

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS E TIAZINANONAS
DERIVADOS DE 4-(AMINOALQUIL)MORFOLINAS**

TESE DE DOUTORADO

DANIELA PIRES GOUVÊA

Pelotas, RS, Brasil

2016

Síntese de tiazolidinonas e tiazinanonas derivadas de 4-(2-aminoalquil)morfolinas

por

Daniela Pires Gouvêa

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

Orientador: Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho

Pelotas, RS, Brasil

2016

Universidade Federal de Pelotas
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
Programa de Pós-Graduação em Química

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a
Tese de Doutorado

SÍNTESE DE HETEROCICLOS DERIVADOS DA
4-(AMINOALQUIL)MORFOLINA

elaborada por
Daniela Pires Gouvêa

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

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

Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel

Prof. Dr. Clarissa Piccinin Frizzo – UFSM

Prof. Dra. Wanda Pereira Almeida – UNICAMP

Pelotas, fevereiro de 2016.

Dedico esta tese ao Prof. Dr. Wilson Cunico pela oportunidade e confiança depositada ao longo dos anos, à minha família, essencial e incondicional em todos os momentos bons e ruins de minha vida. A Prof. Dra. Wanda Pereira Almeida pela grande ajuda para concretização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Nessa etapa importante da minha vida gostaria de agradecer a todos que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente na realização deste trabalho. Agradeço primeiramente a Deus pela força, perseverança e por demonstrar-me o caminho.

A minha família, meus pais Paulo e Eliane, por tudo que já fizeram por mim e sempre me incentivaram para o desenvolvimento da minha vida profissional. As minhas irmãs Andressa e Lidiane e meu cunhado Nuno por todo amor, compreensão, companheirismo e incentivo.

Agradeço ao meu orientador o Prof. Dr. Wilson Cunico pela oportunidade, pela confiança, pelos conselhos, atenção e ensinamentos nesses longos anos.

Um agradecimento especial a o Prof. Dra. Wanda Pereira Alemida por ter me dado a oportunidade de ficar por um ano no seu laboratório na Unicamp e por ter me acolhido muito bem e pela orientação, confiança e ensinamentos.

À minha grande amiga e colega, Adriana, pela amizade, apoio irrestrito e por sempre me ajudar quando precisava. Somente tenho a agradecer por estar presente nos momentos felizes e difíceis, pela paciência e companheirismo, jamais esquecerei e serei eternamente grata.

A colega de laboratório e amiga Gabriele Berwaldi por toda a grande ajuda na realização deste trabalho, sendo sempre prestativa e amiga de todas as horas.

Aos colegas e amigos da Unicamp Gisele, Renata Sigrist, Renata Parruka, Isabela, Rafael, Gabi, Micheli, Érica, Rafael, Fábio, Ridley, pela amizade, ensinamentos, conpanheirismo.

A Flavia por realizar os testes anti-inflamatório de parte das moléculas sintetizadas nesse trabalho e a Renata Parruka por realizar o estudo de modelagem molecular.

A Patrícia e o Professor Ricardo -UFSC- pelo apoio prestado e pela realização de algumas análises de RMN de ^1H , ^{13}C .

Em especial aos colegas e amigos Juliano, Auri, José e Tais, pela amizade e companheirismo.

Aos demais colegas do lab. 410, que também foram, de forma direta ou indireta, importantes neste processo: Camila, Bruna, Andressa, Roberta, César, Carol, Silvana, Roberta, Alíce, Valéria, Marisane e Daniel.

Aos professores Cláudio Martin Pereira de Pereira e Geonir Machado Siqueira que estão sempre dispostos a ajudar quando necessário;

Ao Professor Rodrigo e seu aluno Diogo da Unicamp por ter possibilitado a realização do estudo de mecanismo por espectrometria de massas, pelo apoio prestado e pela realização de análises de massas de alta resolução.

A secretaria do programa de pós-graduação Djanira e a todos os funcionários do departamento de química, em especial aos da química orgânica Isabel, Hélio, Daiane, Marina entre outros.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas, pela oportunidade de realização do trabalho.

As Universidades UFSC e UNICAMP pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear e CG-EM, gentilmente realizados.

A banca examinadora, Professor Diego Alves e as Professoras Clarissa Piscini Frizzo e Wanda Pereira Almeida.

E por fim agradeço aos órgãos de fomento CAPES, CNPQ e FAPERGS (edital PRONEM 003/2011) pelo auxílio financeiro. Ao projeto CASADINHO sob a coordenação do Prof. Dr. Anderson Schwingel Ribeiro, que permitiu minha permanência na UNICAMP, possibilitando a realização das análises para a realização da tese.

“Everything you want's a dream away
Under this pressure, under this weight
We are diamonds taking shape (...)”
Coldplay

RESUMO

GOUVÊA, Daniela Pires. **Síntese de tiazolidinonas e tiazinanonas derivados de 4-(aminoalquil)morfolinas**. 2016. 265f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Química – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

No presente trabalho sintetizou-se os heterociclos tiazolidinonas, através da reação multicomponente “one-pot” entre 4-(2-aminoetil)morfolina e 4-(3-aminopropil)morfolina, benzaldeídos substituídos e ácido mercaptoacético. Foi utilizada a metodologia de aquecimento convencional com rendimentos de moderados a ótimos (45-99%) em tempos reacionais de 16 horas.

A metodologia utilizando irradiação ultrassônica também foi utilizada, onde os produtos foram obtidos após 25 minutos de reação, sem a necessidade de purificação, com rendimentos de moderados a bons (33-93%), através da reação multicomponente.

Além disso, obteve-se tiazolidinonas derivadas de aminas aromáticas (2-aminopiridina e 2-aminopirimidina) e aminas alifáticas (2-picolilamina, 4-(2-aminoetil)morfolina e piperonilamina) através da metodologia de aquecimento térmico convencional com o uso do glicerol como solvente e a síntese de tiazolidinonas com o uso do catalisador zeólita CuX.

Ainda, sintetizaram-se os heterociclos tiazinanonas a partir da 2-morfolinoetilamina, por meio da metodologia de aquecimento térmico convencional e irradiação ultrassônica. Desta forma foram obtidos 48 heterociclos inéditos na literatura e a estrutura destes compostos foram confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas, massas de alta resolução e análise elementar.

Palavras chave: Tiazolidinonas, tiazinanona, multicomponente, ultrassom.

ABSTRACT

GOUVÊA, Daniela Pires. **Synthesis of thiazolidinones and thiazinanones from 4-(aminoalkyl)morpholines**. 2016. 265f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Química – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

An efficient multicomponent reaction of arenealdehydes, mercaptoacetic acid and 2-morpholinoethylamine and 3-morpholinopropylamine by conventional and sonochemistry methodologies to afford the corresponding 2-aryl-3-(morpholinoethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-aryl-3-(morpholinopropyl)-1,3-thiazolidin-4-ones was described.

Furthermore, were synthesised thiazolidinones from pyridin-2-amine, pyrimidin-2-amine, benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethanamine, pyridine-3-ylmethanamine and 2-aminoethylmorpholine. The purity of the products were confirmed by analysis from gas chromatography.

In this work were also synthesized thiazinanones from 2-aminoethylmorpholine by conventional and sonochemistry methodologies. Were synthesized 48 compounds unpublished in the literature and these compounds were confirmed and characterized by ^1H and ^{13}C NMR, mass and some these were confirmed by high resolution mass and elemental analyses.

Key Words: Thiazolidinones, thiazinanones, multicomponent, ultrasound.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1. Síntese de 4-tiazolidinonas	7
2.2. Obtenção de 4-tiazolidinonas em ultrassom	12
2.2.1. Ultrassom	13
2.2.2. Síntese de tiazolidinonas em ultrassom.....	14
2.3. Tiazolidinonas na química medicinal	15
2.4- Tiazolidinonas com atividade anti-inflamatória	19
2.5-Tiazinanonas	23
2.5.1- Síntese e atividade biológica das tiazinanonas	23
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
3.1. Equipamentos utilizados	28
3.1.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear	28
3.1.2. Espectrometria de CG e CG/EM.....	28
3.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução.....	28
3.1.4. Espectrômetro de Infravermelho	28
3.1.5. Análise Elementar	28
3.1.6. Aparelho de Ultrassom.....	29
3.1.7. Ponto de fusão	29
3.2 Métodos experimentais	30
3.2.1. Procedimento geral de síntese das 5a-q e 6a-q através de método de aquecimento término convencional	30
3.2.2. Procedimento geral de síntese das 8a-n através de método convencional.	30
3.2.3. Procedimento geral de síntese das tiazolidinonas 5a-p e 6a-p através de método de irradiação ultrassônica.....	30
3.2.4. Procedimento geral de síntese das tiazinanonas 8a-o através de método de irradiação ultrassônica.....	30
3.2.5. Procedimento de síntese das tiazolidinonas 5a , 5b , 5c , 5g , 5h , 5i , 5k e 5l em glicerol.....	31
3.2.6. Procedimento de síntese das tiazolidinonas 10a , 10b , 10c , 10g , 10h , 10i , 10k , 10l , 12a , 12b , 12c , 12g , 12h , 12i , 12k e 12l em glicerol	31

3.2.7. Procedimento de síntese das tiazolidinonas 11a, 11b, 11c, 11g, 11h, 11i, 11k e 11l em glicerol.....	31
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	32
4.1. Apresentação das substâncias	32
4.1.1. Numeração e nomenclatura das substâncias	32
4.2.1. Síntese das tiazolidinonas 5a-p sob refluxo de tolueno	34
4.2.2. Síntese das tiazolidinonas 5a-p via irradiação ultrassônica.....	38
4.2.4. Identificação das tiazolidinonas 5a-q sintetizadas	41
4.3. Síntese das tiazolidinonas derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina obtidas por meio da metodologia de aquecimento térmico convencional	59
4.3.1. Síntese das tiazolidinonas derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina em ultrassom	62
4.4. Identificação das tiazolidinonas 6a-p sintetizadas.....	64
4.3.4. Estudo de mecanismo das tiazolidinonas da 4-(3-aminopropil)morfolina por espectrometria de massas	82
4.4. Mecanismo proposto para a síntese das 4-tiazolidinonas	86
4.5. Tiazinanonas 8a-p , sintetizadas em refluxo de tolueno.....	87
4.5.1. Síntese das tiazinanonas em ultrassom.....	89
4.5.2. Identificação das tiazinanonas 8a-o sintetizadas	90
4.6. Tiazolidinonas sintetizadas através da metodologia convencional em glicerol.....	104
4.7. Síntese das tiazolidinonas obtidas com o uso de catalisador	108
4.7.1. Acompanhamento do mecanismo da reação com o uso do catalisador	113
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
ANEXO I – Aplicações das 2,3-disubstituída-4-tiazolidinona frente à atividade anti-inflamatória e teste de citotoxicidade	123
Avaliação da atividade anti-inflamatória das 4-tiazolidinonas	123
Avaliação da atividade anti-inflamatória das 4-tiazolidinonas	132
ANEXO II – Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C.....	139
ANEXO III – Espectros de CG-EM e EMAR.....	191
ANEXO III- Espectros de Cromatografia Gasosa.....	225
ANEXO IV- Espectros de Infravermelho	235

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura das substâncias sintetizadas	32
Tabela 2. Análises das condições reacionais testadas	36
Tabela 3. Rendimentos das substâncias sintetizados 5a-p	38
Tabela 4. Análises das condições reacionais testadas.....	40
Tabela 5. Tabela de rendimentos das tiazolidinonas 5a-p	41
Tabela 6. Dados de RMN de ¹ H das tiazolidinonas 5a-q	47
Tabela 7. Dados de RMN de ¹³ C das tiazolidinonas 5a-q	47
Tabela 8. Dados de espectrometria de massas 5a-p	57
Tabela 9. Principais frequências de absorção observadas no infravermelho das tiazolidinonas 5a, 5d, 5f, 5g, 5h, 5l, 5m e 5q	59
Tabela 10. Estudo das condições reacionais para a obtenção da tiazolidinona 6g . metodologia de irradiação ultrassônica.....	60
Tabela 11. Rendimentos das tiazinanonas 6a-r , obtidas através da metodologia de refluxo.....	62
Tabela 12. Rendimentos das tiazinanonas 6a-p , sintetizadas em ultrassom.....	63
Tabela 13. Dados de RMN de ¹ H das tiazolidinonas 6a-q	71
Tabela 14. Dados de RMN de ¹³ C das tiazolidinonas 5a-q	72
Tabela 15. Dados de espectrometria de massas e espectrometria massas de alta resolução das tiazolidinonas 6a-q	82
Tabela 16. Rendimento das tiazinanonas 8a-o	88
Tabela 17. Rendimento das tiazolidinonas 8a-o em ultrassom.....	90
Tabela 18. Dados de espectroscopia de massas das tiazinanonas 8a-o	102
Tabela 19. Principais frequências de absorção observadas nos espectros de infravermelho das tiazinanonas 8a-o	104
Tabela 20. Condições reacionais das tiazolidinonas derivadas da piperonilamina.....	106
Tabela 21. Atividade anti-inflamatória das tiazolidinonas derivadas da 2-morfolinoetilamina.....	110
Tabela 22. Teste de viabilidade celular mediante as moléculas derivadas de tiazolidinonas por MTT.....	112
Tabela 23. Atividade anti-inflamatória das tiazolidinonas derivadas da 3-	125

morfolinopropilamina.....	
Tabela 24. Teste de viabilidade celular mediante as moléculas derivadas de Tiazolidinonas, por MTT.....	127
Tabela 25. Atividade anti-inflamatória de tiazolidinonas 6a-p (%).....	129
Tabela 26. Interações do ibuprofeno, indometacina, celecoxib e as tiazolidinonas 5c, 5f, 5g, 5h, 5l, 5o, 5p com a COX-1.....	136
Tabela 27. Interações do ibuprofeno, indometacina, celecoxib e as tiazolidinonas 5c, 5f, 5g, 5h, 5l, 5o, 5p com a COX-2.....	137

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de fármacos com núcleo heterocíclico em sua estrutura.	1
Figura 2. Exemplos de fármacos contendo o anel da tiazolidinona em sua estrutura.	2
Figura 3. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-ona e 1,3-tiazinan-4-ona.	2
Figura 4. Exemplos de tiazolidinonas e tiazinanonas com atividade biológica.	3
Figura 5. Efeito do ultrassom em sistemas químicos.	13
Figura 6. Estrutura das 4-tiazolidinonas 52 , 53 e 54	16
Figura 7. Estrutura do BIBN 4096 (57) e 4-tiazolidinona 55	17
Figura 8. Tiazolidinonas com atividade antimalária e anti-leishmania.	18
Figura 9. Tiazolidinonas com atividade antiproliferativa.	18
Figura 10. Estrutura das 4-tiazolidinonas 59 , 60 e 61	19
Figura 11. 4-tiazolidinonas, derivadas do tiazol, benzoisotiazol e benzotiazol.	21
Figura 12. Tiazolidinona com melhor ação anti-inflamatória.	21
Figura 13. Tiazolidinonas inibidoras seletivas da COX-2.	22
Figura 14. Tiazolidinona mais ativa frente a atividade anti-inflamatória e analgésica.	22
Figura 15. Tiazinanona mais potente inibidora seletiva da COX-2 da série.	24
Figura 16. Estrutura da Rosiglitazona e tiazinanonas 74	25
Figura 17. Tiazinanona com atividade anti-diabética.	26
Figura 18. Tiazinanona com atividade antimicrobial.	27
Figura 19. Espectro de RMN ^1H da substância 5e	42
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C da substância 5e (100 MHz).	43
Figura 21. Espectro de Cosy da substância 5e	44
Figura 22. Espectro de HSQC da substância 5e	45
Figura 23. Espectro de HMBC da substância 5e	46
Figura 24. Espectro de massas da substância 5o	55
Figura 25. Fragmentos massas da substância 5o	56
Figura 26. Espectro de infravermelho da tiazolidinona 5h	58
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 6g (400 MHz).	65
Figura 28. Espectro ampliado de RMN ^1H do composto 6g (400 MHz).	66
Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6g (100 MHz).	67
Figura 30. Espectro de Cosy da substância 6g	68
Figura 31. Espectro de HSQC da substância 6g	69

Figura 32. Espectro de HMBC da tiazolidinona 6g .	70
Figura 33. Espectro de massas da substância 6o .	80
Figura 34. Fragmentações da substância 6o .	81
Figura 35. Espectro de massas na fase inicial do refluxo.	83
Figura 36. Espectro de massas após 3h de refluxo.	84
Figura 37. Espectro de massas no instante da adição do ácido.	84
Figura 38. Espectro da reação após 6 horas de refluxo.	85
Figura 39. Espectro de massas referente à água recolhida do sistema Dean-Stark.	85
Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto 8i (400 MHz).	91
Figura 41. Espectro ampliado de RMN ^1H do composto 8i (400 MHz).	92
Figura 42. Espectro de HSQC da substância 8i .	93
Figura 43. Espectro de HSQC da substância 8i .	94
Figura 44. Espectro de HMBC da tiazolidinona 8i .	95
Figura 45. Espectro de massas da tiazinanona 8g .	101
Figura 46. Espectro de infravermelho da tiazinanona 8i .	103
Figura 47. Espectro de massas na fase inicial da reação.	113
Figura 48. Espectro de massas no instante da adição do ácido, após 15 minutos de reação.	114
Figura 49. Espectro de massas no final da reação, após 30 minutos de reação.	114
Figura 50. Docking molecular do celecoxib ligado ao sítio ativo da COX-2 (afinidade de -10,6 kcal/mol) contendo seis ligações de hidrogênio representadas em linhas amarelas.	133
Figura 51. Docking molecular da tiazolidinona 5h ligado ao sítio ativo da COX-2 (afinidade de -7,6 kcal/mol) contendo seis ligações de hidrogênio representadas em linhas amarelas.	134
Figura 52. Docking molecular das tiazolidinonas ligadas a COX-2. 5c (branca); 5f (laranja); 5g (azul); 5h (amarelo); 5i (vermelho); 5o (rosa); 5p (roxo).	135
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- metóxfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5a em CDCl_3 .	140
Figura 54. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-fluorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5b em CDCl_3 .	141
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5c em CDCl_3 .	142
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5d em CDCl_3 .	143

