

Dados Internacionais de Publicação (CIP)

D756s Drawanz, Bruna Bento

Sonoquímica: Um método alternativo para a síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas / Bruna Bento Drawanz; Wilson Cunico, orientador. - Pelotas, 2013. 117 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Química), Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2013.

1.Sonoquímica. 2.Ultrassom. 3.5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas. 4.Condensação aldólica. I. Cunico, Wilson , orient. II. Título.

CDD: 540

Catálogo na Fonte: Gabriela Machado Lopes CRB:10/1842  
Universidade Federal de Pelotas

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**Sonoquímica: Um método alternativo para síntese de  
5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas.**

**Bruna Bento Drawanz**

Pelotas, 2013

**Bruna Bento Drawanz**

**Dissertação de Mestrado**

Sonoquímica: Um método alternativo para síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas.

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

Orientador: Prof. Dr. Wilson Cunico

Pelotas, 2013

*O meu destino eu mesmo faço e ao santo padre  
eu entrego, sei que algum dia eu sussego,  
mas não vai ser por fracasso. Sou assim apaisanado,  
domador e guitarreiro, diariamente peão campeão  
nas folgas campeão festa. Tapeio o chapéu na testa  
para ver melhor as imagens talento, fibra e coragem  
não se compra nem se empresta”*

*Ao Professor Wilson Cunico, pela oportunidade,  
confiança, dedicação, paciência, ensinamentos,  
pelo exemplo profissional, pelo incentivo e apoio.*

## **Agradecimentos**

- Aos meus pais, que não mediram esforços para sustentar meus estudos, que abdicaram parte de suas vidas em prol da minha. Sem seus conselhos e suas determinações sobre meu futuro profissional eu não estaria aqui. Amo vocês;
- Ao meu marido, Juliano, que me acompanha desde o início da minha jornada acadêmica, que me incentiva nas minhas decisões, que aguenta meus momentos de estresse e mau humor e que acima de tudo se faz presente nos momentos em que mais preciso;
- Ao Professor Wilson Cunico, que me deu a grande oportunidade de conhecer a síntese orgânica, que me ensina todos os dias e que me incentiva a seguir em frente;
- A minha grande amiga Patrícia Neuenfeldt que me ensinou a colocar as primeiras reações, fazer as primeiras extrações, que me deu a base para o que sei hoje. Se hoje completo esta jornada é porque sua ajuda e apoio não faltaram em nenhum momento;
- A minha amiga Hellen, pois sem o seu apoio em muitas decisões, sem sua paciência para ouvir minhas reclamações, sem nossos dias de estudos, sem suas risadas, sem suas palavras amigas, sem sua amizade e companheirismo tudo teria sido mais difícil;
- A minha amiga Marina Ritter, do lab. vizinho, que sempre me deu refugio e atenção nos momentos enlouquecedores nos quais precisava desabafar. Que falou muitas besteiras e deu muitas risadas comigo, que me ensinou a usar o CG, que passou varias amostras no massas pra mim e que me apresentou o leite de burra e água da Jamaica. Muito obrigada;
- A Camila Ribeiro pela ajuda no trabalho experimental;

- Aos amigos mais antigos de lab: Julianinho obrigada pelo enriquecimento de vocabulário e amizade. Dane, obrigada pelo apoio e ajuda em diferentes situações. Auri, pelos chicletes, balas e boas risadas;
- Aos demais colegas e amigos de laboratório: Adriana, Gabriele, Marisani, Liane, José Campos, Auri, Carol, Roberta, Camila;
- Aos professores: Geonir Siqueira, um excelente professor, atencioso, dedicado e um grande amigo. Claudio Pereira pela sua amizade, conselhos e confiança ao permitir que eu operasse o CG;
- A alguns professores do PPGQ que contribuíram na minha formação com as disciplinas que eles ministraram;
- Ao Programa de Pós-Graduação em Química pelo apoio dado durante o curso de mestrado;
- A Djanira, secretária do programa, sempre muito prestativa e preocupada com os alunos;
- A Universidade Federal de Santa Catarina pelos Espectros de RMN;
- A UFPel pela oportunidade de estudo;
- A CAPES pelo apoio financeiro.

## RESUMO

DRAWANZ, Bruna Bento. **SONOQUÍMICA: Um método alternativo para síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas**. 2013 117f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

A sonoquímica tem se mostrado uma alternativa as metodologias convencionais utilizadas em síntese orgânica, já que sua maior característica é a capacidade de diminuir o tempo de reação. Esta dissertação apresenta e discute a síntese de dezesseis 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas, a partir, da utilização da radiação ultrassônica como fonte de energia alternativa. A obtenção desses compostos ocorre através de reações entre a 2,4-tiazolidinadiona, dezesseis benzaldeídos (mono e dissubstituídos por diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons) e hidróxido de potássio, utilizando 10 mL de etanol como solvente. O tempo de reação variou entre 10 e 20 minutos de sonicação, não mostrando relação entre os grupos substituídos no anel aromático. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos, em alguns casos muito finos. Os rendimentos variaram de moderados a bons (25-81%). Todas as moléculas sintetizadas tiveram suas estruturas químicas confirmadas por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono, foi percebido que a formação do isômero *Z* é o predominante nesta síntese.



## ABSTRACT

DRAWANZ, Bruna Bento. **SONOCHEMISTRY: an alternative methodology to synthesis of 5-arylidenethiazolidine-2,4-diones**. 2013. 117f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

The efficient synthesis of sixteen (*Z*)-5-arylidene-2,4-thiazolidinediones by aldol condensation reaction of 2,4-thiazolidinedione, mono- and di-substituted arenealdehydes and KOH in ethanol using the ultrasound irradiation are reported. The desired compounds were obtained in a few minutes (10-20min.) with moderated to good yields (25-81%). The structure of all synthesized compound were confirmed by Mass spectrometry and by hydrogen and carbon Nuclear Magnetic Resonance. The sonochemistry has been showed as an alternative methodology in organic synthesis once its biggest feature is the capacity to decrease the reaction time.

## Sumário

1. Introdução e Objetivos.....	17
2. Revisão da Literatura.....	21
2.1 Tiazolidina-2,4-dionas.....	21
2.2 As 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas.....	22
2.2.1 Síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas por procedimentos com aquecimento térmico e solventes convencionais (Metodologia Convencional)....	24
2.2.2 Síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas por procedimentos inovadores.....	25
2.3 Sonoquímica: o efeito da influencia das ondas sonoras sobre sistemas químicos.....	28
2.3.1 A síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas em ultrassom.....	31
3. Materiais e Métodos.....	33
3.1 Reagentes e solventes utilizados.....	33
3.2 Aparelhos utilizados.....	34
3.2.1 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear.....	34
3.2.2 Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas.....	34
3.2.3 Aparelho de Ultrassom.....	34
3.2.4 Ponto de Fusão.....	34
3.3 Métodos Experimentais.....	35
3.3.1 Procedimento geral para a síntese das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas <b>3a-p</b> .....	35
4. Apresentação e Discussão dos Resultados.....	36
4.1 Apresentação das Substâncias.....	36
4.1.1 Estrutura e Nomenclatura das Substâncias Sintetizadas.....	36
4.2 Estudos das Condições Reacionais.....	39
4.3 Síntese das Moléculas.....	41
4.3.1 Isolamento e Purificação dos Produtos.....	43
4.4 Caracterização das Moléculas.....	44
4.4.1 Confirmação pelo Estudo da Técnica de Espectrometria de Massas (CG/EM) .....	45

4.4.2 Confirmação pelo Estudo de RMN $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ .....	47
4.4.2.1 Confirmação pelo Estudo de RMN $^1\text{H}$ .....	47
4.4.2.2 Confirmação pelo Estudo de RMN de $^{13}\text{C}$ .....	51
4.4.2.3 Caracterização por técnicas bidimensionas de RMN. ....	54
4.5 Proposta de Mecanismo para a Síntese das 5-ariltiazolidina-2,4- dionas <b>3a-p</b> .....	58
5. Conclusões. ....	59
6. Sugestões para a continuidade dos estudos.....	60
7. Referências. ....	61
ANEXO I: Espectros de Massas (CG/EM).....	68
ANEXO II: Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ .....	84
ANEXO III: Espectros de RMN 2D e DEPT 135.....	101
ANEXO IV: Artigo Submetido.....	106

## Lista de Figuras

Figura 1	Núcleo Tiazolidina e seus derivados.....	17
Figura 2	Tiazolidinonas sintetizadas pelo LaQuiABio.....	18
Figura 3	Estrutura do reagente tiazolidina-2,4-diona.....	19
Figura 4	Estruturas dos fármacos da classe das tiazolidinadionas.....	19
Figura 5	Produtos da condensação aldólica no anel tiazolidina-2,4-diona.....	20
Figura 6	Estrutura do heterociclo tiazolidina-2,4-diona.....	21
Figura 7	Pontos de reatividade no heterociclo tiazolidina-2,4-diona.....	22
Figura 8	Estrutura geral das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas.....	23
Figura 9	Algumas 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas publicadas na literatura....	23
Figura 10	Esquema da constituição do aparelho de ultrassom.....	29
Figura 11	a- banho de ultrassom; b- sonda de ultrassom.....	30
Figura 12	Proposta de mecanismo para obtenção de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas utilizando [TMG][Lac] como catalisador (SURESH e SANDHU, 2013).....	32
Figura 13	Bases orgânicas estudadas.....	40
Figura 14	Espectro de massas (CG/EM) da molécula <b>3c</b> .....	46
Figura 15	Espectro de RMN <sup>1</sup> H em DMSO, 200 MHz, molécula <b>3i</b> .....	48
Figura 16	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em DMSO 50 MHz <b>3i</b> .....	52
Figura 17	Estrutura e nomenclatura dos isômeros de <b>3p</b> formados.....	53
Figura 18	Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H da molécula <b>3p</b> .....	54
Figura 19	Expansão do Espectro de HMQC da molécula <b>3a</b> .....	55
Figura 20	Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C da molécula <b>3c</b> .....	56
Figura 21	Espectro de DEPT 135 da molécula <b>3a</b> .....	56
Figura 22	Expansão do espectro de HMBC da molécula <b>3a</b> .....	57
Figura 23	Proposta de mecanismo para a síntese das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas <b>3a-p</b> .....	58
Figura 24	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3a</b> . ....	69
Figura 25	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3- metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3b</b> . ....	70
Figura 26	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-	

	diona <b>3c</b> . ....	71
Figura 27	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3d</b> .....	72
Figura 28	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3e</b> . ....	73
Figura 29	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3f</b> . ....	74
Figura 30	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3g</b> . ....	75
Figura 31	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3h</b> . ....	76
Figura 32	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-metibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3i</b> .....	77
Figura 33	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3j</b> . ....	78
Figura 34	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3,4dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione <b>3k</b> .....	79
Figura 35	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2,3-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3l</b> .....	80
Figura 36	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3m</b> .....	81
Figura 37	Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2,6-diclorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3o</b> .....	82
Figura 38	Espectro de CG/EM da 5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3p</b> .....	83
Figura 39	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da (Z)-5-(2-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3a</b> . ....	85
Figura 40	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da (Z)-5-(2-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3a</b> . ....	85
Figura 41	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da (Z)-5-(3-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3b</b> . ....	86
Figura 42	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da (Z)-5-(3-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3b</b> . ....	86

Figura 43	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3c</b> . .....	87
Figura 44	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3c</b> . .....	87
Figura 45	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(3-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3d</b> . .....	88
Figura 46	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(3-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3d</b> .....	88
Figura 47	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3e</b> . .....	89
Figura 48	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3e</b> . .....	89
Figura 49	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(2-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3f</b> . .....	90
Figura 50	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(2-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3f</b> . .....	90
Figura 51	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(3-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3g</b> . .....	91
Figura 52	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(3-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3g</b> .....	91
Figura 53	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(4-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3h</b> . .....	92
Figura 54	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(4-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3h</b> . .....	92
Figura 55	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(4-metilbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3i</b> . .....	93
Figura 56	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(4-metilbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3i</b> . .....	93
Figura 57	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3j</b> . .....	94
Figura 58	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3j</b> . .....	94
Figura 59	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(3,4 dimetoxibenzilideno)	

	tiazolidina-2,4-diona <b>3k</b> .....	95
Figura 60	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3k</b> .....	95
Figura 61	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(2,3-dimetoxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3l</b> .....	96
Figura 62	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(2,3-dimetoxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3l</b> .....	96
Figura 63	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3m</b> .....	97
Figura 64	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3m</b> .....	97
Figura 65	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(2,5-dimetoxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3n</b> .....	98
Figura 66	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(2,5-dimetoxibenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3n</b> .....	98
Figura 67	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(2,6-diclorobenzilideno)tiazolidina- 2,4-diona <b>3o</b> .....	99
Figura 68	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(2,6- diclorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona <b>3o</b> .....	99
Figura 69	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da (Z)-5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3p</b> .....	100
Figura 70	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da (Z)-5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno) tiazolidina-2,4-diona <b>3p</b> .....	100
Figura 71	Espectro de COSY da molécula <b>3a</b> .....	102
Figura 72	Espectro de HMQC da molécula <b>3a</b> .....	103
Figura 73	Espectro de HMBC da molécula <b>3a</b> .....	104
Figura 74	Espectro de DEPT 135 da molécula <b>3a</b> .....	105

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Condições reacionais estudadas por Suresh e Sandhu, 2013.....	31
Tabela 2	Nomenclatura das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas sintetizadas <b>3a-p</b> .....	36
Tabela 3	Estudo da condição reacional para a síntese do composto <b>3c</b> .....	40
Tabela 4	Tempos reacionais, pontos de fusão e rendimentos das 5- arilidenotiazolidina-2,4-dionas <b>3a-p</b> .....	44
Tabela 5	Dados de GC/EM para as moléculas <b>3a-p</b> . ....	47
Tabela 6	Dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ das moléculas <b>3a-p</b> .....	49
Tabela 7	Dados espectrais de RMN de $^{13}\text{C}$ das moléculas <b>3a-p</b> . ....	52



## Lista de Abreviaturas e Siglas

CG	Cromatografia Gasosa
CG/EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
COSY	Correlation Spectroscopy
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
KOH	Hidróxido de Potássio
LaQuiABio	Laboratório de Química Aplicada a Bioativos
LI	Líquido Iônico
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
[TMG][Lac]	Lactato de 1,1,3,3-tetrametilguanidina
US	Ultrassom

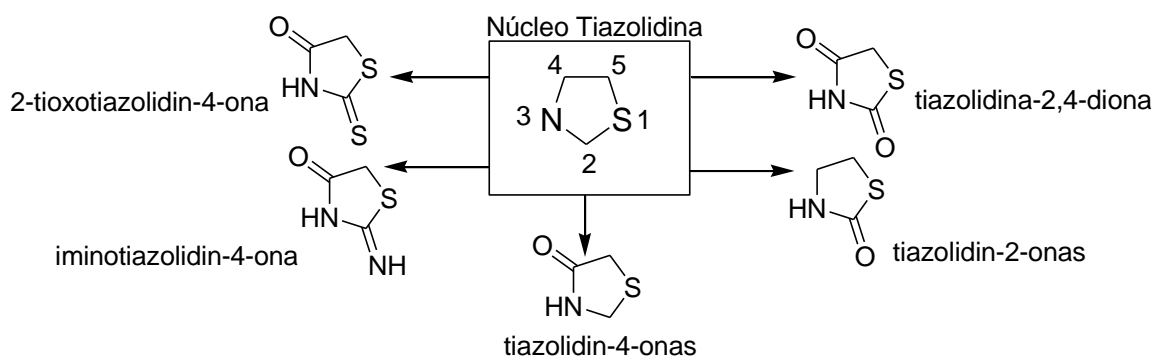
## 1. Introdução e Objetivos

A síntese orgânica é uma área de pesquisa que possui grande destaque na ciência moderna, uma vez que é responsável pelo desenvolvimento de novas moléculas, pela síntese de compostos naturais e por modificar estruturas moleculares já existentes. Nos últimos tempos, uma das grandes e crescentes contribuições da síntese orgânica é a obtenção de novos fármacos para o tratamento das mais diversas doenças. Neste ímpeto, cada vez mais são sintetizados compostos orgânicos com promissoras atividades farmacológicas no intuito de descobrir novos candidatos a fármacos.

Nesta perspectiva, o LaQuiABio tem dedicado parte de seus estudos buscando à obtenção de moléculas com potencialidades biológicas: antimalárica (NEUENFELDT et al., 2011a), antifúngica (DUVAL, et al., 2011; KUNZLER et al., 2013; MARQUES et al., 2013), antioxidante (GOUVEA et al., 2012; CAMPOS, et al., 2013).

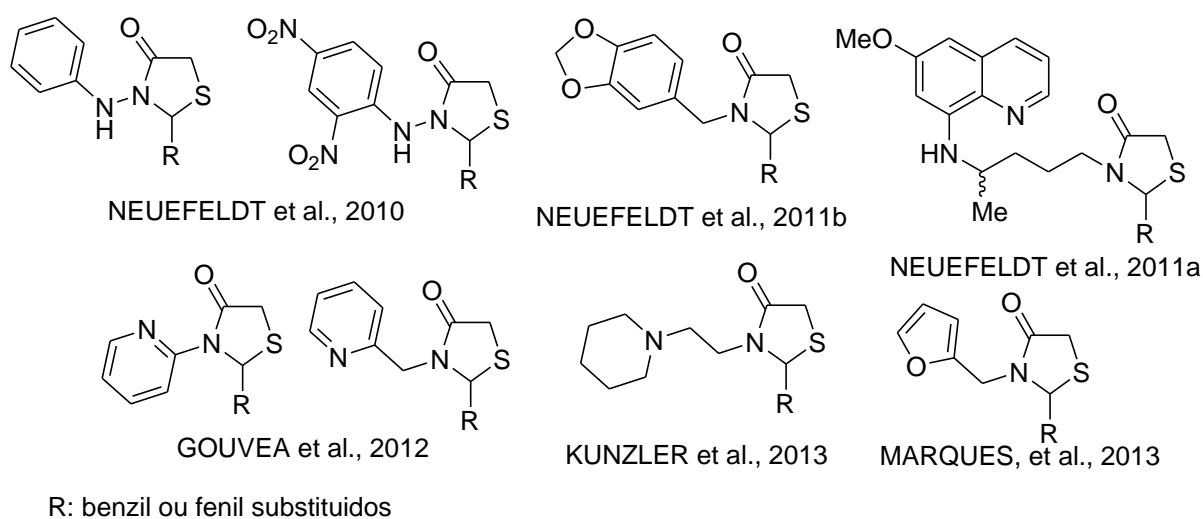
O principal alvo de estudo do grupo são os heterociclos tiazolidin-4-onas, um importante heterociclo associado a muitas atividades farmacológicas, dentre elas antidiabéticas (OTTANÀ et al., 2011), anti-hepatite (RAWAL et al., 2008), as já exploradas pelo nosso grupo, entre outras. De maneira geral, o trabalho é baseado na síntese de tiazolidin-4-onas, a partir, de aminas e benzaldeídos diversificados visando agregar estruturas promissoras a este heterociclo.

As tiazolidin-4-onas e outros heterociclos como: 2-tioxotiazolidin-4-ona, 2-iminotiazolidin-4-ona, tiazolidin-2-onas e tiazolidina-2,4-diona advêm de modificações no núcleo tiazolidina (Figura 1). (JAIN et al., 2013).



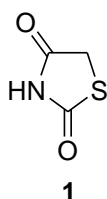
**Figura 1:** Núcleo Tiazolidina e seus derivados.

Desde o início das atividades do LaQuiABio na UFPel, o objetivo de trabalho foi sintetizar o heterociclo tiazolidin-4-ona (Figura 1). Para tal, foram desenvolvidas diversas metodologias sintéticas, explorando mais uma das características da síntese orgânica: propor novas metodologias. Logo, foram obtidas tiazolidinonas através da metodologia convencional com reações em refluxo de tolueno e utilização de aparelho *dean-stark* (NEUENFELDT et al., 2011a; KUNZLER et al., 2013; MARQUES et al., 2013). Objetivando uma metodologia mais limpa, esses heterociclos foram sintetizados em meio livre de solvente (NEUENFELDT et al., 2010) e nesta mesma linha encontram-se em andamento estudos que visam esta síntese em glicerol. Em termos de metodologias inovadoras, o grupo foi o primeiro a publicar a obtenção de tiazolidinonas em ultrassom, propiciando a redução dos tempos de reação de horas para minutos (5-35 minutos) (NEUENFELDT et al., 2011b; GOUVEA et al., 2012).



**Figura 2:** Tiazolidinonas sintetizadas pelo LaQuiABio.

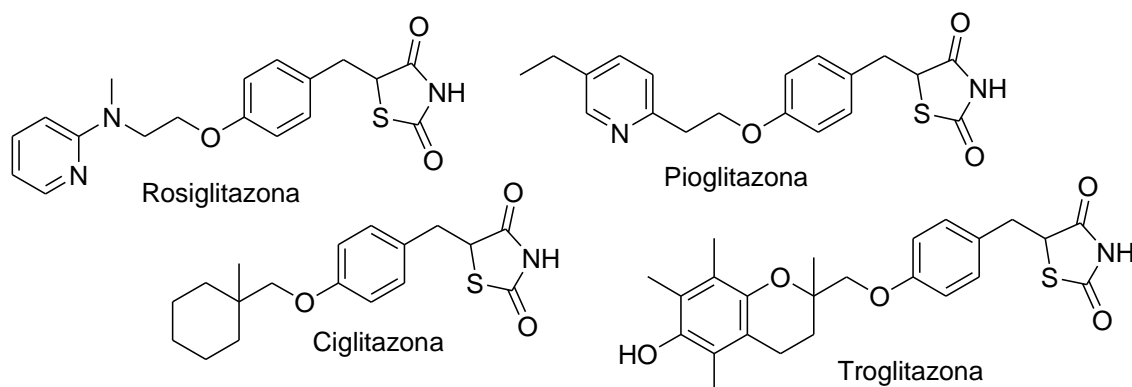
Contudo, anteriormente ao trabalho que será apresentado nesta dissertação, o grupo não havia explorado a capacidade destas moléculas como material de partida para outras sínteses. Após uma revisão da literatura, foi notada uma deficiência de materiais que suportem o estudo da utilização dos compostos sintetizados pelo grupo como precursores sintéticos. Porém, é de grande destaque a importância do heterociclo tiazolidina-2,4-diona (**1**) (Figura 3) como precursor de reações de condensação aldólica na posição 5.



**Figura 3:** Estrutura do reagente tiazolidina-2,4-diona

Tendo em vista, que o reagente 2,4-tiazolidinadiona (**1**) é disponível comercialmente, de baixo custo e possui semelhança estrutural com o anel tiazolidinônico, foi decido iniciar o estudo de utilização destes heterociclos como precursores de reações de condensação aldólica por este reagente.

Outro fator que deve ser considerado quando se estuda sínteses de derivados da 2,4-tiazolidinadiona (**1**) é sua importância biológica, pois este heterociclo além de também apresentar múltiplas atividades biológicas como: de inibição da aldose redutase, antihiperglicêmica, anticancerígena, anti-inflamatória, antimicrobial, entre outras, é o grupo farmacofórico de uma classe de medicamentos utilizados no tratamento da diabetes dentre eles: Rosiglitazona, Pioglitazona, Ciglitazona e Troglitazona (Figura 4) (JAWALE et al., 2012; JAIN et al., 2013).

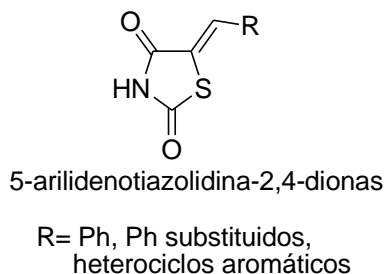


**Figura 4:** Estruturas dos fármacos da classe das tiazolidinadionas.

Pesquisadores acreditam que a ação destas moléculas consiste em aumentar a atividade da insulina (ou seja, são sensibilizadores de insulina) promovendo uma melhor utilização da glicose (JAWALE et al., 2012; NAIN; BANSAL, 2012; JAIN et al., 2013).

Devido à importância deste heterociclo, na literatura constam muitas metodologias para obtenção de produtos de condensação aldólica no mesmo, resultando na formação de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas, as quais também

possuem importância farmacológica (Figura 5) (BRUNO et al., 2002; PUROHIT et al., 2012).

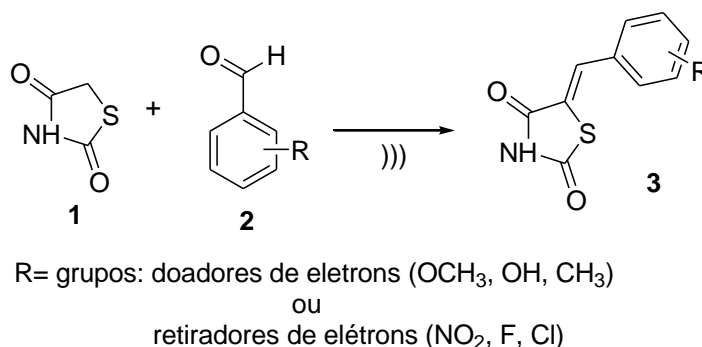


**Figura 5:** Produtos da condensação aldólica no anel tiazolidina-2,4-diona.

Considerando a possibilidade de exploração sintética da tiazolidina-2,4-diona (1) para obter os produtos de condensação aldólica, embasados na importância biológica dos produtos desta condensação e ainda, tendo em vista que na literatura não havia relatos sobre a obtenção de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas via metodologia ultrassônica, o objetivo geral desta dissertação é sintetizar estes compostos utilizando a radiação ultrassônica como energia, em reduzidos tempos de reação. Por sua vez, os objetivos específicos são:

- Estudar as condições de reação para a obtenção de 5-arilideno-2,4-tiazolidinadionas **3** em ultrassom, através da reação entre **1** e diversos aldeídos **2** mono e dissustituídos por grupos doadores e retiradores de elétrons (Esquema 1);
- Confirmar a formação e caracterizar os produtos **3**, através de análises de Espectrometria de Massas e de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ), Carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) e técnicas bidimensionais.

### Esquema 1

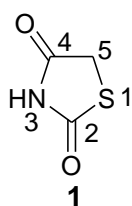


## 2. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura busca a aproximação do leitor com o tema desta dissertação. Serão relatadas algumas propriedades químicas da 2,4-tiazolidinona e o procedimento sintético para a obtenção da mesma. Também serão exploradas algumas das metodologias propostas na literatura para obtenção das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas, dentre elas alguns exemplos clássicos onde os procedimentos envolvem refluxo, solventes tóxicos e que o calor é a fonte de energia para a reação, outras com metodologias que obedecem aos princípios da química verde e também algumas que proporcionaram a diminuição do tempo reacional. Por fim, será dissertado sobre os princípios da sonoquímica, metodologia proposta neste trabalho, dentre eles o funcionamento do ultrassom, o fenômeno de cavitação, influencias no meio reacional, tipos de aparelho (banho e sonda) e o que emergiu na literatura recentemente em relação a esta síntese em ultrassom.

### 2.1 Tiazolidina-2,4-dionas

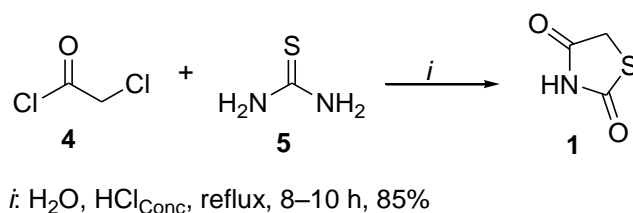
Este heterociclo de fórmula molecular  $C_3H_3NO_2S$  tem seus átomos distribuídos em um anel de cinco membros. A posição 1 é ocupada pelo enxofre, as 2 e 4 possuem uma carbonila, na 3 existe um NH e a 5 possui um  $CH_2$  (Figura 6) (JAIN, et al., 2013; MAHALLE et al., 2008)



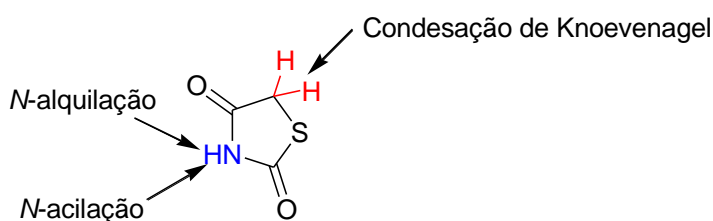
**Figura 6:** Estrutura do heterociclo tiazolidina-2,4-diona.

Embora este reagente seja comercializado em valor acessível, ele pode ser sintetizado através de uma reação entre cloreto de cloroacetila **4** e tiouréia **5** em refluxo de água na presença de ácido clorídrico concentrado (Esquema 2) (PUROHIT et al., 2012; SWATHI et al., 2012; PAREKH et al., 2013; JAIN et al., 2013).

## Esquema 2



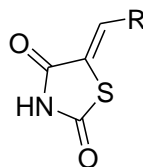
Nas reações orgânicas que envolvem o reagente **1**, as posições mais exploradas sinteticamente são: a 3 (NH) e 5 (CH<sub>2</sub>). Na posição 3, devido a nucleofilicidade do nitrogênio, são comuns as reações de *N*-alquilação e *N*-acilação normalmente, com reagentes halogenados (VENKATESAN; SINGH, 2010; POPOV-PERGAL et al., 2010; PUROHIT et al., 2012). Por sua vez, o grupo CH<sub>2</sub> da posição 5 é considerado um “metileno ativo”, por isso a condensação nesta posição também é chamada condensação de Knoevenagel (Figura 7) (MAHALLE et al., 2008; KUMAR et al., 2011). O pKa da tiazolidina-2,4-diona (**1**) na literatura é igual a 6,82 (JAIN et al., 2013).



**Figura 7:** Pontos de reatividade no heterociclo tiazolidina-2,4-diona (**1**).

## 2.2 As 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas

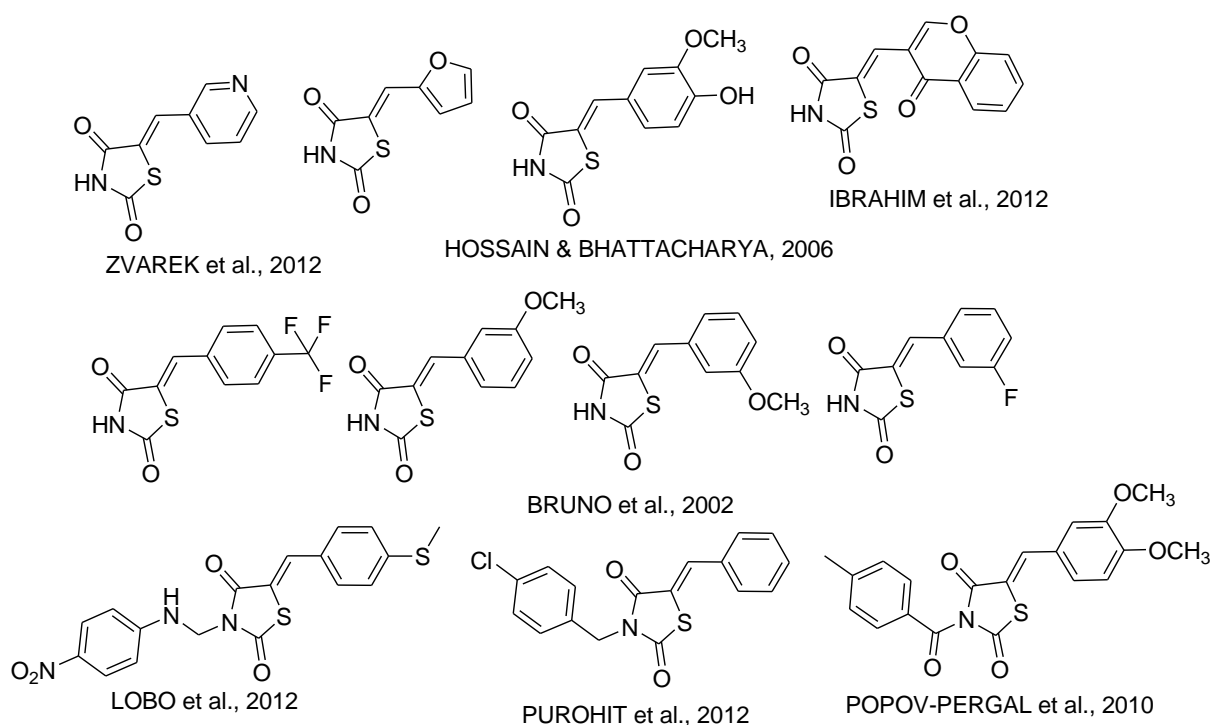
A partir de reações de condensações aldólicas do metileno ativo da tiazolidina-2,4-diona (**1**), principalmente com benzaldeídos, são obtidas as 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas (Figura 8), moléculas as quais sua obtenção via metodologia ultrassônica são o objetivo deste trabalho.



R= Ph, Ph substituídos,  
heterociclos aromáticos

**Figura 8:** Estrutura geral das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas

Na literatura foram publicadas diversas 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas com os mais variados substituintes na posição 5. Explorando a reatividade da posição 3, também são relatadas na literatura 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas que tiveram o hidrogênio do nitrogênio substituído por outros grupos. A Figura 9 apresenta alguns exemplos dessas moléculas publicadas na literatura.



**Figura 9:** Algumas 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas publicadas na literatura.

A síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas, também proporciona moléculas com atividades farmacológicas variadas, por exemplo, as citadas por Pattan e colaboradores em 2012 (PATTAN et al., 2012): antibacterial, antitubercular, antidiabética, outros autores indicam atividades: anticâncer (JAIN et al., 2013) e atividade de inibição da aldose redutase (BRUNO et al., 2002).



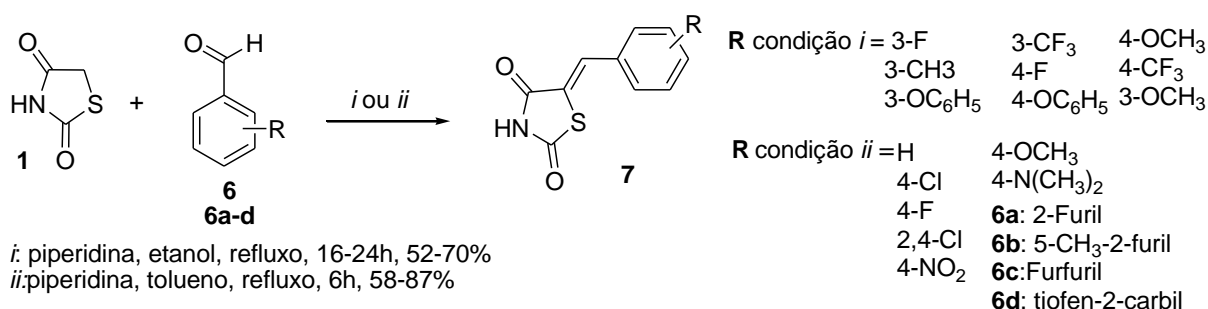
As metodologias de obtenção desses derivados são variadas. Na literatura são encontrados desde procedimentos clássicos e técnicas embasadas nos princípios da química verde, até métodos mais modernos que utilizam fontes alternativas de energia como, por exemplo, com o emprego da radiação de micro-ondas. Assim, nos próximos tópicos serão relatadas algumas metodologias sintéticas descritas na literatura para obtenção de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas.

### 2.2.1 Síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas por procedimentos com aquecimento térmico e solventes convencionais (Metodologia Convencional)

Em 2002, Bruno e colaboradores (BRUNO et al., 2002) publicaram a síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **7** através da reação entre tiazolidina-2,4-diona (**1**) e diferentes aldeídos **6**, com piperidina e refluxo de etanol, em um tempo reacional variando entre 16 e 24 horas (Esquema 3, condição *i*). Os autores necessitaram recrystalizar com metanol as moléculas sintetizadas para obter os produtos puros com rendimentos variando entre 52 e 70%.

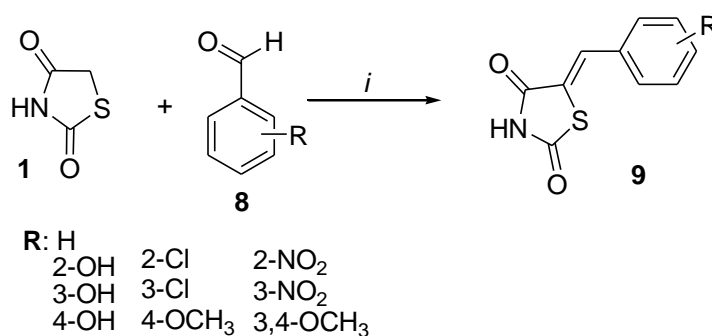
Utilizando a mesma base piperidina em tolueno, Swathi e colaboradores em 2012 (SWATHI et al., 2012) fizeram uso de *dean-stark* para otimizar a síntese das moléculas **7** (Esquema 3, condição *ii*). Nesta metodologia, as 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas foram obtidas em menor tempo reacional e em melhores rendimentos. Esta diferença de resultado deve estar associada ao uso do *dean-stark*, o qual permite a remoção da água através da destilação azeotrópica entre a água eliminada com a formação do produto e o solvente, deslocando o equilíbrio químico no sentido dos produtos.

#### Esquema 3



Venkatesan e Singh em 2010 (VENKATESAN; SINGH, 2010) obtiveram 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **9** utilizando como base o hidróxido de potássio e etanol como solvente da reação entre **1** com os benzaldeídos **8**, em 6 horas de refluxo obtendo uma faixa de 58-87% de rendimento dos produtos recristalizados em etanol (Esquema 4).

#### Esquema 4



*i*: KOH, etanol, refluxo, 6h, 58-87%

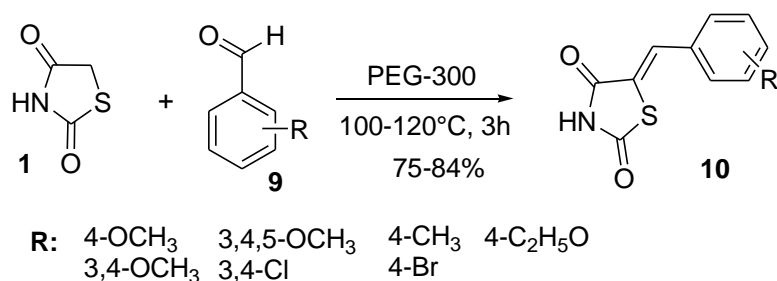
#### 2.2.2 Síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas por procedimentos inovadores.

Nos últimos anos, vem crescendo o interesse de muitos pesquisadores em realizar metodologias sintéticas tendo em vista os princípios da química verde. Alguns fatores que estão compreendidos nestes princípios envolvem a prevenção, ou seja, evitar a produção de resíduos. Neste mesmo sentido entra o princípio da economia de átomos, objetivando a maior conversão dos materiais de partida no produto. Ainda, para os procedimentos experimentais é aconselhável o uso de solventes e auxiliares mais seguros ao ambiente e ao manipulador, o uso de fontes renováveis de matéria-prima, por exemplo, solventes reutilizáveis, entre outros (LENARDÃO et al., 2003).

Neste sentido, Mahalle e colaboradores em 2008 (MAHALLE et al., 2008), mostram que foi possível sintetizar oito 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **10** utilizando polietileno glicol (PEG-300). O PEG-300 é um solvente hidrofílico, termicamente estável, prático e não tóxico, que foi recuperado ao final da reação e por isso é considerado um solvente verde. Nesta metodologia foi dispensando o uso de base e

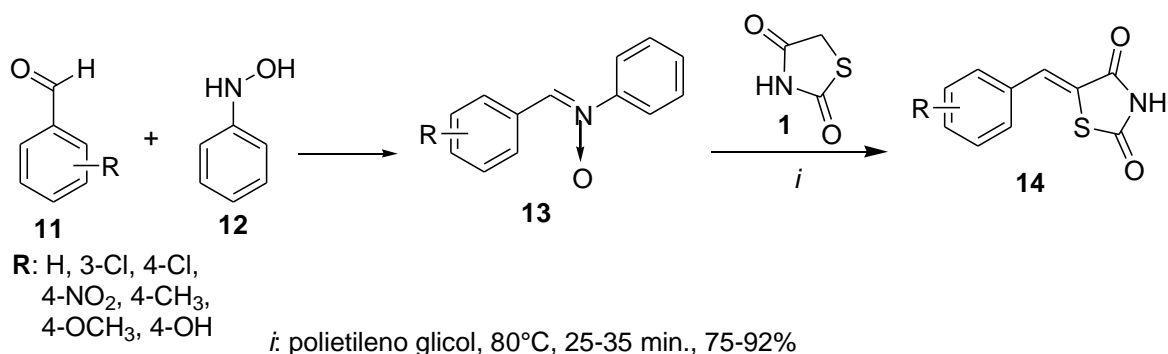
os autores necessitaram recrystalizar com etanol os produtos brutos e então, obter as moléculas puras em rendimentos variando entre 75 e 84% (Esquema 5).

### Esquema 5



Também fazendo uso de polietileno glicol, Kumar e colaboradores neste ano (KUMAR et al., 2013) propuseram a obtenção das 5-arylidenotiazolidina-2,4-dionas **14**, por meio de uma reação entre a 2,4-tiazolidinadiona (**1**) com as aldonitronas **13**. As aldonitronas **13** foram previamente sintetizadas através de reações entre os aldeídos **11** e a fenilhidroxilamina (**12**) (Esquema 6). Este trabalho além de se embasar nos princípios da química verde, pois o solvente utilizado foi recuperado ao final da síntese e ainda reutilizado outras vezes, também proporcionou a obtenção das moléculas **14** em minutos (25-35 min) com bons rendimentos mesmo após a purificação.

### Esquema 6



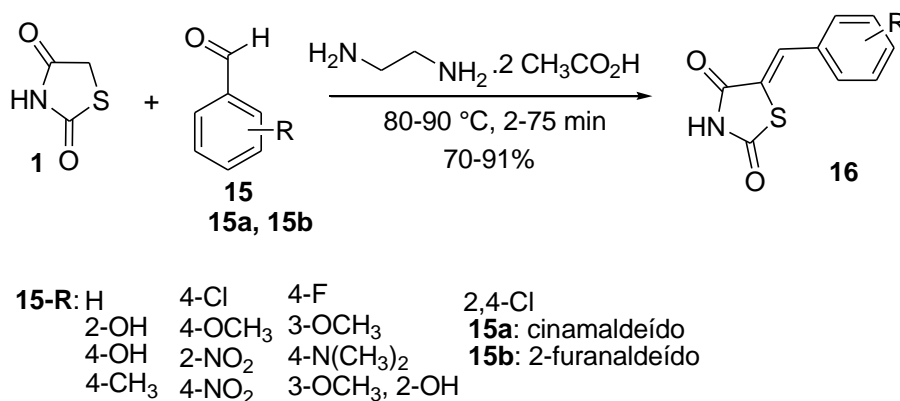
Nota-se que no último trabalho relatado as moléculas foram obtidas em tempo de reação de minutos. Esta é uma tendência que vem emergindo na literatura, ou seja, estão sendo publicados novos procedimentos experimentais que reduzem o

tempo de reação proporcionando a obtenção de determinadas moléculas em tempos bem menores que nos métodos tradicionais.

Para tal objetivo pode ser feito o uso de catalisadores, que são substâncias químicas que proporcionam a formação dos produtos reacionais através de um mecanismo diferente levando a uma diminuição na energia de ativação da reação.

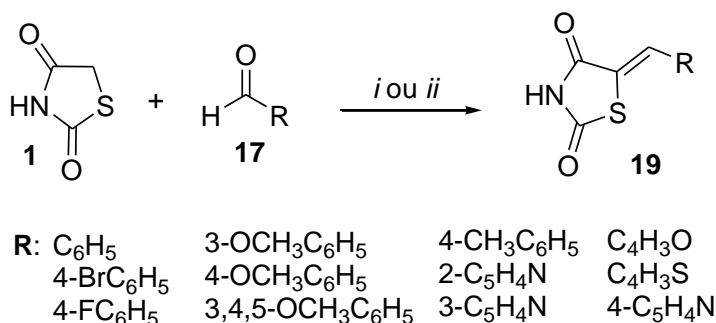
Os pesquisadores Zhang e Zhou em 2012 (ZANG e ZHOU, 2012) sintetizaram quinze 5-arylidenotiazolidina-2,4-dionas **16** em um tempo reacional que variou entre 2 e 75 minutos, através de reações entre **1** e os aldeídos **15**, **15a** e **15b** com diacetato de etilenodiamina como catalisador e livre de solvente, obtendo os produtos com 70-91% de rendimento (Esquema 7).

### Esquema 7



Também visando à obtenção das 5-arylidenotiazolidina-2,4-dionas em menores tempos, Alegaon e Alagawadi em 2012 (ALEGAON; ALAGAWADI, 2012) propuseram a redução do tempo de síntese das 5-arylidenotiazolidina-2,4-dionas **19** de 15 horas, na metodologia convencional, para uma síntese em 10 minutos, utilizando radiação de micro-ondas obtendo os produtos em bons rendimentos (75-83%) (Esquema 8).

