatão, SP, Brazil.

Abstract

An efficient multicomponent reaction of arenealdehydes, mercaptoacetic acid and piperonilamine under ultrasound irradiation to afford 2-aryl-3-(piperonylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones is reported. Applying this methodology, eleven heterocycles were synthesized and isolated in good yields after short reaction times.

1. Introduction

Ultrasound irradiation has been utilized to accelerate a number of synthetically useful reactions during the last few years. Most of the observed effects are due to cavitation: the formation, growth and collapse of bubbles in an irradiated liquid. Cavitation induces very high local temperatures and pressures inside the bubbles and enchanted mass transfer and turbulent flow in the liquid [1].

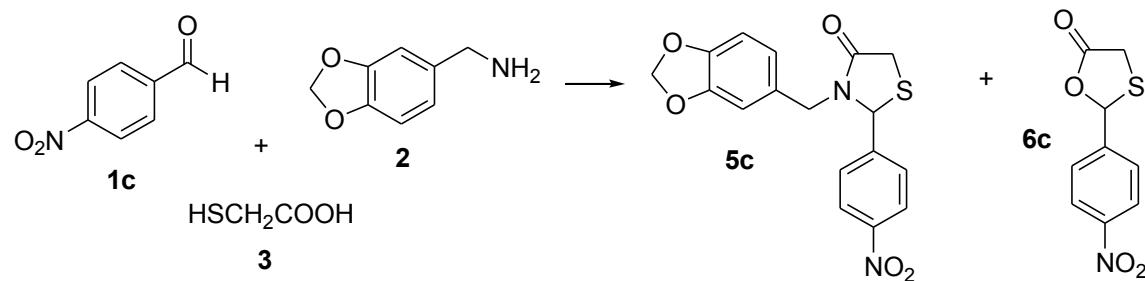
Thiazolidinones are important five-membered heterocycles that have valuable biological activities in the areas of medicine as antitumoral [2], anticonvulsivante [3], antimicrobial [4], antitubercular [5] agents and specially as anti-HIV agents [6]. The most common protocol for the synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones involves the reaction of an aldehyde or ketone, an amine and the mercaptoacetic acid, either in a one- or two-step process. The water generally was removed by azeotropic distillation, however desiccants agents could also be used (DCC, HBTU, anhydrous γ -ferrite and $ZnCl_2$). [7,8]

In last years, we have been studied the chemistry of thiazolidinones.[9] Recently, we published an efficient solvent-free improve synthesis of 2-(alkyl/aryl)-3-arylamino-1,3-thiazolidin-4-ones from hydrazones.[10]. More recently, we also described the synthesis and antitubercular activity of 2-aryl-3-(piperonylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones.[11]. In our research program, there is also an interest in improving the methodologies for the preparation of heterocyles by non-traditional conditions, such as microwaves [9a,12] and sonocatalysis [13,14] In continuation of our work, the aim of this paper is the sonocatalysis synthesis of five member heterocyclic thiazolidinones from cyclocondensation reaction of piperonilamine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid.

2. Results and Discussion

The conventional synthesis of thiazolidinones **5a-k** is carried out with one equivalent of piperonylamine, one equivalent of arenealdehyde and three equivalents of mercaptoacetic acid in 16 hours.[11] The study of conditions using ultrasound irradiation for formation of compound **5c** is summarized in Scheme 1 and the progress of reaction was monitored by GC analyses. The by-product 2-(4-nitrophenyl)-1,3-oxathiolan-4-one **6c** was identified when the reaction was carried out in two equivalents of aldehyde **1c** (entry 3). The compound **6c** is formed by direct reaction of 4-nitrobenzaldehyde **1c** and mercaptoacetic acid **4** [9a,15] and a small proportion of this by-product **5c** was also observed in one-pot reaction (entry 1 and 2). The best condition was the reaction of one equivalent of piperonylamine **2** and one equivalent of 4-nitrobenzaldehyde **1c** with ultrasound irradiation for 2.5 minutes and after this time one equivalent of mercaptoacetic acid **4** was added and sonicated for more 2.5 minutes (entry 4). The initial formation of imine intermediate **3** *in situ* (Scheme 2) decreases the concentration of aldehyde and avoids the formation of heterocycle **6**.

Scheme 1. Optimization for the synthesis of thiazolidinone **5c** using ultrasound irradiation.