Figura 57. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5e em CDCl_3	144
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5f em CDCl_3	145
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5g em CDCl_3	146
Figura 60. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5h em CDCl_3	147
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5i em CDCl_3	148
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-hidróxifenil)-3-(2-morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5j em CDCl_3	149
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-hidróxifenil)-3-(2-morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5k em CDCl_3	150
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-hidróxifenil)-3-(2-morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5l em CDCl_3	151
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5m em CDCl_3	152
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5n em CDCl_3	153
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5o em CDCl_3	154
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- metilfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5p em CDCl_3	155
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- metilfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 5q em CDCl_3	156
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6a em CDCl_3	157
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6b em CDCl_3	158
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6c em CDCl_3	159

Figura 73. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 6d em CDCl_3	160
Figura 74. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 6e em CDCl_3	161
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 6f em CDCl_3	162
Figura 76. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6g em CDCl_3	163
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6h em CDCl_3	164
Figura 78. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6i em CDCl_3	165
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2- hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 6j em CDCl_3	166
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 6k em CDCl_3	167
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H da 2-(4- hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona 6l em CDCl_3	168
Figura 82. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6m em CDCl_3	169
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6n em CDCl_3	170
Figura 84. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6o em CDCl_3	171
Figura 85. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-fenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6p em CDCl_3	172
Figura 86. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-bromofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona 6q em CDCl_3	173
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2- fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8a em CDCl_3	174
Figura 88. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8b em CDCl_3	175

Figura 89. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2- clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8c em CDCl_3	176
Figura 90. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8d em CDCl_3	177
Figura 91. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8e em CDCl_3	178
Figura 92. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)tiazinan-4-ona 8f em CDCl_3	179
Figura 93. Espectro de RMN de 2D da 3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)tiazinan-4-ona 8f	180
Figura 94. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)tiazinan-4-ona 8g em CDCl_3	181
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)tiazinan-4-ona 8h em CDCl_3	182
Figura 96. Espectro de RMN de 2D da 2-(4- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8h	183
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8i em CDCl_3	184
Figura 98. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8j em CDCl_3	185
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8k em CDCl_3	186
Figura 100. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8l em CDCl_3	187
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8m em CDCl_3	188
Figura 102. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8n em CDCl_3	189
Figura 103. Espectro de RMN de 2D da 2-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona 8n	190
Figura 104. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5b	192
Figura 105. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5c	193
Figura 106. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5d	194

Figura 107. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5e .	195
Figura 108. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5f .	196
Figura 109. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5g .	197
Figura 110. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5h .	198
Figura 111. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5i .	199
Figura 112. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5j .	200
Figura 113. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5k .	201
Figura 114. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5m .	202
Figura 115. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5n .	203
Figura 116. Espectro de CG-EM tiazolidinona 5o .	204
Figura 117. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6a .	205
Figura 118. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6b .	206
Figura 119. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6e .	207
Figura 120. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6f .	208
Figura 121. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6g .	209
Figura 122. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6h .	210
Figura 123. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6i .	211
Figura 124. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6j .	212
Figura 125. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6l .	213
Figura 126. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6n .	214
Figura 127. Espectro de CG-EM tiazolidinona 6o .	215
Figura 128. Espectro de CG-EM tiazinanona 8i .	216
Figura 129. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 5c .	217
Figura 130. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 5g .	217
Figura 131. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 5h .	218
Figura 132. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 5i .	218
Figura 133. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 5p .	219
Figura 134. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6k .	219
Figura 135. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6m .	220
Figura 136. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6n .	221
Figura 137. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 5o .	222
Figura 138. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6g .	222
Figura 139. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6h .	223

Figura 140. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6h	223
Figura 141. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6j	224
Figura 142. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância 6l	224
Figura 143. Espectro de CG/ CG-EM tiazolidinona 6d	226
Figura 144. Espectro de CG-EM tiazinanona 8a	227
Figura 145. Espectro de CG-EM tiazinanona 8b	228
Figura 146. Espectro de CG/ CG-EM tiazinanona 8c	229
Figura 147. Espectro de CG-EM tiazinanona 8d	230
Figura 148. Espectro de CG-EM tiazinanona 8e	231
Figura 149. Espectro de CG-EM tiazinanona 8f	232
Figura 150. Espectro de CG-EM tiazinanona 8n	233
Figura 151. Espectro de CG-EM tiazinanona 8p	234
Figura 152. Espectro de infravermelho da tiazolidinona 5a	236
Figura 153. Espectro de infravermelho da tiazolidinona 5d	236
Figura 154. Espectro de infravermelho da tiazolidinona 5h	237
Figura 155. Espectro de infravermelho da substância 8a	237
Figura 156. Espectro de infravermelho da substância 8b	238
Figura 157. Espectro de infravermelho da substância 8c	238
Figura 158. Espectro de infravermelho da substância 8d	239
Figura 159. Espectro de infravermelho da substância 8e	239
Figura 160. Espectro de infravermelho da substância 8f	240
Figura 161. Espectro de infravermelho da substância 8g	240
Figura 162. Espectro de infravermelho da substância 8h	241
Figura 163. Espectro de infravermelho da substância 8i	241
Figura 164. Espectro de infravermelho da substância 8j	242
Figura 165. Espectro de infravermelho da substância 8j	242
Figura 166. Espectro de infravermelho da substância 8k	243
Figura 167. Espectro de infravermelho da substância 8l	243
Figura 168. Espectro de infravermelho da substância 8m	244

LISTA DE ABREVIATURAS

DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DMF	dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
CCF	cromatografia de camada fina
RMN	Resonância Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
TMS	Tetrametilsilano
CG/EM	Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas
EMAR	Espectrometria de Massas de alta resolução
PPT	Tripsina do pâncreas suíno

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os principais objetivos da química orgânica e medicinal são a concepção, síntese e produção de moléculas que possuem valor como agentes terapêuticos. Dentro desse contexto, as substâncias heterocíclicas se destacam devido a sua vasta propriedade biológica, visto que a maior parte dos fármacos em uso clínico apresenta em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico (Patrick *et al.*, 2009).

É possível citar alguns exemplos de fármacos com as mais variadas aplicações farmacológicas tais como: emorfazone, o qual apresenta propriedade analgésica e anti-inflamatória; etravirine, utilizado como antirretroviral; o celecoxibe que possui propriedades anti-inflamatórias e o cefepima com atividade antimicrobiana (Figura 1). Desta forma, os estudos em busca da síntese de substâncias com núcleo heterocíclicos têm crescido exponencialmente (Patrick *et al.*, 2009).

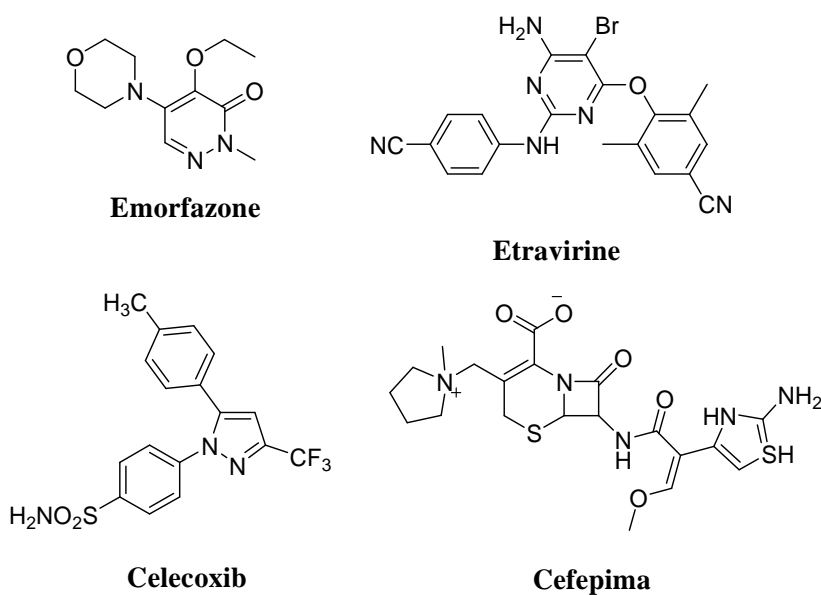


Figura 1. Exemplos de fármacos com núcleo heterocíclico em sua estrutura.

Dentre os heterociclos destacam-se as tiazolidinonas **1** e tiazinanonas **2** que também possuem diversas aplicações no campo da medicina, como os fármacos antidiabéticos da classe tiazolidinedionas como a Pioglitazona e Rosiglitazona e os fármacos anticonvulsivante Ralitoline e o diurético Etozoline também apresentam este heterocíclo (Figura 2).

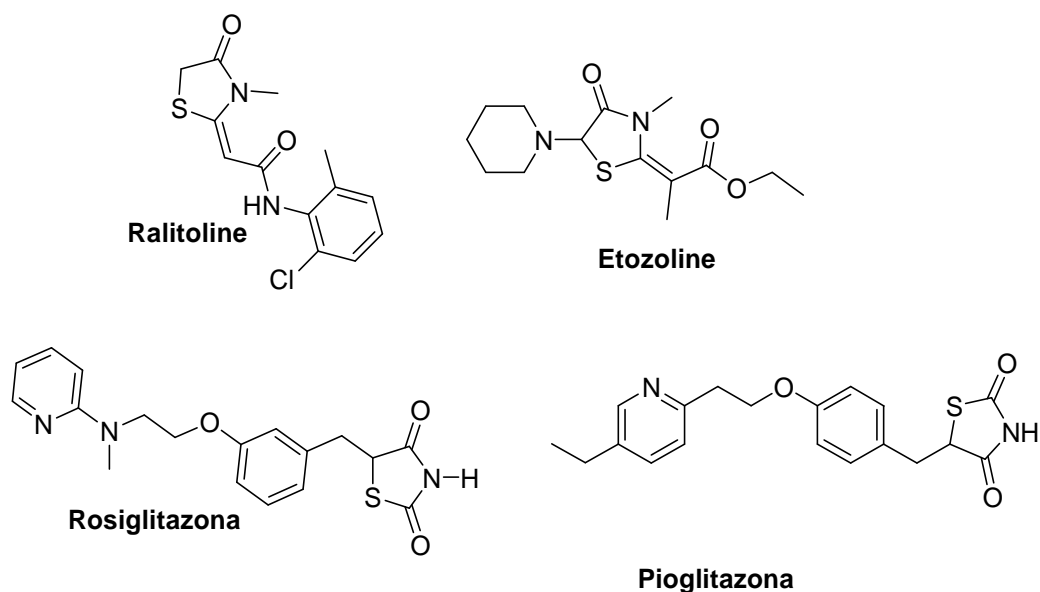


Figura 2. Exemplos de fármacos contendo o anel da tiazolidinona em sua estrutura.

As tiazolidinonas e tiazinanonas são heterociclos de cinco e seis membros, respectivamente, que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 3) (Jain *et al.*, 2012).

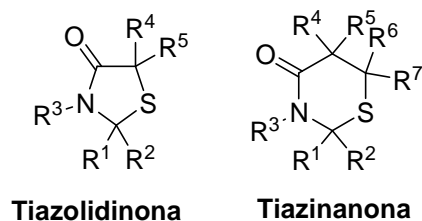


Figura 3. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-ona e 1,3-tiazinan-4-ona.

São encontrados também na literatura diversos relatos de moléculas derivadas das tiazolidinonas e tiazinanonas, as quais são promissoras frente às atividades antituberculosística (Vintonyak *et al.*, 2010), antimicrobiana (Patel *et al.*, 2012), anticâncer (Wu *et al.*, 2014), anti-inflamatória (Apostolidis *et al.*, 2013 e Zabardast *et al.*, 2009), anticonvulsivante (Ahmed *et al.*, 2014), antidiabética (Raza *et al.*, 2013) e antioxidante (Ranganatha *et al.*, 2014) (Figura 4).

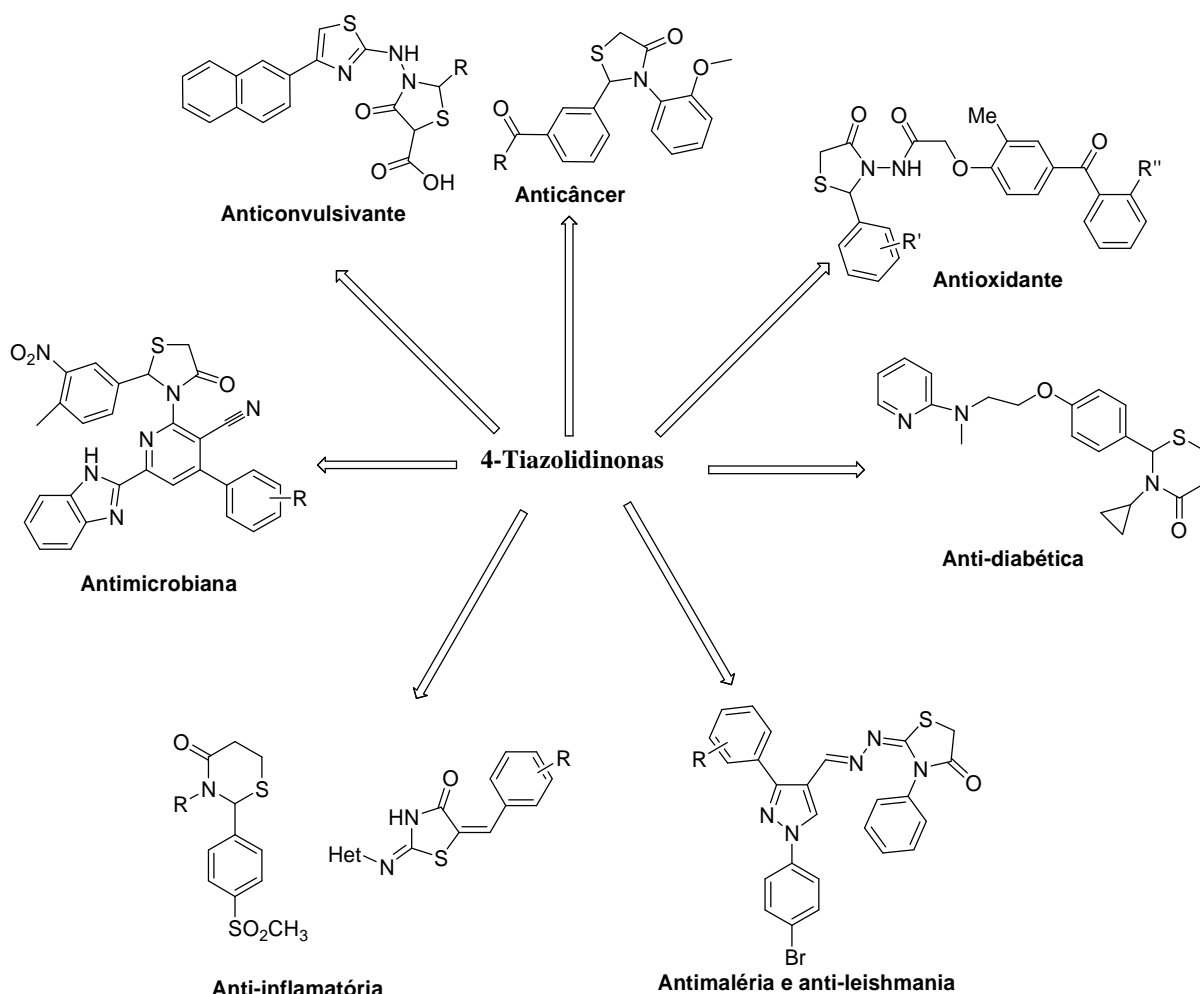


Figura 4. Exemplos de tiazolidinonas e tiazinanonas com atividade biológica.

Outra importante classe de heterociclo é a dos que contêm o anel da morfolina em sua estrutura, o qual apresenta uma gama de propriedades biológicas já descritas na literatura, tais como antimicrobiana (Patel et al., 2012), anti-inflamatória (Apostolidis *et al.*, 2013), antioxidante (Ranganatha et al., 2014), dentre outras. Além disso, recentemente substâncias sintetizadas contendo o anel morfolina estão em testes para desenvolver novos fármacos antidiabéticos e anticâncer (Pal'chikov *et al.*, 2013). Sendo assim, visando potencializar a atividade biológica das tiazolidinonas e tiazinanonas, no presente trabalho utilizou-se as aminas 4-aminoetil(propil)morfolina, para estruturar o anel básico destes heterociclos.

Nosso grupo de pesquisa vem extensivamente estudando nos últimos anos as condições reacionais para a síntese de tiazolidinonas (Neuenfeldt *et al.*, 2011, Kunzler *et al.*, 2013, Neves *et al.* 2014, Masteloto *et al.* 2014). Alternativamente, também estudamos

metodologias não convencionais para obtenção de tiazolidinonas, como o uso de irradiação de ultrassom (sonoquímica) (Neuenfeldt *et al.*, 2011, Gouvêa *et al.*, 2012, Drawans *et al.* 2013).

A utilização do glicerol como solvente em reações orgânicas também é uma promissora alternativa, visto que o mesmo é um solvente biorrenovável e menos agressivo ao meio ambiente e tem uma boa compatibilidade com compostos orgânicos, tornando-se economicamente atrativo (Wolfson *et al.*, 2012).