### Esquema 8



*i*: metodologia convencional: piperidina, ácido acético, tolueno, 110 °C, 15 h

*ii*: metodologia alternativa: piperidina, ácido acético, tolueno, radiação de M.O., 700 W, 140 °C, 10 min, 75–83%

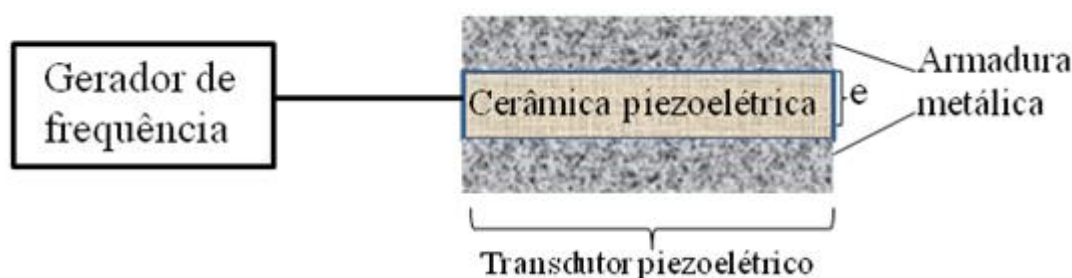
Em uma visão geral, comparando as metodologias convencionais com as alternativas, foi possível perceber uma considerável diminuição no tempo reacional de horas para minutos.

Com a mesma intenção, o estudo da sonoquímica vem crescendo. A metodologia ultrassônica tem se mostrado de grande interesse em síntese orgânica, uma vez que tem proporcionado obter moléculas sintéticas em diminuídos tempos reacionais (CRAVOTTO; CINTAS, 2006).

### 2.3 Sonoquímica: o efeito das ondas ultrassônicas sobre sistemas químicos.

A descoberta do ultrassom ocorreu em 1880 por Curie estudando o efeito piezoelétrico. Posteriormente, as radiações ultrassônicas foram utilizadas na detecção de icebergs e também na medição da profundidade do mar. Na química, a utilização do ultrassom passou a ser realizada, a partir, de 1950 com a comercialização de transdutores piezoelétricos e dos aparelhos geradores de ondas ultrassônicas (MARTINES et al., 2000; BARBOZA; SERRA, 1992).

Os aparelhos de ultrassom são constituídos de um gerador de frequência, que gera um campo elétrico alternado e de um transdutor piezoelétrico (cerâmica piezoelétrica envolta por duas placas metálicas). No momento em que o sinal do gerador chega à cerâmica piezoelétrica provoca variações em sua espessura, formando ondas mecânicas que serão amplificadas pelas chapas metálicas para posterior transmissão dos impulsos (ondas sonoras) ao meio reacional (Figura 10) (BARBOZA; SERRA, 1992).



**Figura 10:** Esquema da constituição do aparelho de ultrassom (BARBOZA; SERRA, 1992).

Por sua vez, a frequência máxima do aparelho de ultrassom é função, somente, da ressonância do transdutor, diretamente relacionada à espessura da cerâmica piezoeétrica (Equação 1) (BARBOZA; SERRA, 1992).

$$F = \frac{c}{2e}$$

**Equação 1:** frequência do aparelho de ultrassom.

A propagação das ondas, radiação ultrassônica, no meio reacional provoca variações de pressão (pressões positivas e negativas) neste meio proporcionando momentos de compressão e rarefação (ISKALIEVA et al, 2012; CRAVOTTO; CINTAS, 2006).

Quando a pressão aplicada no líquido reacional é negativa, as forças intermoleculares de Van der Waals não são fortes o suficiente para manter a coesão entre as moléculas e pequenas cavidades ou microbolhas são formadas no centro do líquido, as quais acabam sendo ocupadas pelo gás dissolvido que deve estar presente no meio. Quando a pressão é positiva ocorre implosão destas bolhas (BARBOZA; SERRA, 1992; CRAVOTTO; CINTAS, 2006).

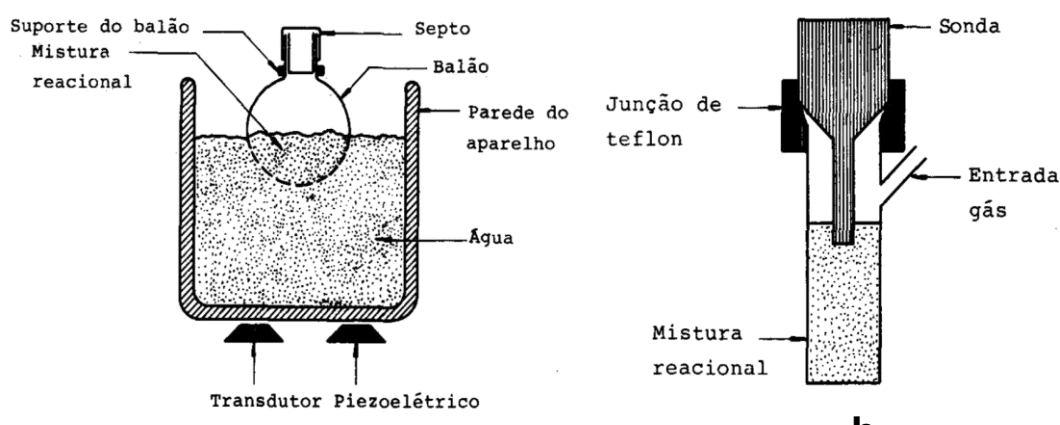
A contribuição da formação dessas bolhas nas reações químicas deve-se ao processo de cavitação, o qual é constituído da rápida nucleação, crescimento e colapso de microbolhas liberando grandes energias, fazendo com que estas microbolhas possam ter seus comportamentos associados à microrreatores e acabam provocando um fluxo turbulento de energia no meio (BARBOZA; SERRA, 1992; MARTINES et al., 2000).

Nestas bolhas existem distintos pontos de reação, dentre eles uma camada fina de líquido que envolve a bolha e a cavidade de vapor. Para tratar da cavidade

de vapor existe a teoria do “hot spot”, a qual se refere aos acontecimentos dentro da bolha. A teoria indica que no momento da implosão, no ponto quente, são atingidas extremas temperaturas e pressões. Estima-se que no ponto quente a temperatura esteja entre 4500-5000 K e a pressão em torno de 1700 atm (BARBOZA; SERRA, 1992; CRAVOTTO; CINTAS, 2006).

Com a cavitação dois tipos de bolhas são formadas: uma delas denominada bolhas de cavitação estáveis com tempo de meia vida grande que duram alguns ciclos. A outra é denominada bolhas de cavitação transiente, que têm tempos de meia vida curtos, provocando um vigoroso colapso em poucos ciclos e por isso esta cavitação é considerada a mais eficiente para os processos químicos (CRAVOTTO; CINTAS, 2006).

Para usufruir deste fenômeno podem ser utilizados dois tipos de aparelhos de ultrassom: o banho ou a sonda. No banho de ultrassom, as ondas ultrassônicas chegam ao meio reacional depois de passarem por um líquido, normalmente água, dentro de uma cuba que esta acoplada ao transdutor. Neste tipo de aparelho, as ondas não estão em contato direto com o meio reacional e ocorre uma dispersão de energia, ainda neste aparelho faz-se necessário o controle da temperatura do banho (Figura 11a). No ultrassom com sonda, a mesma esta fixada no transdutor e em contato direto com o meio reacional, por isso é considerada mais eficiente. A sonda tem outra vantagem sobre o banho, pois não é necessário o controle da temperatura, uma vez que a temperatura no meio reacional é decorrência do efeito de cavitação (Figura 11b) (BARBOZA; SERRA, 1992).



**Figura 11:** a- banho de ultrassom; b- sonda de ultrassom (BARBOZA; SERRA, 1992).

### 2.3.1 A síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas em ultrassom

Quando este trabalho foi idealizado, uma rigorosa pesquisa na literatura foi realizada visando ratificar o ineditismo do método ultrassônico para síntese destes compostos. Todavia, há pouco tempo fomos surpreendidos pela publicação de Suresh e Sandhu em 2013 (SURESH e SANDHU, 2013), os quais fizeram uso de banho de ultrassom (US) a 80 °C e de catalisador de líquido iônico (LI) lactato de 1,1,3,3-tetrametilguanidina ([TMG][Lac]) **20** para sintetizar cinco 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **21** através da reação de **1** com aril e heteroarilbenzaldeídos.

Cabe ressaltar que neste trabalho os autores estudaram diversas condições reacionais para a obtenção das moléculas **21** (Tabela 1). Percebe-se que apenas o aquecimento e o banho do ultrassom por 120 minutos não foram eficientes para sintetizar estas moléculas (condição 4). Este artigo pode ser um exemplo da baixa eficiência do banho de ultrassom em síntese, já que os autores necessitaram do catalisador e da alta temperatura para a síntese (Condição 7), pois uma condição que envolva somente sonicação não foi considerada pelos autores.

Logo, tomando como condição reacional a condição 7, os autores obtiveram as moléculas em bons rendimentos, mesmo após purificação por recristalização com a mistura: etanol/dimetilformamida (3:2), em um tempo reacional que variou entre 15 e 30 minutos.

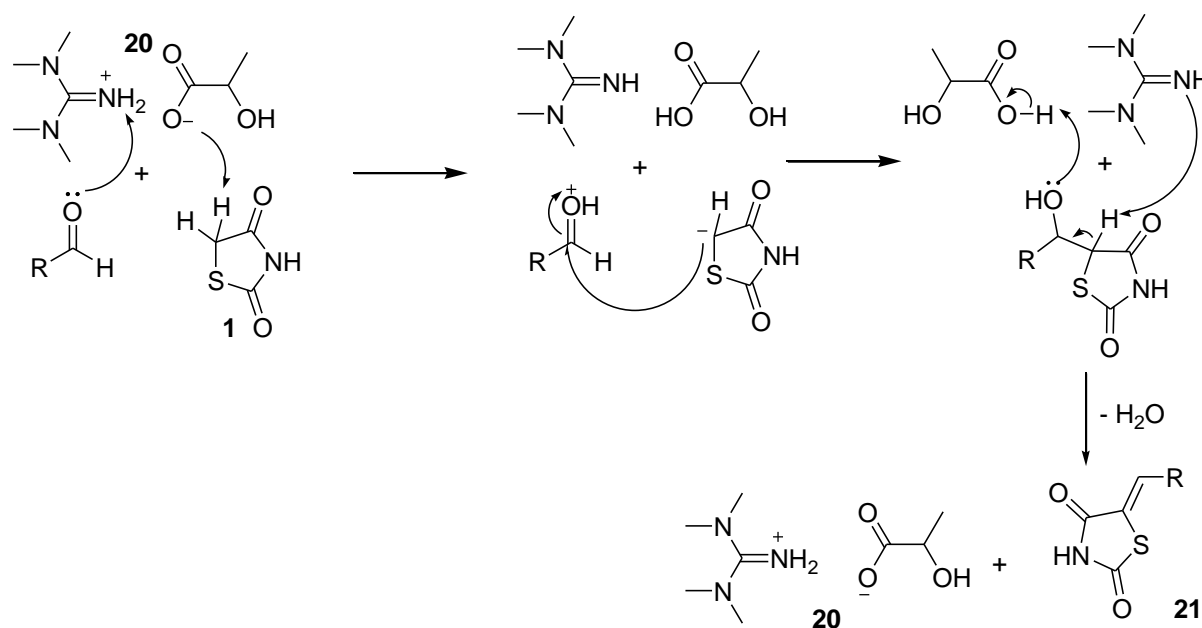
**Tabela 1:** Condições reacionais estudadas por Suresh e Sandhu, 2013.

Cond.	Variações	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	Sem catalisador + aquecimento de 50°C	180	-
2	Catalisador (20 mol%) + aquecimento de 50°C	60	<55
3	Catalisador (20 mol%) + aquecimento de 80°C	60	68
4	Sem catalisador + aquecimento de 50°C + US	120	< 10
5	Catalisador (20 mol%) + sem aquecimento + US	50	74
6	Catalisador (50 mol%) + sem aquecimento + US	50	72
7	Catalisador (20 mol%) + aquecimento de 80°C + US	20	95

<sup>a</sup> Produtos isolados



A proposta de mecanismo envolvendo o líquido iônico é descrita pelos autores conforme Figura 12.



**Figura 12:** Proposta de mecanismo para obtenção de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas utilizando [TMG][Lac] como catalisador (SURESH e SANDHU, 2013).

Nota-se nesta proposta de mecanismo que o líquido iônico atua tanto na formação de um carbanion pela captura do hidrogênio do grupo metileno ativo de **1**, quanto na ativação da carbonila do aldeído pela protonação do oxigênio. O LI ainda atua na remoção do outro hidrogênio  $\alpha$ -carbonila e consequente eliminação de água.

Em suma, esta revisão da literatura abordou os grandes assuntos que envolvem esta dissertação, ou seja, foi relatado sobre o heterociclo tiazolidina-2,4-diona **1** material de partida nas reações realizadas neste trabalho, abordou-se as características e metodologias para a obtenção das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas, compostos a serem obtidos neste trabalho. Por fim, uma abordagem sobre a sonoquímica permitiu o conhecimento da técnica e sua aplicação em relação ao tema trabalhado nesta dissertação.

### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1 Reagentes e solventes utilizados

- 2,4-tiazolidinadiona
- 2-clorobenzaldeído
- 3-clorobenzaldeído
- 4-clorobenzaldeído
- 2-fluorobenzaldeído
- 3-fluorobenzaldeído
- 4-fluorobenzaldeído
- 2-metoxibenzaldeído
- 3-metoxibenzaldeído
- 4-metoxibenzaldeído
- 3-hidroxibenzaldeído
- 2,6-diclorobenzaldeído
- 2,4-dimetoxibenzaldeído
- 2,5-dimetoxibenzaldeído
- 2,3-dimetoxibenzaldeído
- 2-cloro-6-fluorobenzaldeído
- *p*-tolualdeído
- 2-nitrobenzaldeído
- 3-nitrobenzaldeído
- 4-nitrobenzaldeído
- Etanol
- Metanol
- Acetato de etila
- Hexano
- Hidróxido de sódio
- Etoxido de sódio
- Trietilamina
- Acetato de sódio
- Ácido Clorídrico

## 3.2 Aparelhos utilizados

### 3.2.1 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados por um espectrômetro Bruker Ac-200F de 200 MHz e 50 MHz, respectivamente, em DMSO. Os espectros 2D foram registrados por um espectrômetro Varian Oxford AS-400 de 400,14 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ , em DMSO.

### 3.2.2 Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás da marca Shimadzu CG-2010. Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de CG2010-plus.

### 3.2.3 Aparelho de Ultrassom

O aparelho de ultrassom utilizado na síntese das moléculas **3a-p** é da marca Sonics Vibra-cell, modelo VC 500. Frequência 20 Hz, 220 V com um *probe* com *microtip* cônico de 5 mm (3/16 polegada, volume de 3-20 mL, intensidade muito alta, amplitude máxima de 40%, comprimento de 159 mm).

### 3.2.4 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão mensurados neste trabalho foram determinados em um aparelho Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230 V, 60 HZ, 50 w. O termômetro utilizado media até 300°C.

### 3.3 Procedimentos Experimentais

#### 3.3.1 Procedimento geral para a síntese das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **3a-p** com o método ultrassônico.

Em um frasco reacional foram adicionados 1 mmol de 2,4-tiazolidinadiona (**1**), 1 mmol dos aldeídos **2a-p** e uma solução de 2 mmol de hidróxido de potássio em 10 mL de etanol. A mistura foi sonicada entre 10 e 20 minutos dependendo do benzaldeído. Após foi evaporado o solvente em evaporador rotativo. O sólido formado após a evaporação foi lavado com solução de ácido clorídrico 1 mol.L<sup>-1</sup> até a neutralização do produto e a mistura, solução mais sólido, foi levada a geladeira. Posteriormente, a mistura foi filtrada utilizando papel filtro qualitativo MN-616 ficando o produto sobre o papel filtro. Os compostos **3a**, **3l**, **3n** e **3o** foram purificados por lavagem com eluente hexano/acetato de etila 9:1 a quente (3 x 3 mL).

## 4. Apresentação e Discussão dos Resultados

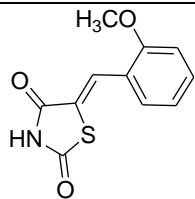
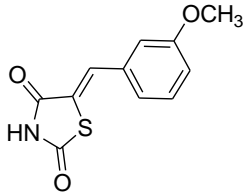
O item “Apresentação e discussão dos resultados” tem como objetivo relatar, explicar e discutir os procedimentos realizados e os resultados obtidos. Este item começa pela apresentação das estruturas moleculares e nomenclatura dos compostos. Posteriormente, é abordado o estudo das condições de reação, procedimento pelo qual é determinada a metodologia para síntese das moléculas. O próximo tópico refere-se a caracterização das moléculas sintetizadas, no qual é discutido os métodos e os dados que permitem confirmar a formação e caracterizar as moléculas obtidas via metodologia ultrassônica.

### 4.1 Apresentação das Substâncias

#### 4.1.1 Estrutura e Nomenclatura das Substâncias Sintetizadas

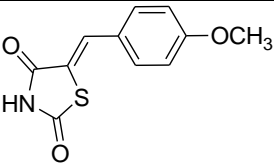
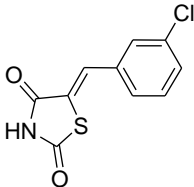
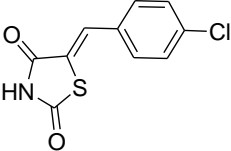
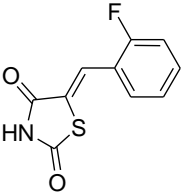
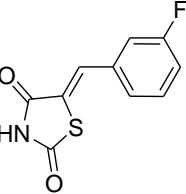
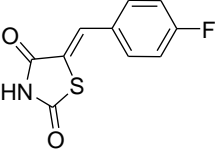
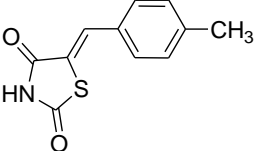
Este subitem é adicionado ao corpo textual desta dissertação com o objetivo de propiciar ao leitor o conhecimento dos compostos sintetizados neste trabalho. Os dados em questão são apresentados na tabela 2.

**Tabela 2:** Nomenclatura das 5-arylidenotiazolidina-2,4-dionas sintetizadas **3a-p**.

	Estrutura	Nomenclatura
<b>3a</b>		(Z)-5-(2-metoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3b</b>		(Z)-5-(3-metoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona

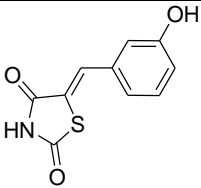
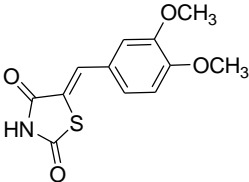
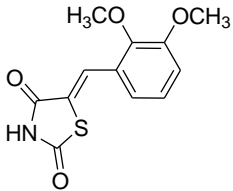
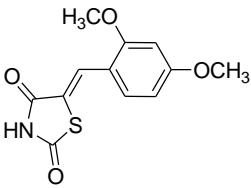
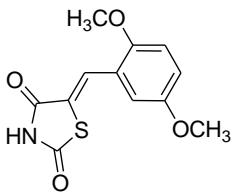
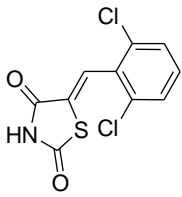
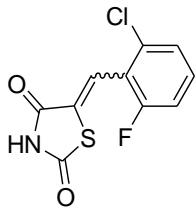
**Tabela 2:** Nomenclatura das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas sintetizadas **3a-p** continuação.

---

<b>3c</b>		(Z)-5-(4-metoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3d</b>		(Z)-5-(3-clorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3e</b>		(Z)-5-(4-clorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3f</b>		(Z)-5-(2-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3g</b>		(Z)-5-(3-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3h</b>		(Z)-5-(4-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3i</b>		(Z)-5-(4-metilbenzilideno)thiazolidina-2,4-diona

---

**Tabela 2:** Nomenclatura das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas sintetizadas **3a-p** continuação.

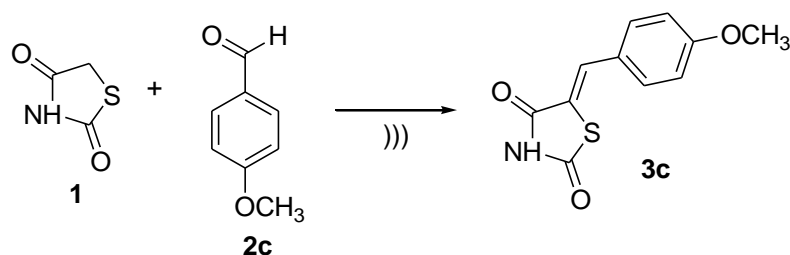
<b>3j</b>		(Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3k</b>		(Z)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3l</b>		(Z)-5-(2,3-dimetoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3m</b>		(Z)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3n</b>		(Z)-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3o</b>		(Z)-5-(2,6-diclorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona
<b>3p</b>		5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona

## 4.2 Estudos das Condições Reacionais

O estudo das condições reacionais é uma etapa primordial na síntese orgânica. Esta envolve um período em que diversos testes são realizados, visando encontrar a melhor metodologia para obtenção de uma série de compostos sintéticos.

Para esse estudo foi utilizado um aparelho de ultrassom com sonda e foi escolhido o 4-metoxibenzaldeído (**2c**). A presença do grupo metóxi na posição 4 do benzaldeído deixa a carbonila menos reativa devido ao efeito doador de elétrons por ressonância do oxigênio deste grupo. Então, acredita-se que se o produto **3c** for obtido (Esquema 9), os demais provavelmente serão obtidos também.

**Esquema 9**

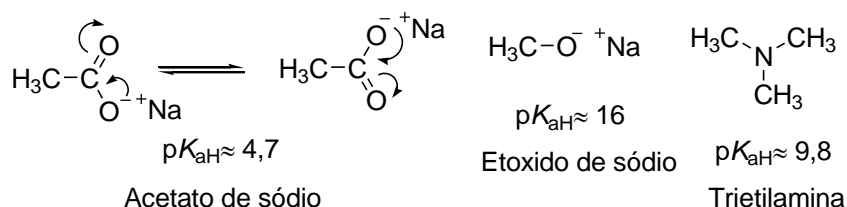


Em suma, o estudo da condição reacional visou otimizar o tempo reacional e o tipo de base a ser utilizada na reação. Nas literaturas citadas neste trabalho (BRUNO et al., 2002; SWATHI et al., 2012; ALEGAON; ALAGAWADI, 2012), os autores utilizaram a proporção 1:1 equimolar entre 2,4-tiazolidinadiona (**1**) e os aldeídos, por isto neste estudo foi utilizada a mesma proporção.

O estudo da condição reacional começou com a verificação da necessidade da utilização de uma base. Embora possuindo o conhecimento da literatura que diz que a condensação de Knoevenagel necessita de uma base para formação de um carbânion no metileno ativo (De SOUZA, 2010, p. 85; Mc MURRY, 2008, p. 849) optou-se pela realização da primeira reação na ausência de base, estudando se, somente, a energia proporcionada pela radiação ultrassônica, através do efeito de cavitação, poderia ser suficiente promover a formação do produto **3c** (Tabela 3, Condição 1). O acompanhamento da reação foi através Cromatografia de Camada Fina (CCF) e Cromatografia Gasosa (CG), porém, após 30 minutos de sonicação não foi observada a formação do produto.



Devido ao resultado do primeiro teste, foi iniciado um estudo para encontrar a base ideal para a síntese de **3c** (Figura 13). Diferentes reações foram realizadas fazendo o uso de bases orgânicas, dentre elas: acetato de sódio relativamente fraca, pois é uma base estável devido à estabilização da carga negativa pela ressonância entre os átomos oxigênio; etóxido de sódio, base forte devido a presença de carga negativa localizada; trietilamina, base nitrogenada neutra. Também, foi estudada a possibilidade de reação com a base inorgânica hidróxido de potássio (KOH), também forte. Para todas as bases mencionadas foram estudadas diferentes quantidades equimolares e variados tempos reacionais (Tabela 3).



**Figura 13:** Bases orgânicas estudadas.

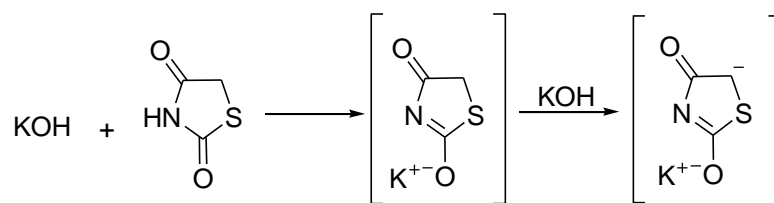
O estudo das condições reacionais ocorreu tanto em metanol quanto em etanol e não foram notadas diferenças no desenvolvimento e obtenção do produto devido ao uso de um ou outro solvente. Assim, o etanol foi eleito o solvente reacional, pois este é um solvente limpo, menos volátil e menos prejudicial a saúde do manipulador.

**Tabela 3:** Estudo da condição reacional para a síntese do composto **3c**.

Condição	Base	Proporção equimolar de base	Tempo (min.)	Análise de GC(%) <b>3c</b>
1	-	-	30	0
2	Trietilamina	1	20	0
3	Trietilamina	2	30	19
4	Acetato de sódio	1	20	Traço
5	Acetato de sódio	2	20	Traço
6	Hidróxido de potássio	1	15	Traço
7	Hidróxido de potássio	2	15	84
8	Hidróxido de potássio	2	20	100
9	Etóxico de sódio	2	20	100

Após a realização destas reações e análise dos resultados por CG, ficou clara a necessidade da utilização de uma base forte (KOH) em excesso. Este excesso é necessário uma vez que um equivalente do KOH reage, primeiramente, com o hidrogênio do nitrogênio imídico ( $pK_a = 6,82$ ), o outro equivalente participa na formação do carbânion (Esquema 10).

#### Esquema 10

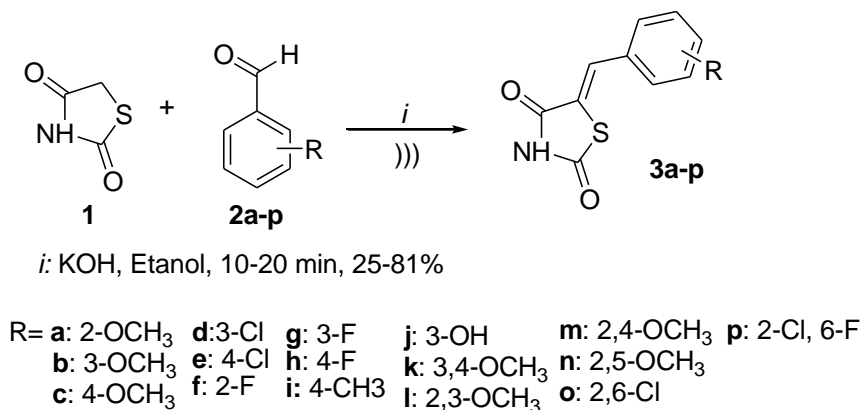


Logo, foi adotada a condição 8 para a síntese das moléculas **3a-p**. É importante destacar, que utilizando etóxido de sódio também foi obtido o produto **3c**, porem este é um reagente complicado para trabalhar visto a sua facilidade em reagir com a água presente na umidade do ar, também é mais caro obtê-lo e ainda quando se utiliza o KOH se tem água e sal como resíduo gerado sendo estes fatores determinantes para escolher o KOH como base nesta síntese.

#### 4.3 Síntese das Moléculas

Determinada a condição reacional, as 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **3a-p** foram sintetizadas reagindo 1 mmol de tiazolidina-2,4-diona **1** com 1 mmol de benzaldeído **2a-p** e 2 mmol de hidróxido de potássio (KOH) em 10 mL de etanol (Esquema 11).

### Esquema 11



Tendo em vista a variedade de benzaldeídos utilizados, neste trabalho foi importante o acompanhamento do tempo reacional, o qual continuou a ser monitorado por CCF e CG.

O tempo de sonicação na série proposta variou entre 10 e 20 minutos, dependendo do substituinte presente no benzaldeído. A maioria dos compostos foram obtidos em 15 minutos de reação, as moléculas **3c** e **3l** em 20 minutos e os compostos **3i**, **3m** e **3p** foram obtidos em 10 minutos de sonicação.

Também, foram estudas reações com 3 e 4-nitrobenzaldeídos, mas surpreendentemente não se obteve produto (verificado com análise de CG/EM). Este resultado não era esperado, pois os benzaldeídos substituídos com grupos nitro têm suas carbonilas mais reativas que com os demais substituintes, em função do efeito retirador de elétrons exercido por este grupo. Também foi estudada a reação com 2-nitrobenzaldeído, neste caso em apenas 3 minutos de sonicação uma solução preta se formou. Realizado o isolamento do produto e após análise por CG/EM foi verificado que aproximadamente 10% de produto foi formado, porém inúmeros outros sinais foram encontrados tanto na CCF quanto no espectro de massas. Tendo em vista a reatividade deste benzaldeído, também foi realizada a reação na ausência de base, porém em 15 minutos de sonicação, somente, os materiais de partida foram detectados.

Ainda, não foi encontrada uma conclusão para o fato, pois este foi um caso isolado, já que na literatura são encontradas referências de sínteses de 5-(nitrobenzilideno)thiazolidina-2,4-dionas via metodologias convencionais (VENKATESAN; SINGH, 2010; SHAH; SING, 2012). Entretanto, é importante

menção que no estudo de Suresh e Sandhu em 2013 (banho de ultrassom) não foi relatada a obtenção de 5-(nitrobenzilideno)tiazolidina-2,4-dionas.

#### 4.3.1 Isolamento e Purificação dos Produtos

Após a sonicação, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo levando a um sólido amarelado que muitas vezes ficou incrustado no balão. Em seguida, o balão foi lavado com solução de ácido clorídrico 1 mol.L<sup>-1</sup> até a neutralização do produto com consequente, o desprendimento do mesmo do balão. A mistura (sólido + solução) foi encaminhada a geladeira (≈ 5 h). Depois, foi filtrada a vácuo utilizando papel filtro qualitativo MN-616 ficando os produtos **3a-p** retidos na superfície do papel filtro.

De maneira geral, a pureza dos produtos sintetizados foi boa (apresentaram cromatograma de CG com apenas um sinal na região característica dessas moléculas) exceto, para as moléculas **3a**, **3l**, **3n** e **3o**. Nestes casos, uma pequena quantidade de benzaldeído permaneceu junto ao produto isolado, sendo necessário realizar uma purificação por lavagem a quente com hexano/acetato de etila na proporção 9:1, respectivamente.

Analisando os dados apresentados na tabela 4 é verificado outro indicio da pureza dos compostos que é fato da fusão dos mesmos ocorrerem com no máximo 2°C de variação de temperatura.

Ainda, nota-se uma grande variação nos rendimentos dos compostos sintetizados 25-81% (Tabela 4). Foi notável nos casos os quais os produtos eram sólidos muito finos, que os mesmos acabavam ficando retidos no papel filtro, sendo isto determinante no valor do rendimento calculado.

**Tabela 4:** Tempos de reação, pontos de fusão e rendimentos das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **3a-p**

Molécula	R	Tempo (min)	Ponto de fusão (°C) <sup>a</sup>	Rendimento (%) <sup>b</sup>
<b>3a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	15	235-237	51
<b>3b</b>	3-OCH <sub>3</sub>	15	195-196	65
<b>3c</b>	4-OCH <sub>3</sub>	20	205-207	34
<b>3d</b>	3-Cl	15	211-213	81
<b>3e</b>	4-Cl	15	228-230	72
<b>3f</b>	2-F	15	194-196	50
<b>3g</b>	3-F	15	167-169	62
<b>3h</b>	4-F	10	214-215	54
<b>3i</b>	4-CH <sub>3</sub>	15	225-226	40
<b>3j</b>	3-OH	15	239-240	25
<b>3k</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	15	209-211	30
<b>3l</b>	2,3- OCH <sub>3</sub>	20	163-165	51
<b>3m</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	10	241-243	69
<b>3n</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	15	147-149	58
<b>3o</b>	2,6-Cl	15	147-149	79
<b>3p</b>	2-Cl, 6-F	10	148-150	80

<sup>a</sup> ponto de fusão não aferido

<sup>b</sup> rendimento dos produtos purificados

A partir da discussão realizada neste tópico, pode-se se traçar um paralelo entre a metodologia proposta nesta dissertação e a proposta por Suresh e Sandhu em 2013. A utilização do aparelho de ultrassom com sonda para a síntese das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas foi eficiente, proporcionou a obtenção dos produtos em menor tempo racional (10-20 minutos) que dos autores Suresh e Sandhu, os quais utilizaram o banho de ultrassom com aquecimento de 80 °C. Ainda para tal síntese não foi necessário nenhum reagente especial, no caso específico líquido iônico, somente uma base inorgânica comum, disponível comercialmente em baixo custo e de fácil neutralização.

#### 4.4 Caracterização das Moléculas

Todas as moléculas sintetizadas neste trabalho foram previamente publicadas na literatura conforme segue: **3a** (MENDGEN et al, 2012); **3b**, **3e**, **3i** (ZHANG & ZHOU, 2012); **3c**, **3g**, **3h** (BRUNO et al., 2002); **3d**, **3j** (VENKATESAN & SINGH,

2010); **3f** (LIU et al., 2012); **3l** (MUSIAL & STANIEC, 1964); **3k**, **3m** (HÁ et al., 2012); **3n** (YANG et al., 2006); **3o** (HU et al., 2009); **3p** (DJAKOVIC et al., 2009).

Embora, alguns dados de identificação destes compostos estejam disponíveis nestas literaturas, neste trabalho também foram realizadas as caracterizações das moléculas visando confirmar a eficácia da técnica ultrassônica na síntese das mesmas.

Nos próximos subitens serão apresentados e discutidos dados de confirmação da formação das estruturas moleculares desejadas por Espectrometria de Massas (CG/EM), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ), de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ), Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (DEPT 135) e Ressonância Magnética Nuclear bidimensional: *Correlation Spectroscopy* (COSY), *Heteronuclear Multiple Quantum Coherence* (HMQC), *Heteronuclear Multiple Bond Coherence* (HMBC). Cabe ressaltar, que todos esses estudos serão discutidos tomando como representante da série de compostos sintetizados a molécula **3a**, que foi submetida ao estudo das técnicas 2D.

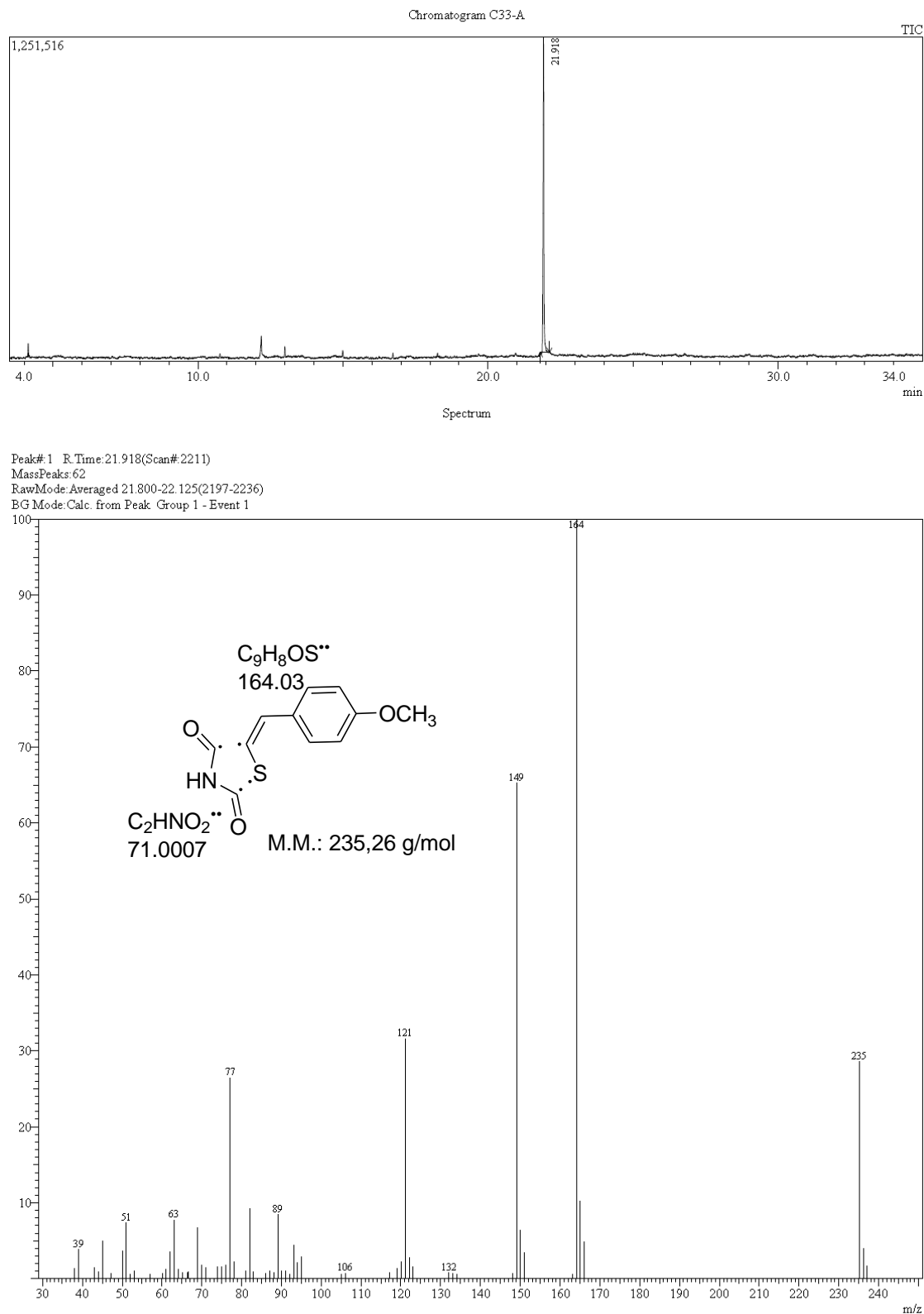
#### 4.4.1 Confirmação pelo Estudo da Técnica de Espectrometria de Massas (CG/EM)

Com a análise das fragmentações dos espectros de massas gerados, foi confirmada a formação das moléculas **3a-p** (exceto **3n**, que devido à insolubilidade em solventes compatíveis com o espectrômetro de massas como: etanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila e acetona o estudo não foi realizado). Nas análises, foram encontrados os respectivos íons moleculares de todos os produtos, sendo as fragmentações moleculares semelhantes para toda a série (Tabela 5).

Foi verificado que o pico base dos espectros é referente a uma quebra entre o carbono vinílico e o anel da tiazolidina-2,4-diona, o que leva ao fragmento: carbono vinílico formado + porção oriunda do benzaldeído, comprovando a formação dos produtos de condensação aldólica. Assim, o pico base de cada molécula tem relação à estrutura do respectivo benzaldeído.

O espectro de massas da molécula **3c** (Figura 14) foi escolhido para esta discussão, nota-se que o fragmento que gerou o pico base tem razão massa/carga ( $m/z$ ) igual a 164, restando outro fragmento, composto pelas carbonilas e o

nitrogênio do anel 2,4-tiazolidinadiona com  $m/z = 71$ . Os espectros de massas das demais moléculas sintetizadas nesta série encontram-se no anexo 1 deste relatório.



**Figura 14:** Espectro de massas (CG/EM) da molécula **3c**.

**Tabela 5:** Dados de GC/EM para as moléculas **3a-p**.

Molécula	R	CG/EM m/z(%)
<b>3a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	235 (M, 65), 164 (100), 149 (45), 121 (40), 77 (35).
<b>3b</b>	3-OCH <sub>3</sub>	235 (M, 40), 164 (100), 134 (15), 121 (20), 77 (20).
<b>3c</b>	4-OCH <sub>3</sub>	235 (M, 35), 164 (100), 149 (60), 121 (25), 77 (27).
<b>3d</b>	3-Cl	239 (M, 30), 168 (100), 133 (20), 89 (35), 84 (15).
<b>3e</b>	4-Cl	239 (M, 25), 168 (100), 133 (20), 84 (15), 66 (10).
<b>3f</b>	2-F	223 (M, 20), 180 (10), 152 (100), 107 (20), 76 (15).
<b>3g</b>	3-F	223 (M, 28), 152 (100), 107 (20), 76 (15), 69 (10).
<b>3h</b>	4-F	223 (M, 20), 152 (100), 107 (20), 76 (15), 69 (5).
<b>3i</b>	4-CH <sub>3</sub>	219 (M, 35), 148 (100), 115 (15), 91 (15), 74 (15).
<b>3j</b>	3-OH	221 (M, 30), 150 (100), 121 (25), 77 (15), 39 (10).
<b>3k</b>	3,4- OCH <sub>3</sub>	265 (M, 80), 234(60), 194 (100), 179 (75), 149 (35), 108(30).
<b>3l</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	265 (M, 65), 234(50), 194 (100), 179 (85), 149 (45), 136(52).
<b>3m</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	265 (M, 35), 194 (100), 179 (55), 151 (30), 136(30) 108(24).
<b>3o</b>	2,6-Cl	273 (M+, 10), 238(100), 202(80), 167 (30), 123(30), 101(20).
<b>3p</b>	2-Cl, 6-F	257 (M, 15), 222 (90), 186 (100), 151 (25), 107(65), 93 (30).

#### 4.4.2 Confirmação pelos Estudos de Ressonância Magnética Nuclear

##### 4.4.2.1 Confirmação pelo Estudo de RMN <sup>1</sup>H

No estudo de caracterização molecular por RMN de <sup>1</sup>H, espera-se encontrar um singlete referente ao hidrogênio vinílico oriundo do benzaldeído. A confirmação da formação dos produtos deve-se, especificamente a este fato, já que o hidrogênio da função aldeído aparece em torno 9-10 ppm, com a formação das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas este hidrogênio passa a aparecer na região vinílica confirmando o acontecimento da condensação aldólica.

Todavia, um dos desafios da caracterização destas moléculas é identificar o isômero formado (*E* ou *Z*). Dados espectrais publicados na literatura para estes compostos sugerem que: um maior deslocamento químico do sinal do hidrogênio vinílico para campo alto, na faixa entre 7,72–7,97 ppm, indica a formação do isômero *Z*, pois o hidrogênio ficaria mais próximo a carbonila provocando seu desblindamento (BRUNO et al., 2002). Estudos de raios-X publicados comprovaram

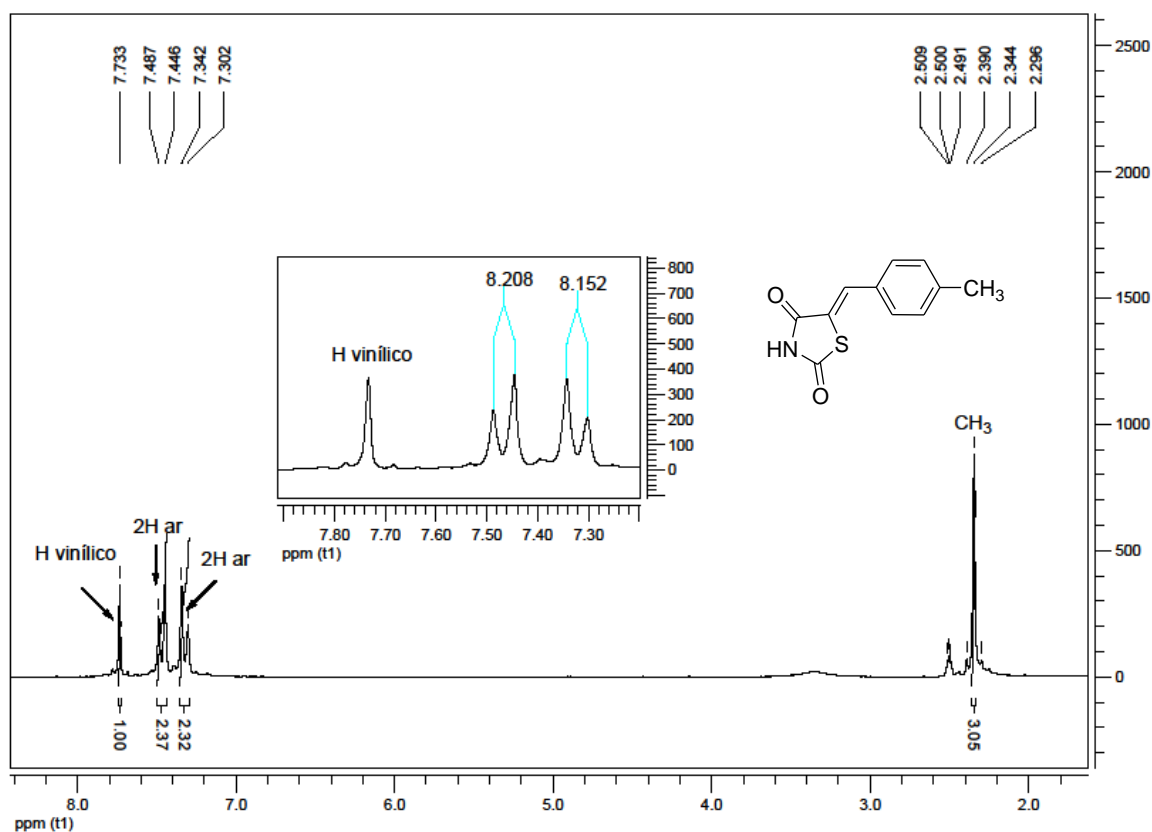


que este indício é verídico, pois em suas condições reacionais somente, o isômero Z foi formado (KUMAR et al., 2011; OTTANÁ et al., 2005).