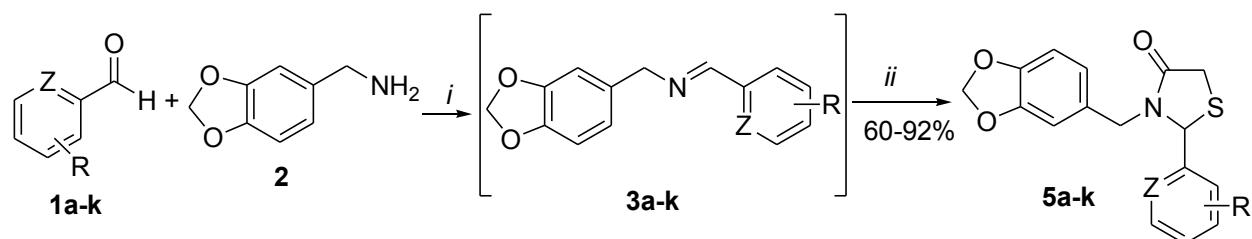


entry	equimolar proportion (amine:arenealdehyde:acid)	yield (%) ^b	GC- Analyses (%)		
			product 5c	by-product 6	aldehyde 1c
1	1:1:1	62	68	20	7
2	1:1:3	65	73	17	5
3	1:2+3 ^a	>100	42	48	-
4	1:1+1 ^a	92	89	-	6
5	1:1+3 ^a	85	88	4	3

^a – mercaptoacetic acid added after 2.5 minutes. ^b – crude product.

The thiazolidinones **5a-k** were synthesized using ultrasound irradiation from reaction of imines **3a-k** (formed *in situ* from reaction of corresponding arenealdehydes and piperonilamine) with only one equivalent of mercaptoacetic acid **4** for five minutes in good yields (Scheme 2). The heterocycles **5a-k** were confirmed by ¹H NMR and by melting points and are in agreement with literature data. [11,16]

Scheme 2.



i: toluene, ultrasonic irradiation, 2.5 min

ii: HSCH₂COOH **4**, ultrasonic irradiation, 2.5 min

Table 2. Yields and selected physical properties of thiazolidinones **5a-k**

Product t	R	Z	m.p.(⁰ C) ^{a,c}	Ultrasound yield (%) ^b	Conventional yield (%) ^c
5a	2-NO ₂	CH	145-146	82	69
5b	3-NO ₂	CH	137-139	85	77
5c	4-NO ₂	CH	149-151	92	90
5d	2-F	CH	93-94	65	71
5e	3-F	CH	135-136	60	75
5f	4-F	CH	95-97	70	51

5g	2-OCH ₃	CH	131-133	66	65
5h	3-OCH ₃	CH	oil	74	84
5i	4-OCH ₃	CH	116-118	72	81
4j	4-CN	CH	175-179	79	70
4k	H	N	120-121	69	88

^a – melting points are uncorrected. ^b – yields of isolated compounds. ^c – data from literature ref. [11]

3. Experimental

Unless otherwise indicated, all common reagents and solvents were used as obtained from commercial suppliers without further purification. The reactions were carried out with a microtip probe (3 mm) connected to a 500 Watt Sonics Vibra-cell ultrasonic processor operating at 20 KHz at 25% of the maximum power output. The progress of reactions was monitored by TLC and by a Shimadzu Gas Chromatograph GC-2010, Column I.D., 0.25 mm; Column length, 30 meters; Column Head Pressure, 14 psi. Melting points were determined using open capillaries on a Fisatom model 430 apparatus and are uncorrected. ¹H NMR spectra were recorded using a Bruker DRX 400 spectrometer (¹H at 400.14 MHz) in CDCl₃ containing TMS as an internal standard.

3.1. Conventional method for the synthesis of 2-aryl-3-(piperonylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones **5a-k**. [11]

A mixture of piperonylamine **2** (5 mmol), corresponding arenaldehyde **1a-k** (5 mmol) and mercaptoacetic acid **4** (15 mmol) in toluene (50 mL) was heated at 110°C with a Dean-Stark trap until reaction was complete, as shown by TLC (about 16 hours). Two phases were formed; the organic layer was separated, washed with saturated NaHCO₃ (3 x 50 mL), dried with MgSO₄ and concentrated to give the products as solid. When necessary, the compounds were recrystallized from hot hexane:ethyl acetate (9:1).

3.2. Ultrasonics method for the synthesis of 2-aryl-3-(piperonylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones **5a-k**.

In a 25 ml beaker was added a mixture of piperonylamine **2** (1 mmol), corresponding arenaldehyde **1a-k** (1 mmol) in toluene (10 ml). The reaction mixture was then sonicated by an ultrasonic probe with a frequency of 20 KHz at room temperature and the mercaptoacetic acid **4** (1 mmol) was added after 2.5 minutes of reaction. The complete consumption of reagents occurred in 5 min, as monitored by TLC and GC. Two phases were formed; the organic layer was separated, washed with

saturated NaHCO₃ (3 x 10 mL), dried with MgSO₄ and concentrated to give the products without any further purification.

4. Conclusion

In summary, ultrasound was used to promote the synthesis of eleven compounds in good yields and good purities in short reaction times. This procedure can be used as a replacement for conventional thermal synthetic methodology, allowing rapid access to a wide range of thiazolidinones and reducing the reaction times, by-products and the concentration of mercaptoacetic acid. Even though the conventional thermal method also showed good yields, the reaction times needed were significantly longer than ultrasonic method (16 hours rate than 5 minutes).