Dentro desse contexto, o grupo de pesquisa do Laboratório de Química Orgânica Aplicada a Bioativos, da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) vem desenvolvendo rotas sintéticas viáveis além de novas metodologias para a obtenção do heterociclo tiazolidinona e tiazinanonas, com potencial aplicação na química medicinal. Assim, o trabalho proposto tem por objetivos:

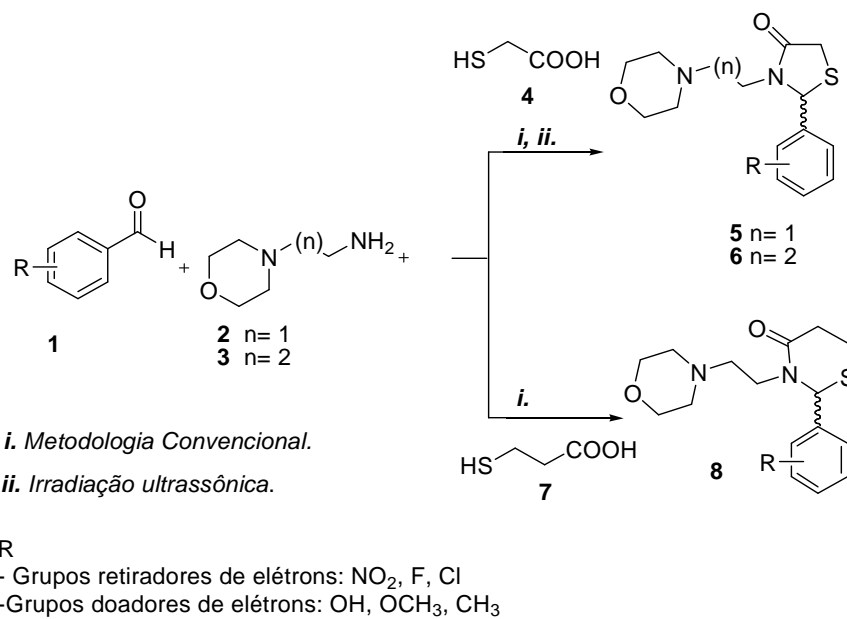
(a) Estudar as condições reacionais para obtenção das 2-aril-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-onas **5** e 2-aril-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-onas **6**, por meio da metodologia de aquecimento térmico convencional, através da reação entre a 4(2-aminoetil)morfolina **2a** e 4-(3-aminopropil)morfolina **2b**, os benzaldeídos substituídos **1a-p** e o ácido mercaptoacético **4** (Esquema 1).

(b) Estudar as condições reacionais para obtenção das tiazolidinonas **5** e **6**, utilizando a metodologia de irradiação por ultrassom e comparar os resultados obtidos em ambas as metodologias.

(c) Estudar as condições reacionais para obtenção das 2-aril-3-(2-morfolinoetil)tiazinan-4-onas **8** por meio da metodologia de aquecimento térmico convencional, através da reação entre a 2-aminoetilmorfolina **2**, os benzaldeídos **1** e o ácido 2-mercaptoapropiônico **7** (Esquema 1).

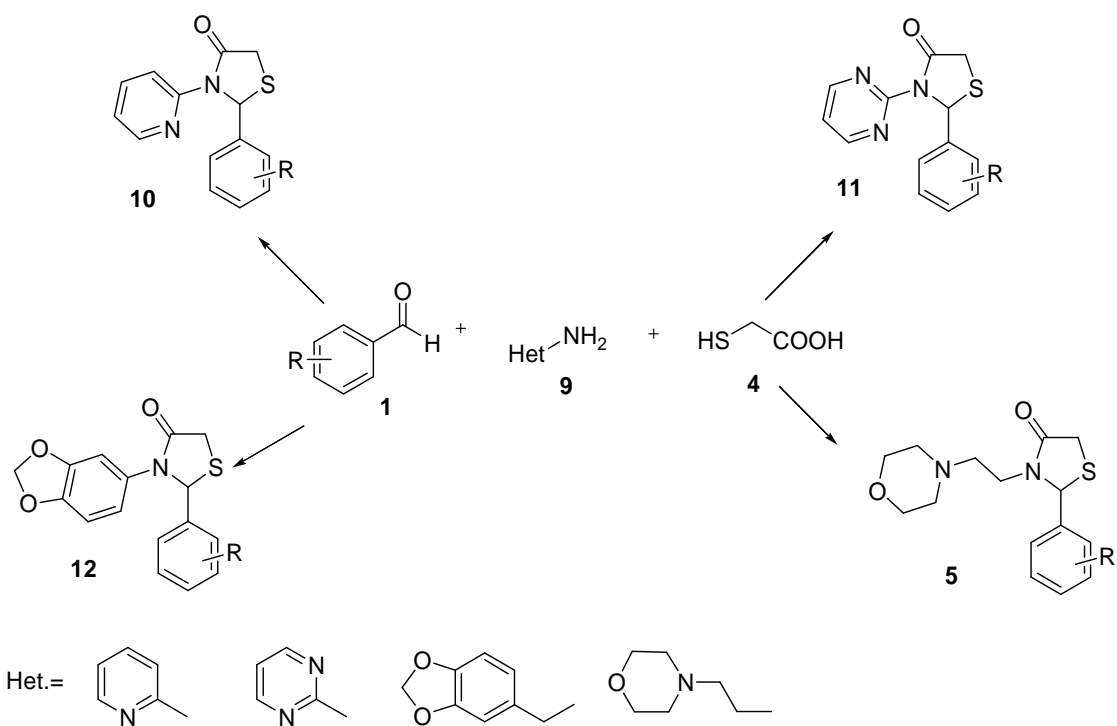
(d) Identificar a estrutura dos compostos sintetizados, através da interpretação dos dados de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.

Esquema 1.



(e) Estudar o uso do glicerol como solvente para a síntese de tiazolidinonas derivadas de amins aromáticas como a piridin-2-ilamina (2-aminopiridina) e pirimidin-2-ilamina (2-aminopirimidina) e amins alifáticas como a 4-(2-aminoetil)morfolina e benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetanamina (piperonilamina) (Esquema 2).

Esquema 2.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A presente revisão bibliográfica consiste em uma discussão a respeito dos heterociclos 4-tiazolidinona e 4-tiazinanona, visando abordar sua importância sintética, bem como o desenvolvimento de novas estratégias de síntese e de metodologias alternativas que buscam a redução no tempo reacional e na quantidade de solvente, como a sonoquímica. Dessa forma, será brevemente relatado o funcionamento e a aplicação do aparelho de ultrassom nas reações orgânicas.

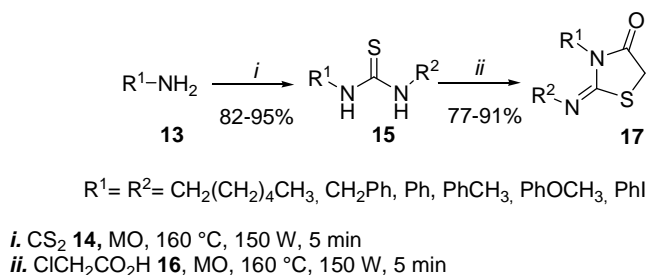
Posteriormente, será abordada a diversidade biológica das 4-tiazolidinonas, enfatizando a atividade anti-inflamatória deste heterociclo e por fim a síntese e propriedades biológicas das 4-tiazinanonas.

2.1. Síntese de 4-tiazolidinonas

Diversas metodologias de síntese de 4-tiazolidinonas são amplamente relatadas na literatura. As duas principais rotas sintéticas são as que envolvem a ciclocondensação de tiouréias com derivados de ácidos α -haloacéticos e a que envolve a ciclocondensação de iminas com derivados do ácido mercaptoacético (Jain *et al.*, 2011).

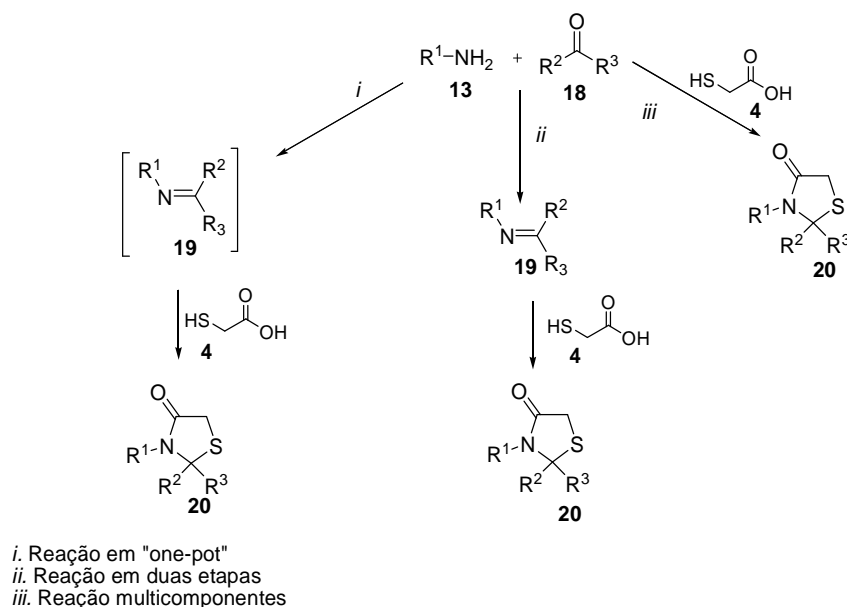
As tiazolidinonas podem ser obtidas através da reação entre isotiocianato de arila ou alquila, com uma amina primária para a formação de tiouréias substituídas, a qual posteriormente reage com ácido α -haloacético para a formação da 2-imino-4-tiazolidinona. Chau *et al.*, 2014 realizaram a síntese de 2-imino-4-tiazolidinonas **17** (Esquema 3) através da reação em duas etapas e livre de solvente, pela metodologia em micro-ondas na temperatura de 160 °C e 150 W de potência, por um período total de 10 minutos. Na primeira etapa ocorre a formação da tiouréia simétrica **15**, a partir de aminas primárias **13** com dissulfeto de carbono **14**, através da reação de adição nucleofílica. Posteriormente foi adicionado o ácido cloroacético **16** ocorrendo à reação de ciclização intramolecular para a formação do anel da 4-tiazolidinona.

Esquema 3.

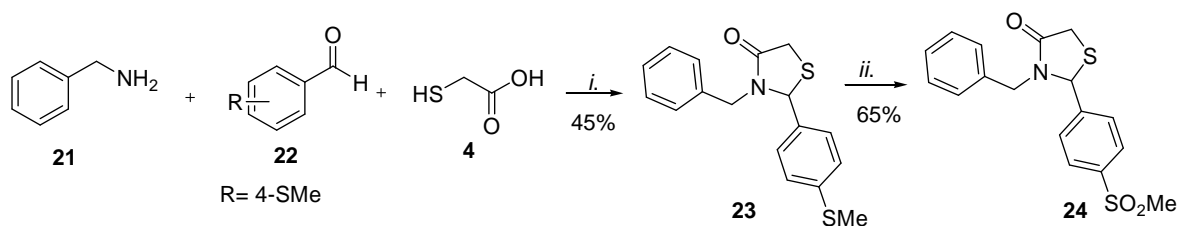


As tiazolidinonas também podem ser obtidas através de reações de adição seguida de substituição entre a amina primária **13** ou hidrazina que reagem com a carbonila do aldeído ou cetona **18**, com a liberação de uma molécula de água gerando o intermediário imina **19** e, *a posteriori* ocorre a reação de ciclocondensação com o ácido mercaptoacético para a obtenção da 1,3-tiazolidin-4-onas (Jain *et al*, 2012). Esta reação pode ocorrer via multicomponente “one-pot”, multicomponente ou em duas etapas. Na reação multicomponente “one-pot”, ou seja, em um único recipiente a amina reage inicialmente com o aldeído com posterior adição do ácido mercaptoacético (Esquema 4, condição *i*). Na reação em duas etapas ocorre o isolamento do intermediário imina (Base de Shif) (Esquema 4, condição *ii*) e na reação multicomponente, todos os três reagentes são adicionados no início da reação (Esquema 4, condição *iii*) (Tripathi 2014).

Esquema 4.

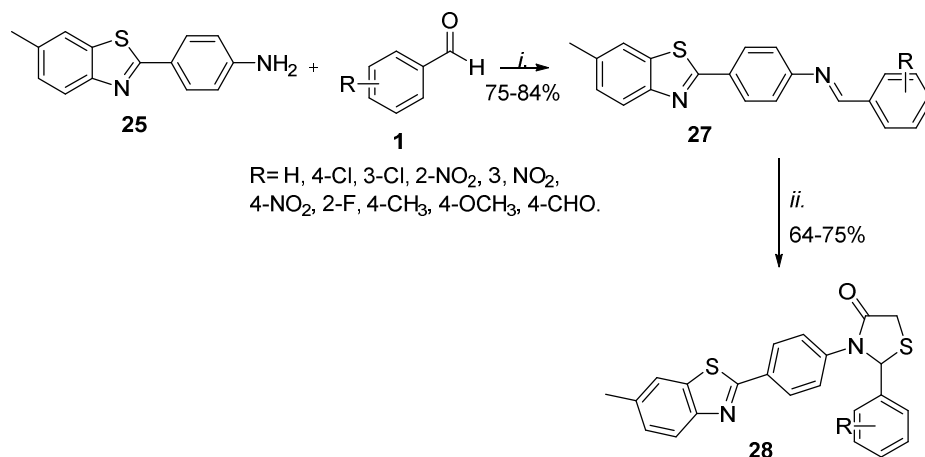


Zarghi *et al.* 2010, sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-ona através da via multicomponente a partir da reação entre benzilamina **21**, 4-metilbenzaldeído **22** e ácido mercaptoacético **4** em refluxo de tolueno pelo período de 48 horas. Posteriormente ocorre a oxidação da tiazolidinona **23** com o uso de 30% H_2O_2 em água-metanol com traços de WO_3 (Trióxido de tungstênio) pelo período de 12 horas para a formação 3-benzil-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazolidine-4-one **24** (Esquema 5).

Esquema 5.

i. Tolueno, refluxo, 48h. *ii.* 30% H₂O₂-WO₃, água-metanol, 12h.

Hussein *et al.*, 2013 realizaram a síntese de tiazolidinonas em duas etapas, com a reação inicial entre 4-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)benzammina **25**, benzaldeídos substituídos **1** em refluxo de etanol e algumas gotas de ácido acético **26** pelo período de 1 a 3 horas, para formação da imina **27**. Após ocorreu a reação entre a imina **27** e o ácido 2-mercaptoacético **4** em refluxo de benzeno por 12 horas, resultando na formação da tiazolidinona **28** (Esquema 6).

Esquema 6.

i. refluxo de etanol, CH₃COOH **26**, 1-3 horas. *ii.* refluxo de benzeno, HSCH₂COOH **4**, 12 horas.

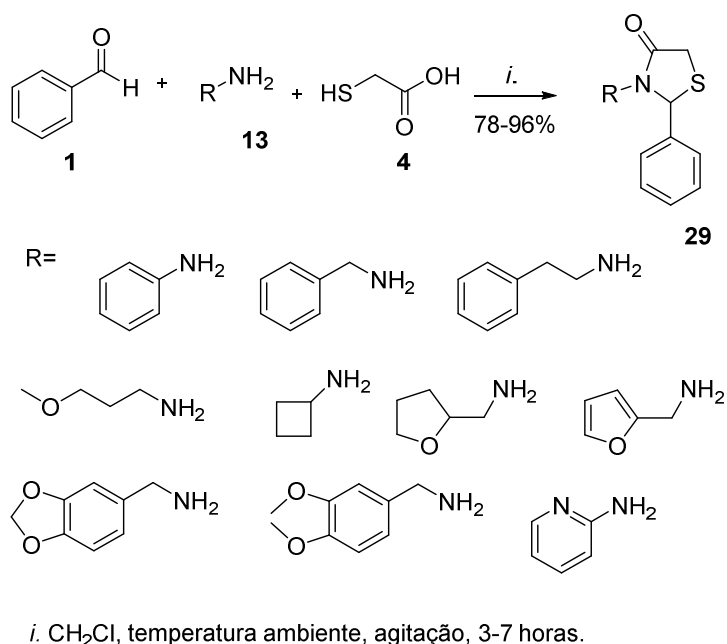
Durante o processo de síntese duas moléculas de água são geradas na reação e as mesmas devem ser removidas do meio para propiciar a formação deste heterociclo. Normalmente é utilizado o aparelho *Dean Stark* para a remoção azeotrópica das mesmas (Gouvêa *et al.*, 2012, Kunzler *et al.*, 2013 e Neuenfeldt *et al.*, 2011).

Também podem ser utilizados agentes de desidratação como, por exemplo, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Senthilraja *et al.*, 2012), γ -ferrita (Sadashiva *et al.*, 2009), peneiras moleculares (Campos *et al.*, 2013), ácidos de Lewis tais como BF₃ (Gouvêa *et al.*, 2012) e ZnCl₂ (Patel *et al.*, 2014), continuam a ser utilizados, porque além de serem agentes

dessecantes também atuam deixando a carbonila do aldeído ou da cetona mais positiva, contribuindo para promover a reação com aminas menos reativas.

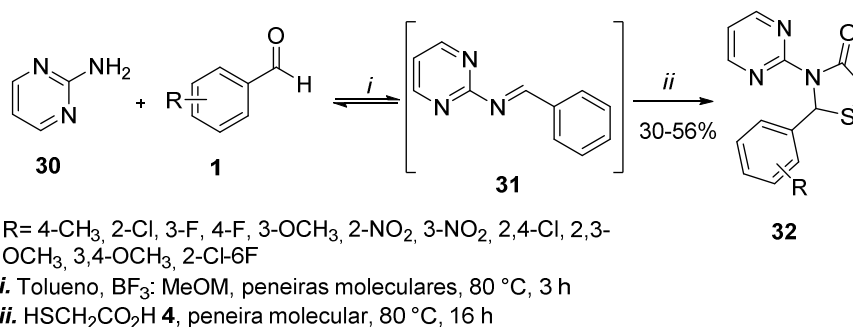
Thakare *et al.*, 2014 promoveram uma eficiente síntese de tiazolidinonas utilizando sílica gel. No presente trabalho, a reação via multicomponente entre benzaldeído **1**, diferentes aminas **13** e ácido mercaptoacético **4**, ocorreu em temperatura ambiente com o uso de diclorometano como solvente pelo período de 3 a 7 horas com rendimentos de bons a excelentes (Esquema 7).