Para esta discussão, foi escolhido o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da molécula **3i** ( $\text{R}=4\text{-CH}_3$ ) para representar a série de compostos sintetizados. A figura 15 é uma expansão do espectro de hidrogênio desta molécula visando salientar os sinais característicos da região aromática e vinílica.

Neste espectro foi encontrado o singlete com deslocamento químico de 7,73 ppm, ou seja, em campo mais alto que o característico de hidrogênio vinílico e não na região de benzaldeído. Também foram identificados os hidrogênios aromáticos do anel *p*-substituído através de dois dubletos de  $^3J = 8,2$  Hz para o sinal em 7,46 ppm e  $^3J = 8,1$  Hz para o sinal em 7,02 ppm. Também foi verificado o singlete em 2,39 ppm que sinaliza os três hidrogênios da metila ligada ao anel aromático.

Assim como neste caso, em todos os espectros foram encontrados os sinais do hidrogênio vinílico, aromáticos e substituintes e seus dados espectrais são apresentados na tabela 6. Este espectro completo e os outros espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das demais moléculas sintetizadas via metodologia ultrassônica encontram-se em anexo nesta dissertação (Anexo 2).



**Figura 15:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em DMSO, 200 MHz, molécula **3i**.

**Tabela 6:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}^a$  das moléculas **3a-p** ( $\delta\text{ppm}$ ;  $J_{\text{H-H}}$  Hz).

	R	H vinílico	NH	Aromáticos	R
3a	2-OCH <sub>3</sub>	7,96 (s, 1H)	7,48 (m, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,39 (dd, 1H, <sup>2</sup> J= 7,8 e <sup>4</sup> J= 1,4); 7,13 (d, 1H, <sup>3</sup> J= 7,7); 7,05 (d, 1H, <sup>3</sup> J= 7,7).		3,87 (s, 3H)
3b	3-OCH <sub>3</sub>	7,74 (s, 1H)	12,61 (br, 1H)	7,43 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,05 (m, 1H).	3,79 (s, 3H)
3c	4-OCH <sub>3</sub>	7,29 (s, 1H)	-	7,47 (d, 2H, <sup>3</sup> J= 8,7); 7,01 (d, 2H, <sup>3</sup> J= 8,8)	3,77(s, 3H)
3d	3-Cl	7,75 (s, 1H)	12,72 (br, 1H)	7,64 (s, 1H); 7,52 (m, 3H).	-
3e	4-Cl	7,76 (s, 1H)	12,69 (br, 1H)	7,58 (br, 4H).	-
3f	2-F	7,76 (s, 1H)	12,71 (br, 1H)	7,52 (m, 2H); 7,37 (m, 2H).	-
3g	3-F	7,76 (s, 1H)	12,68 (br, 1H)	7,56 (dd, 1H, <sup>2</sup> J= 8,0 e <sup>4</sup> J= 1,8); 7,40 (m, 2H); 7,29 (m, 1H).	-
3h	4-F	7,77 (s, 1H)	12,64 (br, 1H)	7,64 (m, 2H); 7,35 (dd, 2H, <sup>2</sup> J= 8,8 e <sup>4</sup> J= 1,9).	-
3i	4-CH <sub>3</sub>	7,73 (s, 1H)	12,56 (br, 1H)	7,46 (d, 2H, <sup>3</sup> J= 8,2); 7,32 (d, 2H, <sup>3</sup> J= 8,1).	2,34 (s, 3H)

<sup>a</sup> frequência de 200 MHz em DMSO

**Tabela 6:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}^{\text{a}}$  das moléculas **3a-p** ( $\delta\text{ppm}$ ;  $J_{\text{H-H}}$  Hz)  
continuação

	R	H vinílico	NH	Aromáticos	R
<b>3j</b>	3-OH	7,68 (s, 1H)	-	7,31 (t, 1H, $J^3 = 7,8$ ); 7,02 (d, 1H, $J^3 = 8,0$ ); 6,97 (m, 1H); 6,87 (dd, 1H, $^2J = 8,1$ e $^4J = 1,5$ ).	-
<b>3k</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	7,72 (s, 1H)	12,49 (br, 1H)	7,11 (m, 3H).	3,81(s, 3H) 3,79 (s, 3H)
<b>3l</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	7,91 (s, 1H)	-	7, 21 (m, 2H); 7,02 (2d, 1H, $^3J = 3,6$ ).	3,84 (s, 3H) 3,78 (s, 3H)
<b>3m</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	7,92 (s, 1H)	12,43 (br, 1H)	7,33 (d, 1H, $J^3 = 8,6$ ); 6,69 (m, 3H).	3,88 (s, 3H) 3,83(s, 3H)
<b>3n</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	7,90 (s, 1H)	-	7,06 (m, 2H); 6,87 (s, 1H).	3,81 (s, 3H) 3,74 (s, 3H)
<b>3o</b>	2,6-Cl	7,69 (s, 1H)	-	7,58 (m, 2H); 7,49 (m, 1H).	-
<b>3p<sup>b</sup></b>	2-Cl, 6-F	7,67 (s, 1H Z)	-	7,46 (m, 3H Z aril; 2H E aril e 1H vinílico E), 7,11 7,12 (2d, 1H, $J^3 = 7,3$ e $^3J = 8,5$ H aril E).	-

<sup>a</sup> frequência de 200 MHz em DMSO <sup>b</sup> proporção de 2:1 Z:E

#### 4.4.2.2 Confirmação pelo Estudo de RMN de $^{13}\text{C}$

Para discutir os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$ , também foi escolhido da molécula **3i** para representar a série. Na análise dos dados espectrais de RMN de (Tabela 7 e Figura 16), não é evidente a identificação dos carbonos vinílicos. Na literatura mencionada anteriormente, os autores indicam que os sinais destes carbonos aparecem em 130–132 ppm, ou seja, uma região que também é típica de carbonos aromáticos. Porém, a confirmação da formação do produto é elucidada pelo número de sinais de carbono visíveis no espectro que é igual ao número de átomos de carbono da estrutura.

Logo, as duas carbonilas aparecem como os sinais mais desblindados do espectro, em região de campo alto, neste caso em: 167,7 e 167,2 ppm. Pode-se afirmar também, que os dois sinais de intensidades equivalentes em 129,9 e 129,7 ppm referem-se aos 4 carbonos aromáticos do sistema para substituído. Os demais sinais: 140,5; 131,7; 130,1; e 122,1 são os sinais dos outros 2 carbonos aromáticos e dos carbonos vinílicos. Por fim, em 20,9 ppm, tem-se o sinal da metila *p*-substituída no anel aromático.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos outros compostos encontram-se no anexo 2 e tem comportamento semelhante ao descrito nesta discussão.

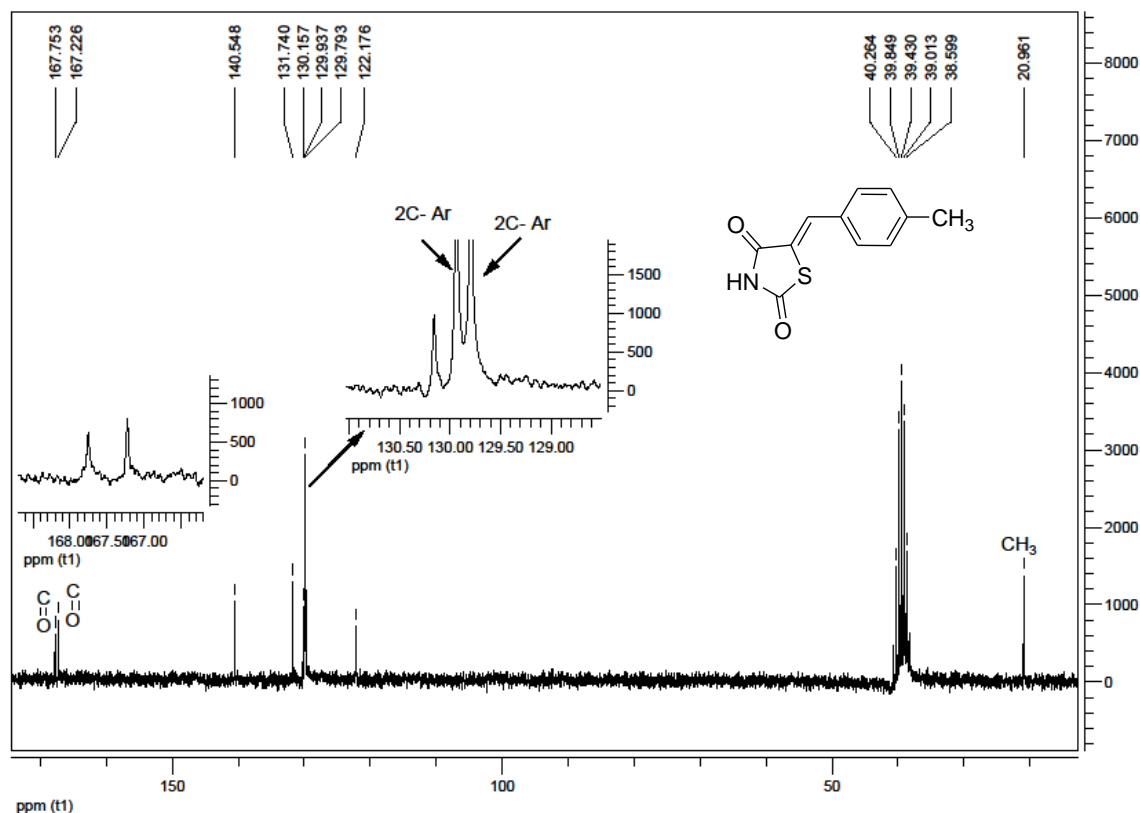


Figura 16: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em DMSO 50 MHz **3i**.

Tabela 7: Dados espectrais de RMN de  $^{13}\text{C}^a$  das moléculas **3a-p** ( $\delta$  ppm;  $J_{\text{C-F}}$  Hz).

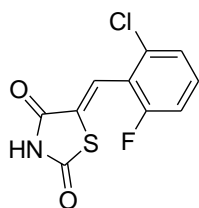
	R	Carbonilas	Aromáticos e Vinílicos	R
<b>3a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	168,0 167,3	157, 9; 132,2; 128,4; 126,3; 123,3; 121,3; 120,8; 111,7.	55,6
<b>3b</b>	3-OCH <sub>3</sub>	167,6 167,1	159,5; 134,2; 131,6; 130,2; 123,7; 121,7; 116,1; 115,1.	55,1
<b>3c</b>	4-OCH <sub>3</sub>	182,2 175,4	158,9; 132,8; 130,4 (2C); 128,8; 122,5; 114,1 (2C).	55,1
<b>3d</b>	3-Cl	167,3 166,9	135,1; 133,8; 130,9; 130,0; 129,8; 129,7; 127,6; 125,2.	-
<b>3e</b>	4-Cl	167,4 167,0	134,8; 131,8; 131,4 (2C); 130,3; 129,2 (2C); 124,2.	-
<b>3f</b>	2-F	167,4 166,9	160,4 (d, $^1J = 251,5$ ); 132,5 (d, $^3J = 8,7$ ); 128,6; 126,1; 125,1 (d, $^4J = 3,5$ ); 122,5 (d, $^3J = 6,5$ ); 120,8 (d, $^3J = 11,9$ ); 116,0 (d, $^2J = 21,5$ ).	-
<b>3g</b>	3-F	167,4 166,9	162,1 (d, $^1J = 245,1$ ); 135,2 (d, $^3J = 8,2$ ); 131,1 (d, $^3J = 8,3$ ); 130,1 (d, $^4J = 2,7$ ); 125,3 (d, $^4J = 2,7$ ); 125,1; 117,0 (d, $^2J =$ 21,3); 116,5 (d, $^2J = 23,8$ ).	-

**Tabela 7:** Dados espectrais de RMN de  $^{13}\text{C}^{\text{a}}$  das moléculas **3a-p** ( $\delta$  ppm;  $J_{\text{C-F}}$  Hz) continuação

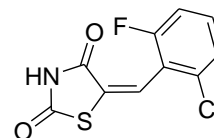
<b>3h</b>	4-F	167,6 167, 1	162,7 (d, $^1J=250,4$ ); 132,3 (d, $^3J=8,7$ ); 130,5 (C vinílico); 129,5 (d, $^4J=3,1$ ); 123,1 (C vinílico); 116,3 (d, $^2J=21,9$ ).	-
<b>3i</b>	4-CH <sub>3</sub>	167,7 167,2	140,5; 131,7; 130,1; 129,9 (2C); 129,7 2C); 122,1.	20,9
<b>3j</b>	3-OH	167,8 167,2	157,7 (C-OH); 134,0; 131,8; 130,2; 123,2; 121,2; 117,6; 115,8.	-
<b>3k</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	167,8 167,2	150, 7; 167,2; 150,7; 158,8; 132,1; 125,5; 123,6; 120,3; 113,1; 111,9.	55,5 55,4
<b>3l</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	167,9 167,2	152,6; 148,1; 126,6; 126,1; 124,6; 119,5; 115,2.	60,9 55,8
<b>3m</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	168,0 167,4	162,9 (C-OCH <sub>3</sub> ); 159,7 (C-OCH <sub>3</sub> ); 129,4; 126,3; 119,7; 114,1; 106,3; 98,5.	55,8 55,5
<b>3n</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	167,7 167,1	152,9; 152,2; 126,3; 123,6; 121,8; 117,4; 113,1; 112,9.	55,9
<b>3o</b>	2,6-Cl	167,6 166,8	133,5; 133,2; 132,1; 131,9; 129,1; 127,7;	-
<b>3p<sup>b</sup></b>	2-Cl, 6-F	167,0 166,9	166,2; 158,8 (d, $^1J=251,9$ ); 133,8 (d, $^3J=5,3$ ); 132,5 (d, $^3J=10,0$ ); 131,5; 131,4; 126,1 (d, $^4J=3,1$ ); 123,2; 120,4; 120,1; 115,2 (d, $^2J=21,9$ ).	-

<sup>a</sup> Frequência de 50 MHz em DMSO <sup>b</sup> proporção de 2:1 *Z:E*

Para finalizar a discussão da caracterização das moléculas por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  é importante salientar que o estudo do espectro da molécula **3p** mostrou uma mistura de isômeros na proporção 2:1 de *Z:E* (Figura 17).



(*Z*)-5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona

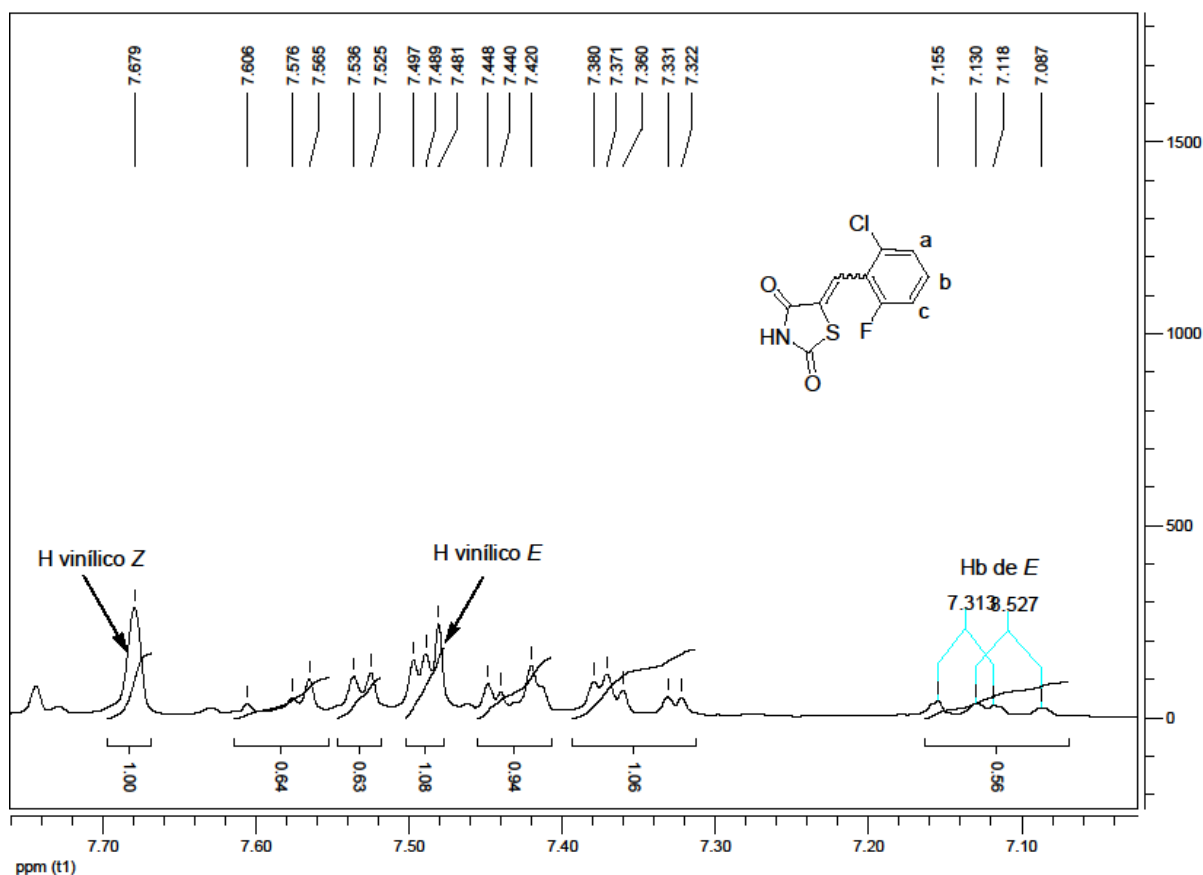


(*E*)-5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona

**Figura 17:** Estrutura e nomenclatura dos isômeros de **3p** formados.

Tal ocorrência foi verificada pelo excessivo número de hidrogênios e pela suspeita do aparecimento de outro singlete em 7,48 ppm (possível sinal do hidrogênio vinílico do isômero *E*) sobreposto a outros sinais, além do singlete do

isômero *Z* em 7,67 ppm, como era esperado. Ainda, foi verificado dois dubletos a 7,12 ppm referentes a um hidrogênio em menor proporção, confirmando que o isômero *E* tem seus sinais mais blindados que os do *Z* (Figura 18).



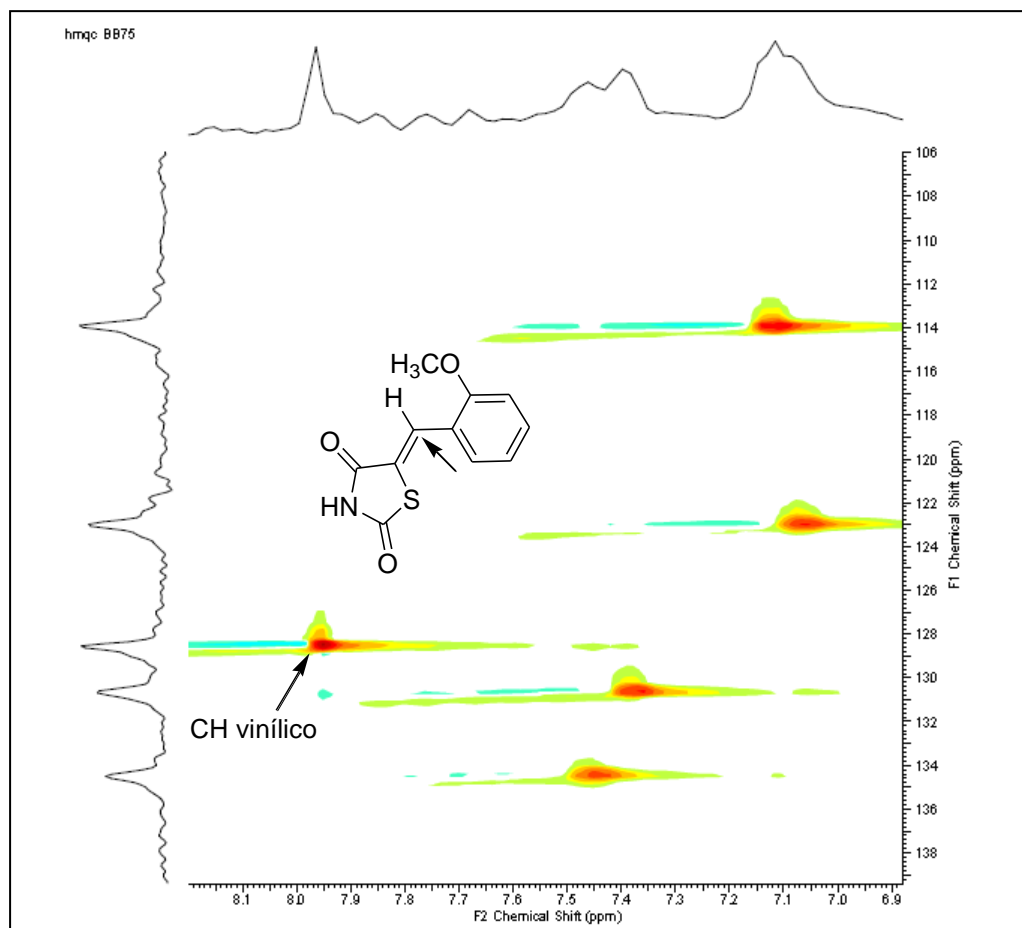
**Figura 18:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da molécula **3p**.

No espectro de  $^{13}\text{C}$  também (Anexo 2) foi notado um excesso de sinais e ainda uma desproporção de intensidade nos sinais das carbonilas. Todavia, antes deste estudo não se suspeitava da formação de mistura de isômeros, pois no cromatograma acoplado ao espectro de massas apareceu apenas um sinal.

#### 4.2.2.3 Caracterização por técnicas bidimensionais de RMN.

Os estudos de caracterização pelas técnicas de RMN 2D (COSY, HMQC e HMBC), visam a caracterização dos carbonos vinílicos formados com a condensação aldólica. Estes estudos foram realizados para a moléculas **3a** (R= 2-OCH<sub>3</sub>) e também foi realizado o estudo do DEPT 135 para a mesma no intuito de auxiliar nesta caracterização.

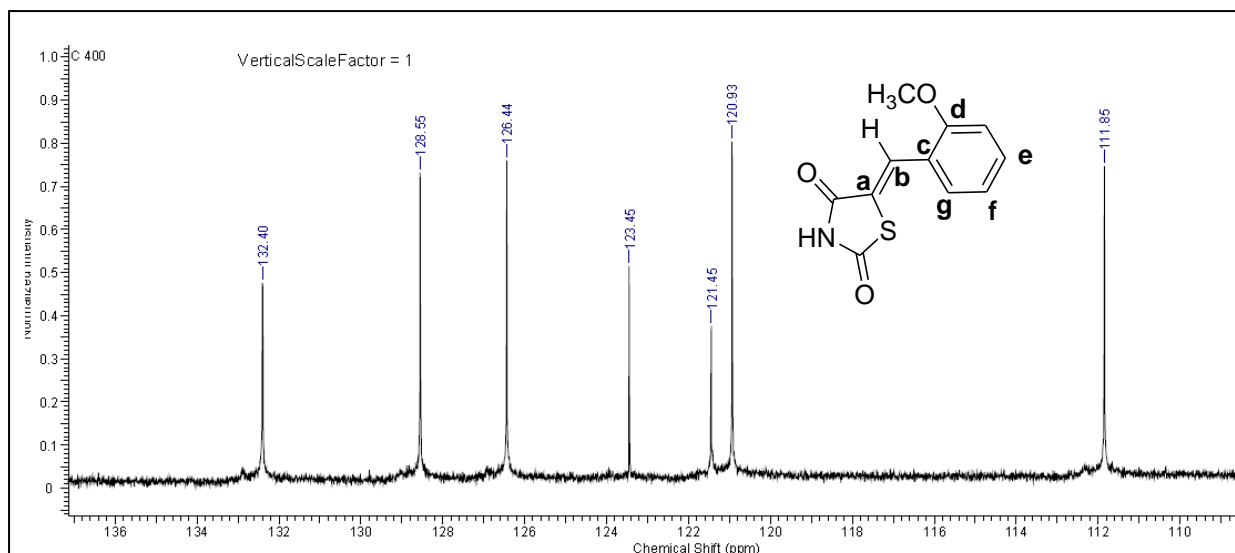
O estudo do espectro de HMQC apresenta a caracterização do sinal do carbono vinílico ligado ao hidrogênio (CH vinílico), pois é identificado o acoplamento do hidrogênio vinílico em 7,96 ppm com seu carbono em 128,5 ppm (Figura 19).



**Figura 19:** Expansão do Espectro de HMQC da molécula **3a**.

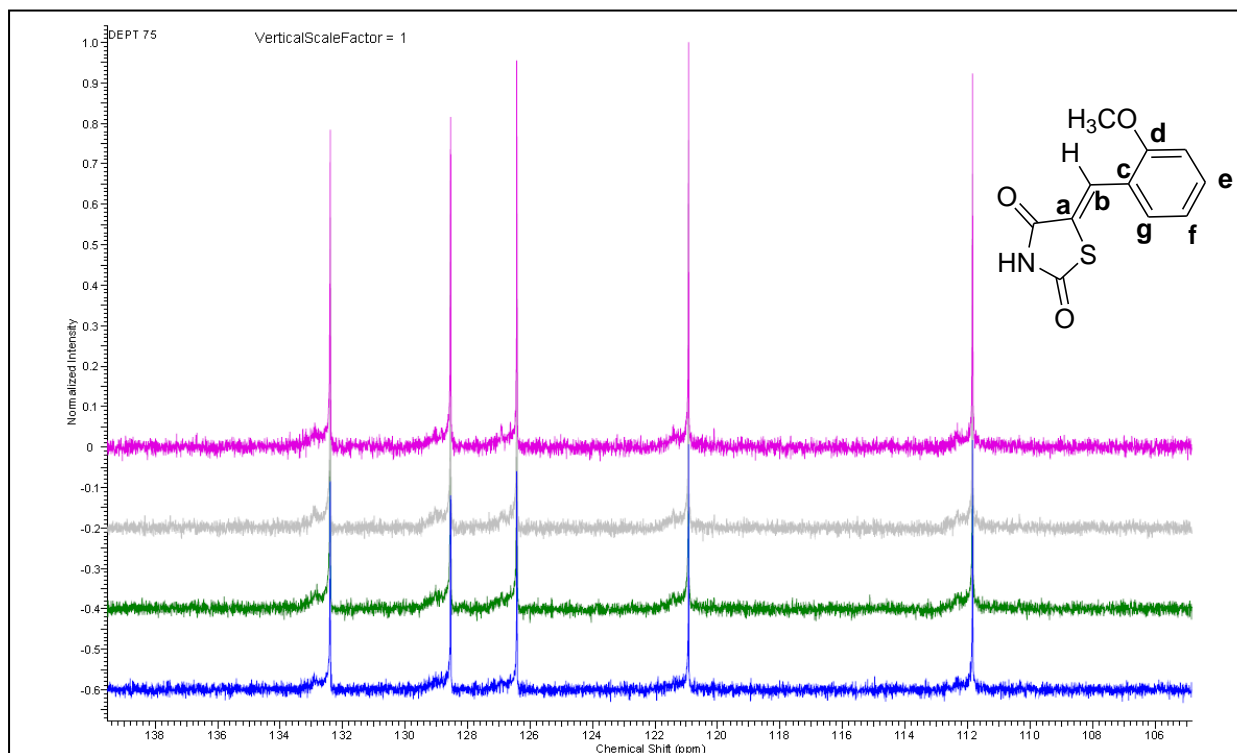
Sabendo que esta molécula possui carbonos quartenários, dentre eles o outro carbono vinílico, realizou-se o estudo do DEPT visando auxiliar na caracterização do mesmo. Para estudar o DEPT 135 é interessante conhecer o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , a expansão do mesmo é apresentada na figura 20.





**Figura 20:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da molécula **3a**. Frequência de 400 MHz em DMSO

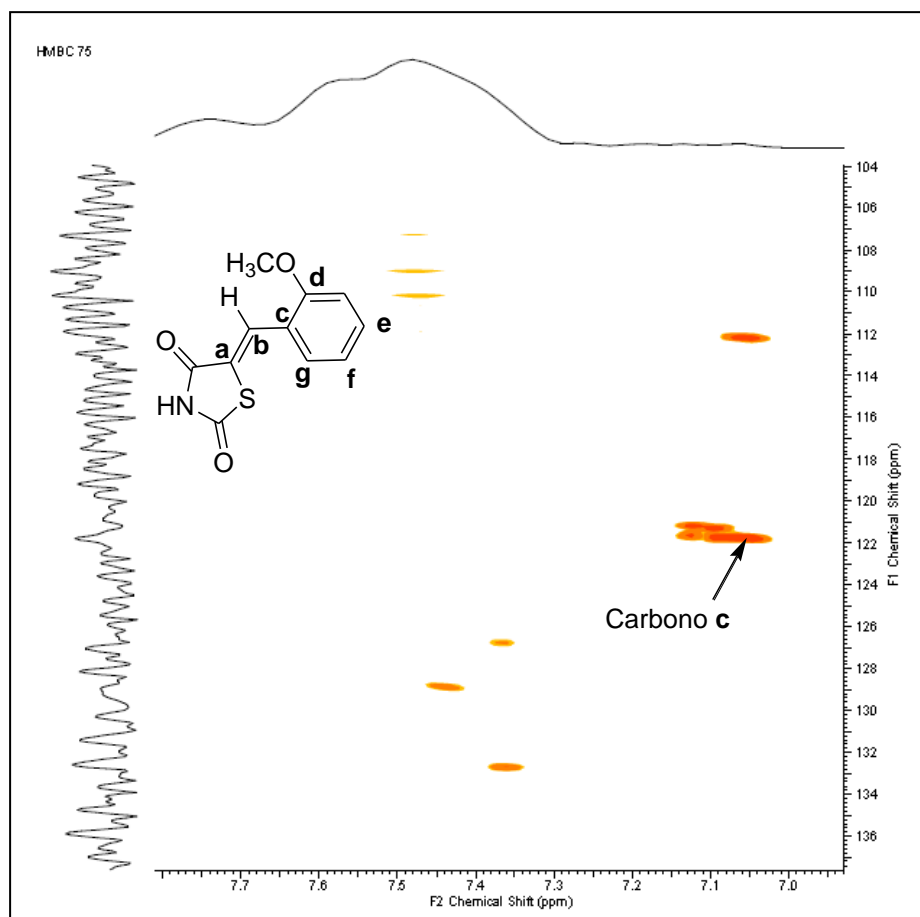
Nota-se no espectro de DEPT 135, que além dos sinais das carbonilas, os sinais em 123,4 e 121,4 ppm não aparecem, logo podem ser os sinais do carbono **a** e do **c** (Figura 21).



**Figura 21:** Espectro de DEPT 135 da molécula **3a**.

Tendo em vista estes dados, a análise do espectro de HMBC caracteriza o carbono vinílico. Pois, nota-se um sinal intenso referente a acoplamentos entre um carbono em 121,4 ppm e hidrogênios aromáticos, logo este sinal trata-se do carbono

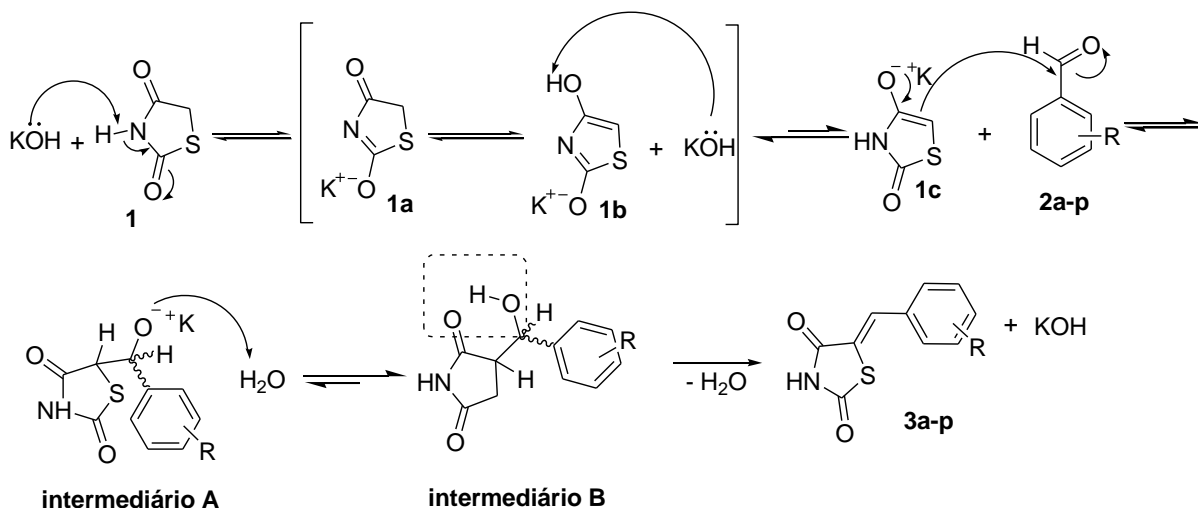
c. Todavia, não aparece sinal referente a acoplamentos entre o carbono em 123,5 ppm e hidrogênios, isto indica que o carbono **a** é o vinílico e não acopla com nenhum hidrogênio (Figura 22).



**Figura 22:** Expansão do espectro de HMBC da molécula **3a**.

#### 4.5 Proposta de Mecanismo para a Síntese das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **3a-p**.

As 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas são provavelmente obtidas através do mecanismo clássico de condensação aldólica do tipo Knoevenagel (CLAYDEN, 2001, 663p). A primeira etapa da reação de obtenção destes produtos é a captura do hidrogênio mais ácido de **1** pela base formando o intermediário iônico **1a**, o qual está em equilíbrio ceto-enólico com **1b**. Quando na forma enol (**1b**), o outro equivalente de base captura o próton do grupo hidroxila, deixando o par de elétrons com o átomo de oxigênio. A nuvem de elétrons é deslocalizada e consequentemente, o par de elétrons da ligação  $\pi$  do metileno ativo (**1c**) ataca a carbonila do benzaldeído formando o intermediário tetraédrico **A**. Este **intermediário A** é estabilizado pela captura de um hidrogênio da água pelo par de elétrons do átomo de oxigênio levando ao **intermediário B**. Este **intermediário B** possui uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo hidroxila com uma das carbonilas do anel conferindo estabilidade ao mesmo. Por fim, ocorre a eliminação de uma molécula de água e a formação das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **3a-p**.



**Figura 23:** Proposta de mecanismo para a síntese das 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas **3a-p**.

## 5. Conclusões

Nesta dissertação foi apresentada mais uma síntese mediada pela radiação ultrassônica. Dezesesseis 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas foram sintetizadas via metodologia ultrassônica, utilizando um solvente (etanol) considerado quimicamente verde, pois não é tóxico e uma base inorgânica facilmente neutralizável (KOH) em reduzido tempo reacional (10-20 minutos), em excelentes purezas e com rendimentos de moderados a bons. Demonstrando ser esta uma boa possibilidade metodológica para o fácil acesso a esses produtos.

Todas as moléculas foram caracterizadas por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear. Ainda foram estudados dados espectrais de Ressonância Magnética Nuclear bidimensional. Ainda foi possível concluir, que por esta metodologia as moléculas obtidas também possuem, somente, isomeria *Z*, exceto **3p** que apresentou uma mistura de isômeros *Z/E* na proporção de 2:1, respectivamente.

Por fim, o estudo apresentado neste trabalho resultou em um artigo que foi submetido à revista *Ultrasonics Sonochemistry* em 03/05/2013 (Anexo 4). Este trabalho é mais uma contribuição do grupo de pesquisa para o engrandecimento da técnica ultrassônica na síntese de compostos orgânicos.

## 6. Sugestões para a continuidade dos estudos

Alguns objetivos estão traçados visando a continuidade dos estudos da síntese de 5-arilidenotiazolidina-2,4-dionas:

Aplicar os resultados encontrados neste trabalho na síntese de 5-arilidenotiazolidin-4-onas, a partir, de reações nas tiazolidinonas sintetizadas pelo grupo de pesquisa.

Para tal, precisa ser feita uma triagem entre todas as tiazolidinonas obtidas pelo grupo para encontrar uma com a posição 5 mais reativa, levando em consideração o efeito exercido pelo grupo amida na estabilização do carbânion que devera ser formado nestes heterociclos para proporcionar as reações de condensação aldólica.

## 7. Referencias

ALEGAON, S. G.; ALAGAWADI, K. R. New thiazolidine-2,4-diones as antimicrobial and cytotoxic agent. **Medicinal Chemistry Research**. v. 21, p. 3214-3223, 2012.

BAROBOZA, J. C. S.; SERRA, A. A.; Ultra-som(I): Influencia do ultra-som na química. **Química Nova**, v. 15, n.4. p. 302-316, 1992.

BRUNO, G.; COSTANTINO, L.; CURINGA, C.; MACCARI, R.; MONFORTE, F.; NICOLO, F.; OTTANA, R.; VIGORITA, M.G. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 1077-1084, 2002.

CAMPOS JR, J. C.; GOUVÊA, D. P.; RIBEIRO, C. S.; DUTRA, F. S.; STEFANELLO, F. M.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W.; Siqueira, G. M. Efficient Synthesis and Antioxidant Evaluation of 2-Aryl-3-(Pyrimidin-2-yl)-Thiazolidinones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 27, p. 445-450, 2013.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart; WOTHERS, Peter. **Organic Chemistry**. New York: Oxford University press, 2001. 663p.

CRAVOTTO, G.; CINTAS, P. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. **Chemical Society Reviews**, v. 35, n. 2, p. 180-196, 2006.

DE SOUZA, Marcos Vinicius Nora. **O Estudo da Síntese Orgânica baseado em substâncias bioativas**. Campinas: Átomo, 2010. 85p.

DJAKOVIC, T. S.; SARBU, C. PERISIC, N. J.; LOZANOV, Z. C. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 149-157, 2009.

DUVAL, A. R.; CARVALHO, P. H.; SOARES, M. C.; GOUVEA, D. P.; SIQUEIRA, G. M.; LUND, R. G.; CUNICO, W. 7-Chloroquinolin-4-yl Arylhydrazones Derivatives:

Synthesis and Antifungal Activity. **The Scientific World Journal**, v. 11, p. 1489-1495, 2011.

GOUVÊA, D. P.; BAREÑO, V. D. O.; BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B. B.; SIQUEIRA, G. M.; NEUENFELDT, P. D.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, p. 1127-1131, 2012.

HA, Y. M.; PARK, Y. J.; KIM, J. A.; PARK, D.; PARK, J. Y.; LEE, H. J.; LEE, J. Y.; MOON, H. R.; CHUNG, H. Y. Design and synthesis of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as novel tyrosinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 245-252, 2012.

HOSSAIN, U.; BHATTACHARYA, S. Synthesis of O-prenylated and O-geranylated derivatives of 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones and evaluation of their free radical scavenging activity as well as effect on some phase II antioxidant/detoxifying enzymes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, p. 1149-1154, 2007.

HU, Y.; XIE, T.; FU, K.; KANG, P.; HUANG, H. A convenient synthesis of 5-arylidenethiazolidine-2,4-diones catalyzed by alkaline ionic liquid. **Heterocycles**, v. 78, n. 3, p. 757-761, 2009.

IBRAHIM, M. A.; HAMED, M.; EL-GOHARY, N.; M. A New Approach for the Synthesis of Bioactive Heteroaryl Thiazolidine-2,4-diones. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 6, p. 1130-1139, 2011.

ISKALIEVA, A.; YIMMOU, B. M.; GOGATE, P. R.; HORVATH, M.; HORVATH, P. G.; CSOKA, L. Cavitation assisted delignification of wheat straw: A review. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, p. 984-993, 2012.

JAIN, V. S.; VORA, D. K.; RAMAA, C. S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 1599-1620, 2013.

JAWALE, D. V.; PRATAP, U. R.; RAHUJA, N., SRIVASTAVA, A. K.; MANE, R. A.;  
Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2,4-thiazolidinediones having  
biodynamic aryl sulfonylurea moieties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**,  
v. 22, p. 436-439, 2012.

KUMAR, B. R. P.; SONI, M.; KUMAR, S. S.; SINHG, K., PATIL, M.; BAIG, R.B. N.;  
ADHIKARY, L. Synthesis, glucose uptake activity and structure-activity relationships  
of some novel glitazones incorporated with glycine, aromatic and alicyclic amine  
moieties via two carbon acyl linker. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.  
46, p. 835-844, 2011.

KUMAR, D.; NARWAL, S.; SANDHU, J. S. Catalyst-Free Synthesis of Highly  
Biologically Active 5-Arylidene Rhodanine and 2,4-Thiazolidinedione Derivatives  
Using Aldonitrone in Polyethylene Glycol. **International Journal of Medicinal  
Chemistry**, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/273534>

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

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.;  
SILVEIRA, C. C. "Green Chemistry" – Os 12 princípios da química verde e sua  
inserção nas atividades de ensino e pesquisa, **Química Nova**, v. 26, n.1, p. 123-129,  
2003.

LIU, X.; XIE, H.; LUO, C.; TONG, L.; WANG, Y.; PENG, T.; DING, J.; JIANG, H. LI,  
H. Discovery and SAR of thiazolidine-2,4-dione analogues as insulin-like growth  
factor-1 receptor (IGF-1R) inhibitors via hierarchical virtual screening. **Journal  
Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 6, p. 2661-2665, 2010.



LOBO, P. L.; POOJARYL, B.; MANJUNATHA, K.; PRATHIBHA, A.; KUMARI, S. N. Novel thiazolidine-2,4-dione mannich bases: Synthesis, characterization and antimicrobial activity. **Der Pharma Chemica**, v. 4, n. 3, p. 867-871, 2012.

MAHALLE, S. R.; NETANKAR, P. D.; BONDGE, S. P.; MANE, R. A. An efficient method for Knoevenagel condensation: a facile synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinedione. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 1, n. 2, p. 103-106, 2008.

MARQUES, G. H.; KUNZLER, A.; BAREÑO, V. D. O.; DRAWANZ, B. B.; MASTELLOTO, H. G.; LEITE, F. R. M.; NASCIMENTO, G. G.; NASCENTE, P. S.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, WILSON. Antifungal activity of 3-(heteroaryl-2-ylmethyl)thiazolidinone derivatives. **Medicinal Chemistry**, 2013- Artigo aceito para publicação.

MARTINES, M. A. U.; DAVOLOS, M. R.; JAFELICCI, M. Jr. O Efeito do Ultrassom em Reações Químicas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 251-256, 2000.

MCMURRY, John. **Química Orgânica**. 6.ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008. 849p.

MENDGEN, T.; STEUER, C.; KLEIN, C. D. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 2, p. 743-753, 2012.

MUSIAL, L.; STANIEC, J. Synthesis of 5-substituted 2,4-thiazolidinedione derivatives with fungicidal activity. **Roczniki Chemii**, v. 38, p. 1105-1110, 1964.

NAIN, S.; BANSAL, N. Anti-diabetic drugs for the treatment of diabetes: A review. **Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research**, v. 2, p. 148-153, 2012.

a) NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; AGUIAR, A. C. C.; FIGUEIREDO, F. Jr; KRETLI, A. U.; CUNICO, W. Multicomponent Synthesis of New Primaquine Thiazolidinone Derivatives. **Synthesis (Stuttgart)**, v. 23, p. 3866-3870, 2011.

b) NEUENFELDT, P. D.; DUVAL, A. R.; DRAWANZ, B. B.; ROSALES, P. F.; GOMES, C. R. B.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, p. 65-67, 2011.

NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; SIQUEIRA, G. M.; GOMES, C. R. B.; WARDELL, S. M. S. V; FLORES, A. F. C.; CUNICO, W. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 3106–3108, 2010.

OTTANÀ, R.; MACCARI, R.; BARRECA, M. L.; BRUNO, G.; ROTONDO, A.; ROSSI, A.; CHIRICOSTA, G.; DI PAOLA, R.; SAUTEBIN, L.; CUZZOCREA, S.; VIGORITA, M. G. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 4243–4252, 2005.