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge UFPel, Farmanguinhos, CNPq (310472/2007-5), Program INCT-CNPq, CNPq (Drawanz, B.B.), CAPES (Neuenfledt, P.D.).

References

- [1] G. Cravotto, P. Cintas, Chem. Soc. Rev. 35 (2006) 180.
- [2] V.P.M. Rahman, S. Mukhtar, W.H. Ansari, G. Lemiere, Eur. J. Med. Chem. 40 (2005) 173.
- [3] A. Agarwal, S. Lata, K.K. Saxena, V.K. Srivastava, A. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 41 (2006) 1223.
- [4] T.J. Shah, V.A. Desai, Arkivoc xiv (2007) 218.
- [5] K. Babaoglu, M.A. Page, V.C. Jones, M.R. McNeil, C. Dong, J.H. Naismith, R.E. Lee, Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 3227.
- [6] V. Ravichandran, B.R. Prashantha Kumar, S. Sankar, R.K. Agrawal, Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 1180.
- [7] W. Cunico, C.R.B. Gomes, W.T. Vellasco Junior, Mini-Rev. Org. Chem. 5 (2008) 336.
- [8] A.P. Liesen, T.M. de Aquino, A.J.S. Góes, J.G. de Lima, A.R. de Faria, A.J. Alves, Quim. Nova 31 (2008) 369.
- [9] a) W. Cunico, W.T. Vellasco Junior, M. Moreth, C.R.B. Gomes, Lett. Org. Chem. 5 (2008) 349. b) W. Cunico, C.R.B. Gomes, M.L.G. Ferreira, L.R. Capri,

- M. Soares, S.M.S.V. Wardell, Tetrahedron Lett. 48 (2007) 6217. c) W. Cunico, L.R. Capri, C.R.B. Gomes, R.H. Sizilio, S.M.S.V. Wardell, Synthesis (2006) 3405.
- [10] P.D. Neuenfeldt, B.B. Drawanz, G.M. Siqueira, C.R.B. Gomes, S.M.S.V. Wardell, A.F.C. Flores, W. Cunico, Tetrahedron Lett. 51 (2010) 3106.
- [11] C.R.B. Gomes, M. Moreth, V. Facchinetti, M.V.N. de Souza, W.T. Vellasco Júnior, M.C.S. Lourenço, W. Cunico, Lett. Drug. Des. Discov. 7 (2010) 353.
- [12] M.A.P. Martins, W. Cunico, E. Scapin, D.J. Emmerich, G.F. Fiss, F.A. Rosa, H.G. Bonacorso, N. Zanatta, A.F.C. Flores Lett. Org. Chem. 3 (2006) 358.
- [13] a) H.A. Stefani, C.M.P. Pereira, R.B. Almeida, R.C. Braga, K.P. Guzen, R. Cella, Tetrahedron Lett. 46 (2005) 6833. b) L. Pizzuti, P. L. G. Martins, B. A. Ribeiro, F.H. Quina, E. Pinto, A. F. C. Flores, D. Venzke, C. M. P. Pereira, Ultrason. Sonochem. 17 (2010) 34. c) L. Pizzuti, L.A. Piovesan, A.F.C. Flores, F.H. Quina, C.M.P. Pereira Ultrason. Sonochem. 16 (2009) 728-731. d) C.M.P. Pereira, H.A. Stefani, K.P. Guzen, A.T.G. Órfão, Lett. Org. Chem. 4 (2007) 43. e) H.A. Stefani, C.B. Oliveira, R.B. Almeida, C.M.P. Pereira, R.C. Braga, R. Cella, V.C. Borges, L. Savegnago, C.W. Nogueira, Eur. J. Med. Chem. 41 (2006) 513.
- [14] A. Duarte, W. Cunico, C.M.P. Pereira, A.F.C. Flores, R.A. Freitag, G.M. Siqueira, Ultrason. Sonochem. 17 (2010) 281.
- [15] S. Satsumabayashi, S. Irioka, H. Kudo, K. Tsujimoto, S. Motoki, B. Chem. Soc. Jpn. 45 (1972) 913.
- [16] Selected data for compound **5c**: Yield = 92%. m.p. 149-151°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.25 (d, 2H, *J* = 8.7); 7.40 (d, 2H, *J* = 8.7); 6.71 (d, 1H, *J* = 7.9'); 6.60 (d, 1H, *J* = 1.4); 6.46 (dd, 1H, *J* = 7.9, ²*J* = 1.3); 5.96 (s, 2H); 5.47 (d, 1H, *J* = 1.6, H2); 5.07 (d, 1H, *J* = 14.7, CH₂a); 3.91 (dd, 1H, *J* = 15.7, ²*J* = 1.3, H5a); 3.78 (d, 1H, *J* = 15.6, H5b); 3.48 (d, 1H, *J* = 14.7, CH₂b).