Esquema 7.

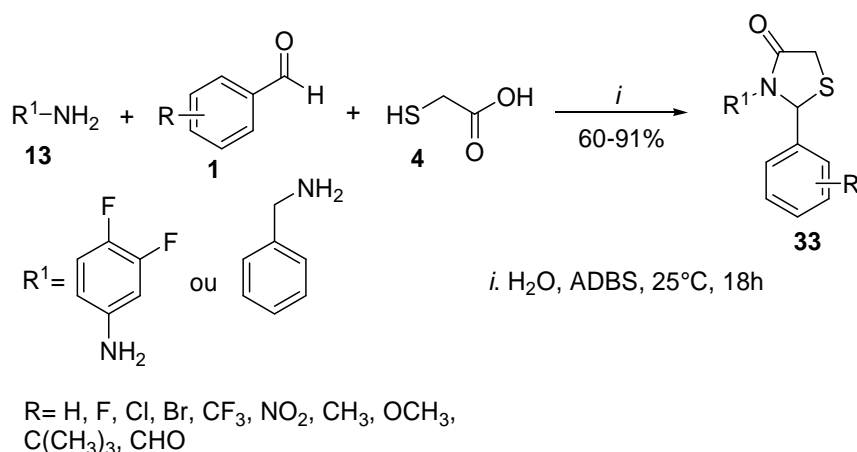


Campos *et al.*, 2013 realizaram a síntese de 2-aryl-3-(pirimidin-2-il)-tiazolidinona **34** empregando peneiras moleculares para a remoção da água, através da reação “one-pot” a partir de uma amina aromática a 2-aminopirimidina **30** com benzaldeídos substituídos **1**, e o ácido de Lewis BF₃(trifluoreto de boro), a 80 °C por 3 horas, depois foi acrescentado o ácido mercaptoacético **4** permanecendo nesta temperatura por 16 horas, obtendo os compostos **32** com rendimentos moderados (Esquema 8).

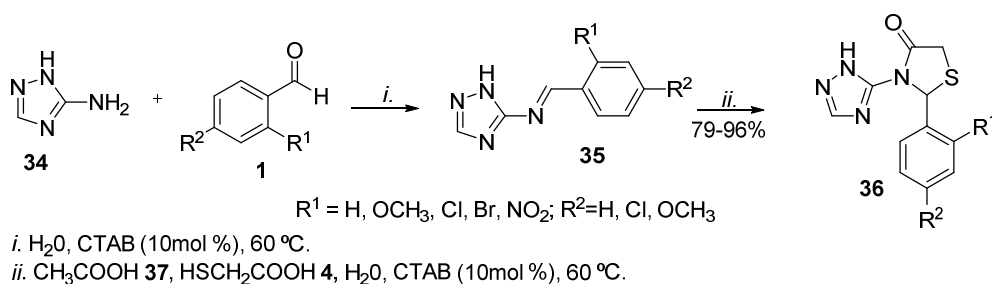
Esquema 8.



Prasad *et al.*, 2012 sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-onas **33** em temperatura ambiente com o uso de água como solvente e do ácido *p*-dodecilbenzenossulfônico (ADBS) (Esquema 9). Na reação o ADBS foi utilizado como um catalisador ácido de Brønsted, agindo como um surfactante. A capacidade do ADBS de formar gotículas de emulsão com substratos orgânicos em solução aquosa gera um núcleo interno hidrofóbico, o qual é suficiente para excluir as moléculas de água formadas durante a reação e não permitir que o solvente interfira no processo.

Esquema 9.

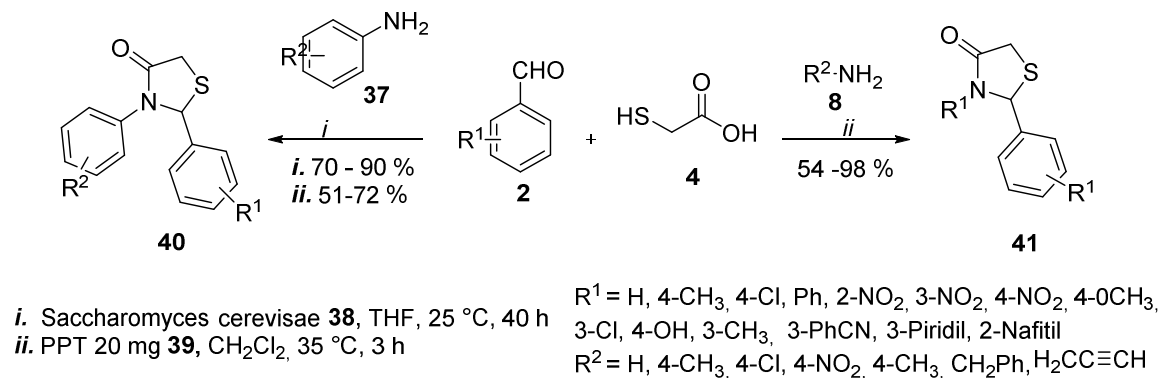
Seguindo essa mesma linha, Singh *et al.*, 2014 sintetizaram tiazolidinonas em meio aquoso utilizando ácido acético como organocatalisador na presença do surfactante brometo de cetiltrimetilamônio (BCTA) a 60 °C através da reação multicomponente “one-pot” (Esquema 10).

Esquema 10.

Diversas pesquisas na literatura revelam a utilização de catalisadores na obtenção da 4-tiazolidinona atuando a fim de acelerar a reação, o catalisador atua coordenando-se ao oxigênio da carbonila aumentando a eletrofilicidade e facilitando a formação da imina e a formação do anel da tiazolidinona. Nos trabalhos de Zheng *et al.*, 2013 e Pratap *et al.*, 2011 foram empregados biocatalisadores para a obtenção de tiazolidinonas em bons rendimentos. Sendo que Zheng *et al.*, 2013 utilizaram a enzima tripsina de pâncreas de suínos **39** (PPT 20

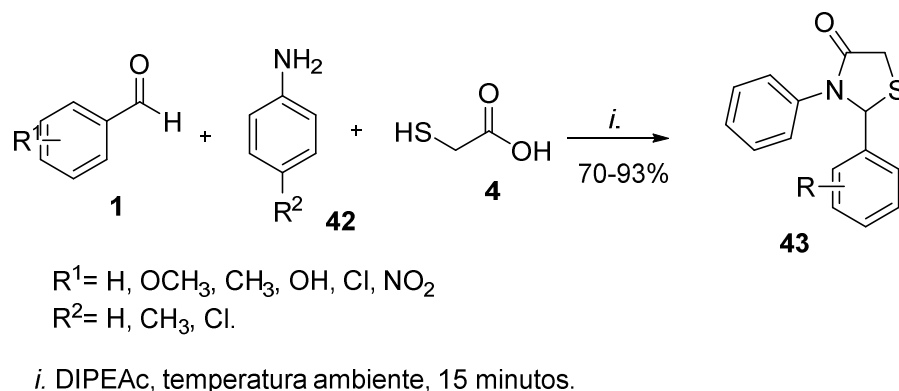
mg) e Pratap *et al.*, 2011 a *Saccharomyces cerevisia* **38** (fermento de pão). A síntese com o PPT ocorreu em diclorometano a 35 °C por 4 horas, já com a *Saccharomyces cerevisia* **38** a síntese ocorreu em temperatura ambiente com o uso do tetrahidrofurano (THF) por 40 horas (Esquema 11).

Esquema 11.



Líquidos iônicos têm sido utilizados como catalisadores na síntese de tiazolidinonas, como no trabalho de Khillare *et al.*, 2015 onde foi utilizado o líquido iônico de temperatura ambiente Diisopropiletilamonio acetato (DIPEAc) para promover uma rápida síntese de tiazolidinonas com bons rendimentos, via multicomponente “one-pot” entre aminas aromáticas **42**, benzaldeídos substituídos **1**, ácido mercaptoacético **4** a temperatura ambiente em 15 minutos (Esquema 12).

Esquema 12.



2.2. Obtenção de 4-tiazolidinonas em ultrassom

Além das rotas sintéticas de aquecimento convencional na síntese de tiazolidinonas, nos últimos anos vêm sendo desenvolvidas metodologias alternativas, como, por exemplo, o uso da sonoquímica, a qual é uma metodologia menos agressiva ao ambiente, visto que além

de diminuir o tempo reacional também é responsável pela redução da geração de resíduos proveniente da síntese.

2.2.1. Ultrassom

O ultrassom é definido como ondas mecânicas com frequências superiores a 20 Hz, as quais estão acima do limite da audição humana. Essas ondas são propagadas em qualquer meio material, através de sucessivos ciclos de compressão e expansão (Xu *et al.*, 2013 e Golmohamadi *et al.*, 2013)..

A aplicação do ultrassom para a obtenção de produtos químicos é um processo chamado de sonoquímica. O fenômeno responsável pelo efeito do ultrassom nos sistemas químicos é chamado de cavitação (Figura 5), o qual ocorre devido à propagação das ondas sonoras que originam uma variação de pressão, a qual é responsável pela criação de ciclos de compressão e expansão, propiciando a formação de pequenas cavidades ou microbolhas de gases. Em um líquido contendo partículas sólidas dispersas, os gases são absorvidos nos poros das partículas e durante a compressão, a qual ocorre em pressão positiva, os gases serão comprimidos para o interior da partícula, já na expansão a pressão é negativa e os mesmos irão migrar para fora da partícula formando cavidades ou microbolhas no centro do líquido líquido (Cravotto & Cintas, 2006).

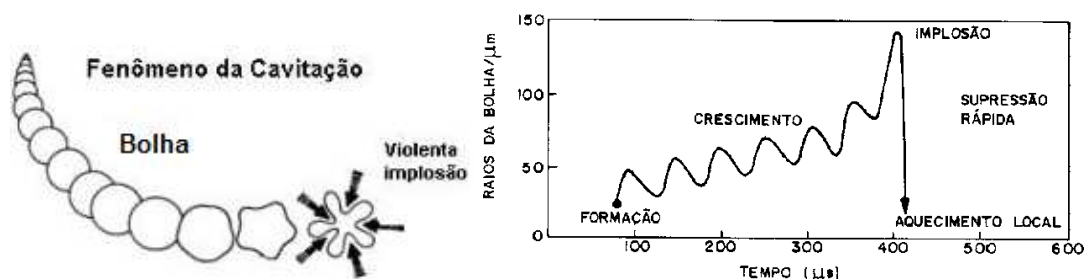


Figura 5. Efeito do ultrassom em sistemas químicos.

Durante o processo de compressão os gases não retornam completamente para o líquido, propiciando, dessa forma, um aumento no tamanho da cavidade durante esses ciclos periódicos. O crescimento da cavidade ocorre até a mesma atingir um tamanho crítico, ocorrendo então uma implosão, a qual é responsável pela liberação de grande quantidade de calor e pressão em curto período de tempo em pontos localizados do líquido (Cravotto & Cintas, 2006).

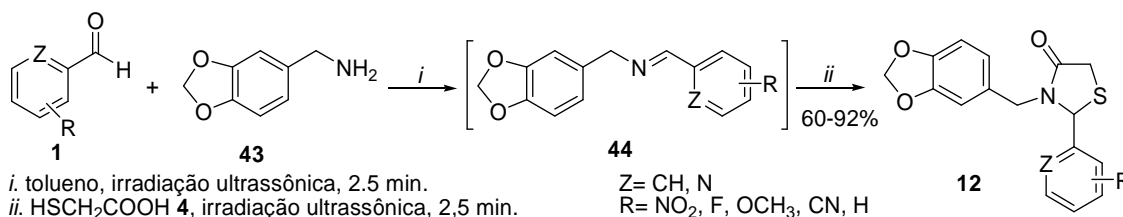
Duas teorias foram propostas para explicar o fenômeno da cavitação, a teoria térmica do “hot spot” e a teoria elétrica. A mais aceita é a primeira, a qual afirma que os colapsos de bolhas produzidos nos líquidos durante a cavitação geram temperaturas, em torno de 5000 K, e pressões locais de 1000 atm. É através desse processo que é proveniente a energia cinética necessária para as reações químicas. A segunda teoria proposta é a elétrica, a qual defende a ideia de que uma carga elétrica é formada na superfície da bolha de cavitação, originando um campo elétrico capaz de quebrar ligações químicas (Cravotto & Cintas, 2006).

Dois tipos de aparelhos de ultrassom são utilizados na sonoquímica, os denominados banhos de ultrassom e a sonda ultrassônica. O primeiro apresenta um transdutor preso no fundo da cuba do aparelho que emite ondas sonoras ao meio reacional, por meio de um líquido propiciando uma maior dispersão das ondas sonoras no meio reacional. Já o segundo é mais eficiente, pois a sonda está em contato direto com o meio reacional, visto que a mesma se encontra anexada na extremidade do amplificador do transdutor (Mason *et al.*, 1997).

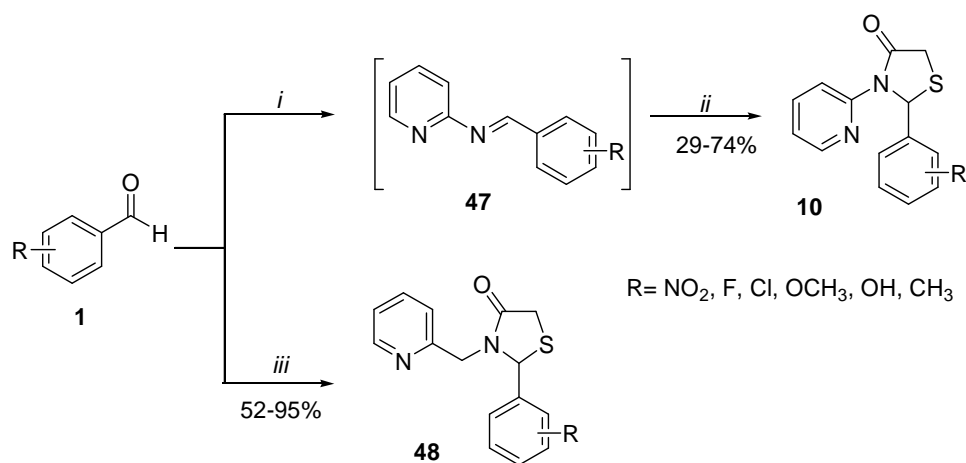
2.2.2. Síntese de tiazolidinonas em ultrassom

O trabalho de Neuenfeldt *et al.*, 2011 foi o pioneiro no desenvolvimento da síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas empregando a metodologia em ultrassom. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos via multicomponente “one-pot” através da reação entre benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanamina (piperonilamina) **43**, benzaldeídos substituídos **1** e o ácido mercaptoacético **4** em um tempo total de 5 minutos (Esquema 13).

Esquema 13.



Gouvêa *et al.*, 2012 realizaram a síntese de duas séries reacionais de tiazolidinonas, variando a amina. Na primeira rota sintética partiu-se da amina aromática piridin-2-amina **45**, através da via multicomponente “one-pot” com a necessidade da utilização do ácido de Lewis BF₃ em metanol, em um tempo reacional total de 35 minutos. Já para outra série a amina alifática piridin-2-ilmetanamina **47** foi precursora da síntese e a reação ocorreu via multicomponente em menor tempo reacional (10 minutos), sem a necessidade do uso de catalisador (Esquema 14).

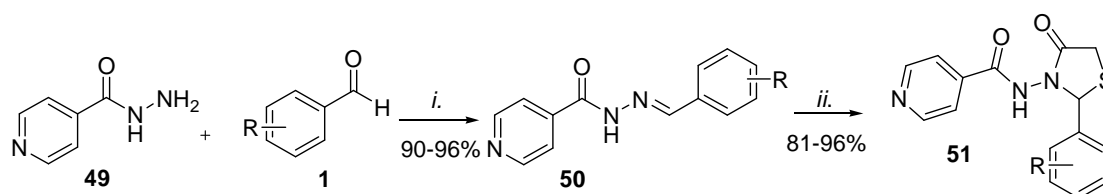
Esquema 14.

(i) piridin-2-amina **45**, tolueno, BF₃:MeOH, irradiação ultrassônica, 10 min.

(ii) HSCH₂COOH **4**, irradiação ultrassônica, 25 min.

(iii) piridin-2-ilmetanamina **46**, tolueno, HSCH₂COOH, irradiação ultrassônica, 10 min.

Thomas *et al.*, 2011 promoveram a síntese do heterociclo em ultrassom com o uso do agente dessecante ZnCl₂, em duas etapas (Esquema 15). A reação inicial entre a isonicotinoidrazida **49** e benzaldeídos substituídos **1** em água pelo período de 40 a 70 minutos resultando na formação da imina **50** com excelentes rendimentos (90-96%). Posteriormente ocorre a reação entre a imina **50**, o ácido mercaptoacético **4** e o ZnCl₂ em THF (Tetrahidrofuno) pelo período de 30 a 40 minutos.

Esquema 15.

i. H₂O, ultrassom, 45 a 70 minutos. ii. HSCH₂COOH **4**, THF, ZnCl₂, ultrassom 30 a 40 minutos.