OTTANÀ, R.; MACCARI, R.; GIGLIO, M.; DEL CORSO, A.; CAPPIELLO, M.; MURA, U.; COSCONATI, S.; MARINELLI, L.; NOVELLINO, E.; SARTINI, S.; LA MOTTA, C.; DA SETTIMO, F. Identification of 5-arylidene-4-thiazolidinone derivatives endowed with dual activity as aldose reductase inhibitors and antioxidant agents for the treatment of diabetic complications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 2797-2806, 2011.

PAREKH, N. M.; JUDDHAWALA, K. V.; RAWAL, B. M. Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 2737-2745, 2013.

PATTAN, S.; KEDAR, M.; PATTAN, J.; DENGAL, S.; SANAP, M.; GHARATE, U.; SHINDE, P.; KADAM, S. Synthesis and evaluation of some novel 2,4-thiazolidinone

derivatives for antibacterial, antitubercular and antidiabetic activities. **Indian Journal of Chemistry**, v. 51b, p. 1421-1425, 2012.

POPOV-PERGAL, K. M.; POLETI, D.; RANCIC, M. P.; MEDEN, A.; PERGAL, M. V. Synthesis and structure of new 5-(arylidene)-3-(4 methylbenzoyl)thiazolidine-2,4-diones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 47, p. 224-228, 2010.

PUROHIT, S. S.; ALMAN, A.; SHEWALE, J. Synthesis & antimicrobial activity of a new series of 3,5-disubstituted thiazolidine-2,4-diones. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, p. 273-276, 2012.

RAWAL, R. K.; KATTI, S. B.; KAUSHIK-BASU, N.; ARORA, P.; PAN, Z. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, p. 6110-6114, 2008.

SHAH, S.; SING, B. Urea/thiourea catalyzed, solvent-free synthesis of 5-arylidene-thiazolidine-2,4-diones and 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p.5388-5391, 2012.

SURESH; SANDHU, J. S. Ultrasound-assisted synthesis of 2,4-thiazolidinedione and rhodanine derivatives catalyzed by task-specific ionic liquid: [TMG][Lac]. **Organic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, 2013.

SWATHI, N.; RAMI, Y.; SUBRAHMANYAM, C. V. S.; SATYANARAYANA, K. N. Synthesis, quantum mechanical calculation and biological evaluation of 5-(4-substitutedaryl/heteroarylmethylidene)-1,3-thiazolidine-2,4-diones. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, p. 632-637, 2012.

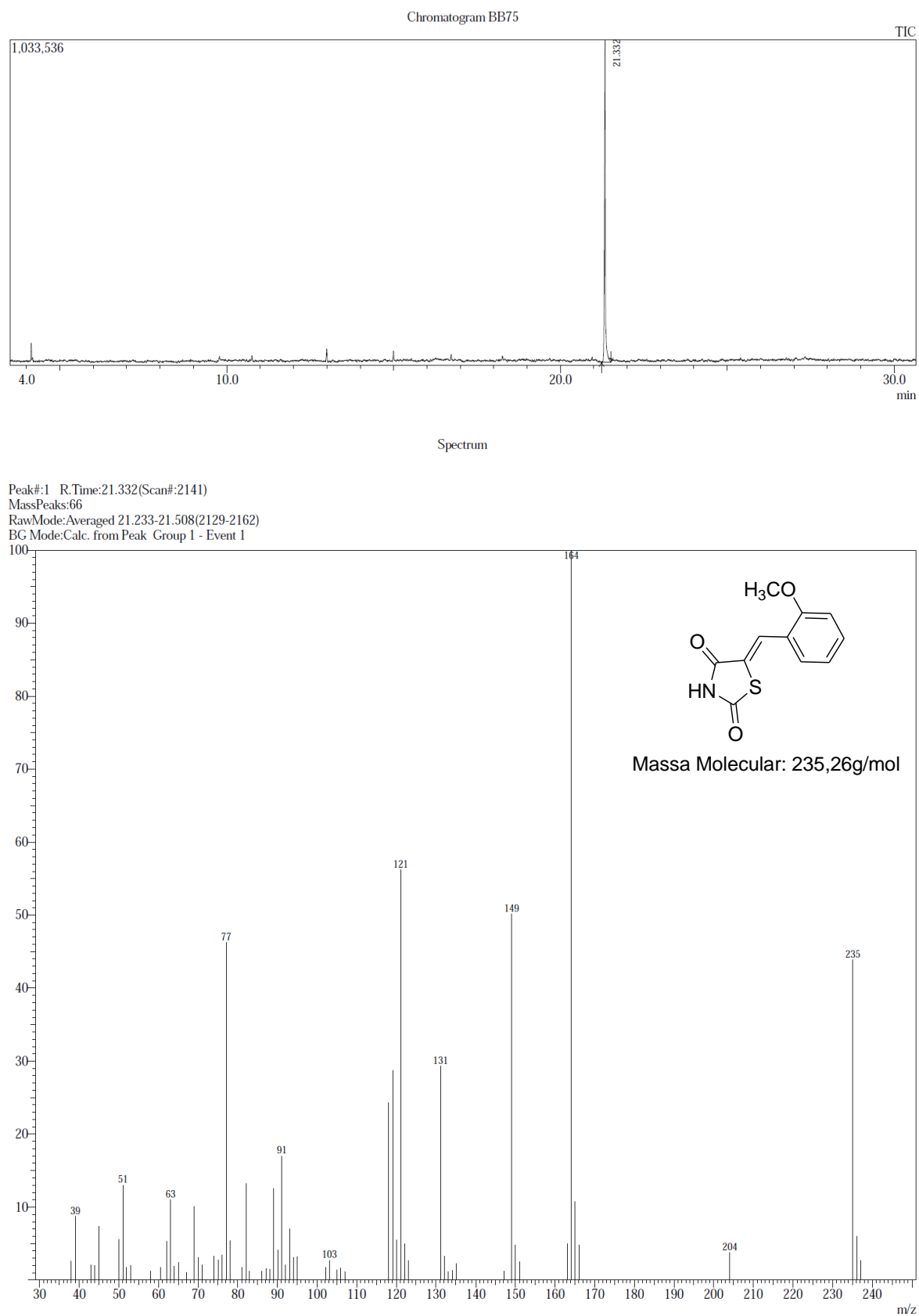
VENKATESAN, S.; SINGH, R. Anti-Inflammatory Activity studies of newly synthesized thiazolidinone derivatives. **International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 17-23, 2010.

YANG, D. H.; YANG, B. Y.; CHEN, Z. C.; CHEN, S. Y. A convenient synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones on potassium fluoride-aluminum oxide. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 38, n. 1, p. 81-85, 2006.

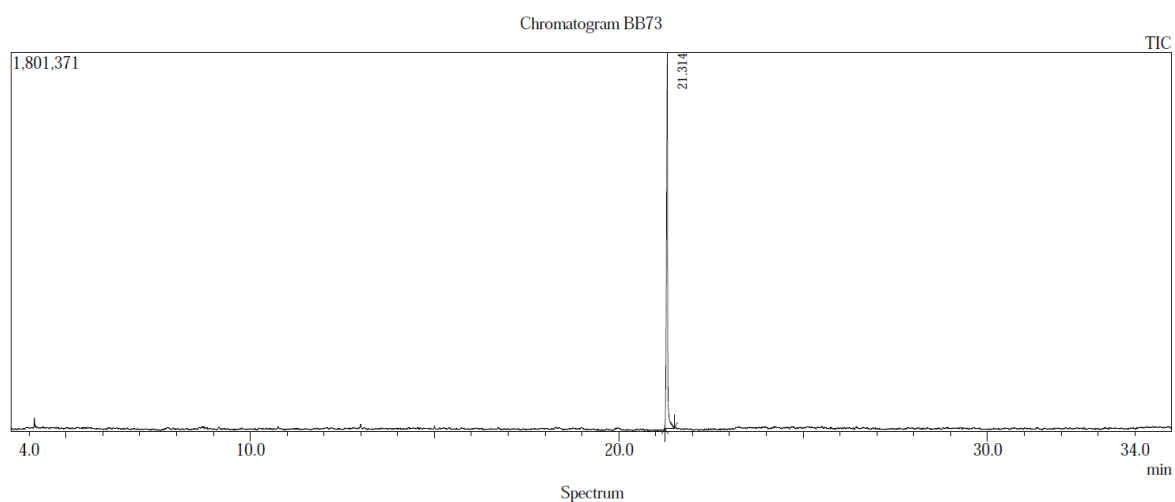
ZHANG, Y., ZHOU, Z. A solvent-free protocol for the green synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones using ethylenediamine diacetate as catalyst. **Organic Chemistry International**, v. 2012, 2012.

ZVAREC, O.; POLYAK, S. W.; TIEU, W.; KUAN, K.; DAI, H.; PEDERSEN, D. S.; MORONA, R.; ZHANG, L.; BOOKER, G. W.; ABELL, A. D. 5-Benzylidenerhodanine and 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione based antibacterials. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, p. 2720-2722, 2012.

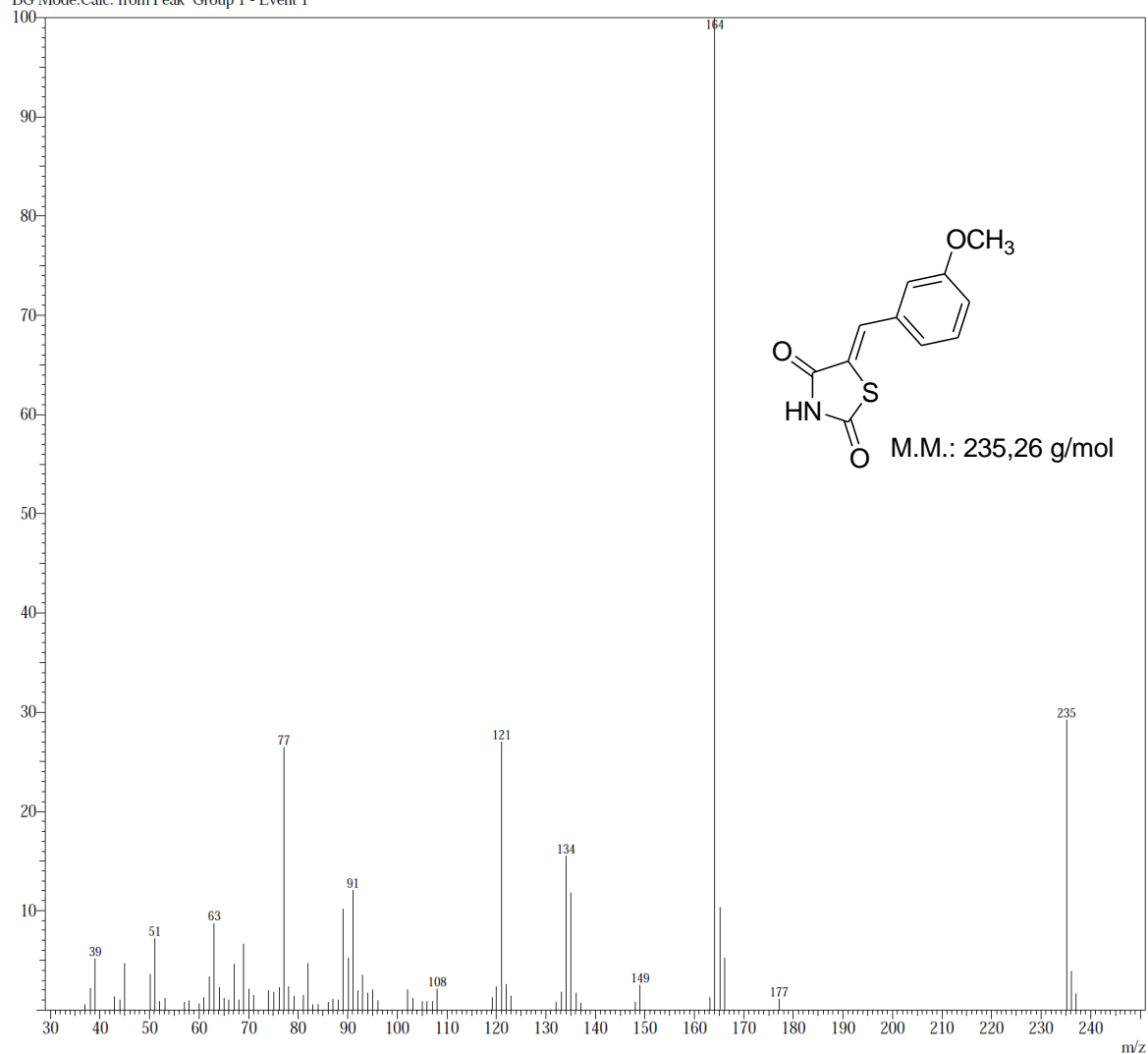
## **ANEXO I: Espectros de Massas (CG/EM)**



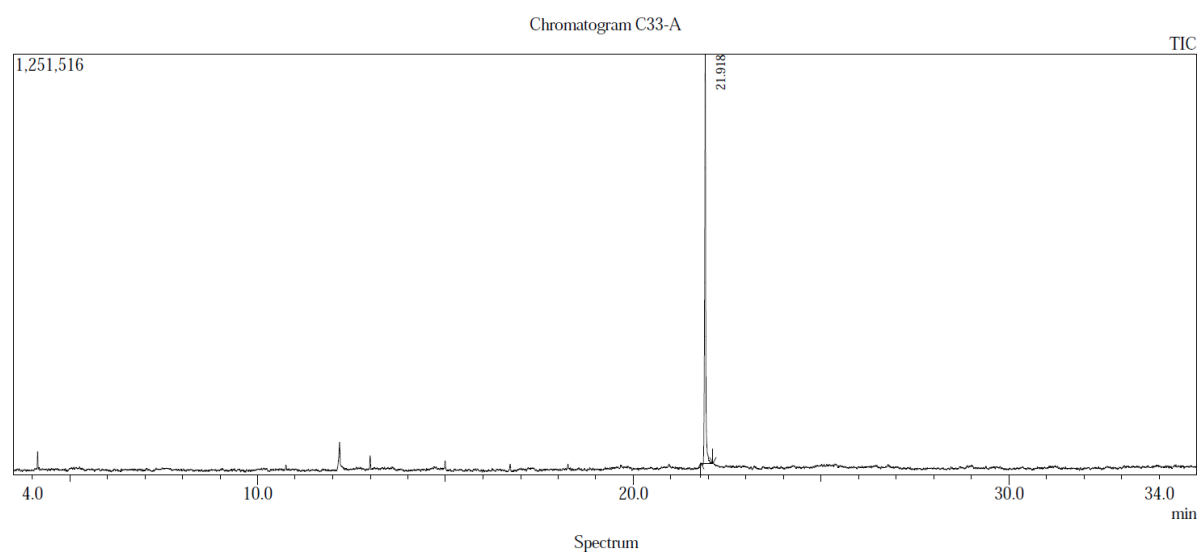
**Figura 24:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2-metoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3a**.



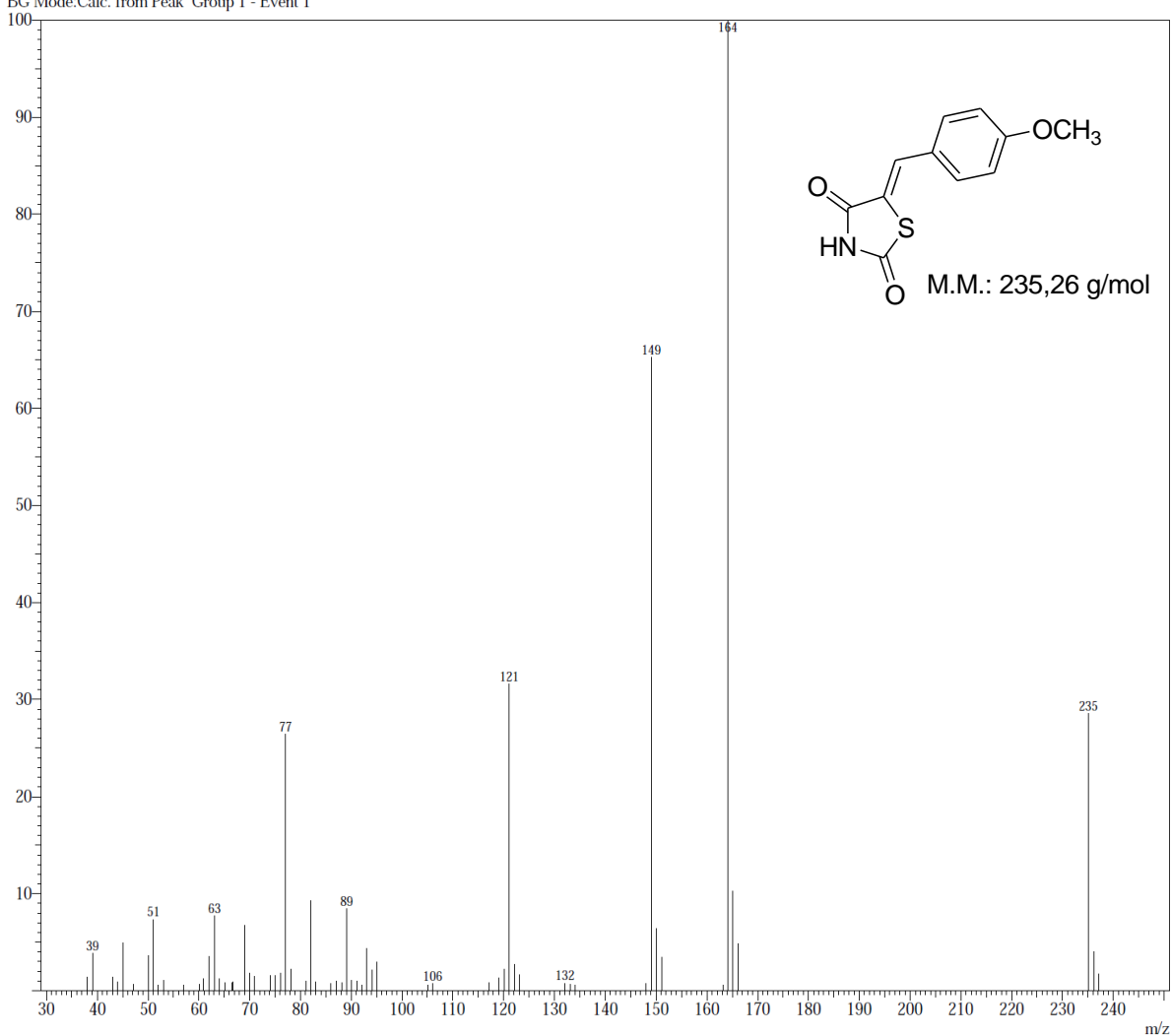
Peak#:1 R.Time:21.314(Scan#:2139)  
MassPeaks:72  
RawMode:Averaged 21.250-21.508(2131-2162)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Figura 25:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3- metoxibenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3b**.

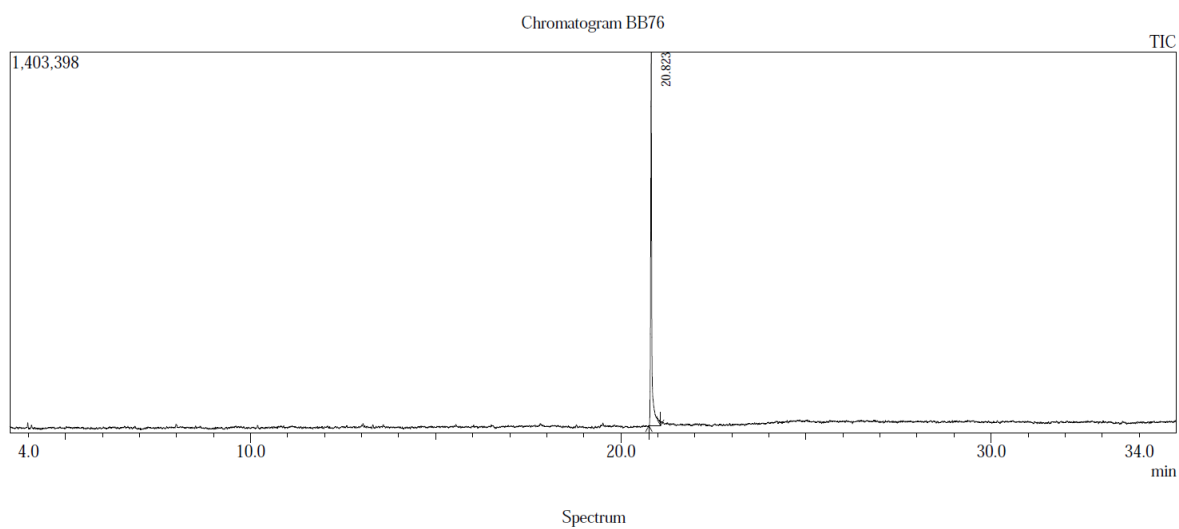


Peak#:1 R.Time:21.918(Scan#:2211)  
 MassPeaks:62  
 RawMode:Averaged 21.800-22.125(2197-2236)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

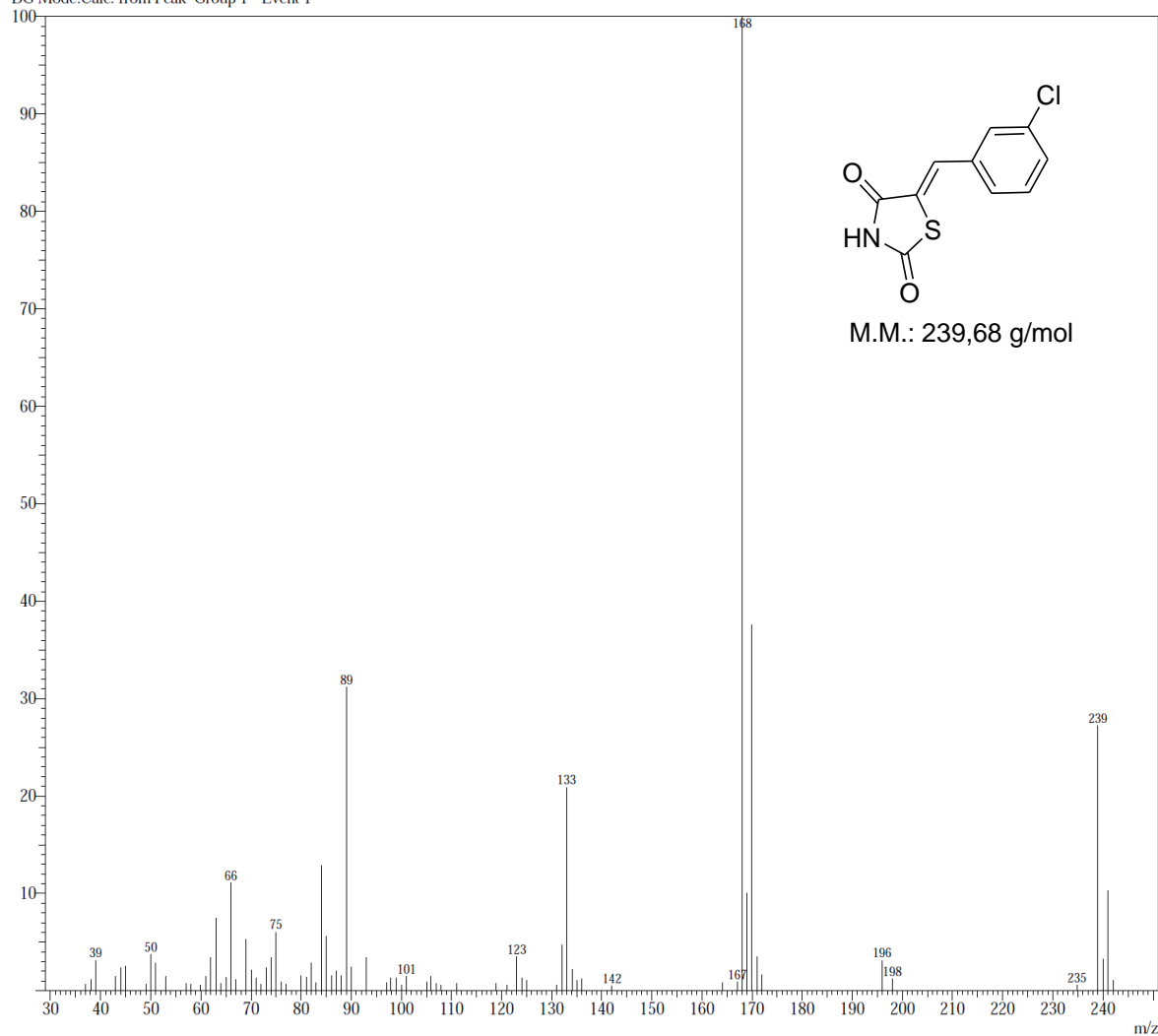


**Figura 26:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3c**.

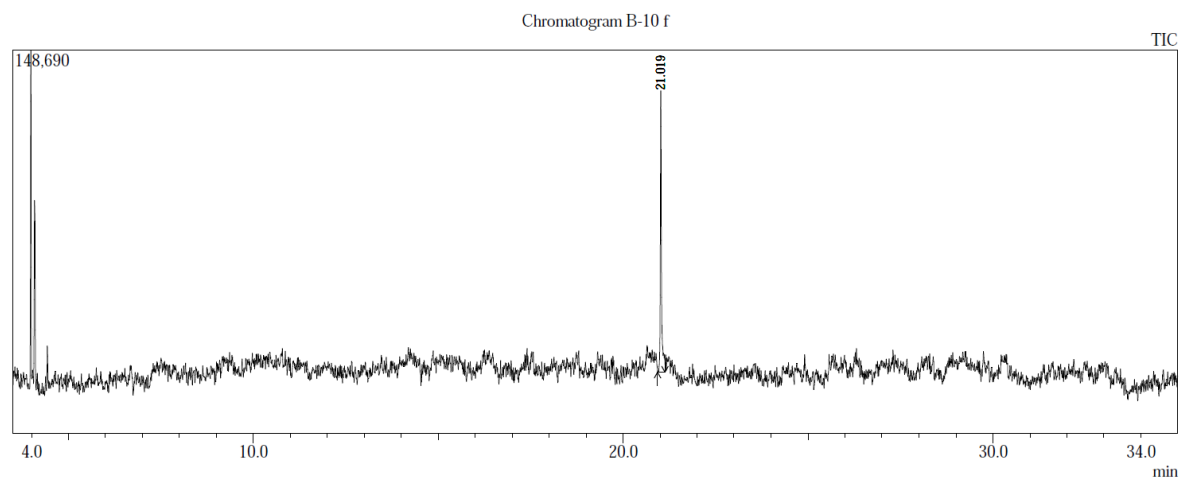




Peak#:1 R.Time:20.823(Scan#:2080)  
MassPeaks:77  
RawMode:Averaged 20.758-21.075(2072-2110)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

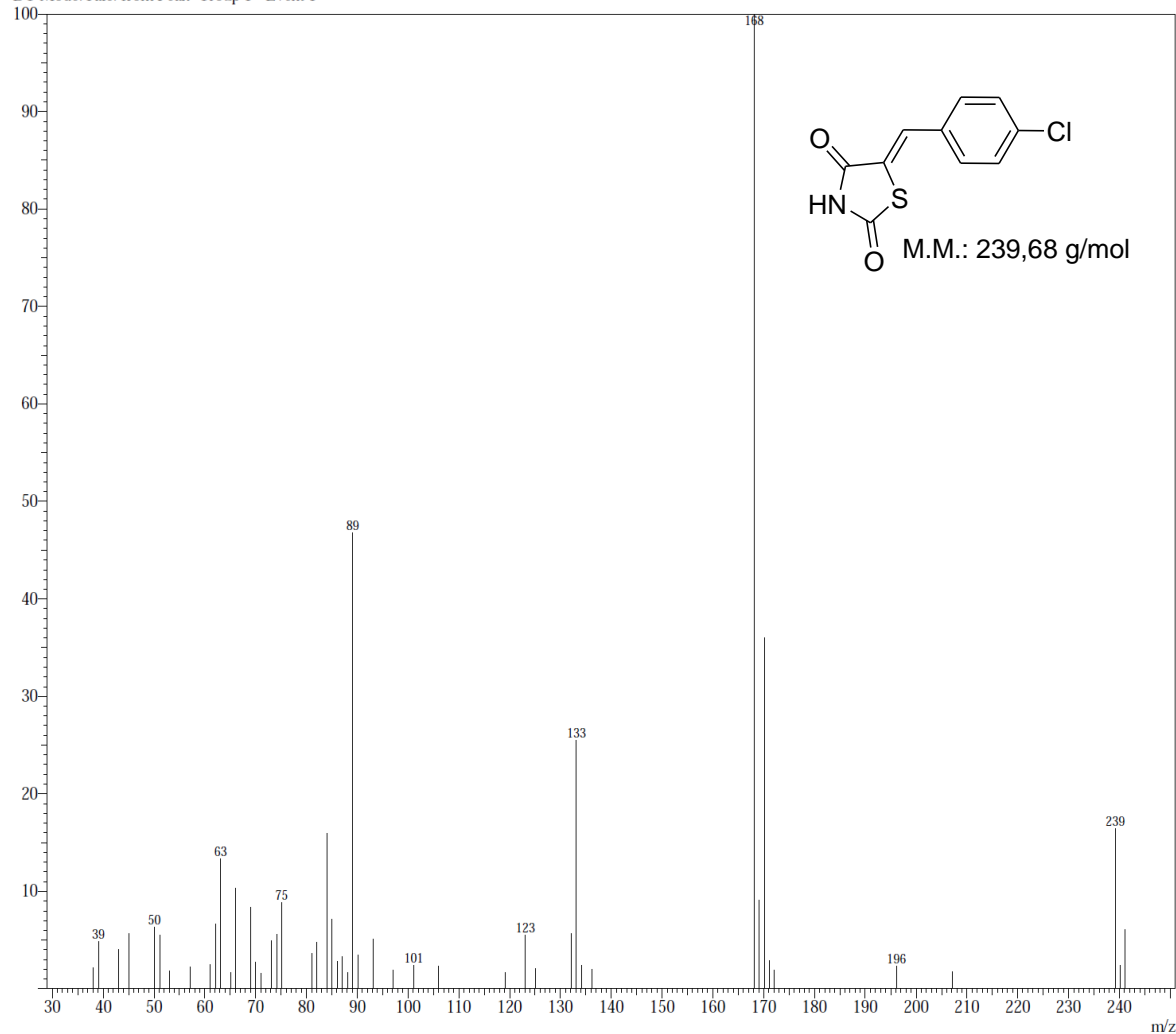


**Figura 27:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3d**.

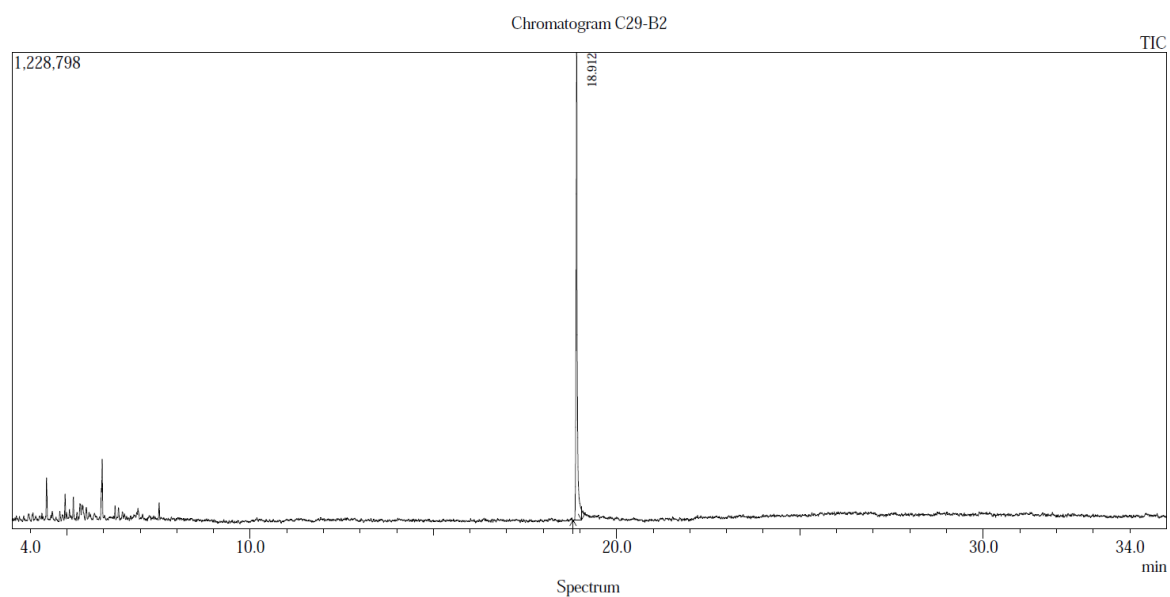


Spectrum

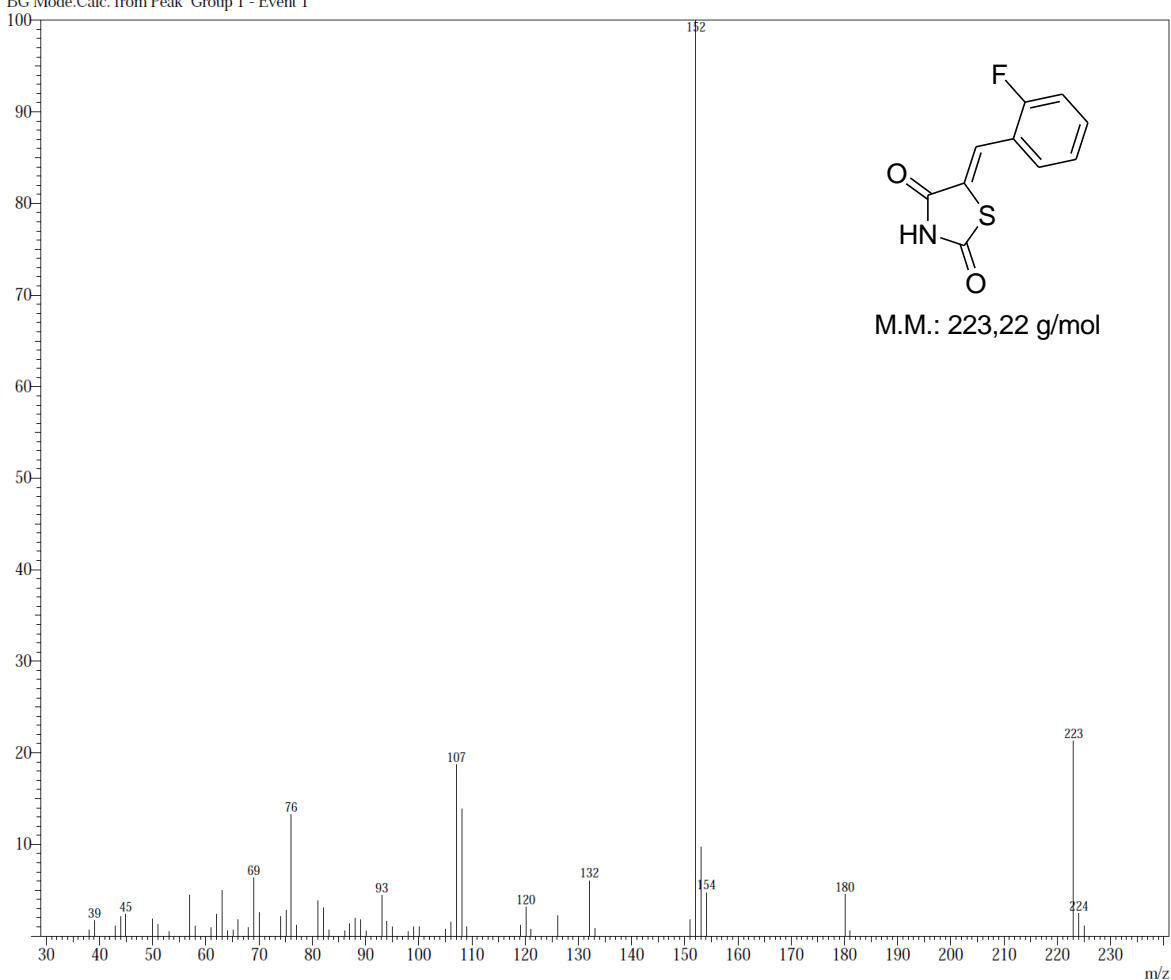
Peak#:1 R.Time:21.019(Scan#:2103)  
MassPeaks:49  
RawMode:Averaged 20.933-21.125(2093-2116)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



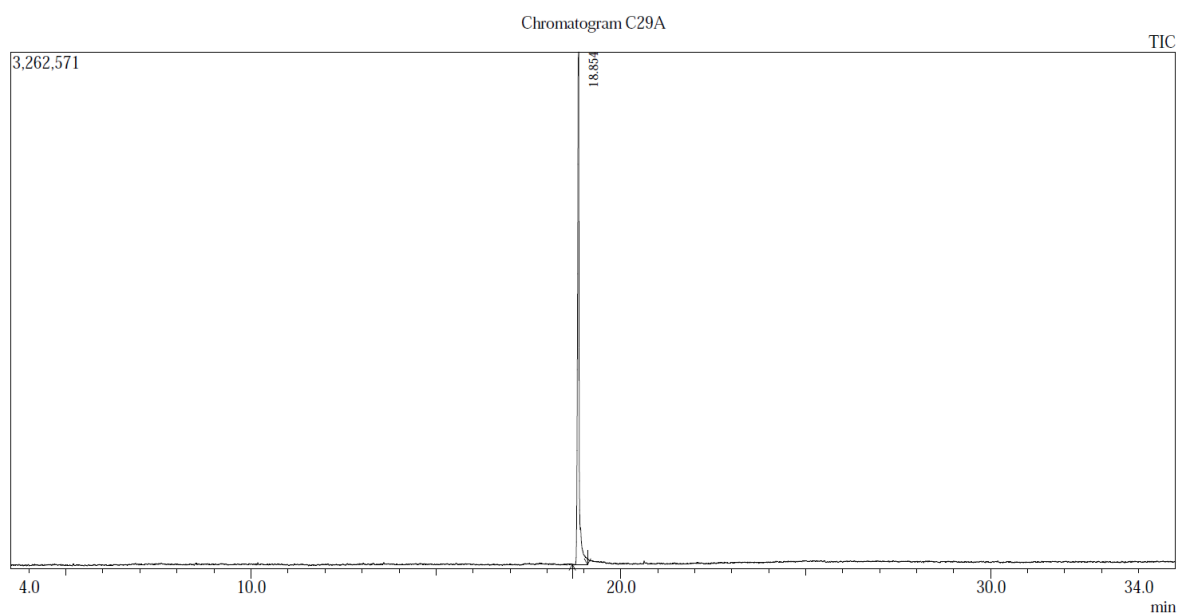
**Figura 28:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3e**.



Peak#:1 R.Time:18.912(Scan#:1850)  
MassPeaks:57  
RawMode:Averaged 18.808-19.042(1838-1866)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

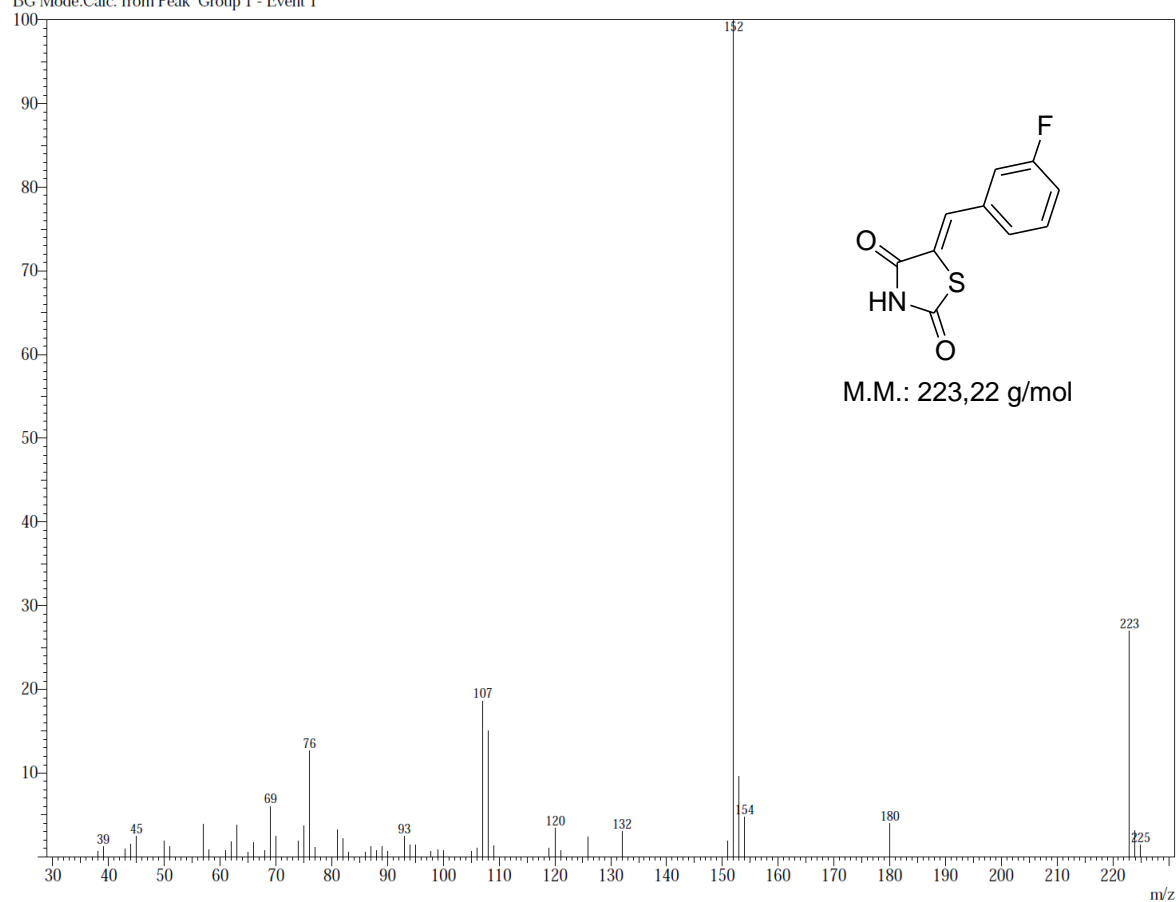


**Figura 29:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3f**.

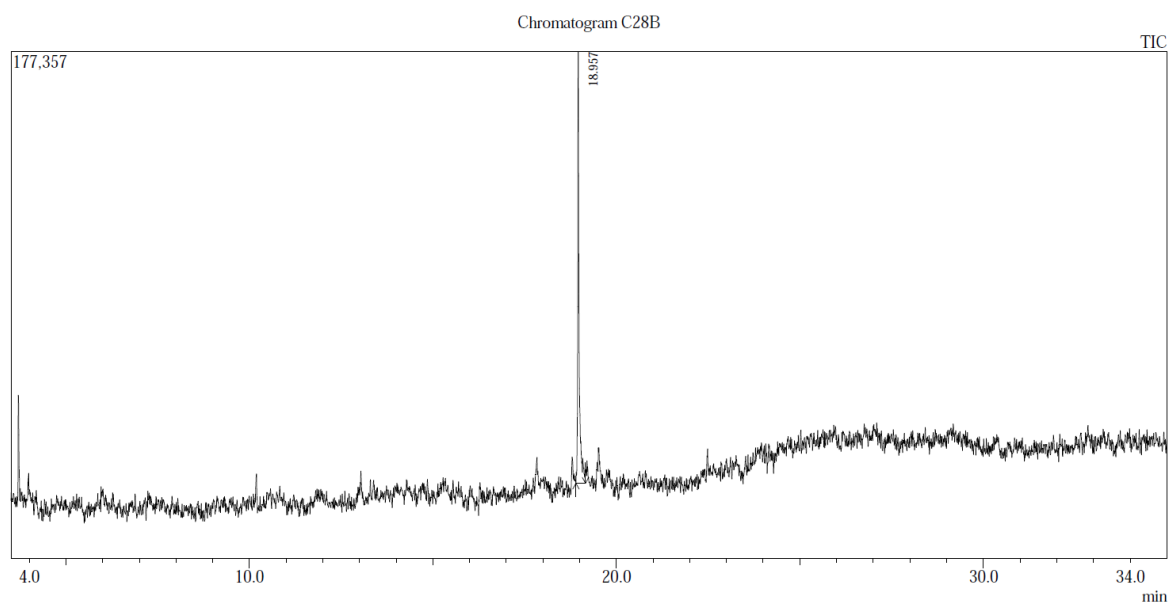


Spectrum

Peak#:1 R.Time:18.854(Scan#:1844)  
MassPeaks:53  
RawMode:Averaged 18.692-19.100(1824-1873)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

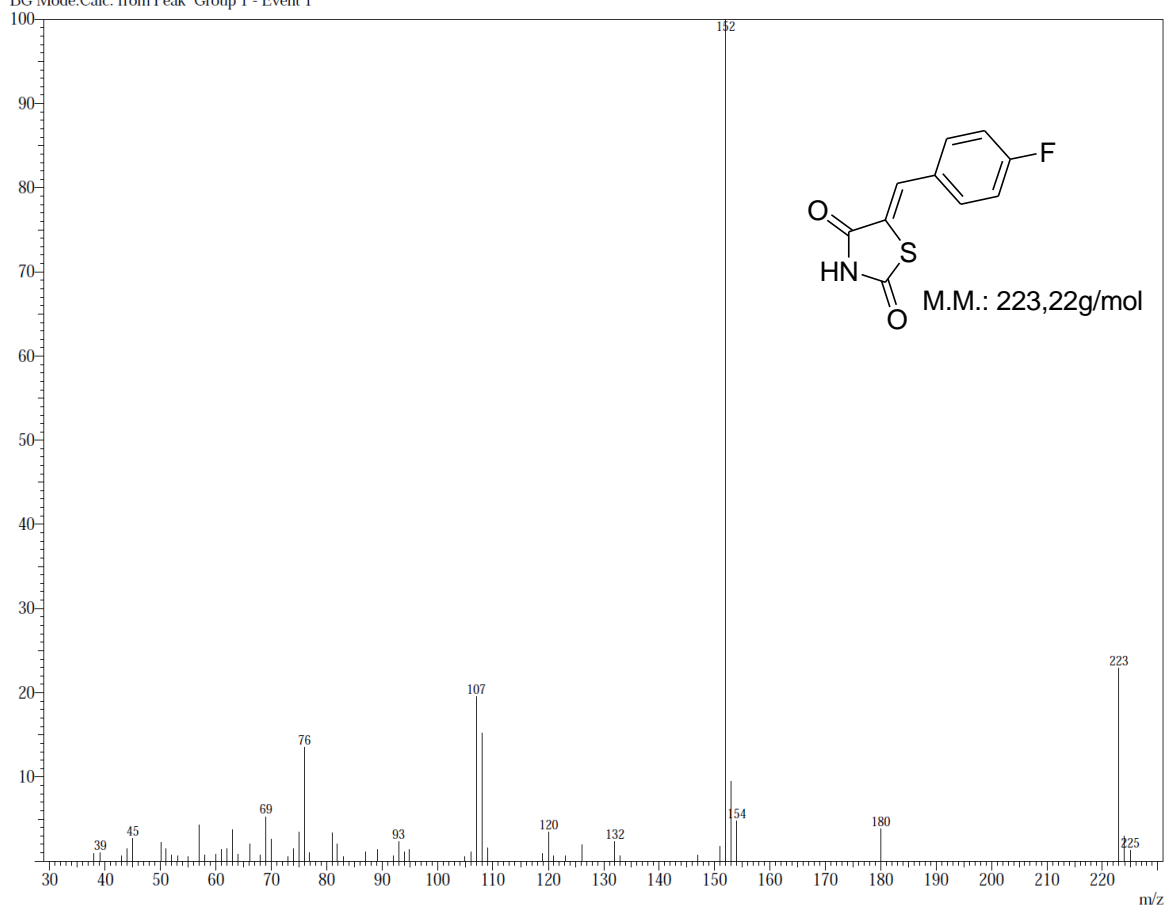


**Figura 30:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3g**.

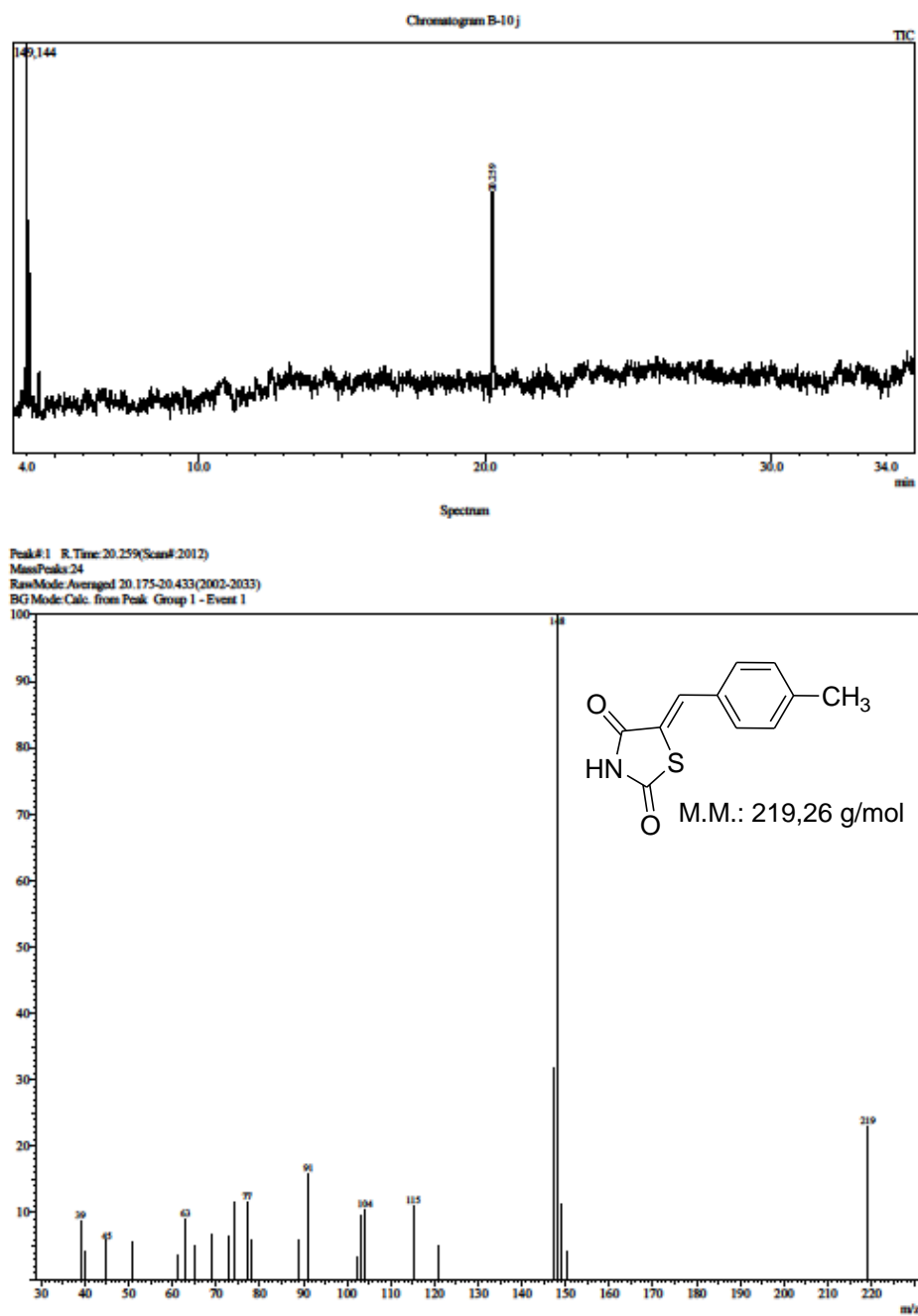


Spectrum

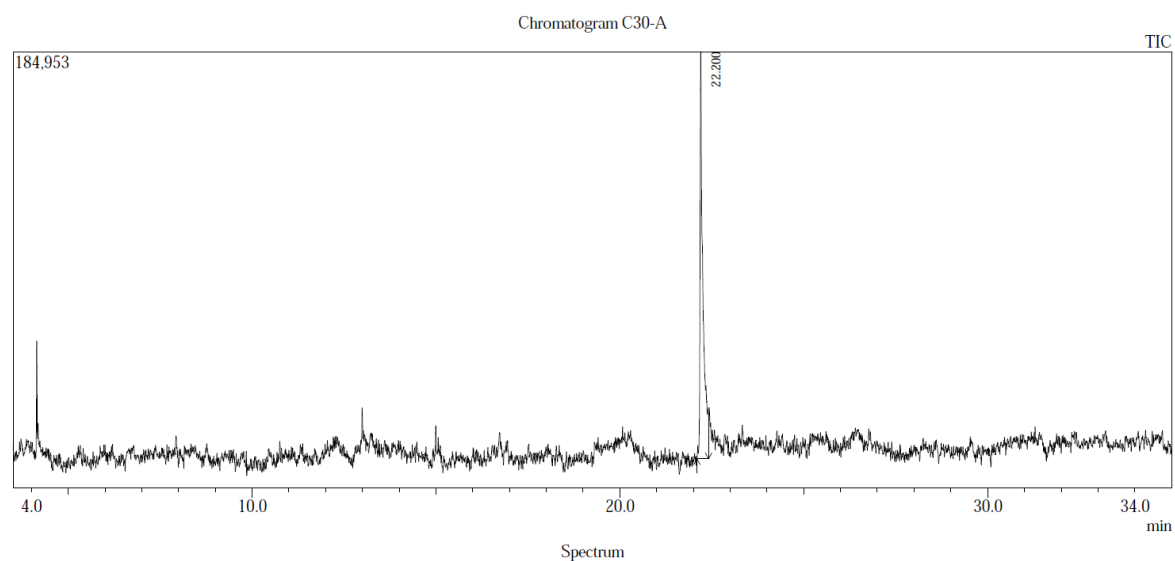
Peak#:1 R.Time:18.957(Scan#:1856)  
MassPeaks:56  
RawMode:Averaged 18.900-19.158(1849-1880)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



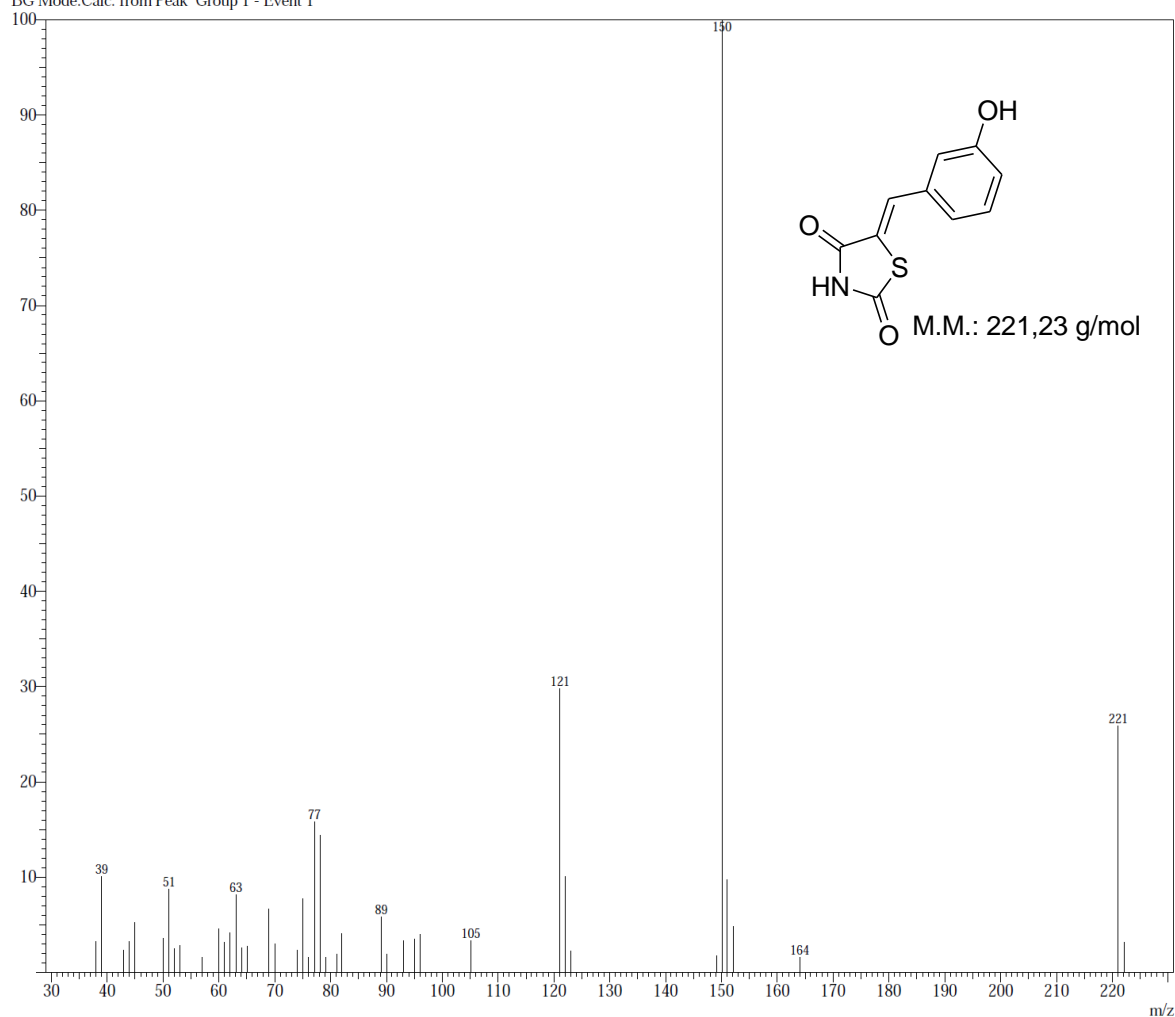
**Figura 31:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3h**.



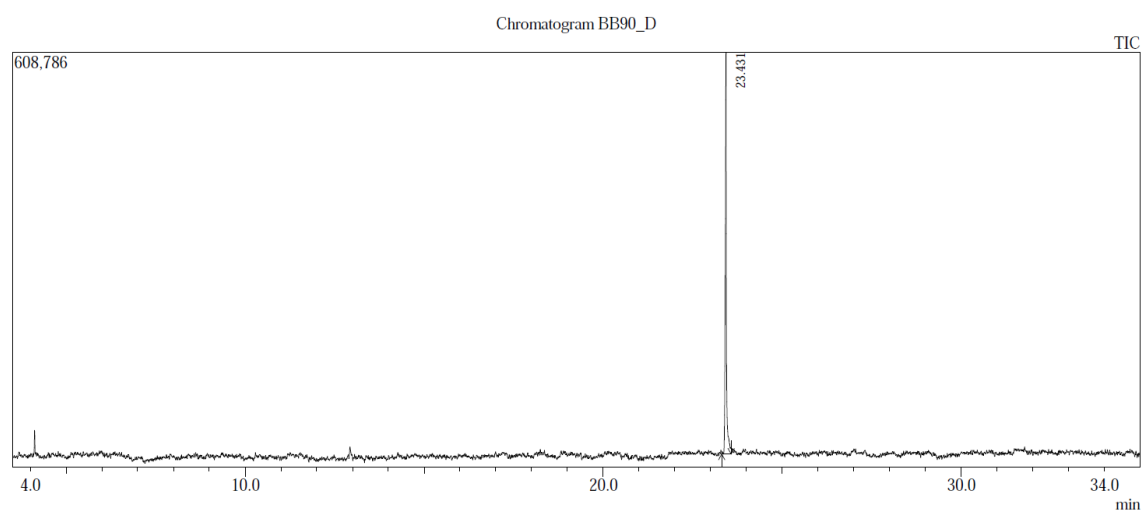
**Figura 32:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(4-metibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3i**.



Peak#:1 R.Time:22.200(Scan#:2245)  
MassPeaks:42  
RawMode:Averaged 22.092-22.408(2232-2270)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

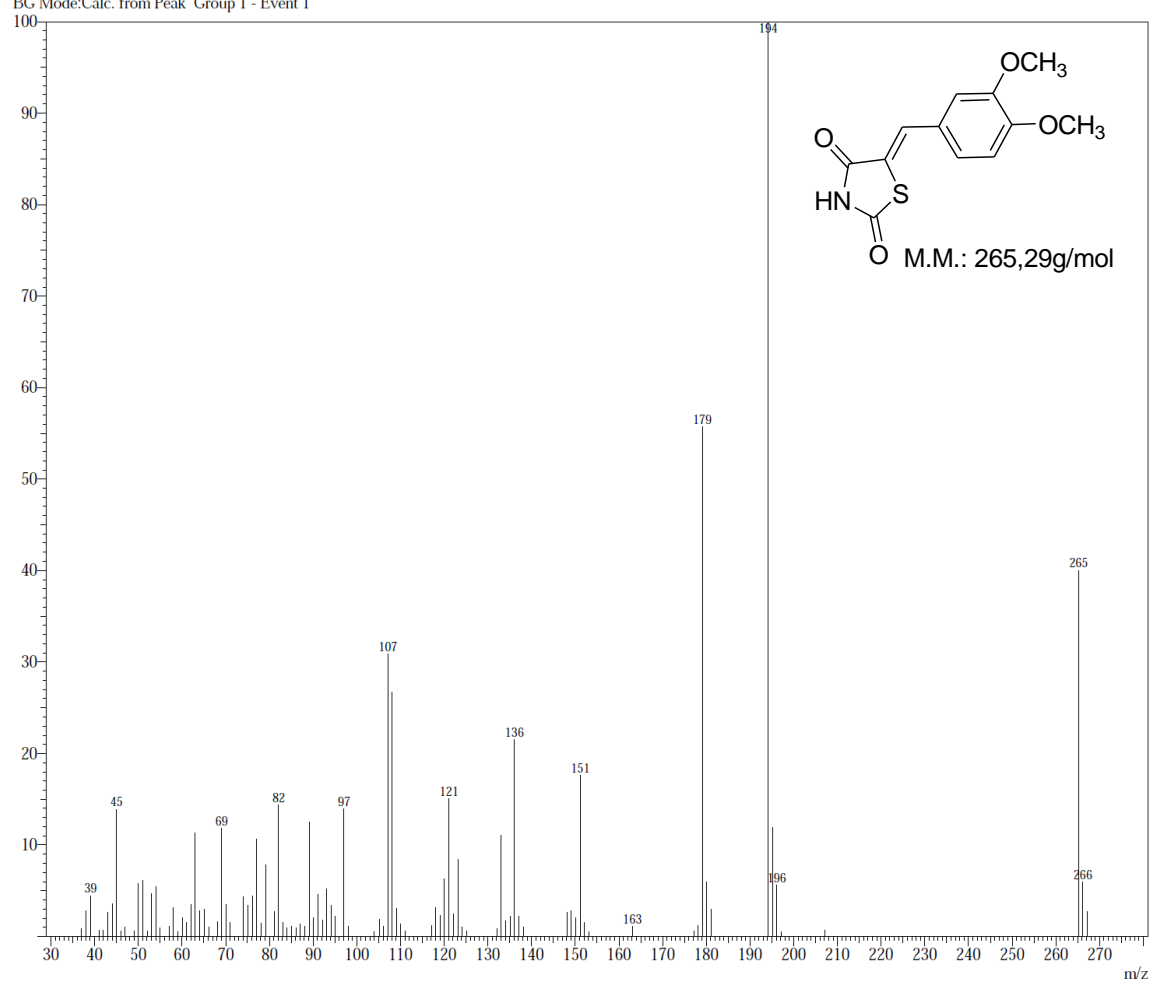


**Figura 33:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3j**.



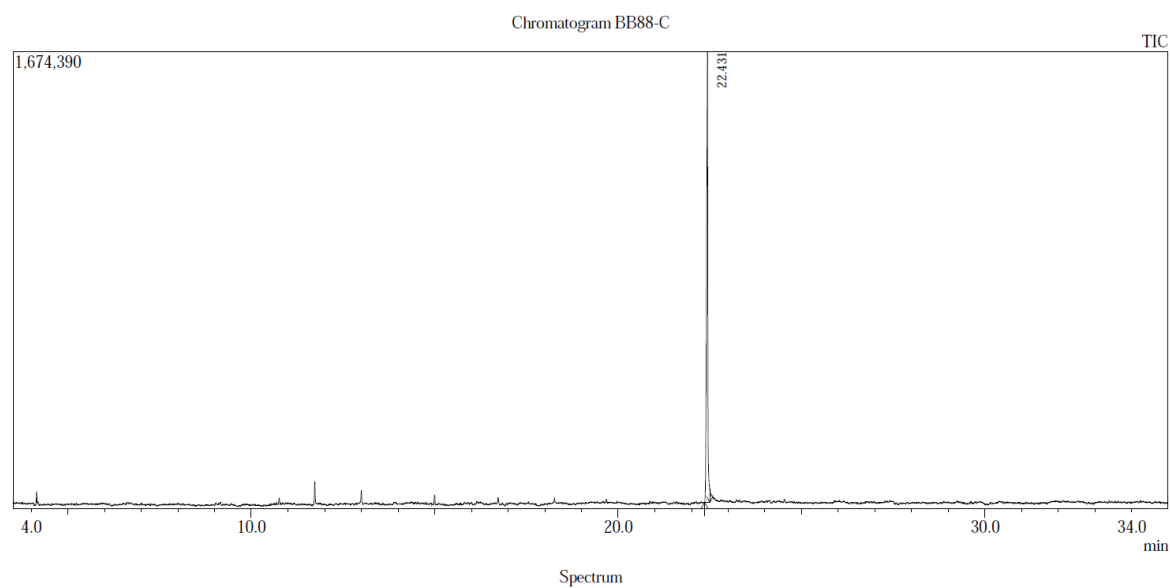
Spectrum

Peak#:1 R.Time:23.431(Scan#:2393)  
MassPeaks:98  
RawMode:Averaged 23.317-23.575(2379-2410)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

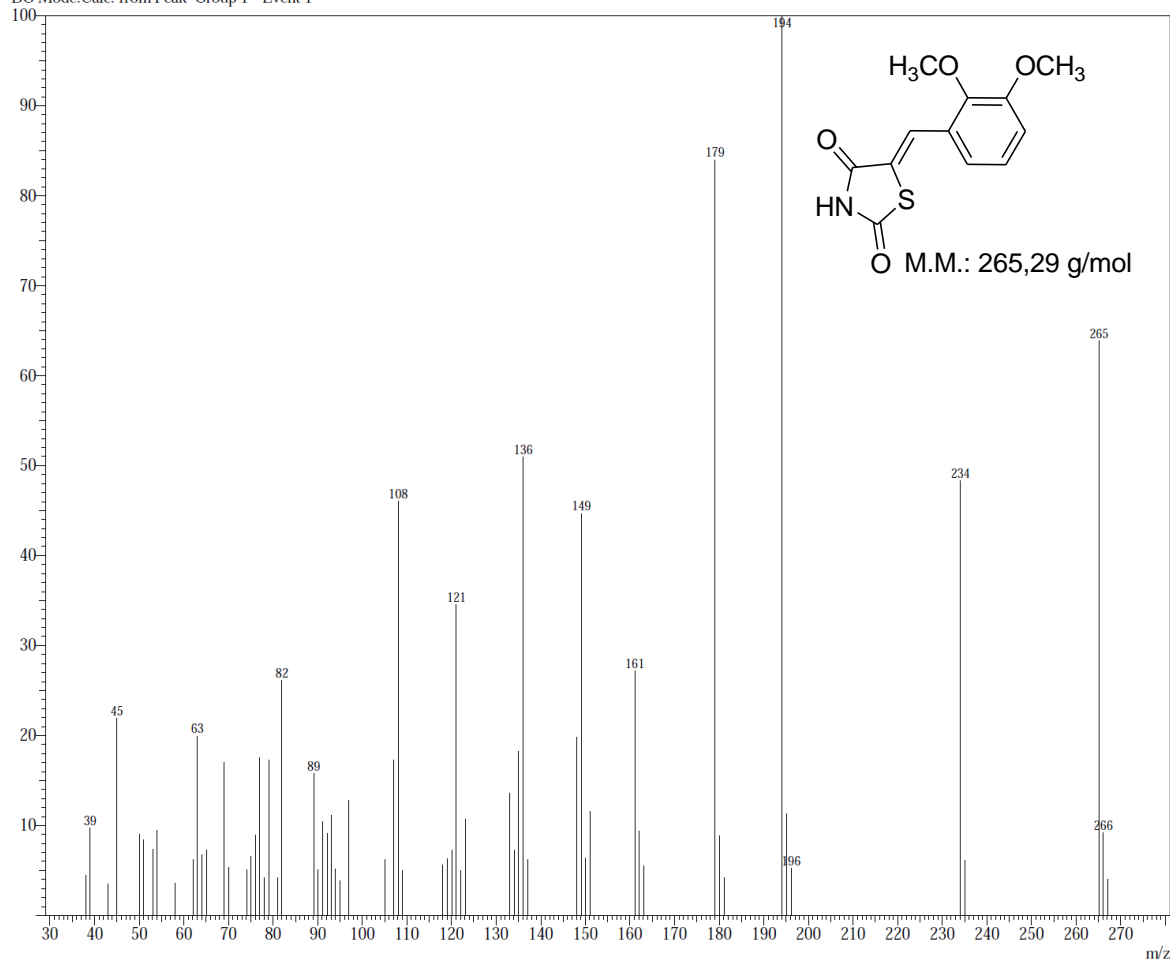


**Figura 34:** Espectro de CG/EM da (*Z*)-5-(3,4-dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione **3k**.

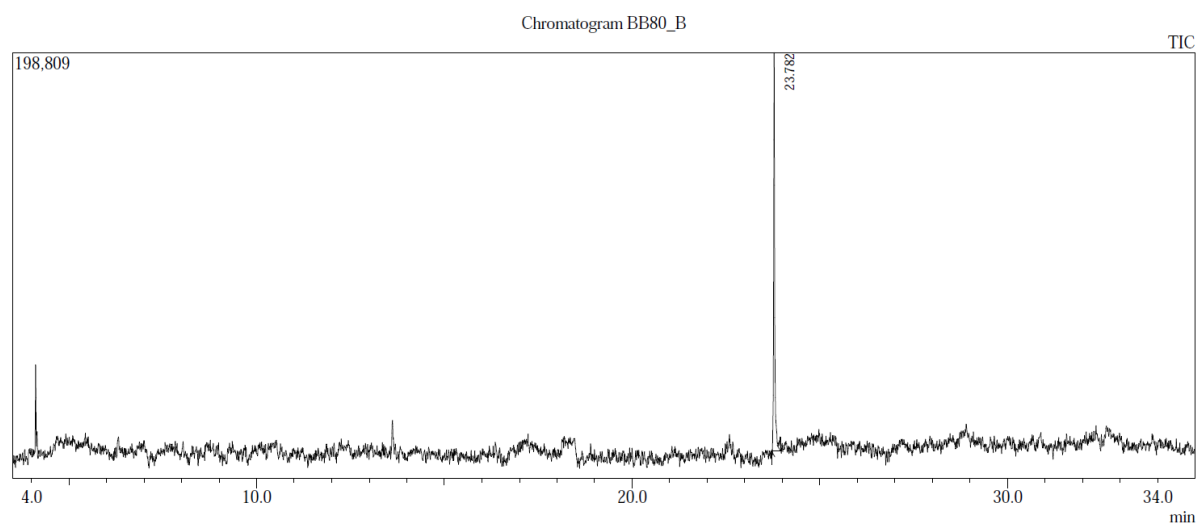




Peak#:1 R.Time:22.431(Scan#:2273)  
MassPeaks:64  
RawMode:Averaged 22.358-22.500(2264-2281)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

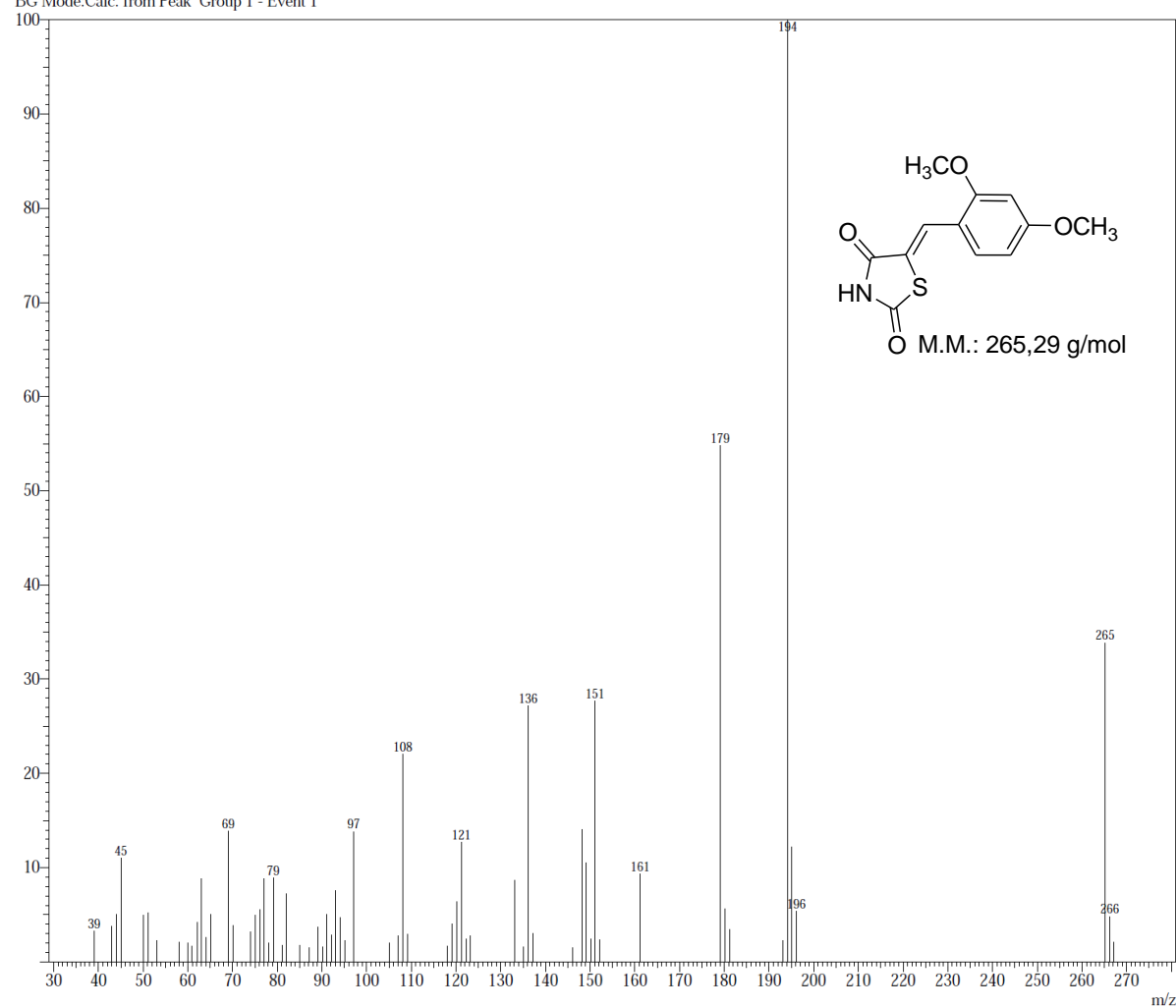


**Figura 35:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2,3-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **31**.

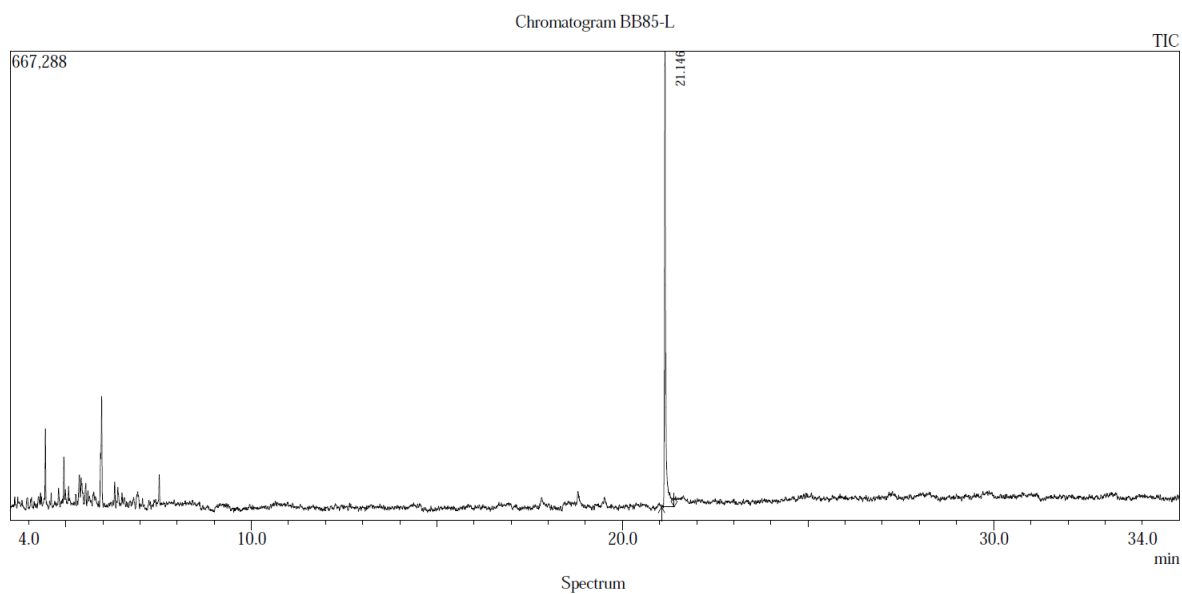


Spectrum

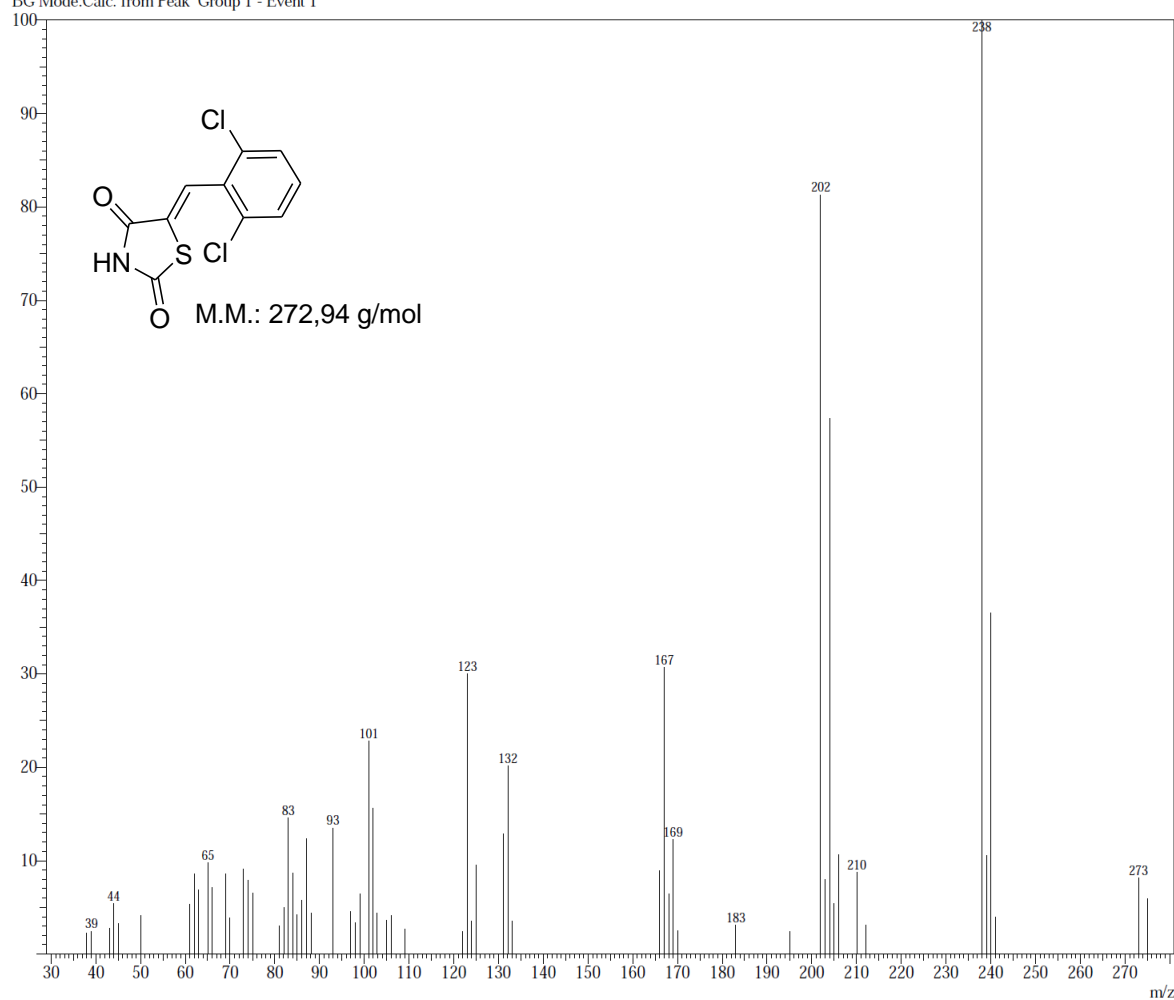
Peak#:1 R.Time:23.782(Scan#:2435)  
 MassPeaks:65  
 RawMode:Averaged 23.717-23.950(2427-2455)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



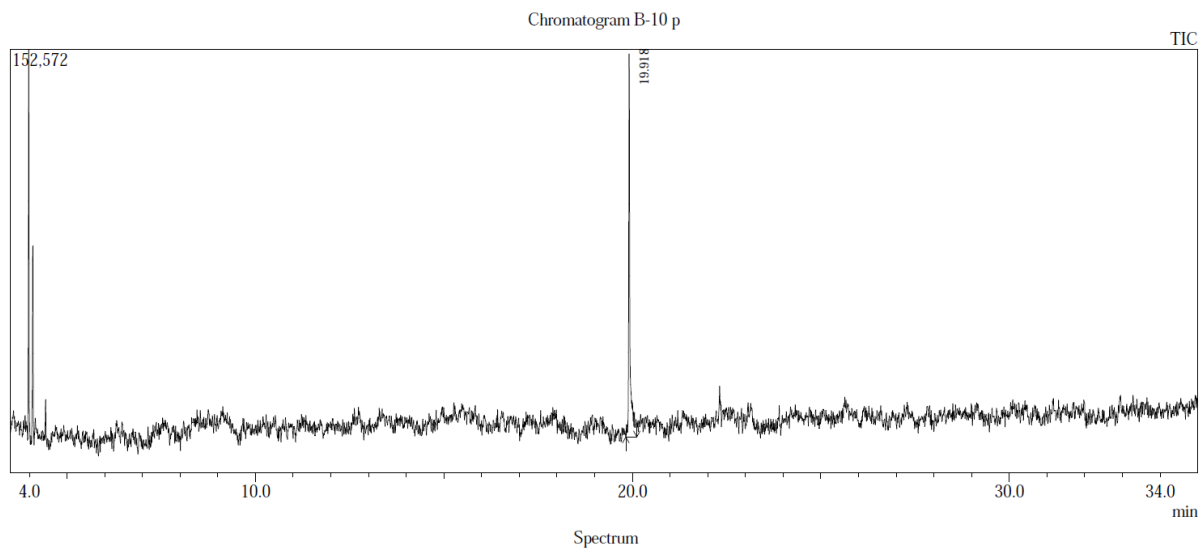
**Figura 36:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3m**.



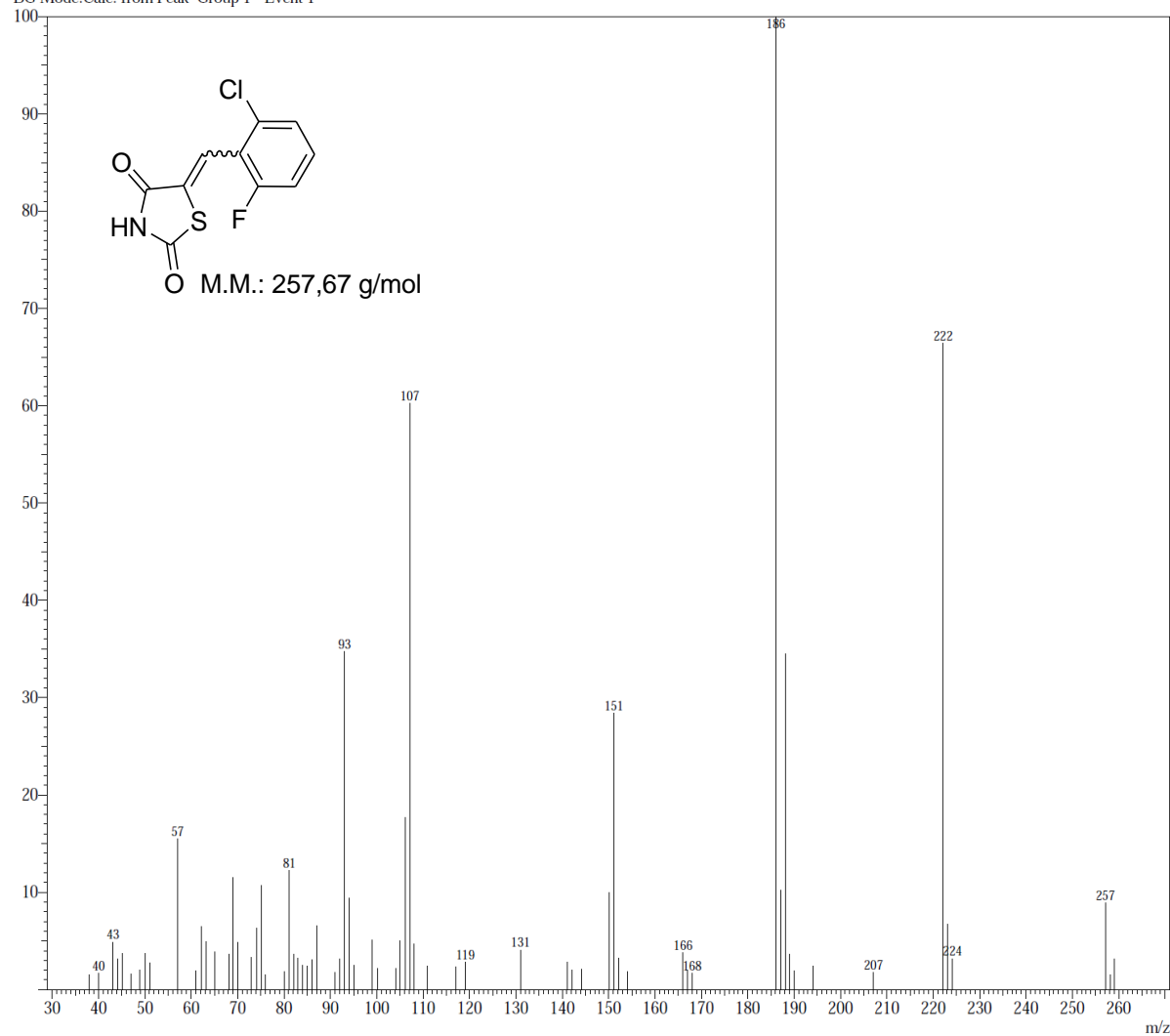
Peak#:1 R.Time:21.146(Scan#:2119)  
MassPeaks:61  
RawMode:Averaged 21.050-21.392(2107-2148)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Figura 37:** Espectro de CG/EM da (Z)-5-(2,6-diclorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3o**.