2.3. Tiazolidinonas na química medicinal

A maior parte dos fármacos, vitaminas e produtos naturais contém em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. A importância dos compostos heterocíclicos, principalmente anéis de cinco e seis membros, têm sido bastante reconhecidos no campo da química orgânica sintética e na química medicinal. A palavra grega heteros, que significa "diferente", ressalta a presença de átomos na estrutura do anel, tais como N, O, S, Se, P, Si e B, denominados de heteroátomos (Patrick *et al.*, 2009).

As tiazolidinonas representam uma importante classe de heterociclos para a química medicinal, a qual mesmo sozinha ou incorporada a outras moléculas tem sido responsável por uma ampla gama de atividades farmacológicas como, por exemplo, atividade anti-diabética, antimicrobiana, anticonvulsivante e antioxidante (Tripathi *et al.*, 2014).

No trabalho de Nandagokula *et al.*, 2013 foram 4-tiazolidinonas derivadas de fenilhidrazonas devido as hidrazonas serem potentes agentes antimicrobianos, capazes de inibir uma variedade de espécies de bactérias e fungos. Com base nestes fatos os autores realizaram o estudo da atividade antimicrobiana contra as bactérias *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *B. cereus* e o fungo *C. albicans*, pelo método de diluição em série realizado em placa. Os fármacos penicilina (CIM=0,12 µg/mL) e fluconazol (CIM=8,0 µg/mL) foram utilizados como padrão para bactérias e fungo, respectivamente.

De acordo com o resultado do teste antibacteriano todos os compostos testados mostraram de moderada a boa atividade com uma variação de CIM (concentração inibitória mínima) entre 3,125 a 25 µg/mL contra todas as cepas de bactérias, sendo que as tiazolidinonas **53** e **54** foram as mais potentes para a *P. aeruginosa*.

Os dados da atividade antifúngica tiveram uma variação de 1,562 a 12,5 µg/mL, destacando-se o composto **52** com atividade cinco vezes maior que o padrão fluconazol (Figura 6). Portanto, realizou-se o teste de toxicidade para o composto **52**, onde esse foi considerado não tóxico até a dose de 2500 mg/Kg.

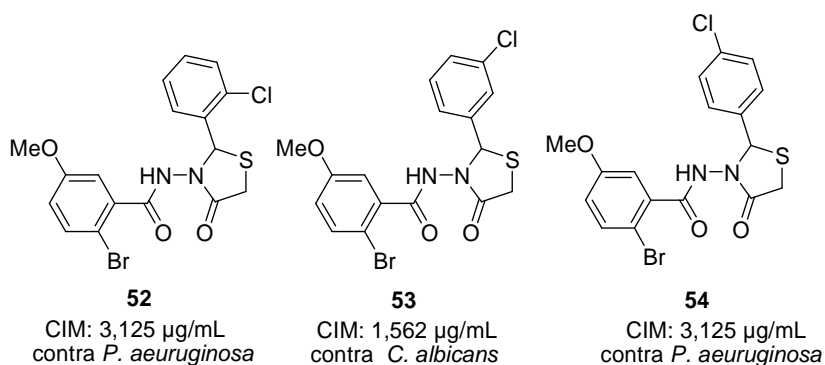


Figura 6. Estrutura das 4-tiazolidinonas **52**, **53** e **54**.

Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) incide na causa da patogênese da enxaqueca aguda, sendo assim pesquisas em busca de antagonistas do receptor CGRP têm sido desenvolvidas para o tratamento da enxaqueca. O composto BIBN 4096 de acordo com testes clínicos mostrou-se um potente receptor antagonista de CGRP, sendo eficaz no alívio da dor durante a enxaqueca e sem demonstrar nenhum efeito cardiovascular colateral

grave, porém este composto apresenta baixa biodisponibilidade oral e exposição limitada ao sistema nervoso central (SNC), mas seu desenvolvimento foi interrompido devido a sua rápida liberação e seu elevado peso molecular. Dessa forma, Joshi *et al.*, 2015 realizaram modificações na estrutura do composto BIBN 4096, reduzindo o peso molecular e restringindo o grau conformacional, incorporando um núcleo cíclico em sua estrutura. Diferentes núcleos heterociclos foram testados e a inserção do núcleo tiazolidinona aumentou a interação com o receptor CGRP, sendo assim foram sintetizadas uma série de tiazolidinonas potente antagonista do receptor de CGRP com pesos moleculares inferiores ao composto BIBN 4096 (57), havendo destaque para tiazolidinona **55** (Figura 7) que foi o mais potente antagonista de CGRP, de acordo com testes *in vivo* em tecido de ratos, aumentou a exposição no sistema nervoso central em comparação com BIBN 4096, além de apresentar melhor biodisponibilidade por via oral.

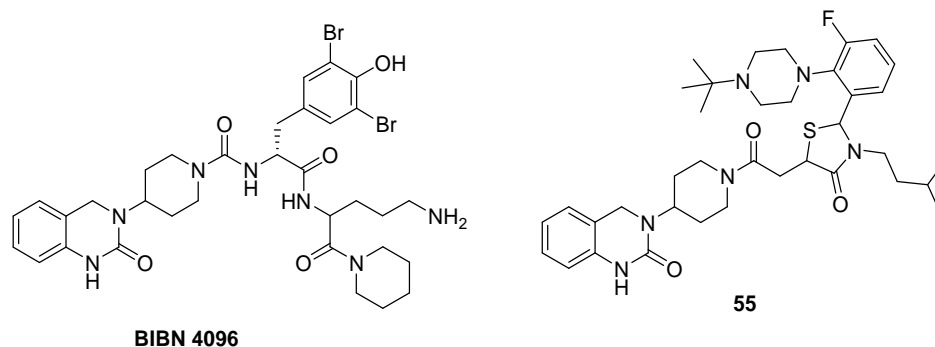


Figura 7. Estrutura do **BIBN 4096 (57)** e 4-tiazolidinona **55**.

Bekhit *et al.*, 2015 visando o desenvolvimento de moléculas com atividade antimalária e anti-leishmania, sintetizaram tiazolidinonas contendo o heterociclo pirazol, visto que diversos estudos na literatura relatam essas atividades em compostos derivados de pirazol. Foi avaliada *in vivo* a atividade dos compostos em ratos infectados com o *Plasmodium falciparum* e as tiazolidinonas **56** e **57** (Figura 8) apresentaram potente atividade com valores de IC_{50} (a concentração dos compostos que resultou na redução de 50 % do crescimento do inoculo) 0,0324 e 0,0402 μM , respectivamente, sendo cerca de cinco vezes mais ativos que o fármaco padrão cloroquina (IC_{50} = 0,1920 μM). A atividade anti-leishmania também foi avaliada através do teste *in vitro* contra a *Leishmania aethiopica* promastigotas e amastigotas e novamente as tiazolidinonas **56** e **57** apresentaram potente atividade, com valores de IC_{50} iguais a 0,0341 e 0,0201 μM , respectivamente, sendo mais ativos que os fármacos utilizados

como padrão miltefosfina e anfotericina B, com valores de IC_{50} iguais a 3,1921 e 0,0472 μM , respectivamente.

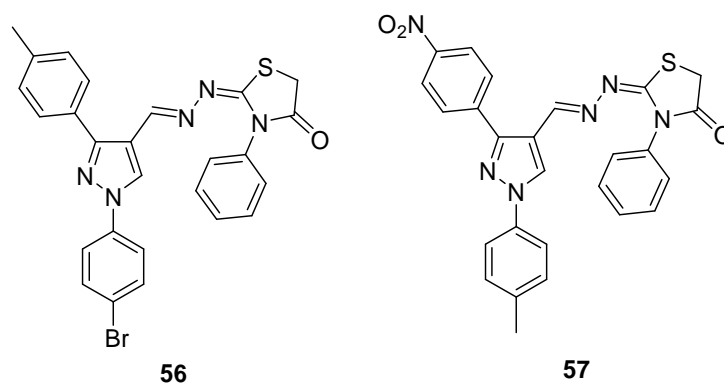


Figura 8. Tiazolidinonas com atividade antimalária e anti-leishmania.

A avaliação da proliferação de células é um fator importante para agentes quimioterápicos. No trabalho de Kumar *et al.*, 2014 foram sintetizadas tiazolidinonas contendo os heterociclos piridina e piperidina em sua estrutura e avaliaram a atividade antiproliferativa dessas moléculas em linhagens de células de leucemia humana Nalm6, K562, Jurkat. O composto **58** (Figura 9) mostrou-se o mais potente da série para as linhagens de células Nalm6, K562, Jurkat com os valores de IC_{50} iguais 9,71, 15,24 e 19,29 μM , respectivamente, mas nenhuma das tiazolidinonas sintetizadas foi mais potente que o fármaco padrão Paclitaxel com os valores de IC_{50} para as linhagens de células Nalm6, K562, Jurkat iguais a 0,0045, 0,0055 e 0,0041 μM , respectivamente.

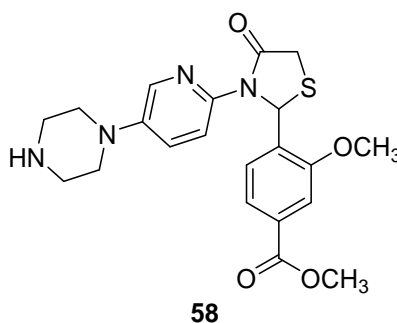


Figura 9. Tiazolidinonas com atividade antiproliferativa.

No trabalho de Kunzler *et al.*, 2013 realizou-se a síntese e a avaliação da atividade antifúngica de tiazolidinonas derivadas da piperidina. Foram realizados estudos *in vitro* contra sete espécies de fungos: *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *Cryptococcus laurentii*, *Geotrichum*, *Trichosporon asahii* e *Rhodotorula SP* e o fármaco

fluconazol foi utilizado como padrão. Os melhores resultados foram para os compostos **59** e **60** com CIM=16,5 µg/mL e o composto **61** com CIM=25 µg/mL contra a cepa fúngica *Rhodotorula sp*, apresentado atividade melhor ou semelhante ao padrão. Além disso, as tiazolidinonas mostraram baixo efeito citotóxico em linhagem de células Vero. O composto **61** mostrou o melhor resultado, ou seja, o menos citotóxico da série, sendo este superior a 787 mg/mL (Figura 10).

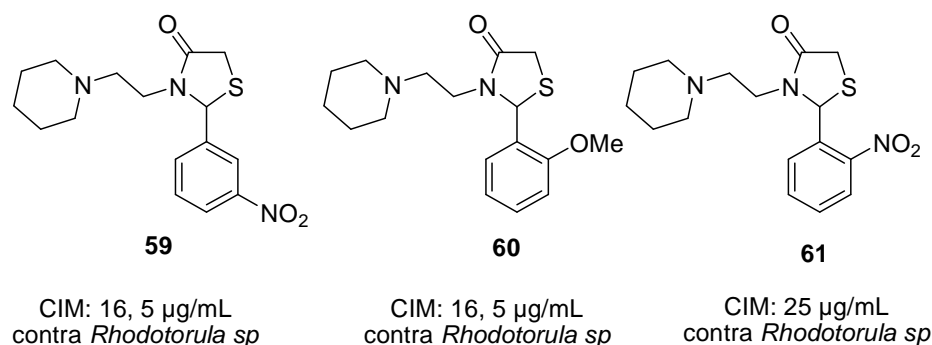


Figura 10. Estrutura das 4-tiazolidinonas **59**, **60** e **61**.

2.4- Tiazolidinonas com atividade anti-inflamatória

O processo inflamatório representa uma resposta do organismos a estímulos internos e externos, tais como as lesões nos tecidos e a entrada de organismos patógenos. Quando esse processo é controlado é considerado benéfico, porque impede o acesso de micro-organismo protegendo o organismo contra infecções e também ajudando na reparação dos tecidos lesados, mas a inflamação desregulamentar pode ser prejudicial.

A resposta inflamatória pode ser caracterizada a nível clínico para quatro sinais clássicos, que incluem o calor, vermelhidão, inchaço e dor. Uma resposta inflamatória exagerada pode provocar um desequilíbrio fisiológico dos tecidos e / ou de órgãos (Joung *et al.*, 2012, Savill *et al.*, 2005).

Os medicamentos com ação anti-inflamatória são amplamente utilizados para o tratamento de condições inflamatórias agudas e crônicas. O uso clínico de drogas anti-inflamatórias não-esteróides, inibidores não seletivos das enzimas ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e ciclo-oxigenase 2 (COX-2), sendo que a COX-1 é uma enzima fisiologicamente constitutiva, agindo como citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária e a COX-2 é responsável pela biossíntese das prostaglandinas que são agentes responsáveis pela dor e inflamação.

A utilização de fármacos não-esteróides está associada a uma toxicidade significativa em particular no trato gastrointestinal e nos rins (Uchôa *et al.*, 2009). Fármacos inibidores seletivos da COX-2 pertencentes à classe dos coxibs, como, por exemplo, o celecoxib, rofecoxib e valdecoxib, os quais reduziram os efeitos gastrointestinais provocados pelos fármacos não-esteróides, mas estudos ligaram que o uso contínuo dessa classe com o aumento no número de casos de ataque cardíaco, por isso o rofecoxibe e o valdecoxib foram retirados do mercado, permanecendo apenas o celecoxib.

Dessa forma a química orgânica e medicinal demonstraram um enorme interesse no projeto e na produção de novos compostos bioativos com ação anti-inflamatória com a redução ou ausência dos efeitos colaterais (Eleftheriou *et al.*, 2012).

O anel heterocíclico de 4-tiazolidinona é uma porção importante para a química medicinal, visto que quando sozinhos ou quando incorporado com diferentes moléculas, tem apresentado potente atividades biológicas (Tripathi *et al.*, 2014, Jain 2012). Neste contexto, de acordo com relatos na literatura 4-tiazolidinonas exibiram importantes atividades *in vivo* anti-inflamatórias em modelos de inflamação aguda, tais como edema induzido em patas e ensaios de edema de orelha (Apostolidis *et al.*, 2013, Nandagokula *et al.*, 2013, Shelke *et al.*, 2012).

Além disso, as tiazolidinonas tem se mostrado bastante promissoras para o tratamento de inflamação baseado na inibição de enzimas ciclo-oxigenases (COX-1 / COX-2) (Alegaon *et al.*, 2014, Zarghi *et al.*, 2012) e lipoxigenase (LOX) (Eleftheriou *et al.*, 2012).

Baseado no conhecimento dos mecanismos de inflamação de que uma promissora abordagem para o tratamento da doença estaria no equilíbrio da inibição das três enzimas relacionadas com o processo a ciclo-oxigenase 1 (COX-1), ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e lipoxigenase (LOX). Eleftheriou *et al.*, 2011 utilizaram a metodologia computacional de design de fármacos baseado em fragmentos químicos (FBDD) para a identificação de importantes fragmentos inibidores da COX-1, COX-2 e LOX e identificaram os fragmento benzotiazol ou benzisotiazol ou tiazol, 2-imino-5-metilideno-1,3-tiazolidin-4-ona e fenil substituídos como fragmentos de grande importância para a inibição das referidas enzimas.

Com base nesses conhecimentos, no presente trabalho foi realizada a síntese 4-tiazolidinonas, derivadas do tiazol **62**, benzoisotiazol **63** e benzotiazol **64** e foram reazlizados ensaios *in vitro* para avaliar a atividade inibitória dos compostos frente as enzimas COX-1, COX-2 e LOX e ensaios *in vivo*, para avaliação anti-inflamatória em ratos usando o modelo de edema de pata (Figura 11).

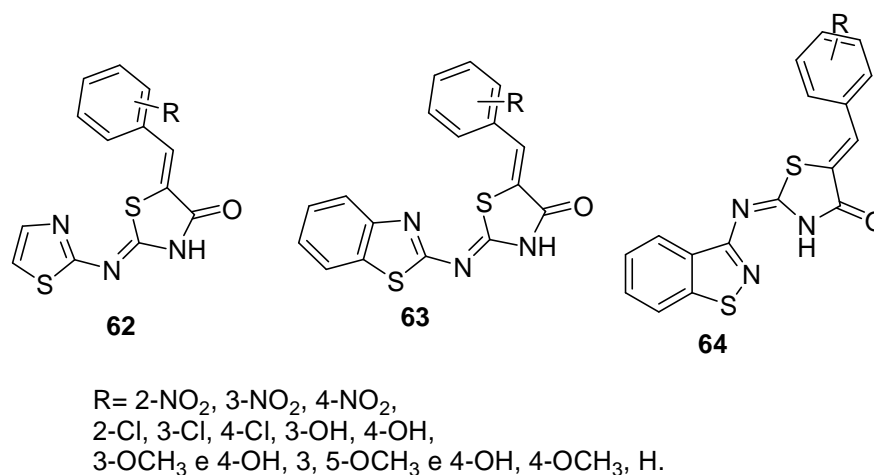


Figura 11. 4-tiazolidinonas, derivadas do tiazol, benzoisotiazol e benzotiazol.

De acordo com os resultados as tiazolinonas derivados do benzoisotiazol foram as mais potentes inibidoras das três enzimas, com destaque para tiazolidinona **63** com o substituinte OH na posição 3 da fenila com valores de IC₅₀ iguais a 5,61 µM para COX-1, 1,0 µM para COX-2 e 34,7 µM para LOX (Figura 12).

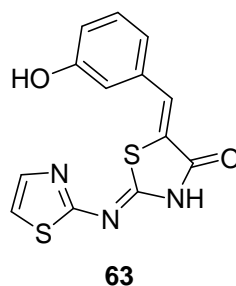


Figura 12. Tiazolidinona com melhor ação anti-inflamatória.

Baseado na estrutura de fármacos coxibs, como o celecoxib, o qual é inibidores seletivos da enzima COX-2, que geralmente apresentam um heterocíclo central e dois grupos arila vicinais ou heteroarila, sendo que em um dos grupos arila está ligado ao grupo sulfonamida ou metilsulfona. Unsal-Tan *et al.*, 2012 sintetizaram tiazolidinonas e avaliaram *in vitro* a atividade inibitória desses compostos frente as enzimas COX-1 e COX-2.