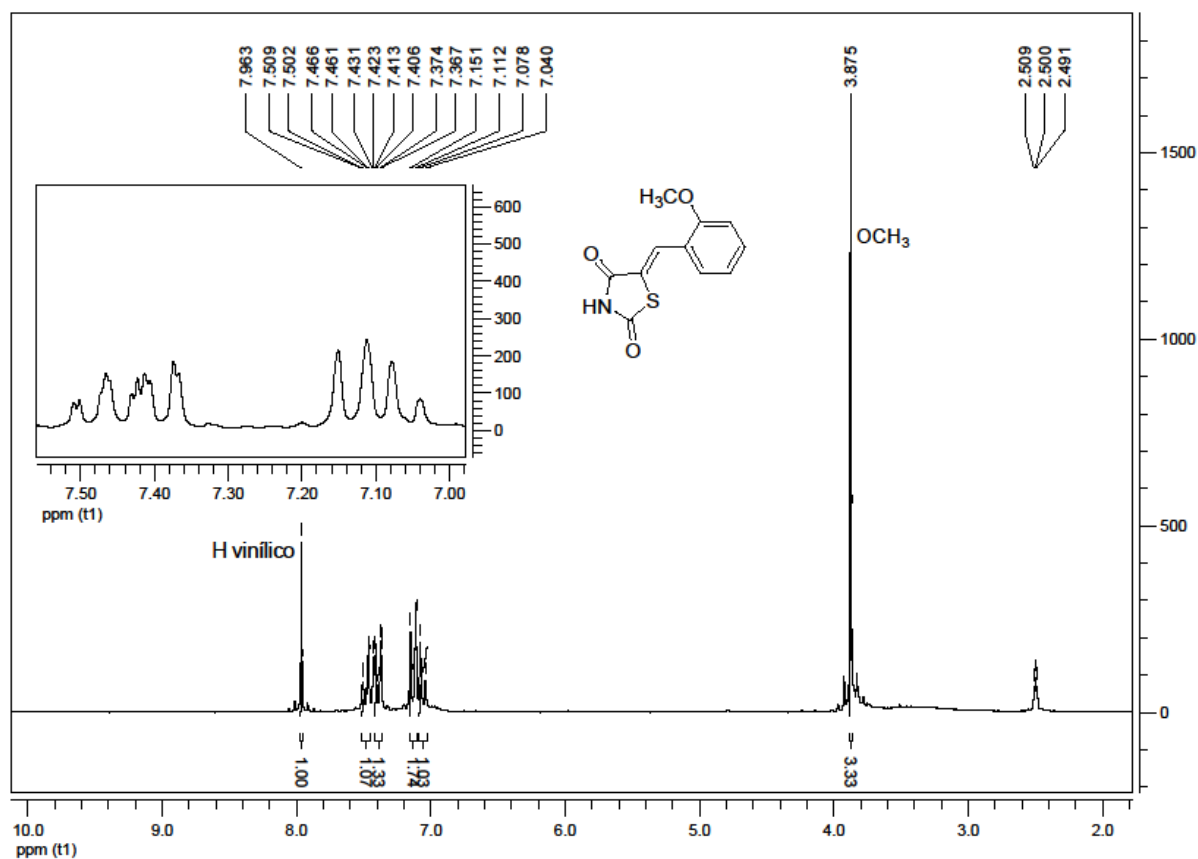


Peak#:1 R.Time:19.918(Scan#:1971)  
MassPeaks:68  
RawMode:Averaged 19.825-20.117(1960-1995)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

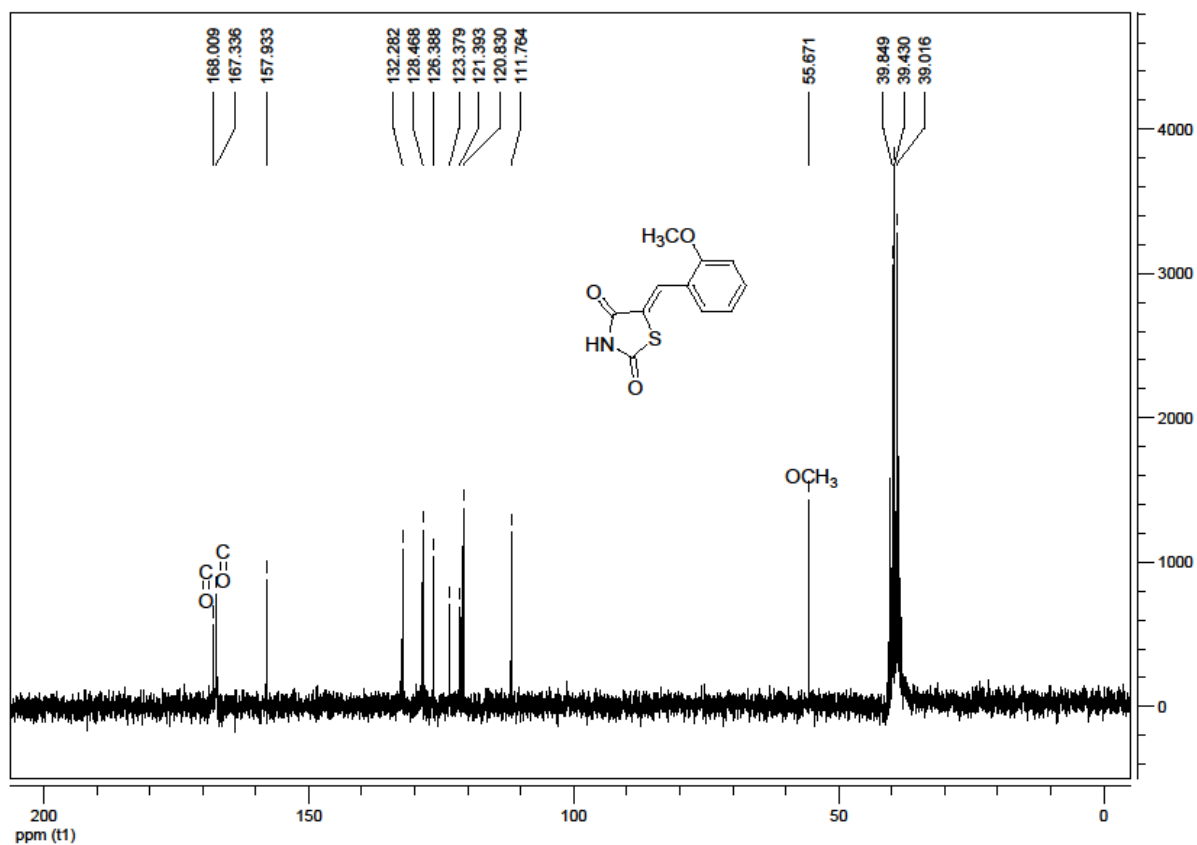


**Figura 38:** Espectro de CG/EM da 5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3p**.

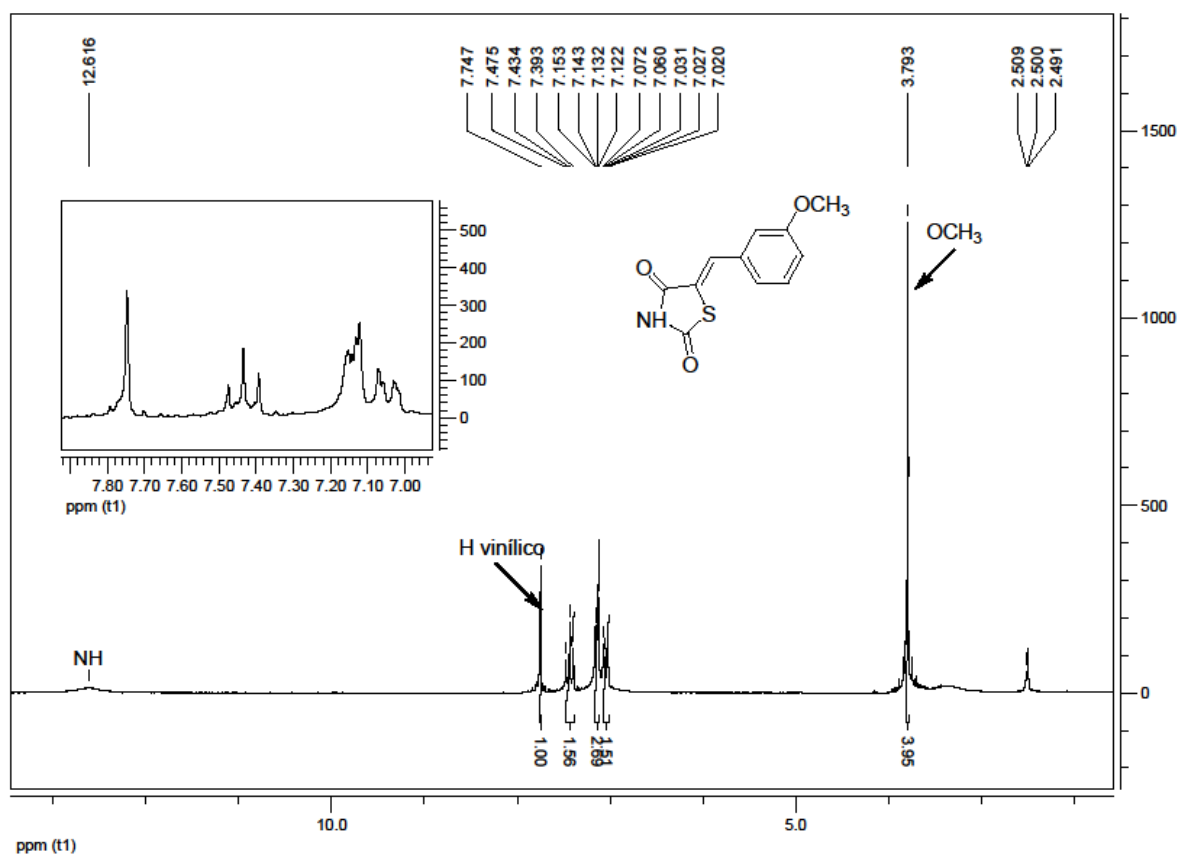
## **ANEXO II: Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$**



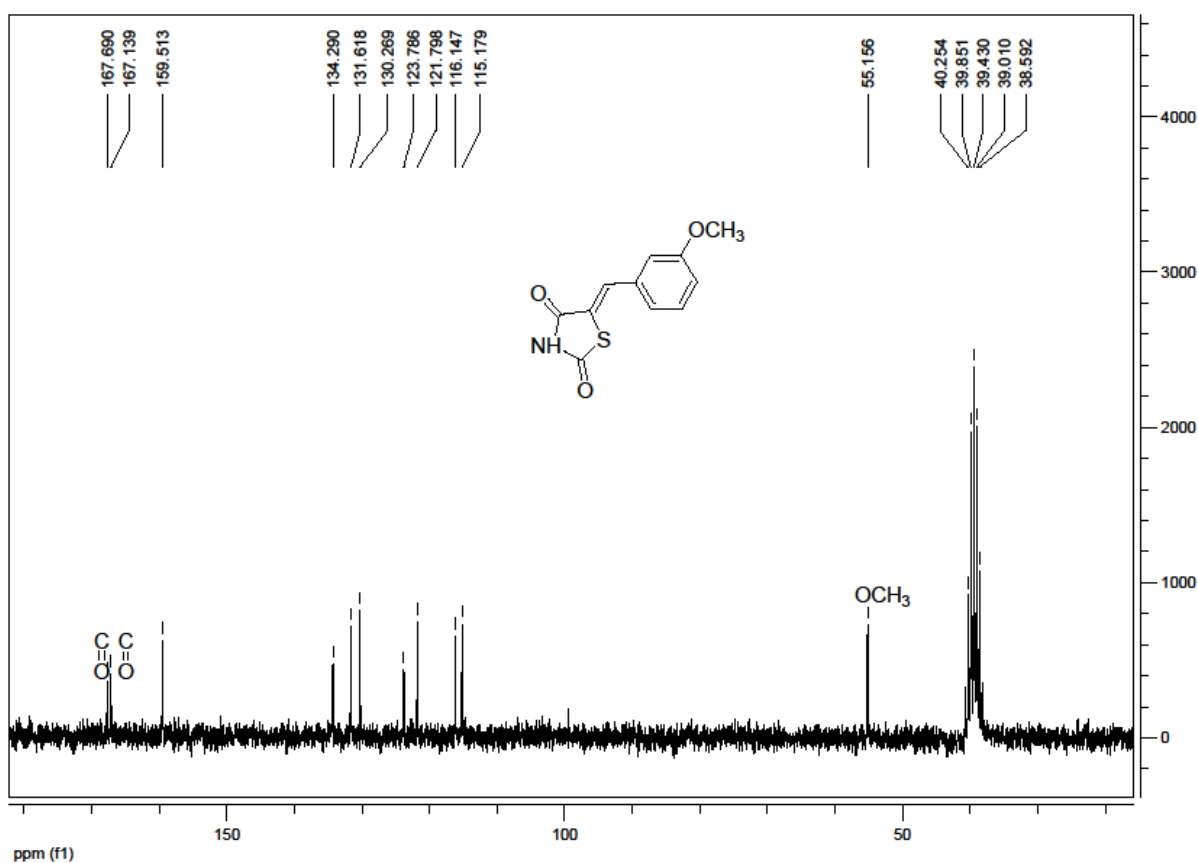
**Figura 39:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(2-metoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3a**.



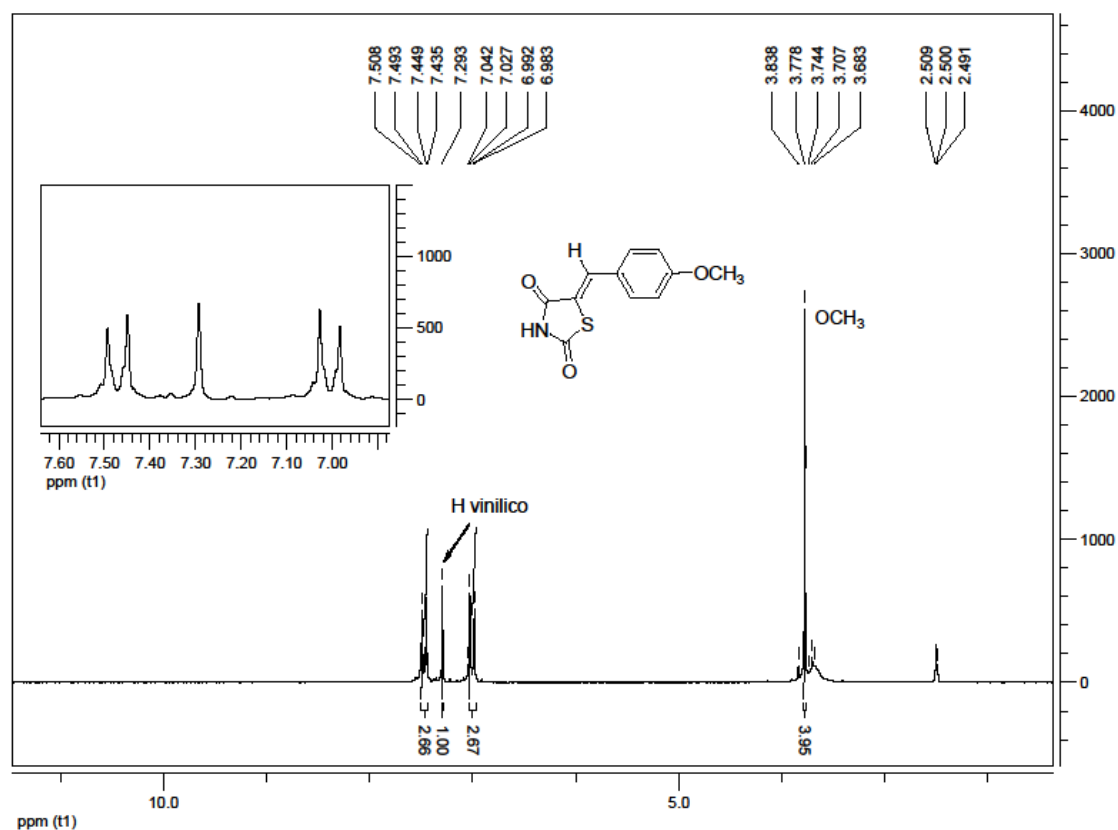
**Figura 40:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(2-metoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3a**.



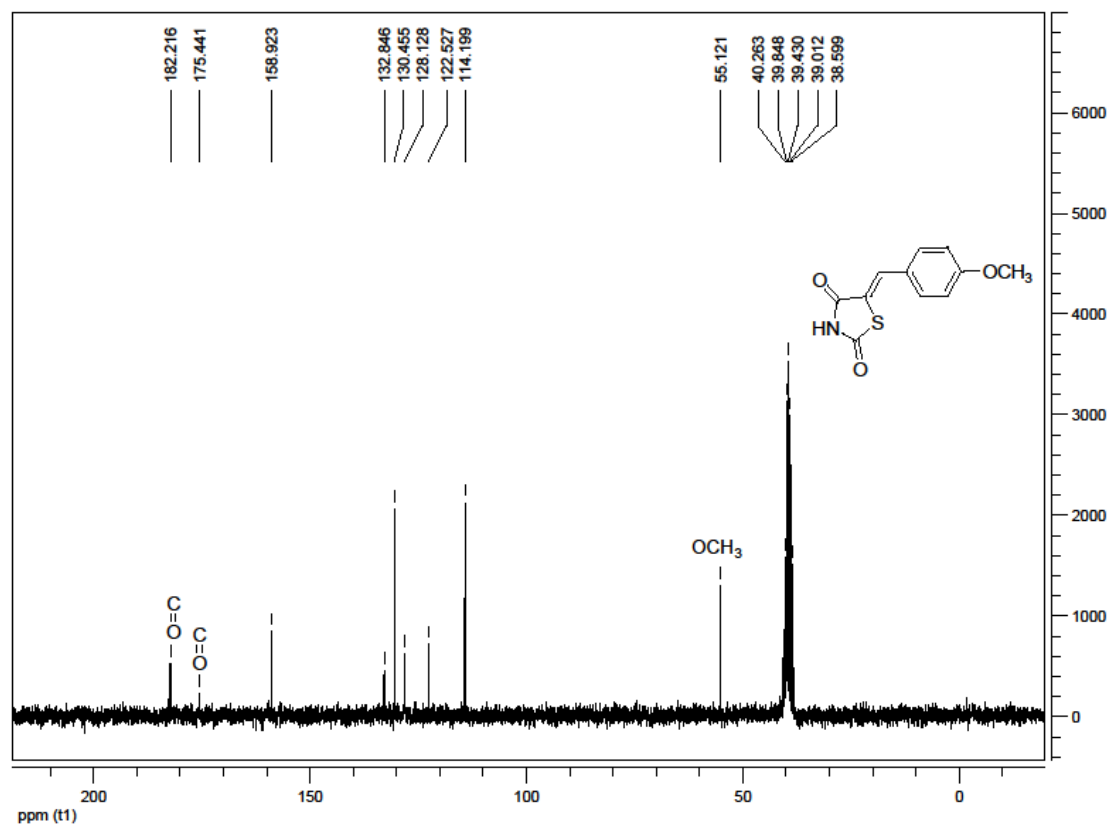
**Figura 41:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(3-metoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3b**.



**Figura 42:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(3-metoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3b**.

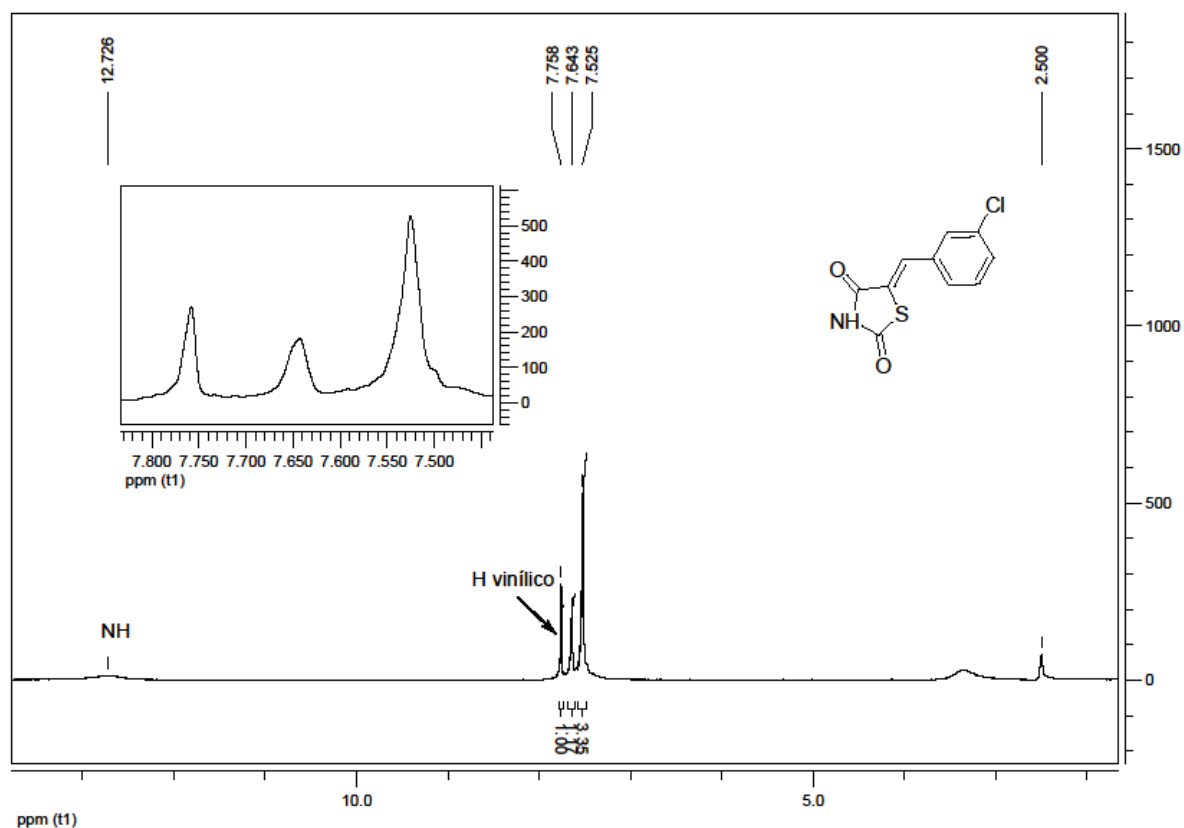


**Figura 43:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3c**.

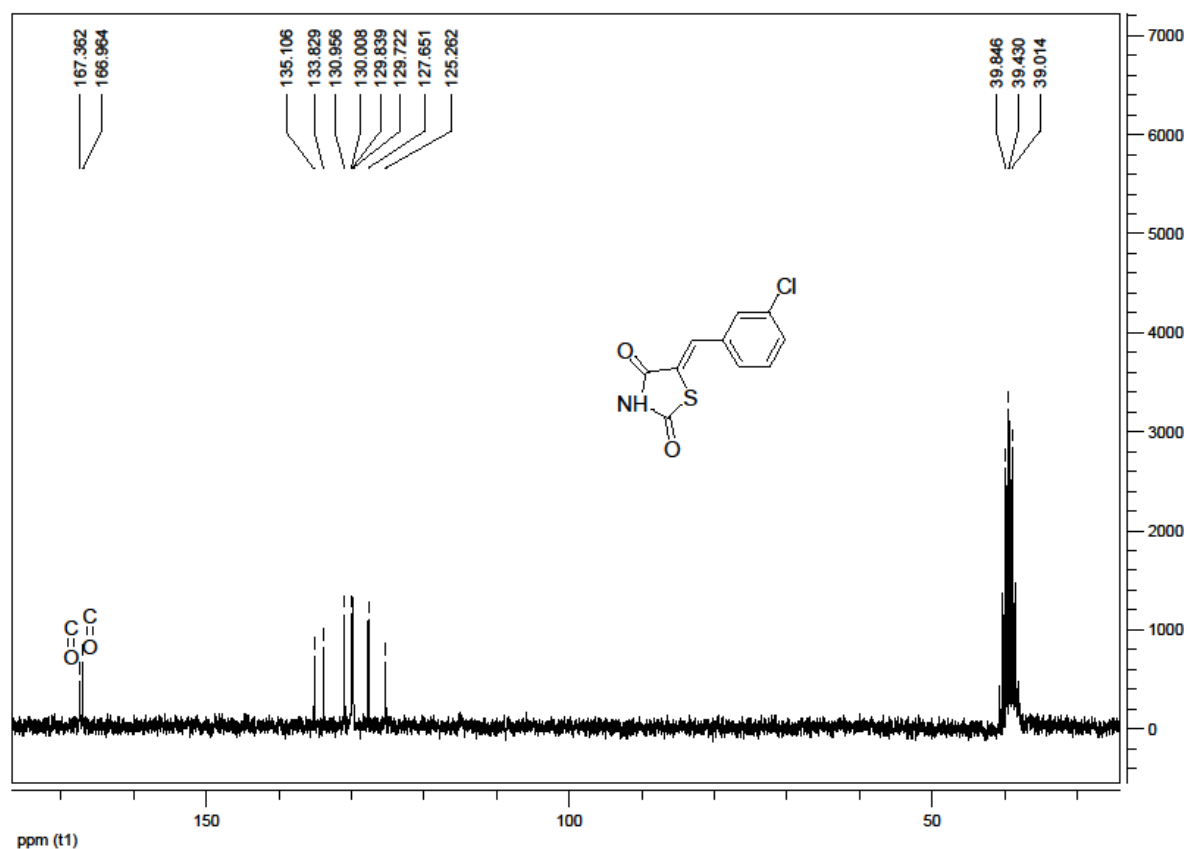


**Figura 44:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-5-(4-metoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3c**.

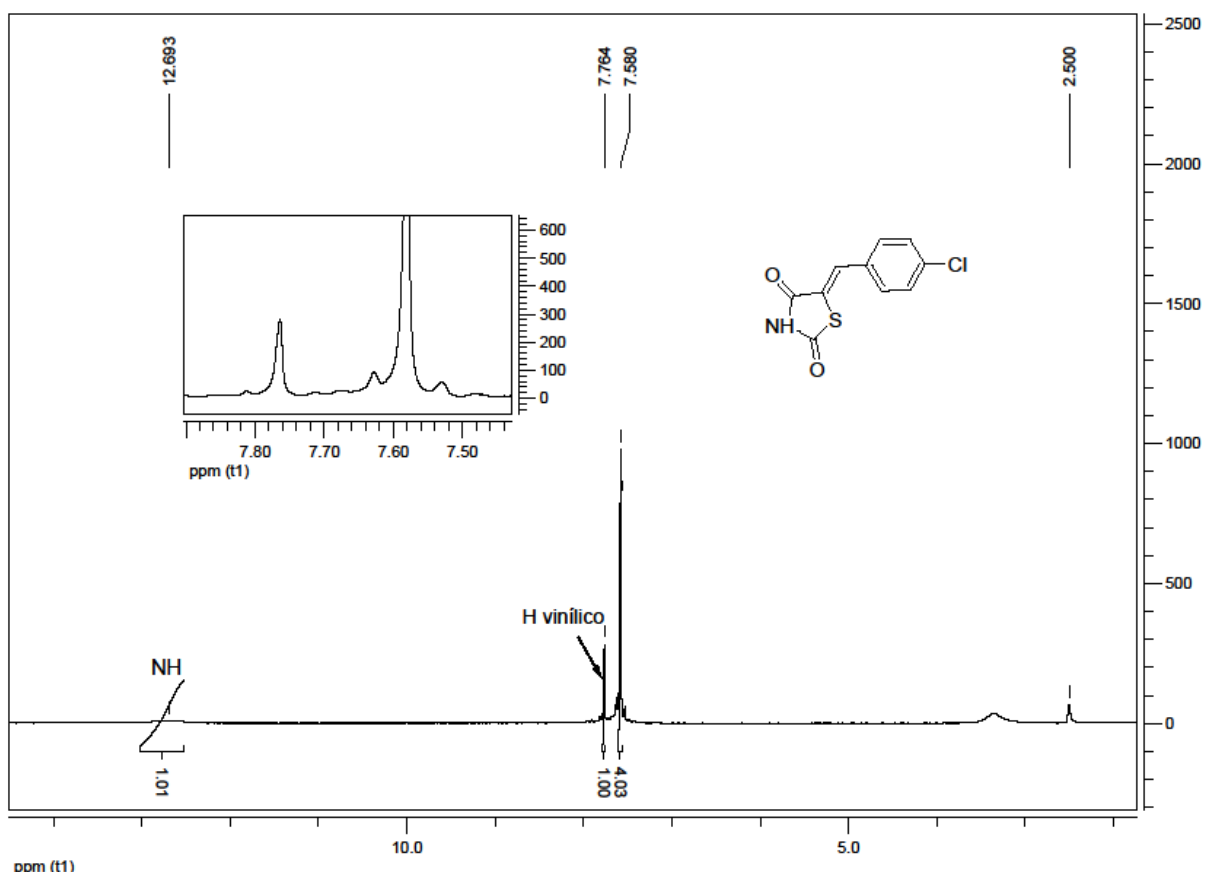




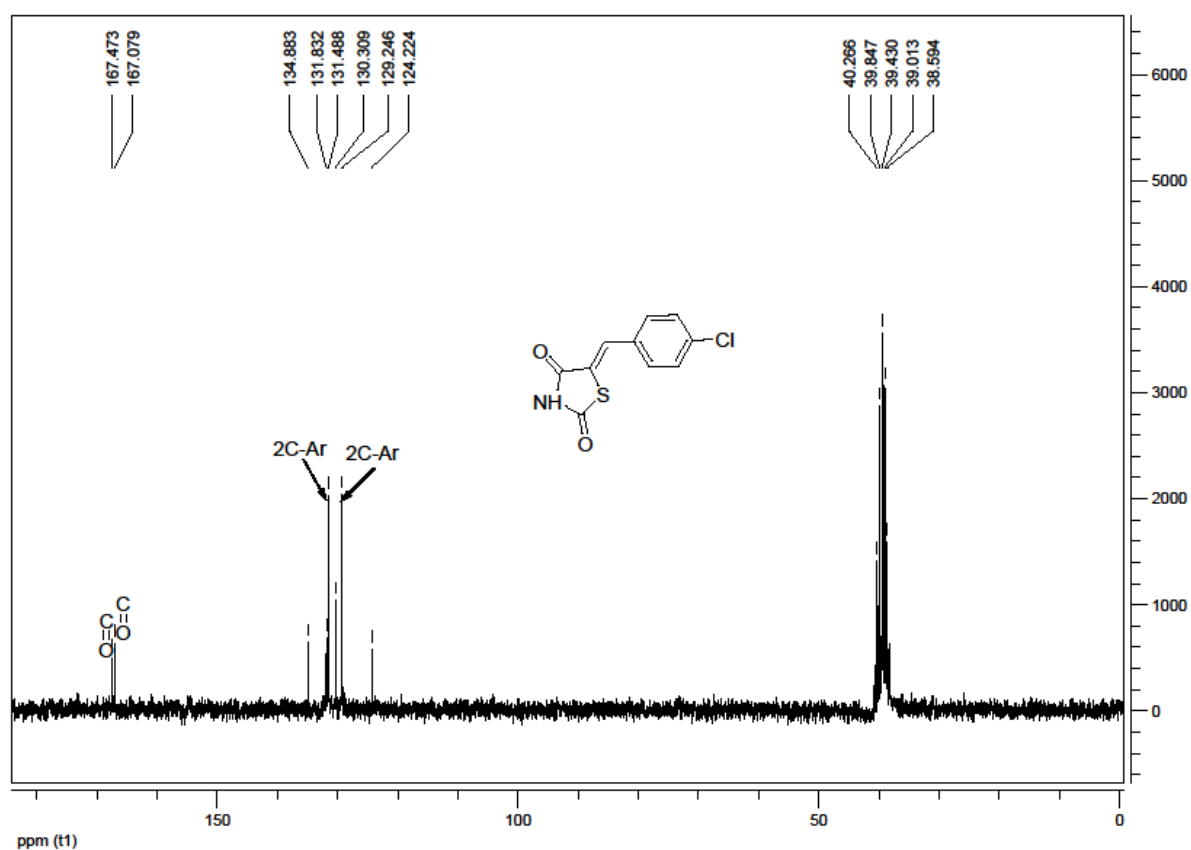
**Figura 45:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(3-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3d**.



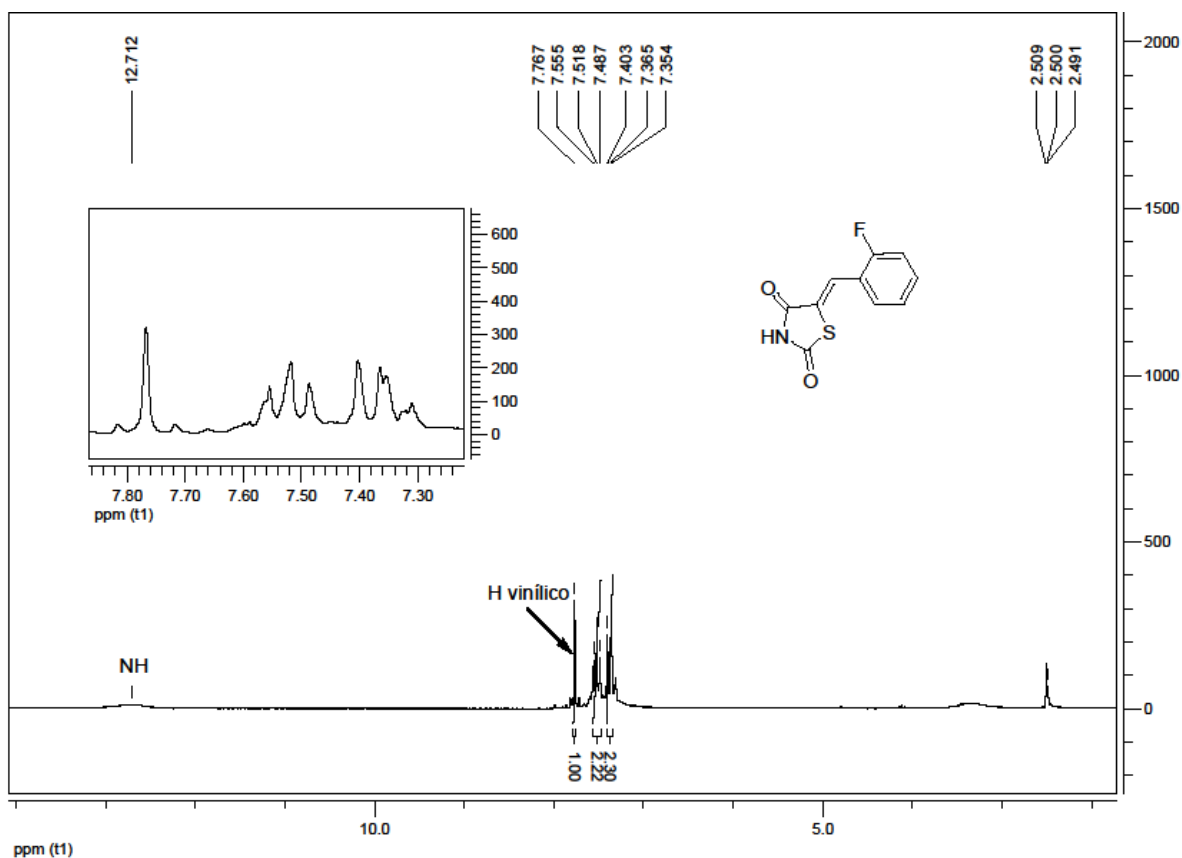
**Figura 46:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(3-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3d**.



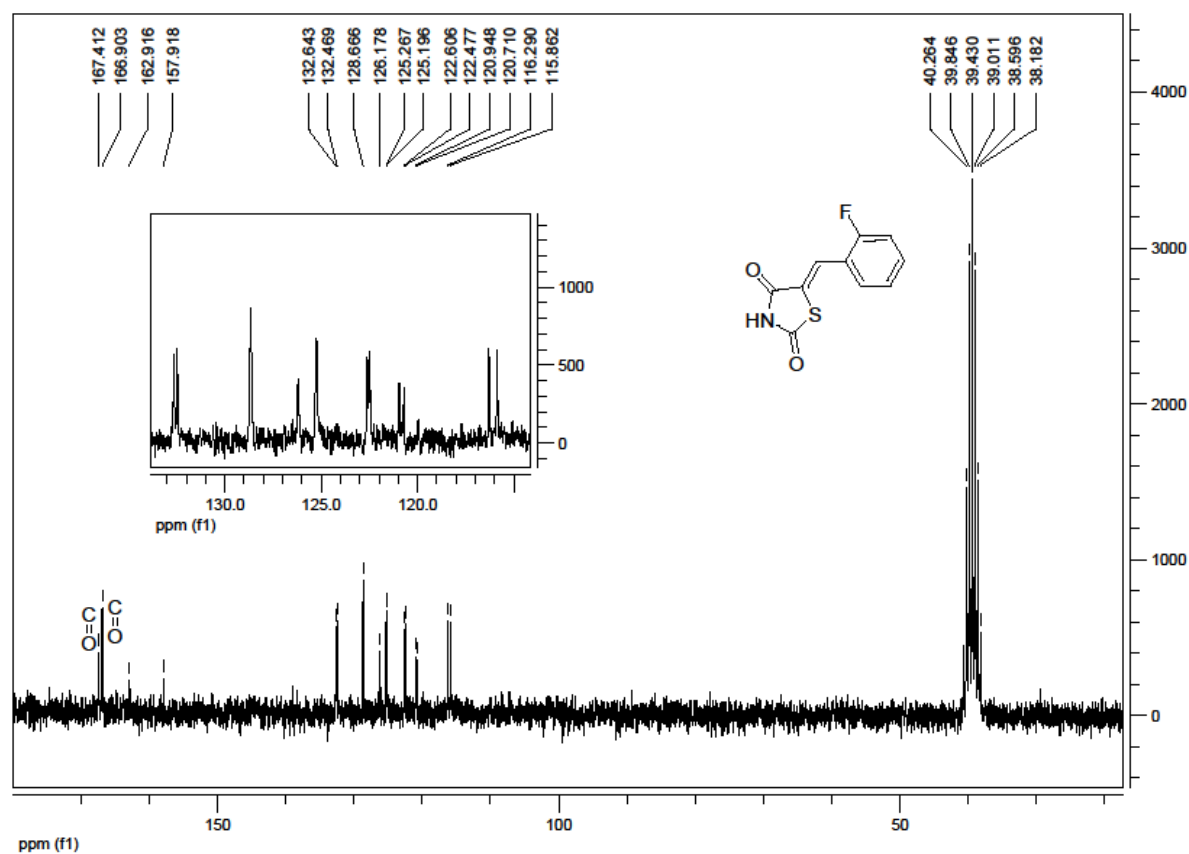
**Figura 47:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3e**.



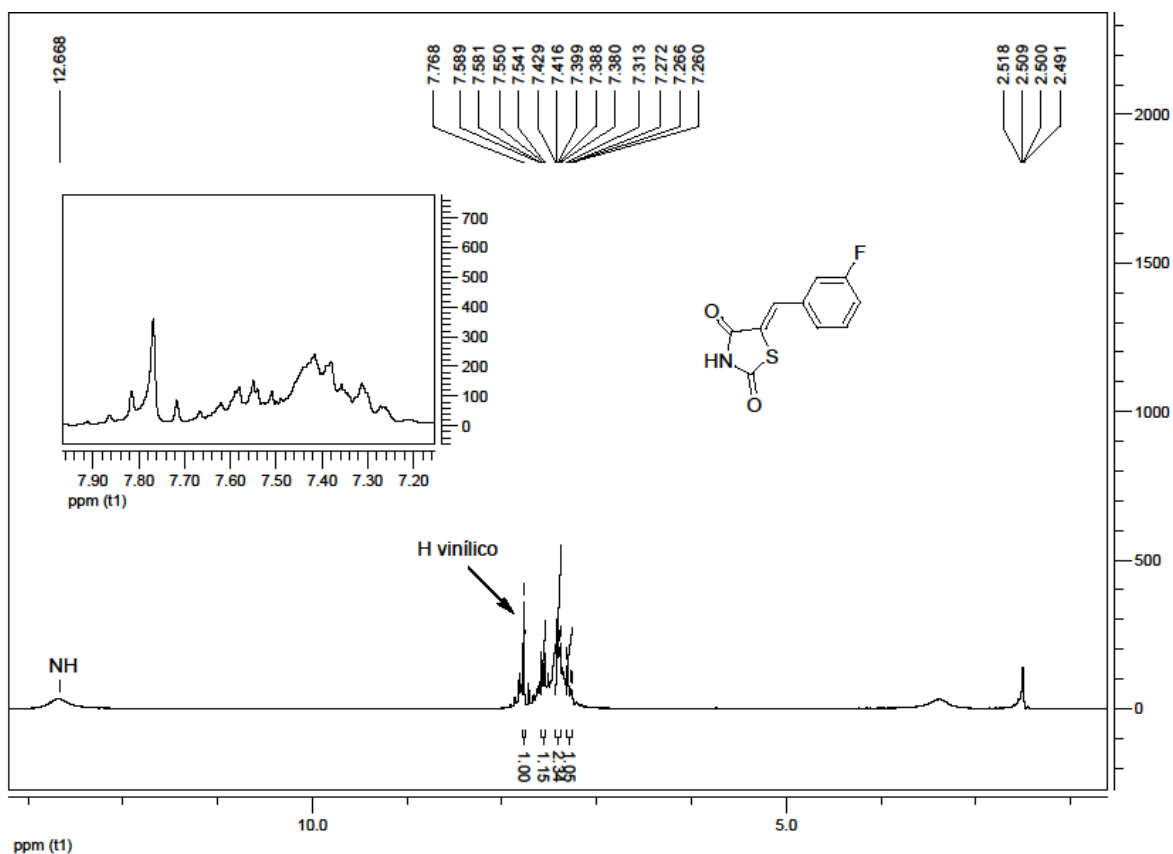
**Figura 48:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(4-clorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3e**.



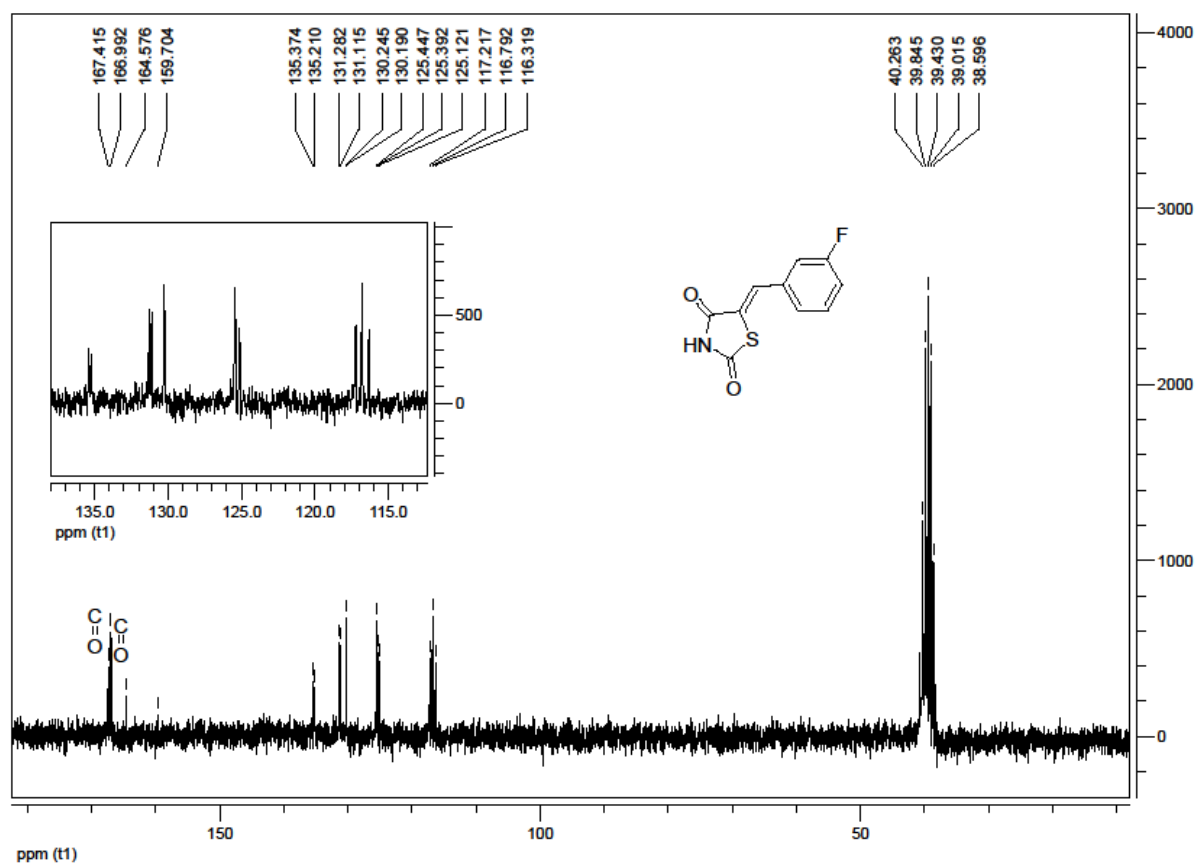
**Figura 49:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-5-(2-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3f**.