As tiazolidinonas **64** e **65** (Figura 13) com o substituinte CH₃ na posição 4 da fenila, foram os mais seletivo inibidores da COX-2 com valores de IC₅₀ iguais a 104,7 µM para COX-1 e 14,4 µM para COX-2 e IC₅₀ 85,5 µM para COX-1 e 24,5 µM para COX-2, respectivamente, sendo mais seletivas que o fármaco padrão indometacina (IC₅₀ 0,68 µM para COX-1 e 18,3 µM para COX-2). Já a presença do grupo CF₃ na posição 4 da fenila reduziu a

inibição da enzima COX-2 e as tiazolidinonas contendo halogênio como substituinte na fenila não apresentaram seletividade para a enzima COX-2.

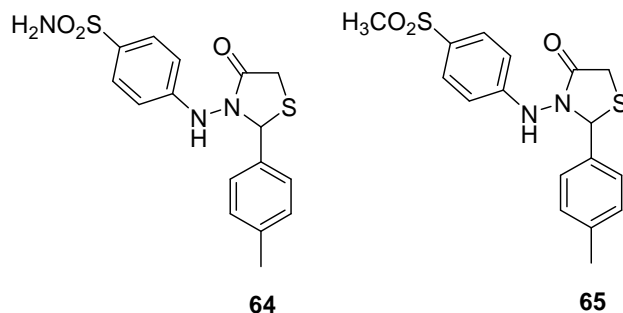


Figura 13. Tiazolidinonas inibidoras seletivas da COX-2.

Seguindo essa mesma linha, Abdelazeem *et al.*, 2015 sintetizaram uma série de difeniltiazol-tiazolidinonas com um substituinte aril ou heteroaril na posição 4 da tiazolidinona (Figura 13) e avaliaram a atividade *in vitro* de inibição dos compostos frente as enzimas COX-1 e COX-2 e *in vivo* através do experimento de edema de pata e de analgesia em ratos.

De acordo com os resultados dos testes os compostos com os substituintes mais volumosos como o 3-vinilpiridina, 1-vinilnaftaleno, 1-metil-4-vinilbenzeno e 1-nitro-3-vinilbenzeno foram os mais potentes inibidores seletivos da COX-2 e apresentaram maior inibição no edema de pata, já os compostos com os substituintes, 3-vinil-tiofeno e H apresentaram fraca atividade. O composto **66** (Figura 14) mostrou-se o mais ativo da série com valor de IC₅₀ iguais a 3,84 µM para COX-1 e 6,22 µM para COX-2 e com porcentagem de inibição igual a 67,37% no edema de pata, além de ser um dos mais potentes frente ao efeito analgésico (56%).

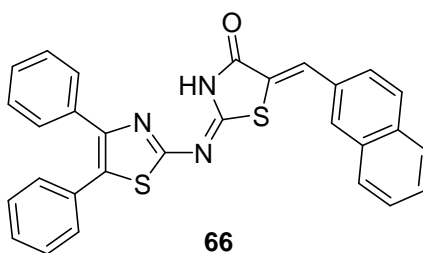


Figura 14. Tiazolidinona mais ativa frente a atividade anti-inflamatória e analgésica.

2.5-Tiazinanonas

Tiazinanonas são heterocíclis de seis membros que apresentam uma vasta gama de propriedades biológicas importantes, tais como, antioxidante, anti-inflamatória, anti-diabética e antimicrobiana. As estratégias para a síntese de tiazinanonas são semelhantes às estratégias para a síntese dos análogos tiazolidinonas de cinco membros. Sendo assim, as tiazinanonas podem ser obtidas através de uma reação via multicomponente, via multicomponente “one-pot” ou em duas etapas, através da reação de adição seguida de substituição entre uma amina primária, um aldeído (ou cetona) e ácido 3-mercaptopropiônico ou também por uma reação entre tiourea e ácido β -propiolactônico.

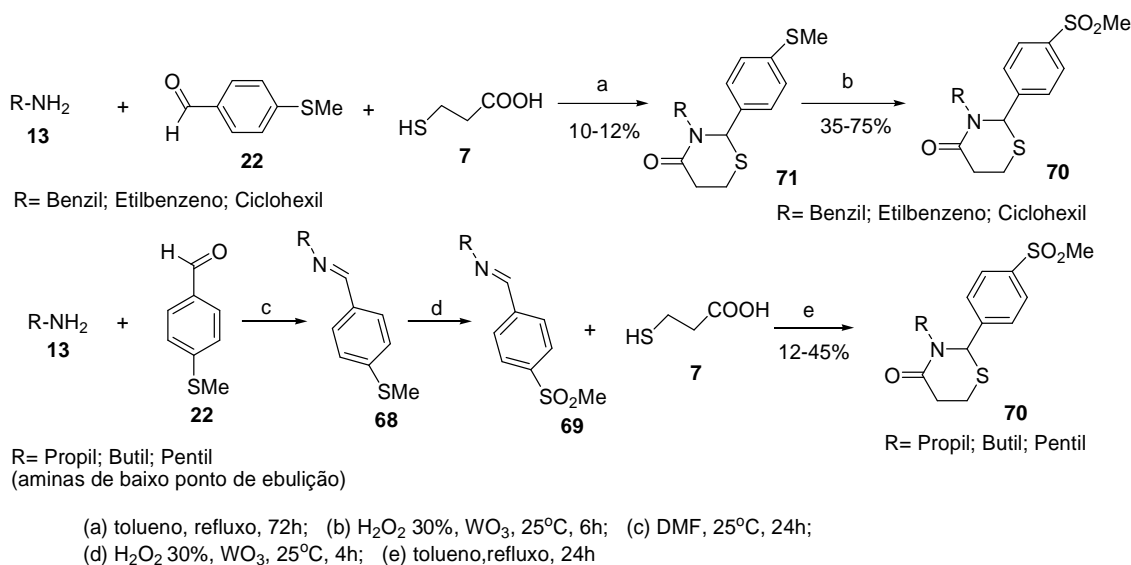
2.5.1- Síntese e atividade biológica das tiazinanonas

Zebardast *et al.*, 2009, sintetizaram uma nova série 3-alkil-2-aryl-1,3-tiazinan-4-onas, que continham em sua estrutura o grupo metilsulfonyl e realizaram estudos *in vitro* da atividade inibitória desses compostos frente inibição das enzimas COX-1 e COX-2. As tiazinanonas foram obtidas em baixos rendimentos (10-12%) via multicomponente entre a reação de apropriadas aminas **13**, 4-metilbenzaldeído **22** e ácido 3-mercaptopropiônico **7** em presença de ácido *p*-toluenosulfônico em refluxo de tolueno por 72 horas.

Posteriormente foi realizada a reação de oxidação do grupo metiltio das tiazinanonas **71**, com o uso dos reagentes H₂O₂ a 30% em hidrometanol na presença de traços de WO₃ resultando nas 3-alkil-2-(4-metilsulfonylphenyl)-1,3-tiazinan-4-onas **70** com rendimentos de 35 a 75% (Esquema 16).

Para a obtenção de tiazinanonas provenientes de aminas de baixo ponto de ebulição, a reação ocorreu via multicomponente “one pot”, com a reação inicial entre a amina e o 4-metilbenzaldeído **22** em DMF (Dimetilformamida) anidro para a formação do intermediário imina **68**. Após ocorre a reação de oxidação do intermediário imínico com peróxido de hidrogênio e WO₃ em solução de hidrometanol resultando na formação da (*E*)-*N*-(4-(metilsulfonyl)benzylidene)alkyl-1-amine **69** que posteriormente reage com o ácido mercaptopropiônico **7** sob refluxo de tolueno, através da reação de ciclização intramolecular resultando nas respectivas tiazinanonas **70** (12-45%) (Esquema 16).

Esquema 16.



De acordo com os resultados dos testes *in vitro*, as tiazinanonas sintetizadas com diferentes substituintes no N-3 do anel do heterocíclo foram todas inibidoras seletivas da COX-2, com destaque para a 3-benzil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1,3-tiazinan-4-ona **72** (Figura 15) como um potente inibidor para Cox-2 (IC₅₀= 0,06 µM), além de apresentar alto índice de seletividade para essa enzima (índice de seletividade > 285).

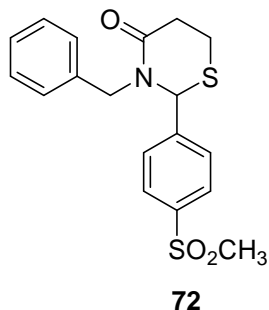


Figura 15. Tiazinanona mais potente inibidora seletiva da COX-2 da série.

No trabalho de Raza *et al.*, de 2013, onde os autores na busca de compostos com ação anti-hiperglicêmica e anti-dislipidêmica, com menores efeitos colaterais que as drogas padrão utilizadas, sintetizaram um grupo tiazinanonas **74** análogas ao fármaco Rosiglitazona (Figura 16).

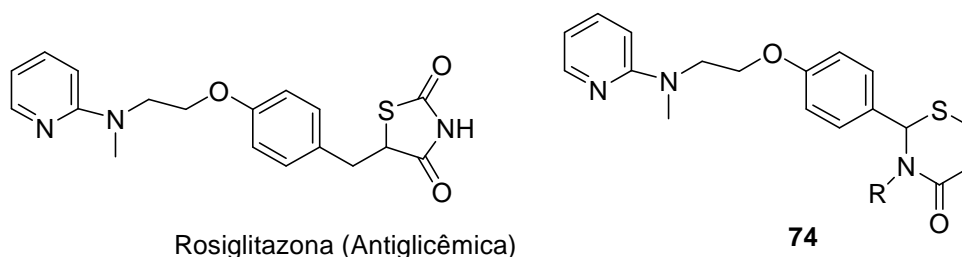
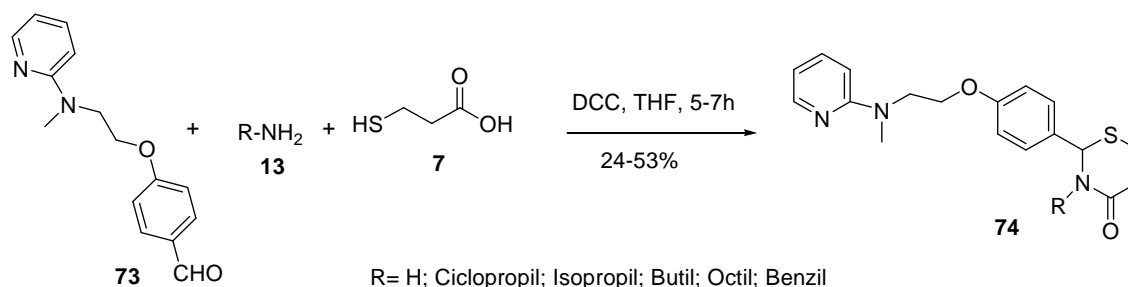


Figura 16. Estrutura da Rosiglitazona e tiazinanonas **74**.

A síntese das tiazinanonas foi realizada via multicomponente entre o aldeído **73**, diferentes aminas **13** e o ácido mercaptopropiônico **7**, na presença do agente dessecante DCC em temperatura ambiente. As tiazinanonas **74** foram obtidas com rendimentos moderados e com excelente pureza, sem a necessidade de posterior purificação (Esquema 17).

Esquema 17.



De acordo com os resultados do teste *in vitro* da atividade anti-hiperglicêmica na utilização da glicose por miotubulos de L-6 e a tiazinanona **75** com o substituinte ciclopropil apresentou melhor atividade exibindo um aumento na utilização de glicose de 69,5% na concentração de 10 μM , considerando que a rosiglitazona apresentaram 61,6% de aumento na utilização da glicose pela L-6 em 50 mM de miotubos.

No teste *in vivo* em camundongos diabéticos a tiazinanona **75** (Figura 17) também causou uma redução significativa na hiperglicemia, cerca de 30,4% e os fármacos padrões rosiglitazona e metformina causaram uma redução de torno de 53,7% e 23,7%, respectivamente. No teste *in vivo* da atividade antilipídêmica a tiazinanona **75** também reduziu cerca de 29,9% do nível de triglicerídeos plasmáticos e cerca de 29,5 % do nível de colesterol total, enquanto os fármacos padrões rosiglitazona e metformina reduziram os triglicérides plasmáticos de 32,5% e 12,1%, respectivamente, e níveis de colesterol total de 26,4% e 14,6%, respectivamente.

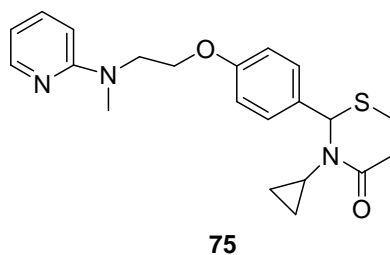
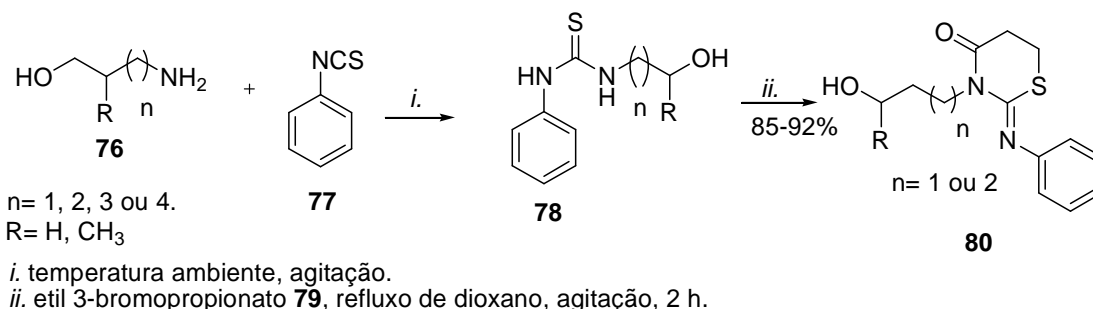


Figura 17. Tiazinanona com atividade anti-diabética.

Mohamed *et al.*, 2013 promoveram a síntese de iminotiazinanonas a partir da reação entre o aminoálcool **76**, fenilisotiocianato **77** em temperatura ambiente e livre de solvente para a formação da correspondente de tiouréias derivadas **78**, a qual ao reagir com etil 3-bromopropionato **79**, em refluxo de dioxano e sob agitação por 2 horas, através da reação de ciclização para a formação das iminotiazinanonas **80** em excelentes rendimentos (85-92%) (Esquema 18).

Esquema 18.



Todas as tiazinanonas sintetizadas foram testadas frente à atividade antimicrobiana e em elevada concentração (60,000 ppm) todas apresentaram atividade antibacteriana e antifúngica em todas as cepas testadas (bactérias Gram-negativas representados pela *Escherichia coli*, *Salmonella enteric*, *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias Gram-positivas representadas por *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*), além de fungos (*Candida albicans* e *Candida glabrata*) com destaque para a tiazinanona **81** com zonas de inibição variaram de 3,3 para 0,1 centímetros contra *Micrococcus luteus* e bactérias Gram-negativas (Figura 18).

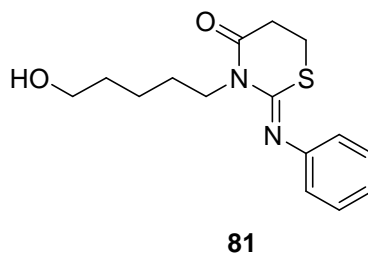
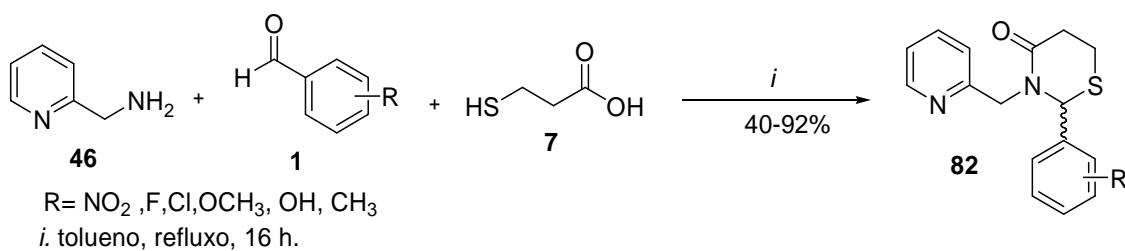


Figura 18. Tiazinanona com atividade antimicrobial.

No trabalho desenvolvido por Bosenbecker *et al.* em 2014 foi realizada a síntese via multicomponente de tiazinanonas derivadas da piridin-2-ilmetanamina **46** (Esquema 19) e avaliadas *in vitro* as atividades antioxidantes de todos os compostos pelos testes 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) e 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico (ABTS), sendo que a tiazinanona, onde o substituinte nitro ($R = 2\text{-NO}_2$) do anel aromático, mostrou o melhor resultado tanto no teste DPPH, quanto ABTS.

Esquema 19.



3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Equipamentos utilizados

3.1.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos utilizando espectrômetros Bruker Ac-200F (^1H de 200MHz ^{13}C de 50MHz), Varian Oxford AS-400 e no Bruker DRX 400 (400 MHz e 125.75 MHz para ^{13}C), Bruker Avance 500 (500.13 MHz para ^1H e 125.75 MHz para ^{13}C) e Bruker AVANCE 600 (600.17 MHz para ^1H e 150.91 MHz para ^{13}C) em clorofórmio deuterado (CDCl_3), contendo trimetilsilano como padrão interno. A maior parte dos espectos foram obtidos na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e o restante obtidos na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A análise dos espectros ocorreu por meio do arquivo TOPSPIN e Mestre C.