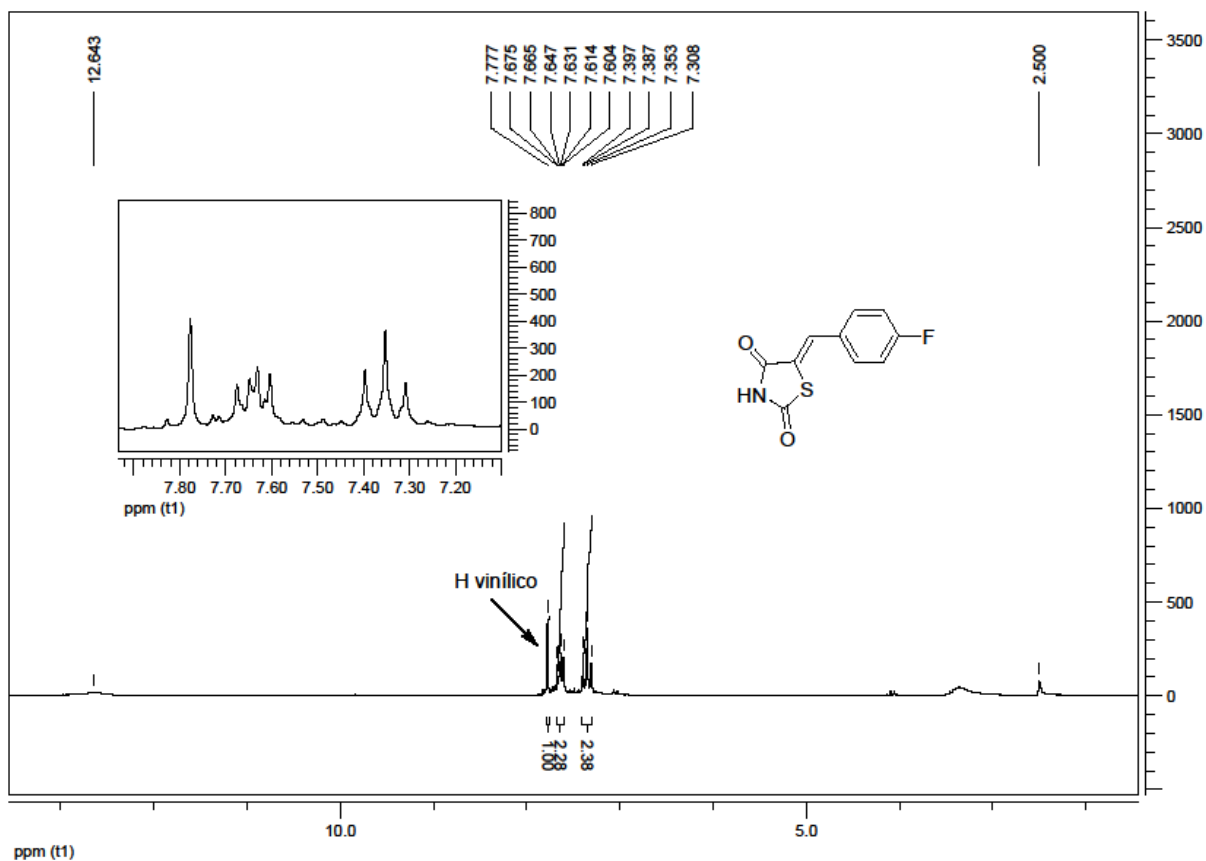
**Figura 50:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-5-(2-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3f**.



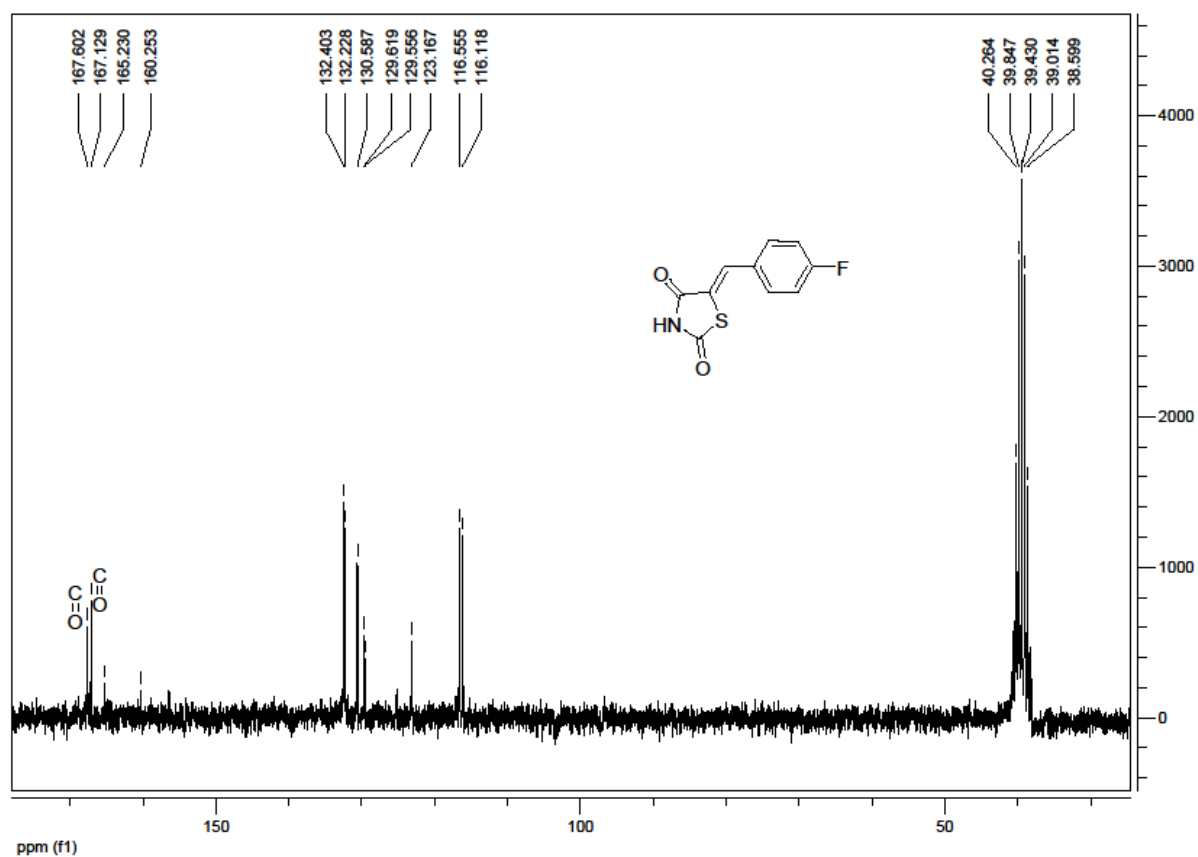
**Figura 51:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-5-(3-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3g**.



**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-5-(3-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3g**.



**Figura 53:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-5-(4-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3h**.



**Figura 54:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-5-(4-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3h**.

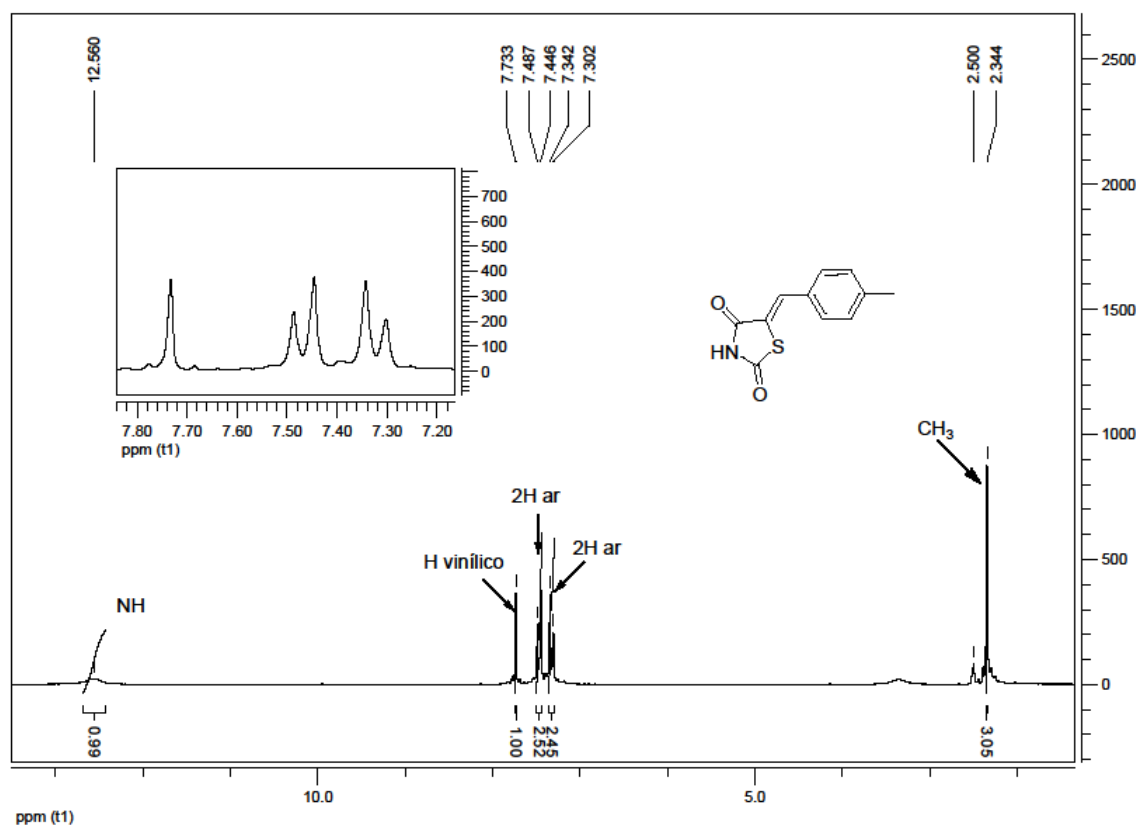


Figura 55: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-5-(4-metilbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona 3i.

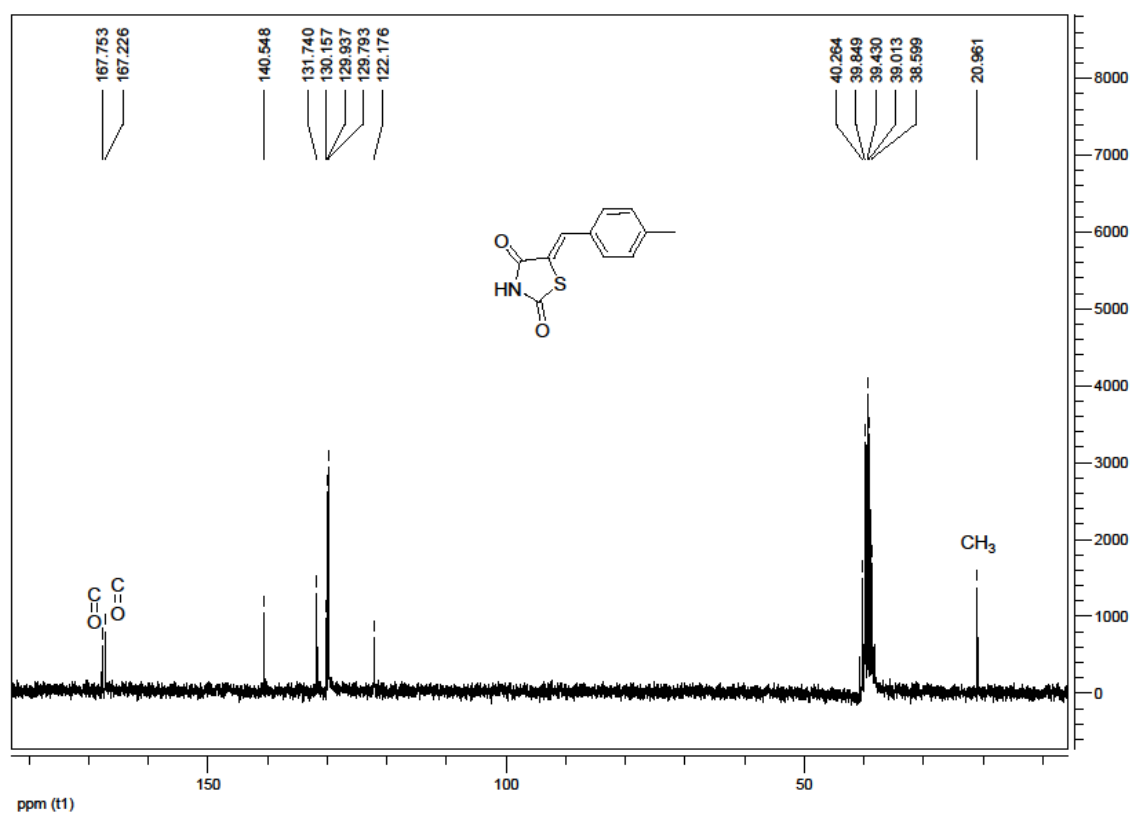
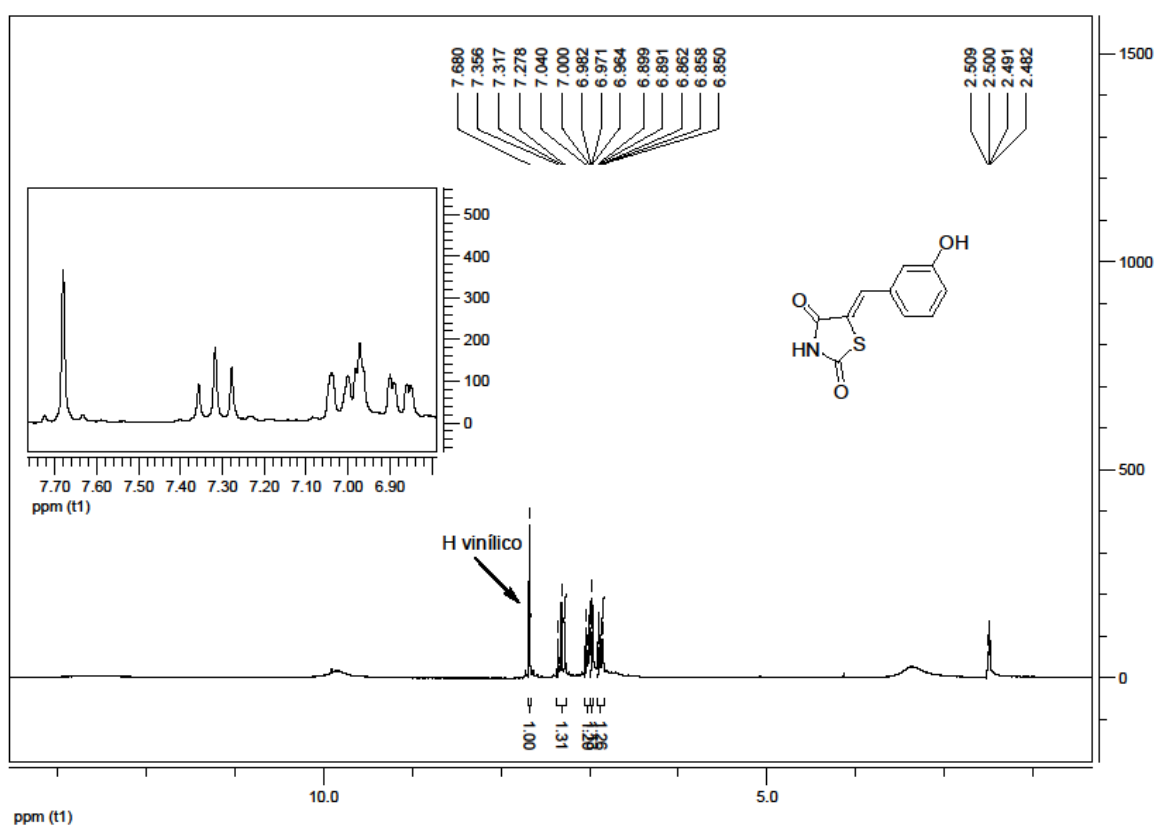
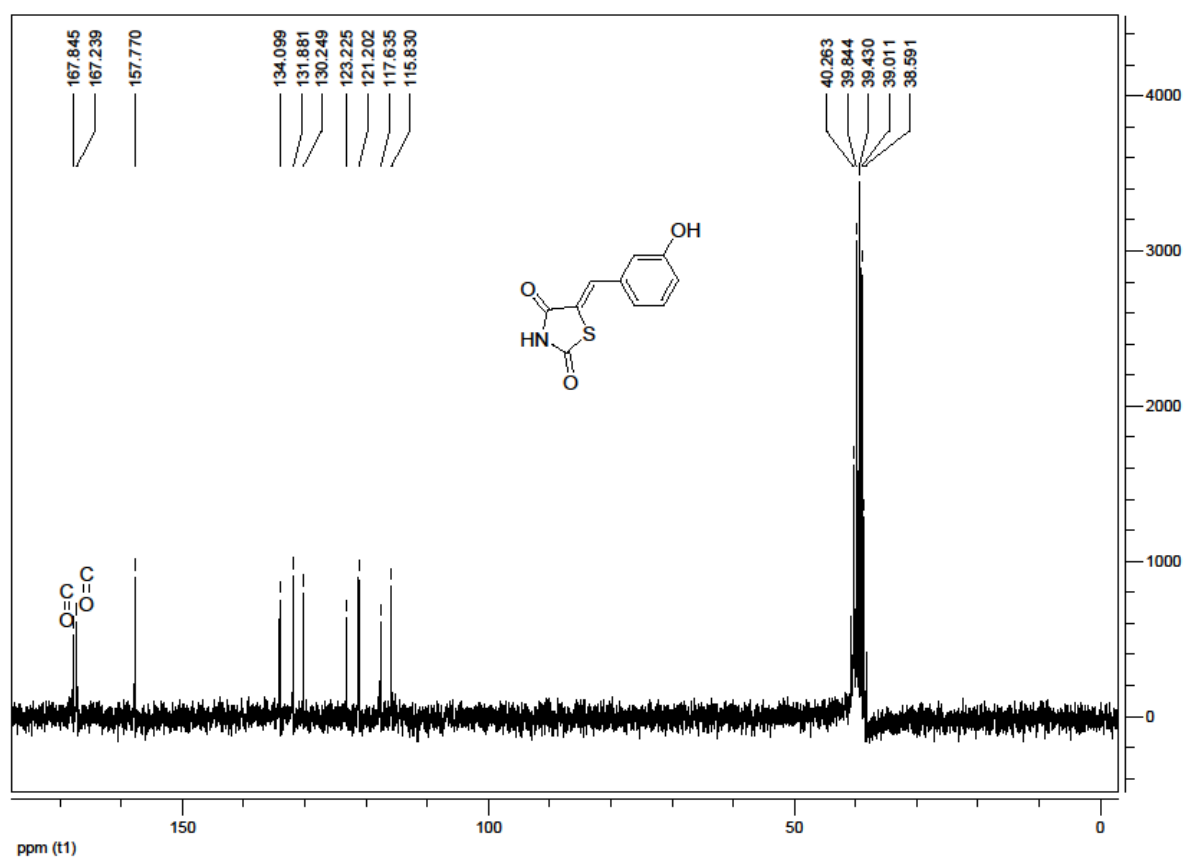


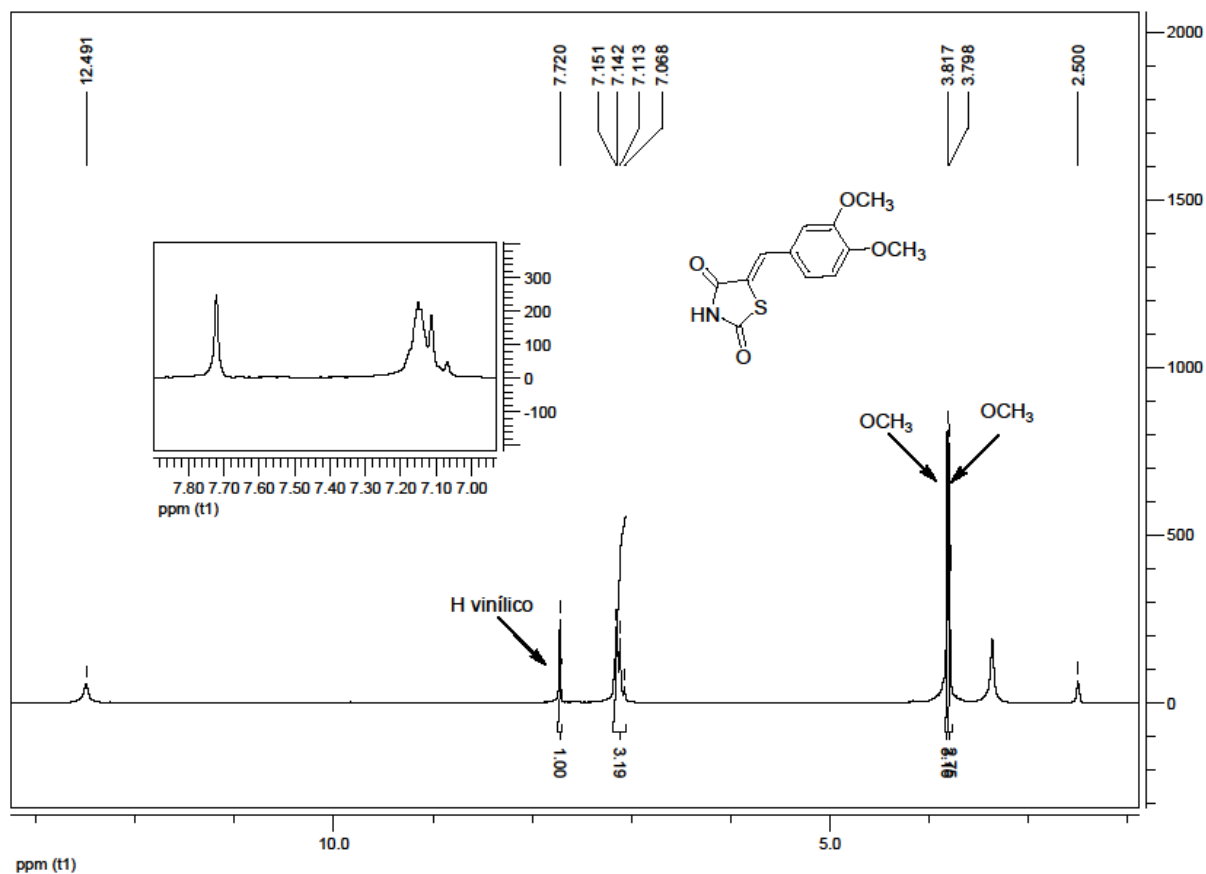
Figura 56: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-5-(4-metilbenzilideno)tiazolidina-2,4-diona 3i.



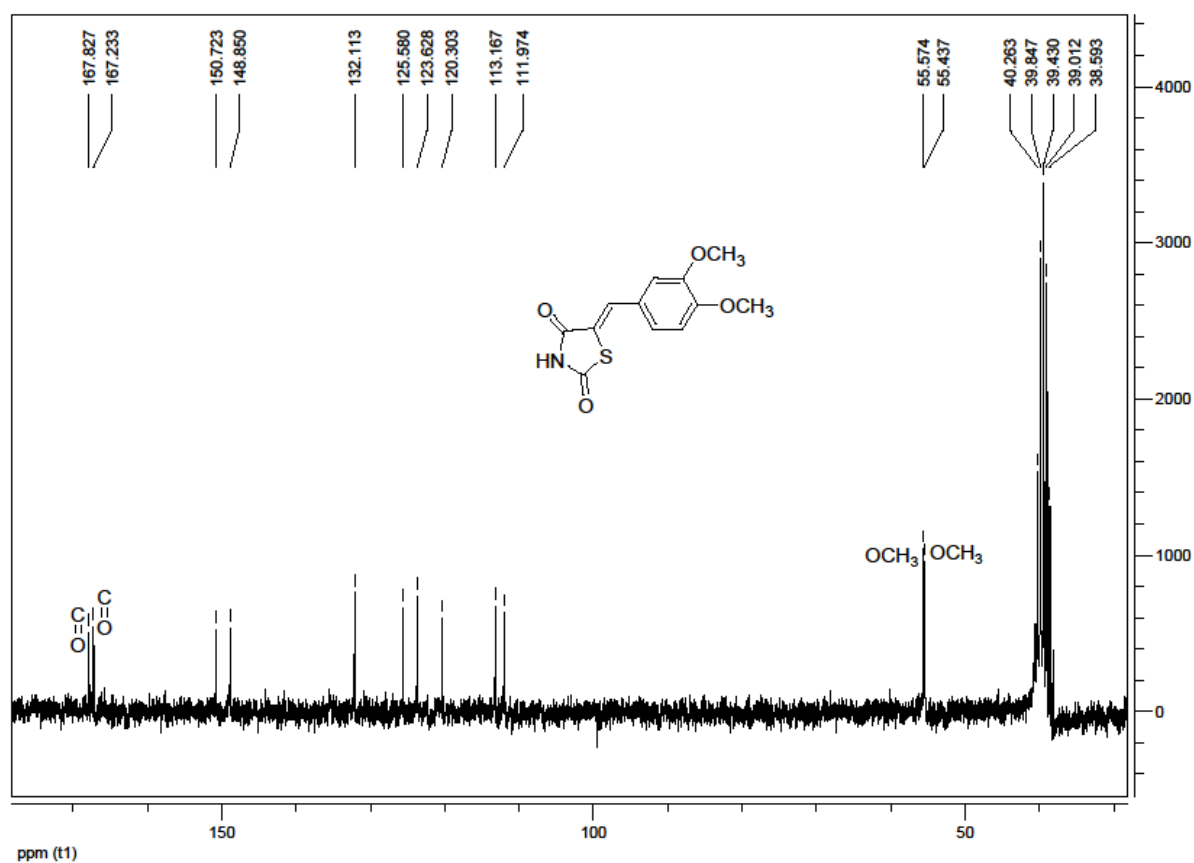
**Figura 57:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3j**.



**Figura 58:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(3-hidroxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3j**.

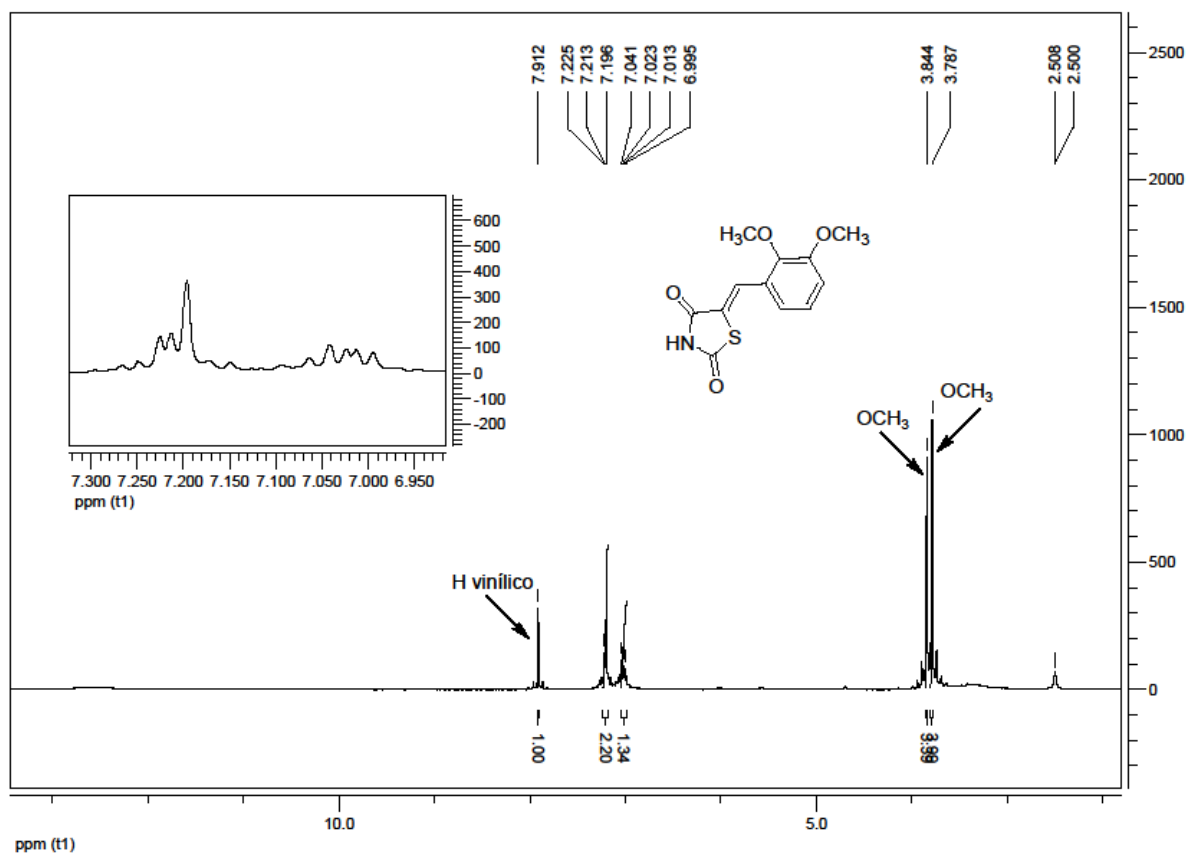


**Figura 59:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3k**.

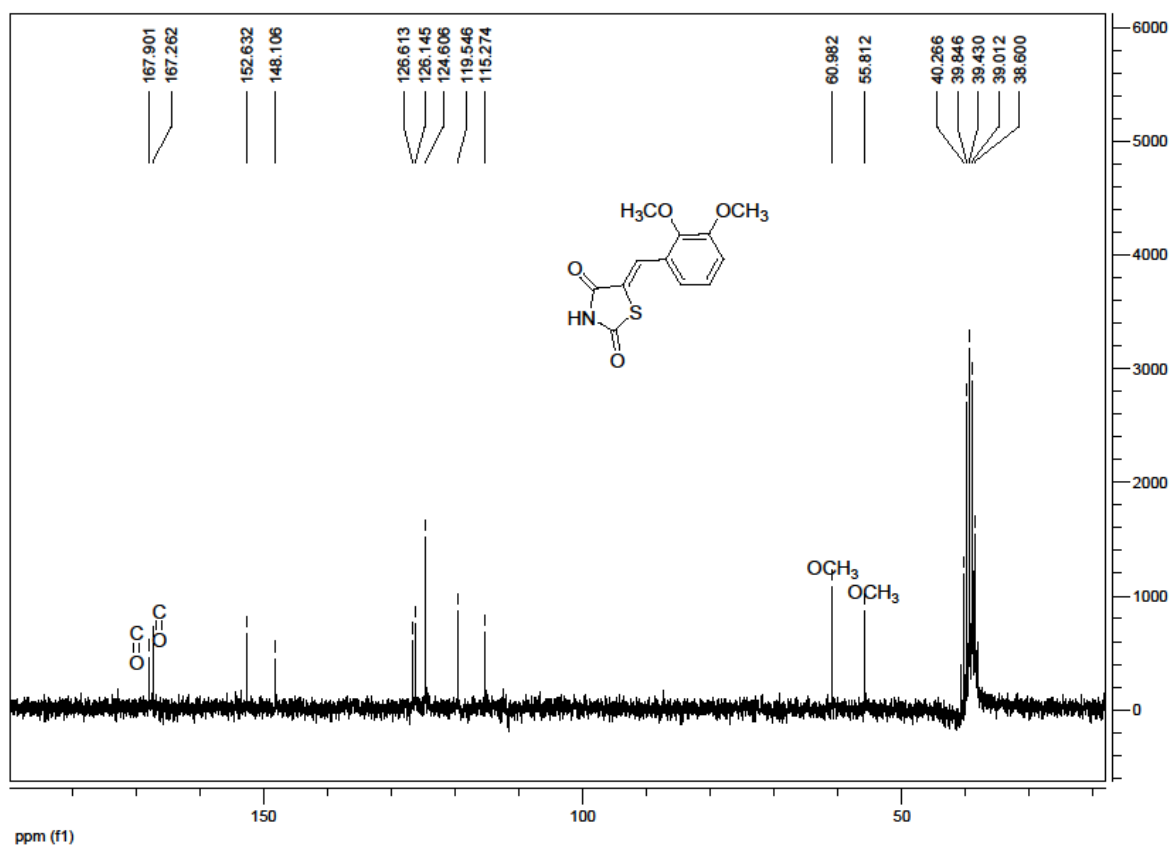


**Figura 60:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3k**.

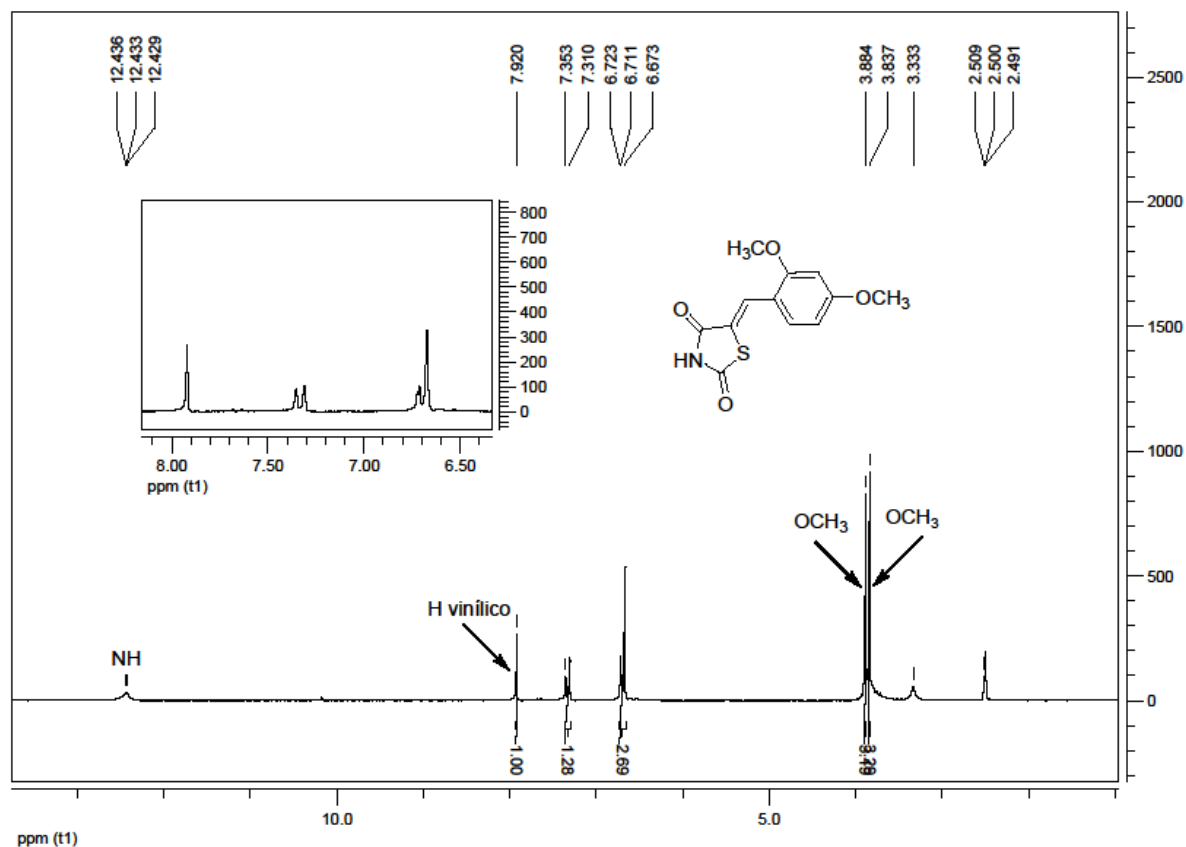




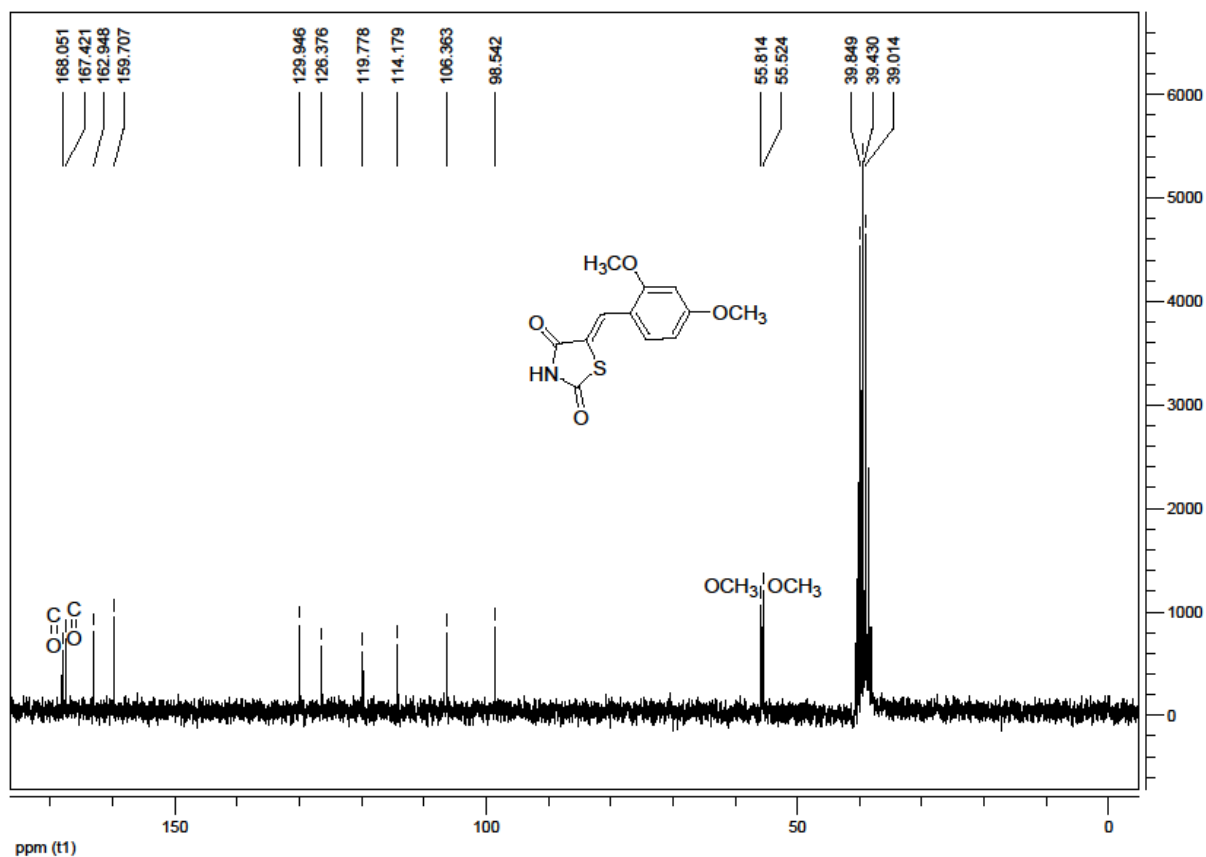
**Figura 61:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(2,3-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3I**.



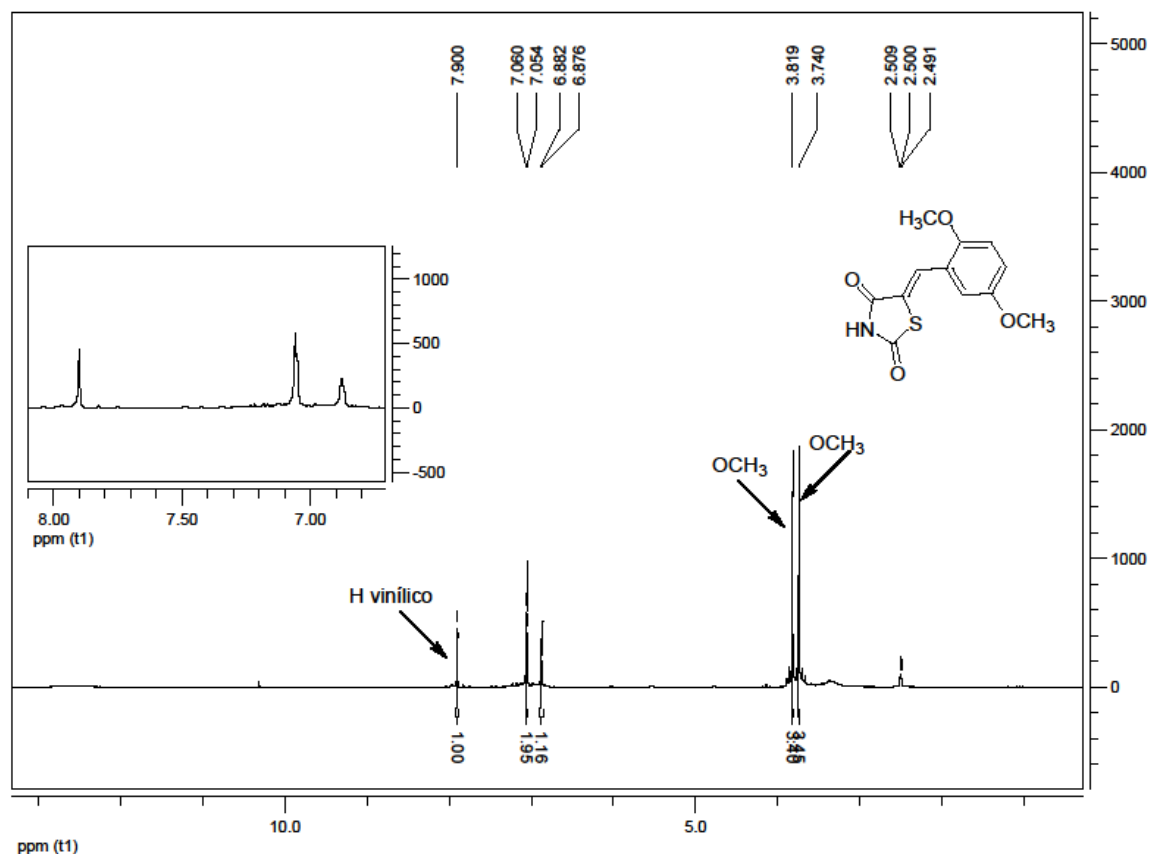
**Figura 62:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(2,3-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3I**.



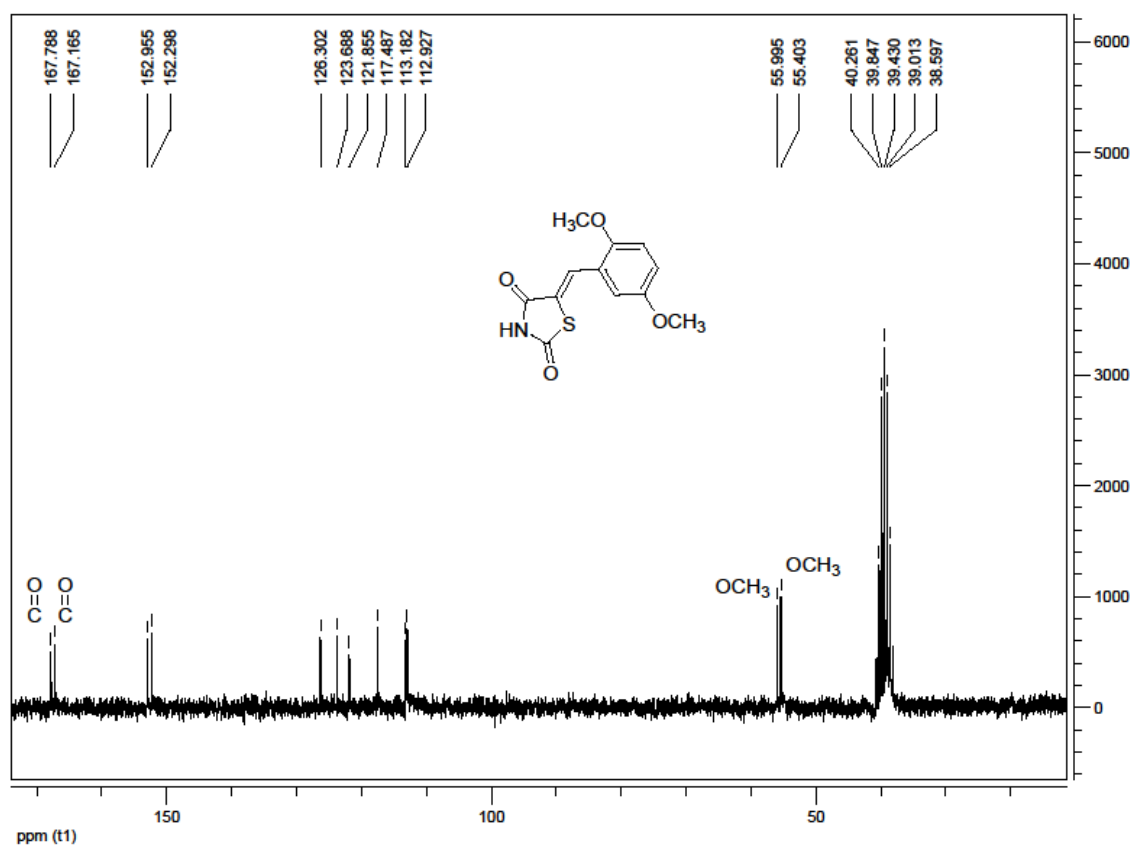
**Figura 63:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3m**.