3.1.2. Espectrometria de CG e CG/EM

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás da marca *Shimadzu Gas Chromatography CG 2010*, coluna de síntese HP-1 30m x 0,32mm x 0,25 μm . Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de *Shimadzu CG 2010-Plus*, com injetor automático *CG-EM-QP2010SE System AOC-20i*, coluna RDS-SMS 30m x 0,32 mm x 0,25 μm , na Universidade Federal de Pelotas.

3.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho LTQ-XL Orbitrap Discovery, da Thermo Scientific, com ionização por electrospray (ESI) na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

3.1.4. Espectrômetro de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos em ATR no espectrômetro de absorção Agilent IV, modelo Cary 630 FTIR (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

3.1.5. Análise Elementar

A análise elementar (C, H e N) dos compostos foi realizada no equipamento 2400 Series II CHN (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). As análises foram consistentes com os valores teóricos de 0,4 Ca.

3.1.6. Aparelho de Ultrassom

Para realizar a síntese das tiazolidinonas e tiazinanonas, foi utilizada o aparelho de ultrassom da marca Sonics Vibra-cell, modelo VC 500, serial N° 480357, 500 Watts, frequência 20Hz, 220 Voltz com o uso de um probe com microtip cônico de 3mm (1/8 polegada, volume de 1-10 mL, intensidade ultra alta, amplitude máxima de 40%, comprimento de 159 mm).

3.1.7. Ponto de fusão

Os pontos de fusão das tiazolidinonas derivadas da 2-aminopiridina **10a**, **10b**, **10c**, **10g**, **10h**, **10i**, **10k** e **10l**, foram determinados em um aparelho da marca Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230 V, 60 Hz, 50 W. Termômetro até 360 °C.

3.2 Métodos experimentais

3.2.1. Procedimento geral de síntese das 5a-q e 6a-q através de método de aquecimento térmico convencional

Em um balão, de 100 mL, conectado num sistema Dean-Stark, foi adicionado 1 mmol da amina (4-(2-aminoetil)morfolina **2a** ou 4-(3-aminopropil)morfolina **2b**), 1 mmol do benzaldeído substituído **1**, sob agitação e refluxo de tolueno (70 mL) por 3 horas. Após, adicionou-se o 2 mmol de ácido mercaptoacético **4** e a reação foi mantida sob agitação e refluxo por mais 16 horas. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3 x 10mL), sendo recolhida a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO₄ e o solvente removido em um evaporador rotatório. A purificação do produto bruto, por meio de lavagem com solução de hexano a quente.

3.2.2. Procedimento geral de síntese das 8a-n através de método convencional.

Em um balão, de 100 mL, conectado num sistema Dean-Stark, foi adicionado 1 mmol da 4-(2-aminoetil)morfolina **2a**, 1 mmol do benzaldeído substituído **1**, sob agitação e refluxo de tolueno (70 mL) por 3 horas. Após, adicionou-se o 1 mmol de ácido mercaptopropiônico **7** e a reação foi mantida sob agitação e refluxo por mais 16 horas. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3 x 10mL), sendo recolhida a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO₄ e o solvente removido em um evaporador rotatório.

3.2.3. Procedimento geral de síntese das tiazolidinonas 5a-p e 6a-p através de método de irradiação ultrassônica.

Foi adicionado num frasco, 1 mmol da amina (4-(2-aminoetil)morfolina **2a** ou 4-(3-aminopropil)morfolina **2b**), 1 mmol do benzaldeído substituído **1**, 3 mmol de ácido mercaptoacético **4** e 10 mL de tolueno. A solução foi sonicada por 25 minutos, após lavou-se a mistura reacional com solução saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL), recolhendo-se a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO₄ e o solvente removido em um evaporador rotativo.

3.2.4. Procedimento geral de síntese das tiazinanonas 8a-o através de método de irradiação ultrassônica.

Foi adicionado num frasco, 1 mmol de 4-(2-aminoetil)morfolina **2a**, 1 mmol do benzaldeído substituído **1**, 1 mmol de ácido mercaptopropiônico **7** e 10 mL de tolueno. A solução foi sonicada por 25 minutos, após lavou-se a mistura reacional com solução

saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL), recolhendo-se a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO_4 e o solvente removido em um evaporador rotativo.

3.2.5. Procedimento de síntese das tiazolidinonas 5a, 5b, 5c, 5g, 5h, 5i, 5k e 5l em glicerol

Foi adicionado num frasco 1 mmol da 4-(2-aminoetil)morfolina **2a**, 1 mmol do benzaldeído substituído (**1a**, **1b**, **1c**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1l**) e 5 mL de glicerol, sob agitação e aquecimento de 90 °C por 3 horas. Posteriormente foi adicionado 3 mmol de ácido mercaptoacético **4** e a reação prorrogou-se por mais 1 hora. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL), recolhendo-se a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO_4 e o solvente removido em um evaporador rotatório.

3.2.6. Procedimento de síntese das tiazolidinonas 10a, 10b, 10c, 10g, 10h, 10i, 10k, 10l, 12a, 12b, 12c, 12g, 12h, 12i, 12k e 12l em glicerol

Foi adicionado num frasco 5 mmol da amina (pirimidin-2-ilamina **30** ou benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanamina **43**), 5 mmol do benzaldeído substituído (**1a**, **1b**, **1c**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1l**) e 5 mL de glicerol, sob agitação e aquecimento de 90 °C por 3 horas. Posteriormente foi adicionado 15 mmol de ácido mercaptoacético **4** e a reação prorrogou-se por mais 3 horas. Após o período reacional, os produtos brutos foram lavados com água fria e foram deixados arrefecer na geladeira. Os precipitados obtidos foram filtrados a vácuo com o uso de funil de Buchner, para obtenção dos produtos isolados.

3.2.7. Procedimento de síntese das tiazolidinonas 11a, 11b, 11c, 11g, 11h, 11i, 11k e 11l em glicerol

Foi adicionado num frasco 5 mmol da piridin-2-amina **45**, 10 mmol do benzaldeído substituído (**1a**, **1b**, **1c**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1l**) e 5 mL de glicerol, sob agitação e aquecimento de 60 °C por 3 horas. Posteriormente foi adicionado 15 mmol de ácido mercaptoacético **4** e a reação prorrogou-se por mais 16 horas. Após o período reacional, os produtos brutos foram lavados com água fria e foram deixados arrefecer na geladeira. Os precipitados obtidos foram filtrados a vácuo com o uso de funil de Buchner, para obtenção dos produtos isolados.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Inicialmente, nesse capítulo será dada a numeração e a nomenclatura das substâncias sintetizadas no trabalho. Posteriormente, será apresentada a rota sintética empregada, discussão das condições reacionais, metodologias utilizadas, purificação, rendimentos e caracterização das moléculas obtidas.

4.1. Apresentação das substâncias

4.1.1. Numeração e nomenclatura das substâncias

A nomenclatura utilizada para as tiazolidinonas e tiazinanonas sintetizadas está de acordo com as regras da IUPAC e está presente na Tabela 1 assim como a numeração adotada ao longo dessa tese.

Tabela 1. Nomenclatura das substâncias sintetizadas.

	Nomenclatura
5a	2-(2-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5b	2-(3-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5c	2-(4-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5d	2-(2-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5e	2-(3-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5f	2-(4-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5g	3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
5h	3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
5i	3-(2-morfolinoetil)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
5j	2-(2-metóxifenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5k	2-(3-metóxifenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5l	2-(4-metóxifenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5m	2-(2-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5n	2-(3-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5o	2-(4-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
5p	3-(2-morfolinoetil)-2-(<i>p</i> -toluil)tiazolidin-4-ona
5q	2-(4-fenil)-3-(2-morfolinoetil)tiazolidin-4-ona
6a	2-(2-fluorofenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona

Continuação **Tabela 1.**

6b	2-(3-fluorofenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6c	2-(4-fluorofenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6d	2-(2-clorofenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6e	2-(3-clorofenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6f	2-(4-clorofenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6g	3-(2-morfolinopropil)-2-(2-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
6h	3-(2-morfolinopropil)-2-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
6i	3-(2-morfolinopropil)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-ona
6j	2-(2-metóxifenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6k	2-(3-metóxifenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6l	2-(4-metóxifenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6m	2-(2-hidroxifenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6n	2-(3-hidroxifenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6o	2-(4-hidroxifenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6p	3-(2-morfolinopropil)-2-(<i>p</i> -toluil)tiazolidin-4-ona
6q	2-(4-fenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
6r	2-(4-bromofenil)-3-(2-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona
8a	2-(2-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8b	2-(3-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8c	2-(4-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8d	2-(2-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8e	2-(3-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8f	2-(4-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8g	3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)-1,3-tiazinan-4-ona
8h	3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)-1,3-tiazinan-4-ona
8i	3-(2-morfolinoetil)-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazinan-4-ona
8j	2-(2-metóxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8k	2-(3-metóxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8l	2-(4-metóxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8m	2-(2-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8n	2-(3-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona
8o	2-(4-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona

Continuação **Tabela 1.**

8p	3-(2-morfolinoetil)-2-(<i>p</i> -toluil)-1,3-tiazinan-4-ona
9a	2-(2-fluorofenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
9b	2-(3-fluorofenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
9c	2-(4-fluorofenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
9g	2-(2-nitrofenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
9h	2-(3-nitrofenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
9i	2-(4-nitrofenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
9k	2-(3-metóxfenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
9l	2-(4-metóxfenil)-3-(piridin-2-il)tiazolidin-4-ona
10a	2-(2-fluorofenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
10b	2-(3-fluorofenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
10c	2-(4-fluorofenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
10g	2-(2-nitrofenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
10h	2-(3-nitrofenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
10i	2-(4-nitrofenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
10k	2-(3-metóxfenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
10l	2-(4-metóxfenil)-3-(piridimidin-2-il)tiazolidin-4-ona
11a	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(2-fluorfenil)-tiazolidin-4-ona
11b	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(3-fluorfenil)-tiazolidin-4-ona
11c	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(4-fluorfenil)-tiazolidin-4-ona
11g	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(2-nitrofenil)-tiazolidin-4-ona
11h	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(3-nitrofenil)-tiazolidin-4-ona
11i	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(4-nitrofenil)-tiazolidin-4-ona
11k	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(3-metóxfenil)-tiazolidin-4-ona
11l	3-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-ilmetil)-2-(4-metóxfenil)-tiazolidin-4-ona

4.2.1. Síntese das tiazolidinonas **5a-p** sob refluxo de tolueno

Visando a obtenção de tiazolidinonas **5a-p** com melhores rendimentos possíveis e maior grau de pureza, foi realizado um estudo das condições reacionais, para isso o 2-nitrobenzaldeído **1g** foi escolhido como material de partida para a realização destes testes.

Foram testadas três condições reacionais para formação das tiazolidinonas **5a-p**, todas utilizando refluxo de tolueno. Para a formação da tiazolidinona é necessária a remoção de duas moléculas de água formadas durante a reação, sendo uma resultante da formação da imina e a outra da ciclocondensação, dessa forma utilizou-se a destilação azeotrópica com o uso do aparelho *Dean-Stark*.

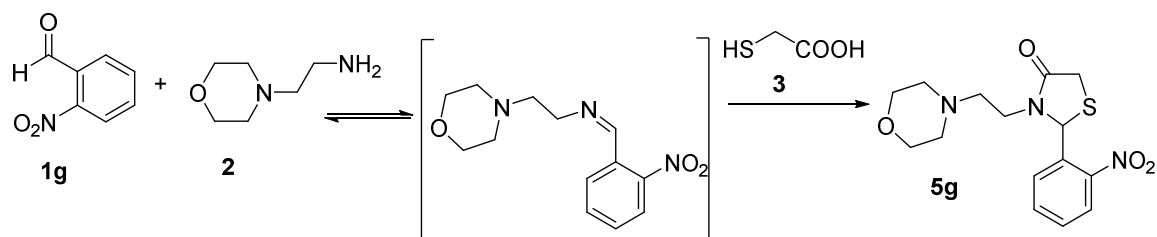
Sendo assim, baseada na semelhança da amina, a primeira condição realizada (Condição A) foi a mesma empregada no trabalho de Kunzler *et al.* 2013 onde a reação ocorreu pelo período de 6 horas, via multicomponente "one-pot" com a adição inicial de 1 mmol de amina **2** e 1 mmol de aldeído **1g** com posterior adição de 3 mmol de ácido mercaptoacético **4** após três horas de reação. Após análise de CG verificou-se a presença de grande quantidade de reagente de partida, indicando que a reação necessitava de maior tempo.

Na condição B, mantiveram-se as mesmas condições da reação realizada na Condição A, mas aumentou-se o tempo reacional para 16 horas e de acordo com a análise de CG (Cromatografia Gasosa), observou-se além da formação do produto, a presença de aldeído.

Continuando o estudo das condições reacionais, testou-se também a reação multicomponente "one-pot", com a adição do ácido após 3 horas na proporção molar de reagentes, amina, aldeído e ácido de 1:2:3 (Condição C), mas mesmo após 16 horas de reação ainda observou-se a presença de reagente de partida, além da formação do produto.

Uma quarta condição reacional foi testada (condição D), mas dessa vez reagindo-se 1 mmol da amina **2**, 1 mmol do 2-nitrobenzaldeído **1g** com a adição de 2 mmol do ácido mercaptoacético **4**, três horas depois do início da reação. Após 16 horas pode-se observar apenas a formação da tiazolidinona (Esquema 20).

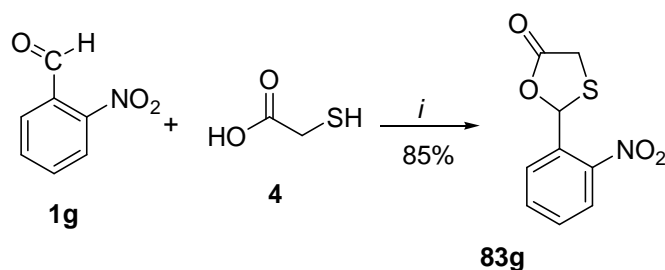
De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, a condição D se mostrou mais eficiente, pois de acordo com a análise do CG foi possível observar apenas a presença do produto. Além disso, a tiazolidinona **5g** foi obtida com a utilização de menor quantidade de reagentes de partida (ácido mercaptoacético).

Esquema 20.**Tabela 2.** Análise das condições reacionais testadas

Condição	Tempo (h)	Proporção molar (amina:aldeído:ácido)	Conversão por CG		
			Aldeído (%)	Produto (%)	Subproduto (%)
A	6	1:1:3 ^a	38	52	10
B	16	1:1:3 ^a	32	60	5
C	16	1:2:3 ^a	29	64	4
D	16	1:1:2 ^a	-	99	-

^a ácido adicionado após 3 horas.

É possível que na síntese de tiazolidinonas, ocorra a formação do subproduto oxatiolona proveniente da reação direta entre o aldeído **1g** utilizado e o ácido mercaptoacético **4**. O produto é formado pelo ataque do enxofre nucleofílico à carbonila do benzaldeído, seguido por uma ciclização intramolecular proveniente do ataque do oxigênio à carbonila do ácido mercaptoacético. De acordo com o trabalho de Cunico e colaboradores (Cunico *et al.* 2008) o subproduto **83g** foi sintetizado em refluxo de tolueno por 16 horas para ser utilizado como padrão de comparação na análise de cromatografia gasosa (CG) (Esquema 21).

Esquema 21.

i. Tolueno, 110 °C, 16h

Dessa forma, a síntese das tiazolidinonas (**5a-p**) foi realizada, através da reação de ciclocondensação entre 1 mmol de benzaldeídos substituídos (**1a-p**) e 1 mmol da 2-morfolinoetilamina (**2**), sob agitação e refluxo de tolueno, após 3 horas de reação foi adicionado 2 mmol de ácido mercaptoacético (**4**) e 13 horas depois observou-se completamente o consumo dos reagentes e formação dos produtos almejados (Esquema 22).

Após o tempo reacional a mistura foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica passou pelo processo de secagem com MgSO_4 anidro, filtragem com posterior remoção de solvente por meio da utilização de um evaporador rotativo. Quando necessário foi realizada a purificação dos produtos brutos através de lavagem com hexano quente.

De acordo com os dados apresentados (Tabela 3), as tiazolidinonas **5a-p** sintetizadas por meio da metodologia de aquecimento térmico convencional, apresentaram bons a ótimos rendimentos (45 a 99%) e pode-se constatar que a variação de substituintes teve pouca influência nos rendimentos apresentados. A metodologia utilizada mostrou-se bastante eficaz, obtendo-se ótimos rendimentos até mesmo para a reação com os aldeídos doadores de elétrons, os quais são menos reativos ($\text{R} = \text{OCH}_3$ e CH_3). Além disso, com dados da análise de CG e através da determinação do ponto de fusão dos sólidos (cuja variação da temperatura foi de 1 a 3 °C), pode-se constatar a pureza dessas substâncias.

Esquema 22.

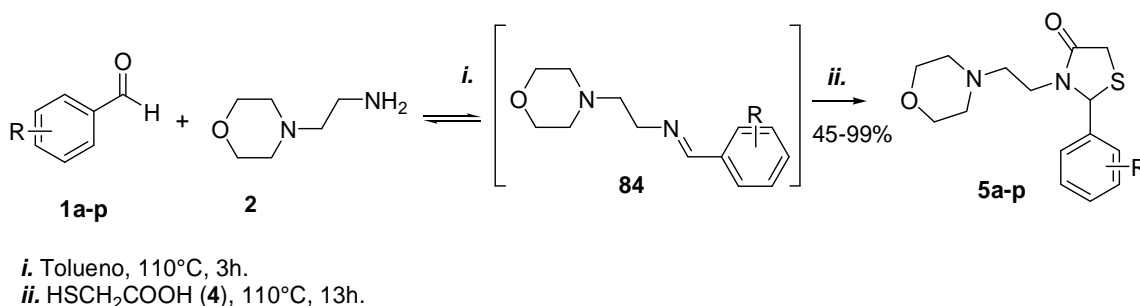


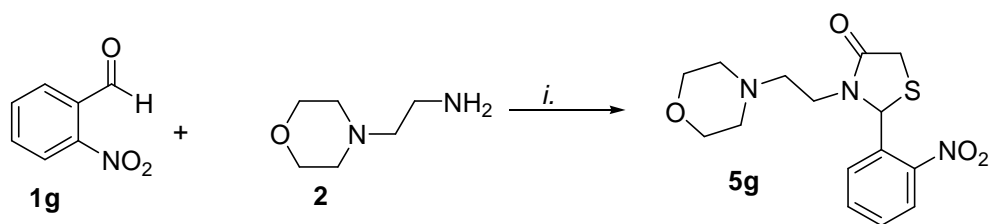
Tabela 3. Rendimentos, pontos de fusão, fórmula e peso molecular das substâncias sintetizadas **5a-p**.