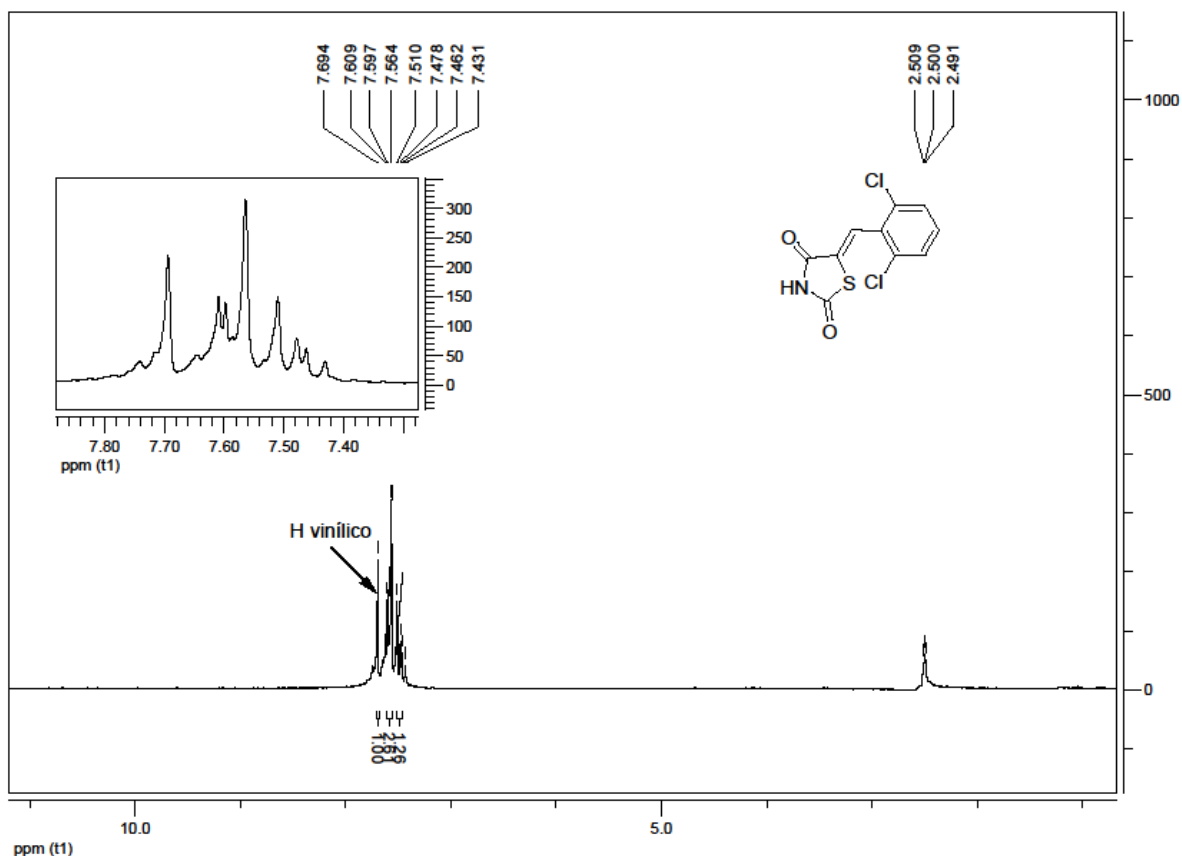
**Figura 64:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3m**.



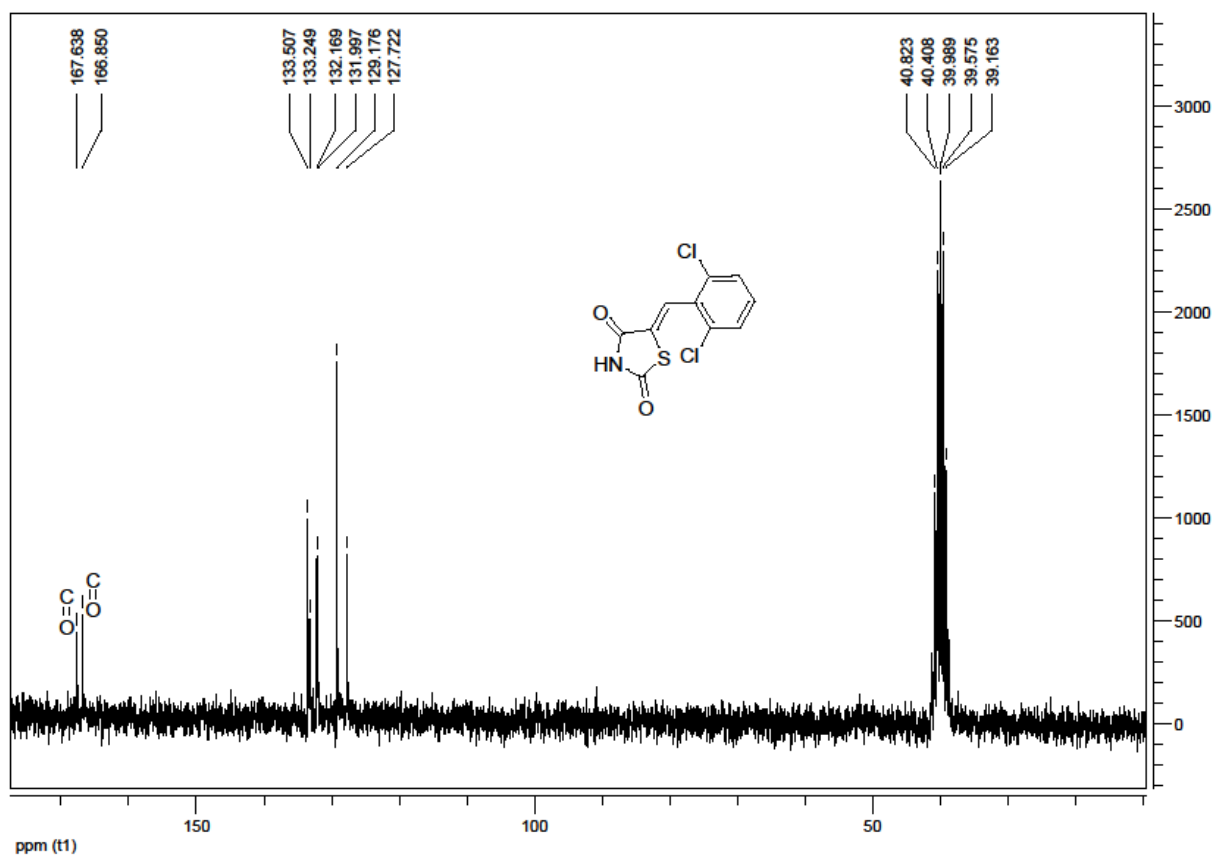
**Figura 65:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da (Z)-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3n**.



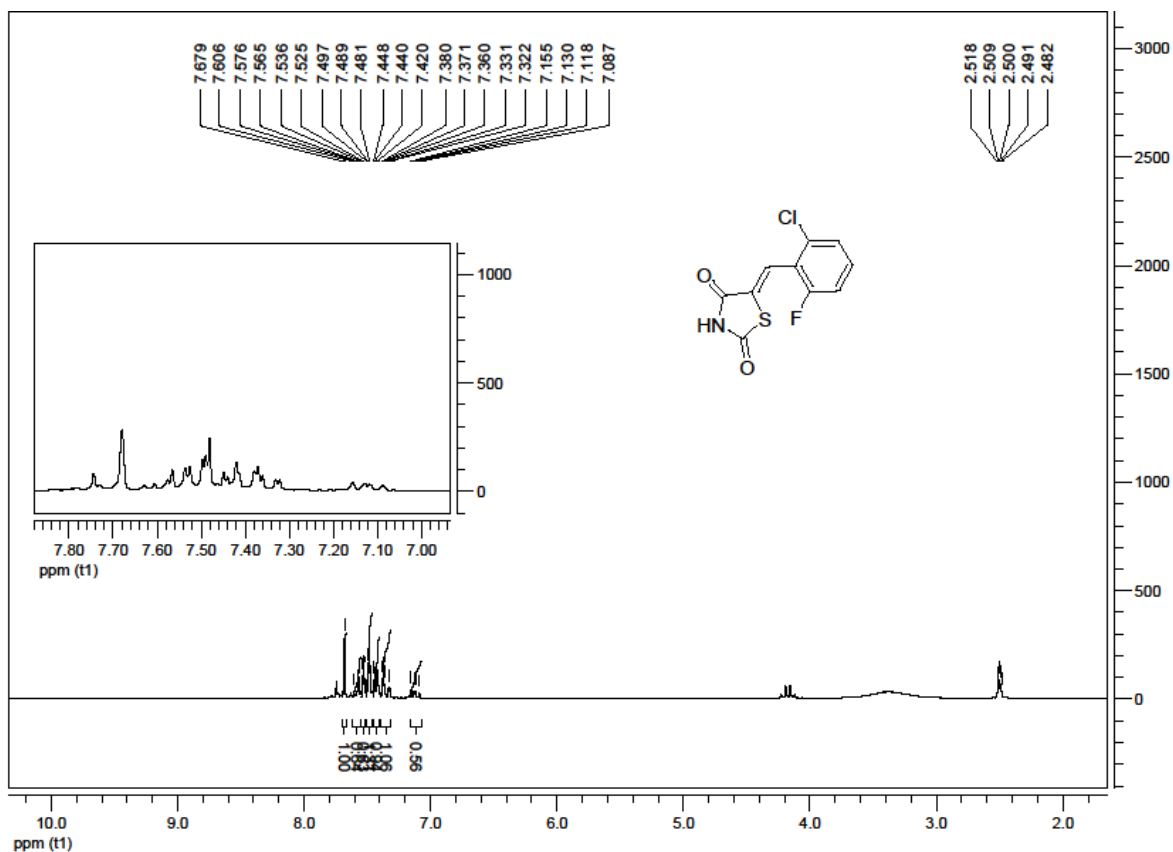
**Figura 66:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da (Z)-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)tiiazolidina-2,4-diona **3n**.



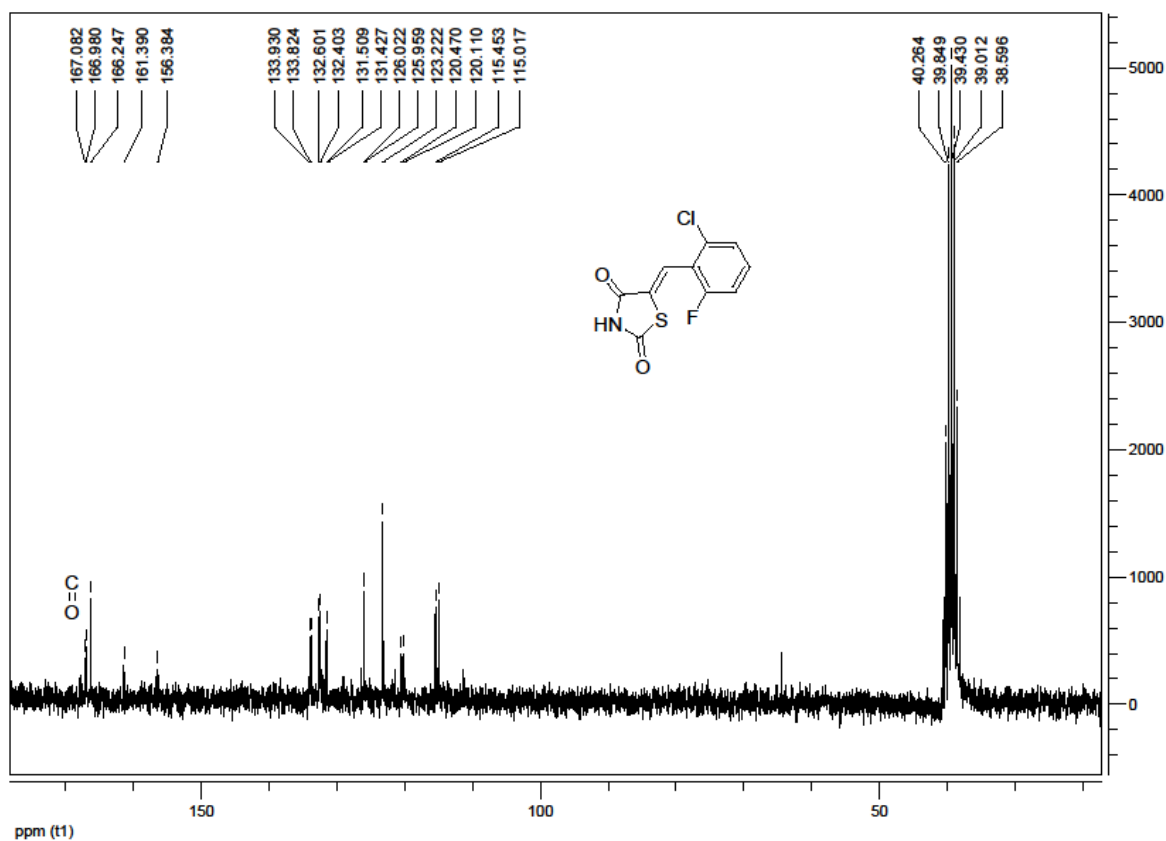
**Figura 67:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-5-(2,6-diclorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3o**.



**Figura 68:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-5-(2,6-diclorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3o**.



**Figura 69:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)thiazolidina-2,4-diona **3p**.



**Figura 70:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-(2-cloro-6-fluorobenzilideno)tiazolidina-2,4-diona **3p**.

### **ANEXO III: Espectros de RMN 2D e Espectro de DEPT 135**

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

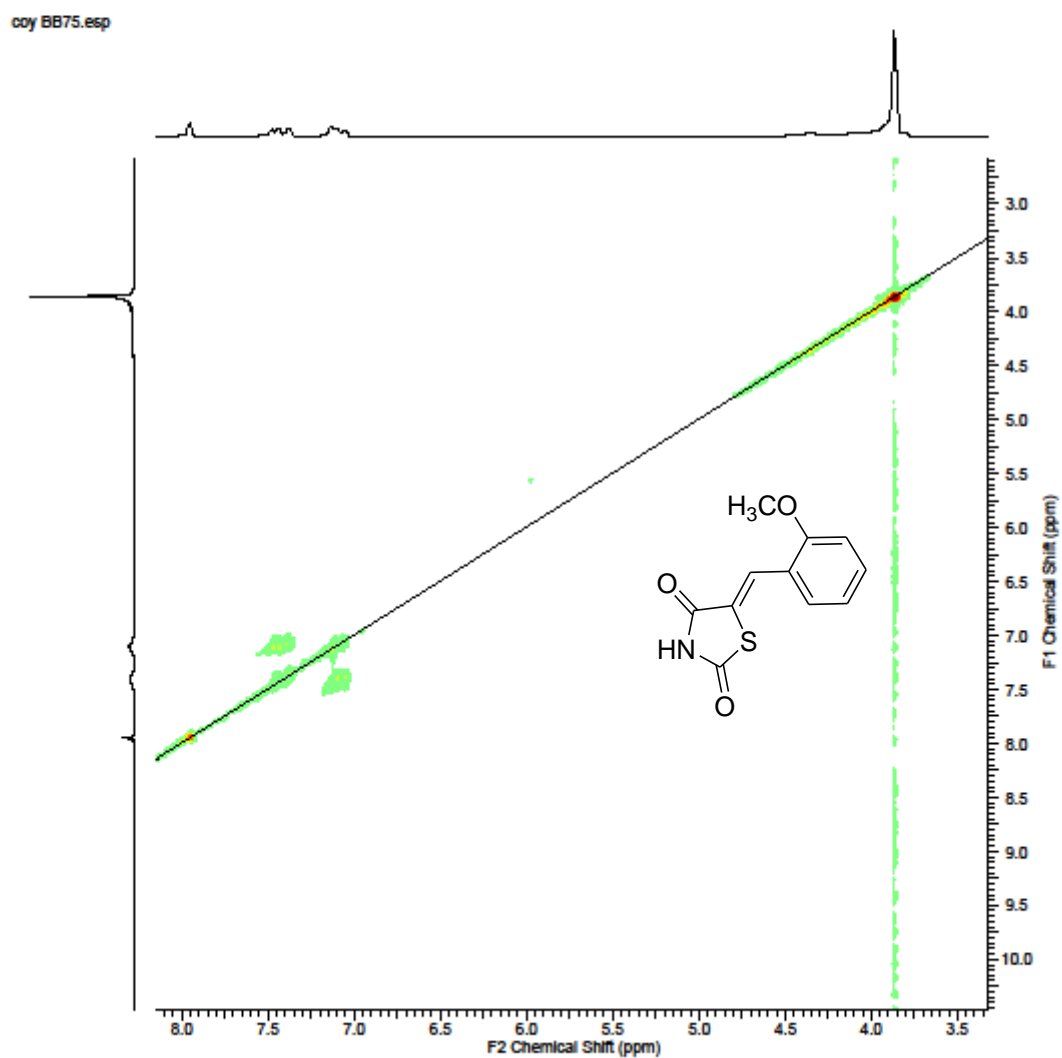


Figura 71: Espectro de COSY da molécula 3a.

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

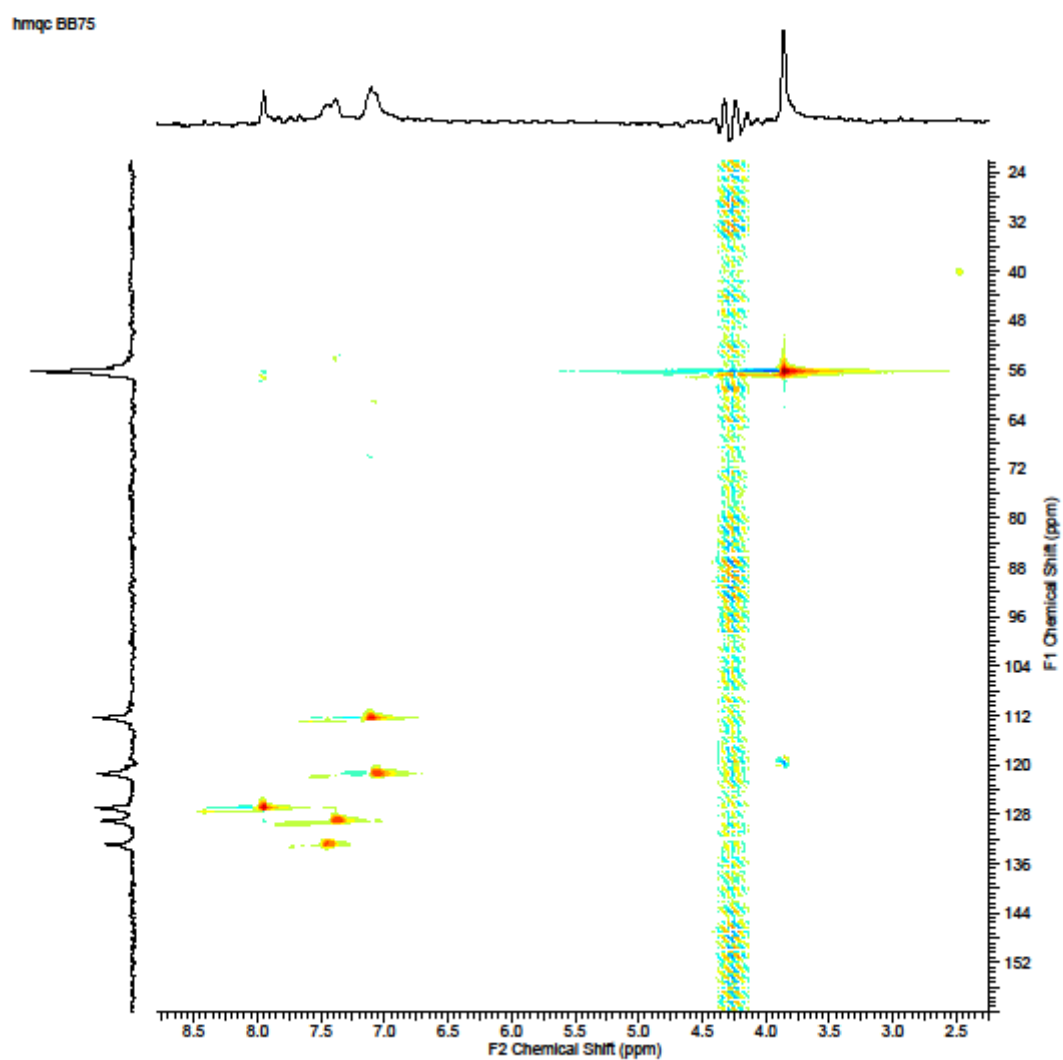


Figura 72: Espectro de HMQC da molécula **3a**.



This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to [www.acdlabs.com/nmrproc/](http://www.acdlabs.com/nmrproc/)

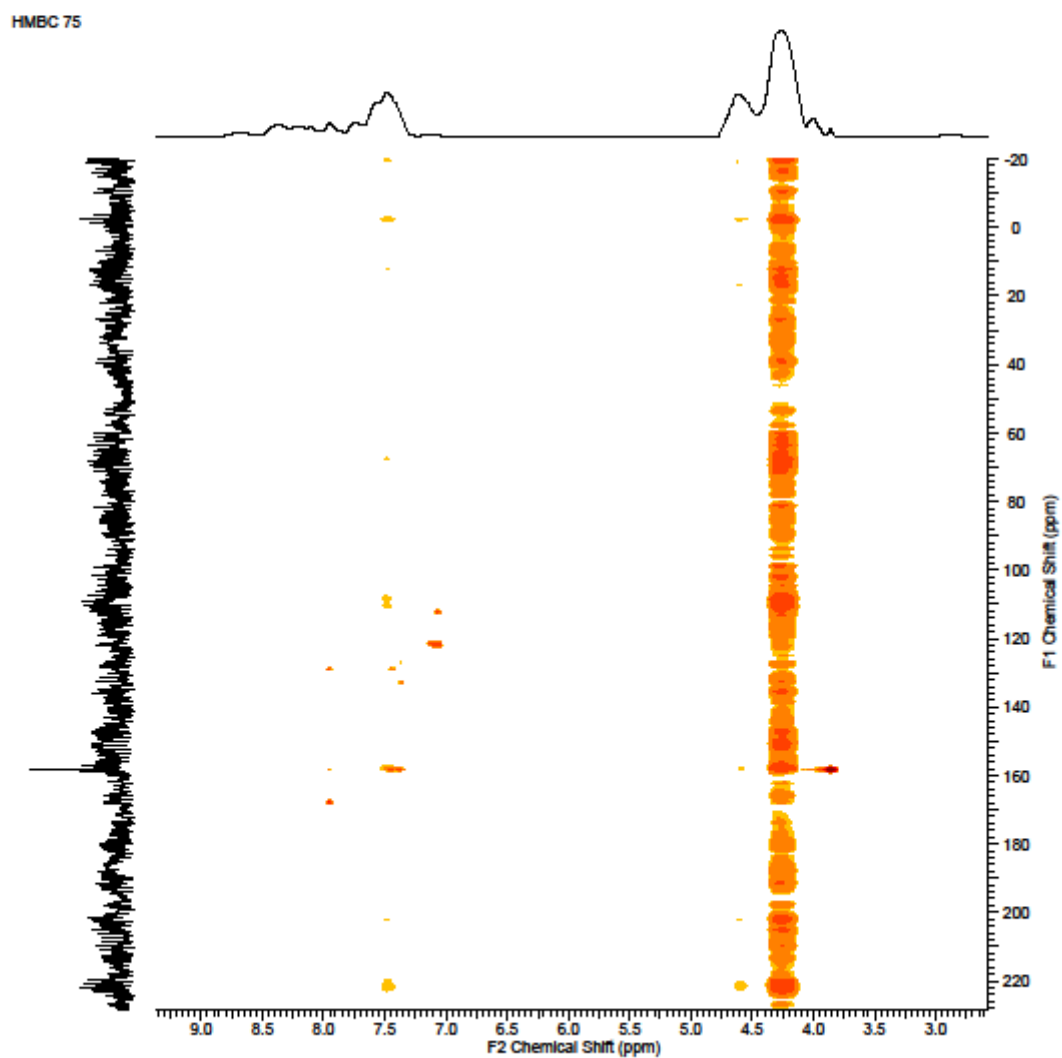


Figura 73: Espectro de HMBC da molécula **3a**.

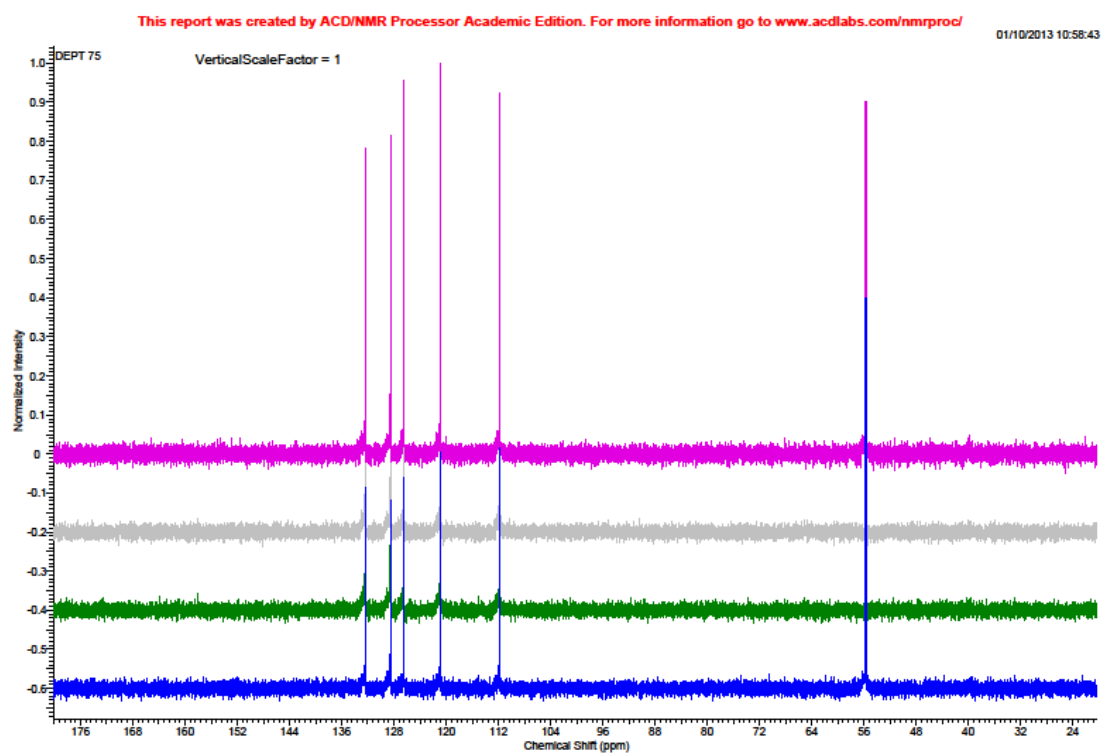


Figura 74: Espectro de DEPT 135 da molécula 3a.

#### **Anexo IV: Artigo Submetido**

Manuscript Number: ULTSON-D-13-00279

Title: Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones.

Article Type: Short Communication

Keywords: thiazolidinediones; sonochemistry; aldol condensation.

Corresponding Author: Dr. Wilson Cunico, Dr.

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal de Pelotas

First Author: Bruna B. Drawanz

Order of Authors: Bruna B. Drawanz; Camila S. Ribeiro; Hellen G Mastelloto; Patricia D. Neuenfeldt; Claudio M.P. Pereira, doctor; Geonir M. Siqueira, doctor; Wilson Cunico, Dr.

Abstract: The efficient synthesis of sixteen 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones by aldol condensation reaction of 2,4-thiazolidinedione, mono- and di-substituted arenealdehydes and KOH using the ultrasound irradiation are reported. The desired compounds were obtained in a few minutes (10-30 min.) with moderated to good yields (25-81%).



Universidade Federal de Pelotas – Brazil  
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos

May 03, 2013.

Professor D.J. Casadonte  
Ultrasonics Sonochemistry

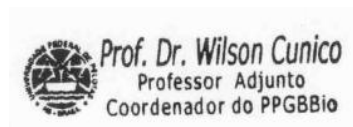
Dear Editor:

Enclosed is a disposable copy of short communication, " **Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones**", for publishing consideration. This manuscript is the continuation of our studies exploring the potential of sonochemistry in chemical reactions. Here, we describe the application of ultrasound irradiation to performed an aldol condensation of 2,4-thiazolidinediones and arenealdehydes to obtain the 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. I thank you in advance for the time and effort you expend considering this work.

Cordially,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "W. Cunico", is written over a horizontal line.

Prof. Dr. Wilson Cunico





Universidade Federal de Pelotas  
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos

## Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones.

Bruna B. Drawanz<sup>a</sup>, Camila S. Ribeiro<sup>a</sup>, Hellen G. Masteloto<sup>a</sup>, Patrícia D. Neuenfeldt<sup>a,b</sup>,  
Claudio M.P. Pereira<sup>c</sup>, Geonir M. Siqueira,<sup>a</sup> Wilson Cunico<sup>a\*</sup>

> Sixteen 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones were synthesized by ultrasound irradiation> The desired products were obtained in short reaction times (10-30 min.)> Ultrasound irradiation is efficient to aldol condensation reaction.

# Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones.

Bruna B. Drawanz<sup>a</sup>, Camila S. Ribeiro<sup>a</sup>, Hellen G. Masteloto<sup>a</sup>, Patrícia D. Neuenfeldt<sup>a,b</sup>, Claudio M.P. Pereira<sup>c</sup>, Geonir M. Siqueira,<sup>a</sup> Wilson Cunico<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>-Laboratório de Química Aplicada à Bioativos (LaQuiABio), Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Campus Universitário, s/n°, 96010-900 Pelotas, RS, Brazil

<sup>b</sup>- Laboratório de Estrutura e Atividade (LEAT), Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC, Campus Trindade, s/n, 88040-970 Florianópolis, SC, Brazil

<sup>c</sup>- Laboratório Heterociclos biativos e bioprospecção- Universidade Federal de Pelotas - UFPel, Campus Universitário, s/n°, 96010-900 Pelotas, RS, Brazil.

## ABSTRACT

The efficient synthesis of sixteen 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones by aldol condensation reaction of 2,4-thiazolidinedione, mono- and di-substituted arenealdehydes and KOH using the ultrasound irradiation are reported. The desired compounds were obtained in a few minutes (10-30 min.) with moderated to good yields (25-81%).

Keywords: thiazolidinediones; sonochemistry; aldol condensation

## 1 INTRODUCTION

There are many studies describing the biologic properties of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones like: anti-inflammatory activity due the capacity of PPAR $\gamma$  ligands [1], reduction retinal neovascularization activity [2], aldose reductase inhibitor [3,4], anti-inflammatory and antioxidant properties [5] and antifungal [6].

With all these promising biologic activities will be good, if the synthesis of these compounds be easy, fast and show goods yields. The literature reports several methods for the synthesis of 5-arylidene- 2,4-thiazolidinediones such as sodium acetate in acetic acid under reflux conditions [7], KOH and ethanol under reflux [8], piperidine in ethanol under reflux [9-11], polyethene glycol (PEG-300) reflux without base [12] and ethylenediamine diacetate as catalyst at room temperature [13].

In all reaction conditions mentioned before, the products are formed after some hours of reaction. Nowadays, studies have been done looking for new methods that facilitate and increase speed of some reactions. The literature shows the emerging use of microwave irradiation to promote some synthesis, among them, the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones between 10-30 minutes [14-16].

In the same way, another good possibility is the use of sonochemistry. The ultrasound irradiation produces the cavitation effect that accelerates some synthetic reactions. The cavitation is the formation, growth and violent collapse of bubbles in liquid medium that cause high temperatures and pressures inside the bubbles that promoted chemical and physical transformations by enhances mass transfer and a turbulence in the liquid [17,18]. Due this capacity, ultrasound irradiation is used in a huge number of chemical reactions among them: acetylation of alcohols [19], synthesis of stilbenes by Suzuki cross-coupling [20], synthesis of ketones from aryls tannanes [21] and Michael addition [22]. The aldol condensation reaction was also reported [23, 24] and gives a good support for the realization of this work. Our research group also showed the efficiency of ultrasound energy for the synthesis of thiazolidinones in good yields for 5-35 minutes [25, 26].

So, in continuation of our research program, the aim of this paper is to reduce the reaction time for the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones trough the non conventional ultrasonic methodology. To our knowledge, this is the first time that such compounds were synthesized using ultrasound irradiation.

## 2 RESULTS AND DISCUSSION

All compounds were previously published in the literature according to: **3a** [27]; **3b**, **3f**, **3j** [13]; **3c**, **3h**, **3i** [10]; **3d**, **3e**, **3k** [8]; **3g** [28]; **3l** [29]; **3m** [30]; **3n** [31]; **3o** [32]; **3p** [33].

First of all, the study of the conditions for the synthesis of compound **3c** using ultrasound irradiation is summarized in Table 1 and the progress of reactions were monitored by GC analysis. The reaction carried out only with ultrasound irradiation did not afford the desired product (Entry 1) and a base was needed, according with the Knoevenagel condensation. So, the reaction with triethylamine and sodium acetate showed a few amount of **3c** (Entry 2-5). The best condition found was the reaction using the potassium hydroxide in excess as base for 20 min. (Entry 8). The formation of product **3c** was confirmed by CG/MS and NMR [34].

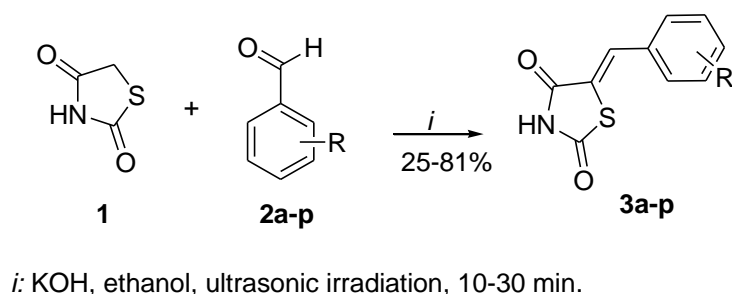


**Table 1.** Study of reaction conditions to synthesis of compound **3c**

entry	Base	equimolar proportion ( <b>1</b> : <b>2c</b> :Base)	Time (min)	GC-Analysis (%) <b>3c</b>
1	-	1:1	30	none
2	Triethylamine	1:1:1	20	trace
3	Triethylamine	1:1:2	30	19
4	Sodium acetate	1:1:1	20	trace
5	Sodium acetate	1:1:2	20	trace
6	Potassium hydroxide	1:1:1	15	trace
7	Potassium hydroxide	1:1:2	15	84
8	Potassium hydroxide	1:1:2	20	100
9	Potassium hydroxide	1:1:3	20	100

So, all the compounds **3a-p** were synthesized from reaction of 1 mmol of 2,4-thiazolidinedione **1**, 1 mmol of arenealdehyde **2a-p** and 2 mmol of potassium hydroxide (Scheme 1). The reaction times were continuing monitored to all arenealdehydes and the final times for each one were showed in Table 2. The crude products were purified by a simple washing with a hot solution mixture of hexane:ethyl acetate (9:1)

All compounds were obtained from moderated to good yields and were submitted to GC–MS analysis, with exception for compound **3n** [35] that was analyzed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR due its only solubility in DMSO, that proves the aldol condensation. The configuration of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones might be *Z* according to previously works in the literature [7, 10].

**Scheme 1.**

**Table 2:** Yields and selected physical properties of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones **3a-o** synthesized by ultrasonic methodology.

Comp.	R	Time (min)	m.p. (C) <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>	GC–MS analysis m/z (%)
<b>3a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	15	235-237	51	235 (M, 65), 164 (100), 149 (45), 121 (40), 77 (35).
<b>3b</b>	3-OCH <sub>3</sub>	15	195-196	65	235 (M, 40), 164 (100), 134 (15), 121 (20), 77 (20).
<b>3c</b>	4-OCH <sub>3</sub>	20	205-207	34	235 (M, 35), 164 (100), 149 (60), 121 (25), 77 (27).
<b>3d</b>	2-Cl	30	217-220	43	239 (M, 15), 204 (90), 168 (100), 133 (30), 89 (45).
<b>3e</b>	3-Cl	15	211-213	81	239 (M, 30), 168 (100), 133 (20), 89 (35), 84 (15).
<b>3f</b>	4-Cl	15	228-230	72	239 (M, 25), 168 (100), 133 (20), 84 (15), 66 (10).
<b>3g</b>	2-F	15	194-196	50	223 (M, 20), 180 (10), 152 (100), 107 (20), 76 (15).
<b>3h</b>	3-F	15	167-169	62	223 (M, 28), 152 (100), 107 (20), 76 (15), 69 (10).
<b>3i</b>	4-F	10	214-215	54	223 (M, 20), 152 (100), 107 (20), 76 (15), 69 (5).
<b>3j</b>	4-CH <sub>3</sub>	15	225-226	40	219 (M, 35), 148 (100), 115 (15), 91 (15), 74 (15).
<b>3k</b>	3-OH	15	239-240	25	221 (M, 30), 150 (100), 121 (25), 77 (15), 39 (10).
<b>3l</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	20	163-165	51	235 (M - OCH <sub>3</sub> , 45), 164 (100), 149 (60), 121 (25), 77 (20).
<b>3m</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	10	241-243	69	265 (M, 4), 235 (50), 164 (100), 149 (40), 121 (20), 77 (37).
<b>3n</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	15	147-149	58	<sup>c</sup>
<b>3o</b>	2,6-Cl	15	147-149	79	273 (M+, 10), 238 (100), 202 (80), 167 (30), 123 (30), 101 (20).
<b>3p</b>	2-Cl, 6-F	10	148-150	80	257 (M, 15), 222 (90), 186 (100), 151 (25), 93 (30).

<sup>a</sup> - melting points are uncorrected; <sup>b</sup> - yields of isolated compounds; <sup>c</sup> - not determinate due its only solubility in DMSO.

We tried to obtain the 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones from reaction of electron-withdrawn nitrobenzaldehydes (*orto*, *meta* and *para*), however to our surprise we only identified the starting materials by CG analysis. Furthermore, these reactions produce an emulsion that can be harmful to ultrasound equipment.

### 3 EXPERIMENTAL

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 500W 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 m; Column Head Pressure, 14 psi, program:  $T_0 = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $t_0 = 2.0\text{ min}$ ; rate  $16.0\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ ;  $T_f = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $t_f = 10.0\text{ min}$ ; Inj. =  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Det. =  $270\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Melting points were determined using open capillaries on a Fisatom model 430 apparatus and are uncorrected. GC–MS analyses were performed on a GC 2010-plus GC–MS-QP2010SE System AOC-20i – auto injector.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra was recorded using a Bruker Ac-200F spectrometer ( $^1\text{H}$  at 200MHz and  $^{13}\text{C}$  at 50 MHz) in DMSO.

#### 3.1 General procedure for the preparation of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones **3a-p**.

In a 25 mL beaker was added a mixture of 2,4-thiazolidinedione **1** (1 mmol), corresponding arenealdehyde **2a-p** (1 mmol) and 2 or 3 mmol KOH in ethanol (10 mL). The reaction mixture was then sonicated by an ultrasonic probe with a frequency of 24 kHz at room temperature from 10 at 30 minutes according to arenealdehyde. After reaction time, the solvent was evaporated, the solid resultant was neutralized with solution of HCl 1 mol/L and filtrated under reduce pressure. When necessary, the compounds were washed with a hot solution of hexane:ethyl acetate (9:1) to furnished the pure products (**3a**, **3l**, **3n** and **3o**).

### 4 CONCLUSIONS

In summary, ultrasound irradiation was a excellent method to promote the clean and fast synthesis of sixteen 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones in moderated to good yields, in some cases without any further purification. This methodology reduces the amount of solvent and reduces the reaction times.

## 5 REFERENCES AND NOTES

- [1] C.D. Barros, A.A. Amato, K.B.R. Iannini, A.L. Silva, E.S. Leite, M.Z. Hernandez, M.C.A. Lima, S.L. Galdino, F.A.R. Neves, I.R. Pitta, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 3805.
- [2] S. Nakamura, K. Hayashu, H. Takizawa, T. Murase, K. Tsuruma, M. Shimazawa, H. Kakuta, H. Nagasawa, H. Hara, *Curr. Neurovasc. Res.* 8 (2011) 25.
- [3] V. Carbone, M. Giglio, R. Chung, T. Huyton, J. Adams, R. Maccari, R. Ottana, A. Hara, O. El-Kabbani, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 1140.
- [4] L.K. Soni, A.K. Gupta, S.G. Kaskhedikar, *Med. Chem. Res.* 17 (2008) 258.
- [5] L.A. Faine, M. Rudnicki, F.A. César, B.L. Heras, L. Boscá, E.S. Souza, M.Z. Hernandez, S.L. Galdino, M.C.A. Lima, I.R. Pitta, D.S.P. Abdalla, *Curr. Med.Chem.* 18 (2011) 3351.
- [6] P.L. Lobo, B. Poojary, K. Manjunatha, A. Prathibha, N.S. Kumari, *Der Pharma Chemica.* 4 (2012) 867.
- [7] M.A. Ibrahim, M. Abdel-Megid Abdel-Hamed, N.M. El-gohary, *J. Braz. Chem. Soc.* 22 (2011) 1130.
- [8] S. Venkatesan, R. Singh, *Int. J. Chem. Pharmaceut. Sci.* 1 (2010) 17.
- [9] S.S. Purohit, A. Alman, J. Shewale, *J. Pharm. Pharm. Sci.* 4 (2012) 273.
- [10] G. Bruno, L. Costantino, C. Curinga, R. Maccari, F. Monforte, F. Nicolo, R. Ottana, M.G. Vigorita, *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002) 1077.
- [11] L.V. Sonawane, S.B. Bari, *Int. J. Biol. Chem.* 5 (2011) 68.
- [12] S.R. Mahalle, P.D. Netankar, S.P. Bondge, R.A. Mane, *Green. Chem.* 1 (2008) 103.
- [13] Y. Zhang, Z. Zahou, *Org. Chem. Int.* (2012) 1.
- [14] G.S. Alegaon, K.R. Alagawadi, *Med. Chem. Res.* 21 (2012) 3214.
- [15] B.R.P. Kumar, M.J. Nanjan, B. Suresh, M.D. Karvekar, L.J. Adhikary, *Heterocyclic Chem.* 43 (2006) 897.
- [16] B.R.P. Kumar, M. Soni, S.S. Kumar, K. Singh, M. Patil, R.B.N. Baig, L. Adhikary, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 835.
- [17] G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 180.
- [18] A. Iskalieva, B.M. Yimmou, P.R. Gogate, M. Horvath, P.G. Horvath, L. Csoka, *Ultrason. Sonochem.* 19 (2012) 984.
- [19] A.R. Gholap, K. Venkatesan, T. Daniel, R.J. Lahoti, K.V. Srinivasan, *Green Chem.* 5 (2003) 693.

- [20] R. Cella, H.A. Stefani, *Tetrahedron* 62 (2006) 5656.
- [21] M.J.L. Fiego, M.A. Badajoz, C. Domini, A.B. Chopa, M.T. Lockhart, *Ultrason. Sonochem.* 20 (2013) 826.
- [22] M. Baron, E. Métay, M. Lemaire, F. Popowycz, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 3598.
- [23] D.J. Pacheco, L. Prent, J. Trilleras, J. Quiroga, *Ultrason. Sonochem.* 20 (2013) 1033.
- [24] R. Prasath, P. Bhavana, S.W. Ng, E.R.T. Tiekink, *J. Organomet. Chem.* 726 (2013) 62.
- [25] P.D. Neuenfeldt, A.R. Duval, B.B. Drawanz, P.F. Rosales, C.R.B. Gomes, C. M.P. Pereira, W. Cunico, *Ultrason. Sonochem.* 18 (2011) 65.
- [26] D.P. Gouvea, V.D.O. Bareño, J. Bosenbecker, B.B. Drawanz, P.D. Neuenfeldt, G.M. Siqueira, W. Cunico, *Ultrason. Sonochem.* 19 (2012) 1127.
- [27] T. Mendgen, C. Steuer, C.D. Klein, *J. Med. Chem.* 55 (2012) 743.
- [28] X. Liu, H. Xie, C. Luo, L. Tong, Y. Wang, T. Peng, J. Ding, H. Jiang, H. Li, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2661.
- [29] L. Musial, J. Staniec, *Roczniki Chemii* 38 (1964) 1105.
- [30] Y.M. Ha, Y.J. Park, J. Kim, D. Park, J.Y. Park, H.J. Lee, J.Y. Lee, H.R. Moon, H.Y. Chung, *Eur. J. Med. Chem.* 49 (2012) 245.
- [31] D.H. Yang, B.Y. Yang, Z.C. Chen, S.Y. Chen, *Org. Prep. Proced. Int.* 38 (2006) 81.
- [32] Y. Hu, T. Xie, K. Fu, H. Kang, P. Wei, H. Huang, *Heterocycles* 78 (2009) 757.
- [33] T.S. Djakovic, C. Sarbu, N.J. Perisic, Z.C. Lozanov, *Turk. J. Chem.* 33 (2009) 149.
- [30] Selected NMR data for (Z)-5-4-(methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione **3c**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO, J<sub>H-H</sub>=Hz): 7.47 (d, 2H, <sup>3</sup>J= 8.7); 7.29 (s, 1H, CH vinylic); 7.01 (d, 2H, <sup>3</sup>J= 8.8); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, ppm): 182.2 (C=O); 175.4 (C=O); 158.9, 132.8, 130.4 (2C), 128.8, 122.5 and 114.1 (2C) (aryl and vinylic); 55.1 (-OCH<sub>3</sub>).
- [31] Selected NMR data for (Z)-5-(3,5-dimethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione **3n**: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO, J<sub>H-H</sub>=Hz): 7.90 (s, 1H, CH vinylic); 7.06 (s, 2H), 6.87 (s, 1H); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, ppm): 167.7 (C=O); 167.1(C=O); 152.9, 152.2, 126.3, 123.6, 121.8, 117.4, 113.1 and 112.9 (aryl and vinylic); 55.9 (-OCH<sub>3</sub>); 55.4 (-OCH<sub>3</sub>).