Produto	R	F.M	P.M (g/mol)	Rendimento ^a (%)	p.f. ^b (°C)
5a	2- F	C ₁₅ H ₁₉ FN ₂ OS	310,39	68	76-79
5b	3- F	C ₁₅ H ₁₉ FN ₂ OS	310,39	80	56-59
5c	4- F	C ₁₅ H ₁₉ FN ₂ OS	310,39	60	90-93
5d	2- Cl	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ OS	326,84	81	66-69
5e	3- Cl	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ OS	326,84	99	56-59
5f	4- Cl	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ OS	326,84	76	50-53
5g	2- NO ₂	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	337,39	45	104-106
5h	3- NO ₂	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	337,39	93	89-92
5i	4- NO ₂	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	337,39	75	111-114
5j	2- OH	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	308,04	90	65-68
5k	3-OH	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	308,04	68	93-96
5l	4- OH	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	308,04	65	138-141
5m	2- OCH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	322,42	97	Óleo
5n	3- OCH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	322,42	97	119-121
5o	4- OCH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	322,42	97	40-43
5p	4- CH ₃	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	306,42	89	105-107
5q	H	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	292,12	72	Óleo

^a Rendimento dos compostos isolados. ^b Equipamento não calibrado.

4.2.2. Síntese da tiazolidinonas **5a-p** via irradiação ultrassônica

Visando o desenvolvimento de uma metodologia mais limpa e buscando a redução no consumo de energia e de resíduos, o grupo de pesquisa LaQuiaBio tem buscado metodologias alternativas para obtenção de tiazolidinonas como a utilização de irradiação ultrassônica. Em recentes trabalhos pode-se observar que o tempo reacional para síntese desses heterociclos foi reduzido para 5 minutos (Neuenfeldt *et al.* 2011), 10 minutos e 35 minutos (Gouvêa *et al.* 2012). Sendo assim, no presente trabalho as tiazolidinonas **5a-r** também foram sintetizadas por via sonoquímica e foram testadas condições reacionais através da reação com o 2-nitrobenzaldeído, a fim de se obter o produto **5g** com maior pureza e melhor rendimento (Esquema 23).

Esquema 23.

i. Tolueno, refluxo, HSCH₂COOH **4**.

Baseado no trabalho de Gouvêa *et al.* 2012 testou-se a mesma condição utilizada para a síntese de tiazolidinonas derivadas da amina alifática 2-picolilamina, a qual foi realizada por meio da reação multicomponente, com a adição de todos os reagentes no início da reação, na proporção molar de amina, aldeído e ácido (1:1:3), pelo período de 10 minutos. Esperando-se que o tempo de reação para obtenção das tiazolidinonas **5a-p** em ultrassom fosse semelhante ou até inferior a 10 minutos, a reação foi acompanhada de 5 em 5 minutos por CG (Cromatografia Gasosa) e CCD (Cromatografia de camada delgada), mas somente após 25 minutos de reação pode-se observar a formação do produto (Condição C).

Buscando diminuir o tempo reacional para obtenção do produto testou-se a reação multicomponente utilizando 1 mmol de 2-morfolinoetilamina, 2 mmol de 2-nitrobenzaldeído e 3 mmol de ácido mercaptoacético (Condição D), o progresso da reação foi acompanhado por CCD e após 30 minutos, pode-se observar a formação do produto e também do subproduto.

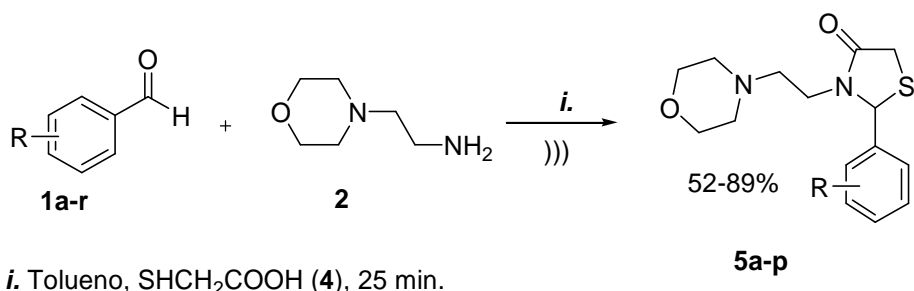
Por fim modificou-se a proporção molar dos reagentes, para (1:1:2) de amina, aldeído e ácido (Condição F), com a adição de todos os reagentes no início da reação, mas também observou-se além da formação do produto a presença de aldeído, após o período de 30 minutos.

Dessa forma de acordo com os resultados da Tabela 4, pode-se observar que a Condição C se mostrou mais eficaz, pois após o período de 25 minutos de reação ocorreu à formação apenas do produto desejado.

Tabela 4. Análise das condições reacionais testadas.

Condição	Tempo (min.)	Proporção molar (amina:aldeído:ácido)	Conversão por CG		
			Aldeído (%)	Produto (%)	Subproduto (%)
A	5	1:1:3	38	62	-
B	10	1:1:3	33	67	-
C	25	1:1:3	-	99	-
D	30	1:2:3	1	93	6
E	30	1:1:1	6	94	-
F	25	1:1:2	10	90	-

De acordo com esses resultados, a síntese das tiazolidinonas por meio de irradiação ultrassônica ocorreu através da reação “one-pot” entre 1 mmol de aldeído **1g**, 1 mmol de amina 4-(2-aminoetil)morfolina **2a** e 3 mmol de ácido mercaptoacético **4** pelo período de 25 minutos (Esquema 24).

Esquema 24.

Após o período reacional a mistura foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com MgSO₄ anidro, filtrada com posterior remoção de solvente por meio da utilização de um evaporador rotatório. Os rendimentos das tiazolidinonas **5a-p** (Tabela 5) obtidas pela metodologia de ultrassom foram de moderados a bons (52 a 89%) e não necessitaram de purificação. Embora em alguns casos a metodologia convencional tenha apresentado rendimentos superiores, a utilização da irradiação ultrassônica proporcionou considerável redução do tempo reacional, o qual de 16 horas passou para 25 minutos. Além disso, através da metodologia ultrassônica a obtenção para as tiazolidinonas ocorreu via reação multicomponente, onde todos os reagentes foram adicionados no início da reação.

Tabela 5. Rendimentos das tiazolidinonas **5a-p**, sintetizadas em ultrassom.

Produto	R	Rendimento (%)
5a	2- F	52
5b	3- F	88
5c	4- F	72
5d	2- Cl	84
5e	3- Cl	69
5f	4- Cl	71
5g	2- NO ₂	68
5h	3- NO ₂	51
5i	4- NO ₂	61
5j	2- OH	74
5k	3-OH	62
5l	4- OH	84
5m	2- OCH ₃	31
5n	3- OCH ₃	66
5o	4- OCH ₃	54
5p	4- CH ₃	87

^a Rendimento dos compostos isolados**4.2.4. Identificação das tiazolidinonas 5a-q sintetizadas**

As estruturas das tiazolidinonas derivadas da 4-(2-aminoetil)morfolina **2a** inéditas, foram confirmadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H (Tabela 6), RMN de ¹³C (Tabela 7), Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM) (Tabela 8) e algumas por espectrometria de massas de alta resolução, análise elementar e infravermelho (Tabela 9). Os espectros de RMN ¹H e ¹³C dos compostos foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl₃), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano como referência interna. A numeração utilizada para o grupo etilmorfolínico objetivou uma melhor identificação dos sinais.

De acordo com o espectro de RMN ¹H da tiazolidinona **5e** (Figura 18), encontram-se os sinais característicos dos hidrogênios provenientes do anel benzênico *meta* substituído, na faixa de 7,39 a 7,27 ppm. A formação do anel da tiazolidinona é caracterizada pela presença dos hidrogênios H2 e H5 do anel. Na região de 5,89 ppm encontra-se o sinal característico das tiazolidinonas, o hidrogênio H2, o qual se

apresenta como um simpleto. Em 3,87 e 3,78 ppm estão presente os sinais dos hidrogênios diasterotópicos H5a e H5b. O H5a se apresenta como um duplo duplete acoplando com o H2 ($^4J = 1,6$ Hz) e com o H5b ($^2J = 15,9$ Hz), e o H5b tem um acoplamento geminal com o H5a ($^2J = 15,4$ Hz) se apresentando com um duplete. Os hidrogênios H6 mais próximos do nitrogênio da amida encontram-se desblindados que os hidrogênios H7, os quais encontram-se mais próximos do nitrogênio da amina. Dessa forma o H6a aparece com um duplo triplete na região de 3,9 ppm com acoplamento vicinal com o H7 ($^3J = 5,9$ Hz) e geminal com o H6b ($^2J = 14,4$ Hz). O H6b também encontra-se como duplo triplete em 2,87 ppm com acoplamento vicinal com o H7 ($^3J = 6,6$ Hz) e geminal com o H6a ($^2J = 14,4$ Hz). O triplete em 3,74 ppm correspondente a 4 hidrogênios referente ao H9 da morfolina, o qual é mais desblindado que o H8 devido a proximidade com o oxigênio do anel morfolínico, apresenta acoplamento vicinal com o H8 ($^3J = 4,5$ Hz) e o multiplete em 2,52 a 2,42 ppm que corresponde a 5 hidrogênios, sendo que 4 hidrogênios são correspondentes ao H8 da morfolina e o outro é correspondente ao H7b da porção etilênica. Na faixa de 2,57 ppm, o duplo triplete é referente ao hidrogênio H7a com acoplamento vicinal com o H6 ($^3J = 6,4$ Hz) e geminal com o H7b ($^2J = 12,9$ Hz).

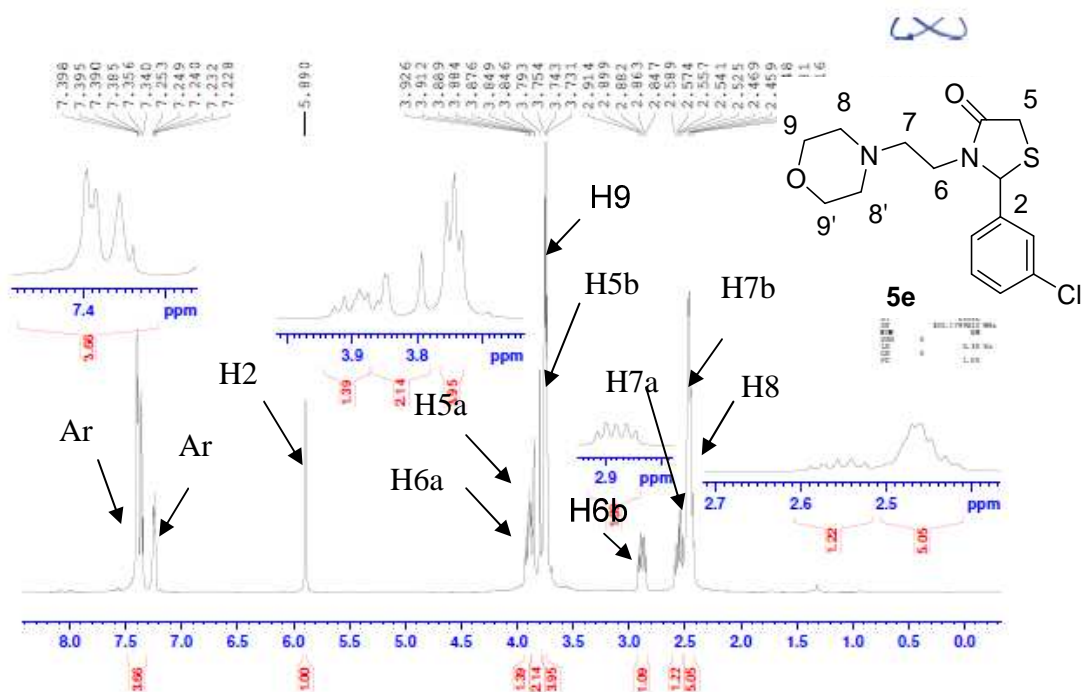


Figura 19 . Espectro de RMN ^1H da substância **5e**.

O espectro de RMN de ^{13}C exibe a 171,4 ppm o sinal do grupo carbonila (C4), na faixa de 141,9 a 125,0 ppm encontram-se os sinais dos carbonos provenientes do anel aromático, sendo que o mais desblindado é referente ao carbono ligado ao grupo cloro. Os carbonos referentes ao anel da tiazolidinonas se encontra na região de 63,3 ppm (C2) e em 32,8 ppm (C5) e na faixa de 55,9 ppm e a 39,5 ppm os carbonos metilênicos da porção etila H7 e H6, respectivamente. Na região de 66,9 ppm encontra-se o sinal do C9 e a 53,6 ppm o C8, ambos pertencente ao anel da morfolina. O espectro de ^{13}C para o composto **5e** está demonstrado na (Figura 19).

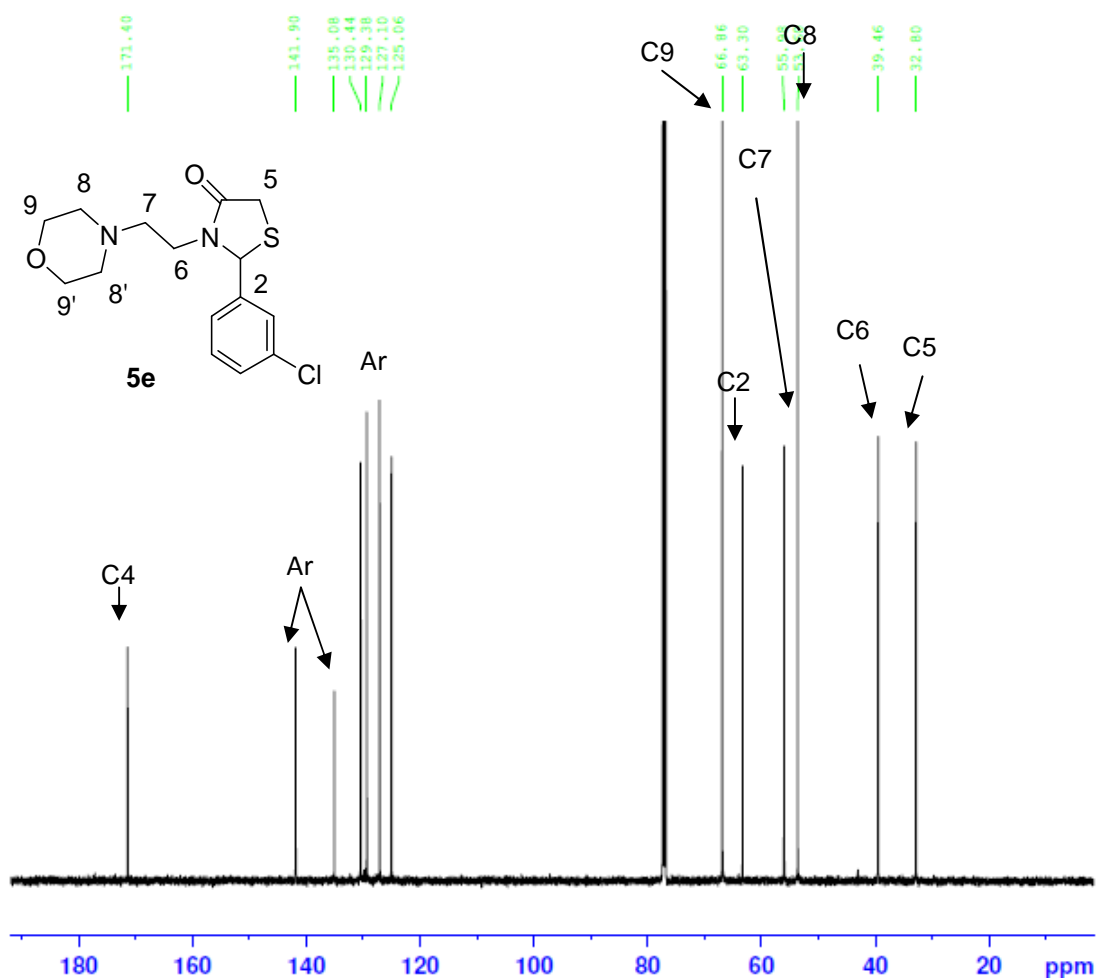


Figura 20 . Espectro de RMN ^{13}C da substância **5e** (100 MHz).

As análises de RMN-2D HMBC, HMQC e COSY foram de extrema importância para o completo do assinalamento dos hidrogênios e de seus respectivos carbonos.

No espectro de COSY é possível à verificação dos acoplamentos dos hidrogênios vizinhos ^1H - ^1H (Silverstein *et al.*, 2013). O hidrogênio H2 em 5,9 ppm apresenta acoplamento com o hidrogênio H5 em 3,8 ppm. Os hidrogênios do anel da morfolina foram confirmados na região 3,7 ppm para os H9, 2,90-2,42 ppm para os H7, 2,52-2,42 ppm para os H8 e 3,90-2,87 ppm para os H6 onde estes acoplam entre si, gerando manchas características na Figura 21.

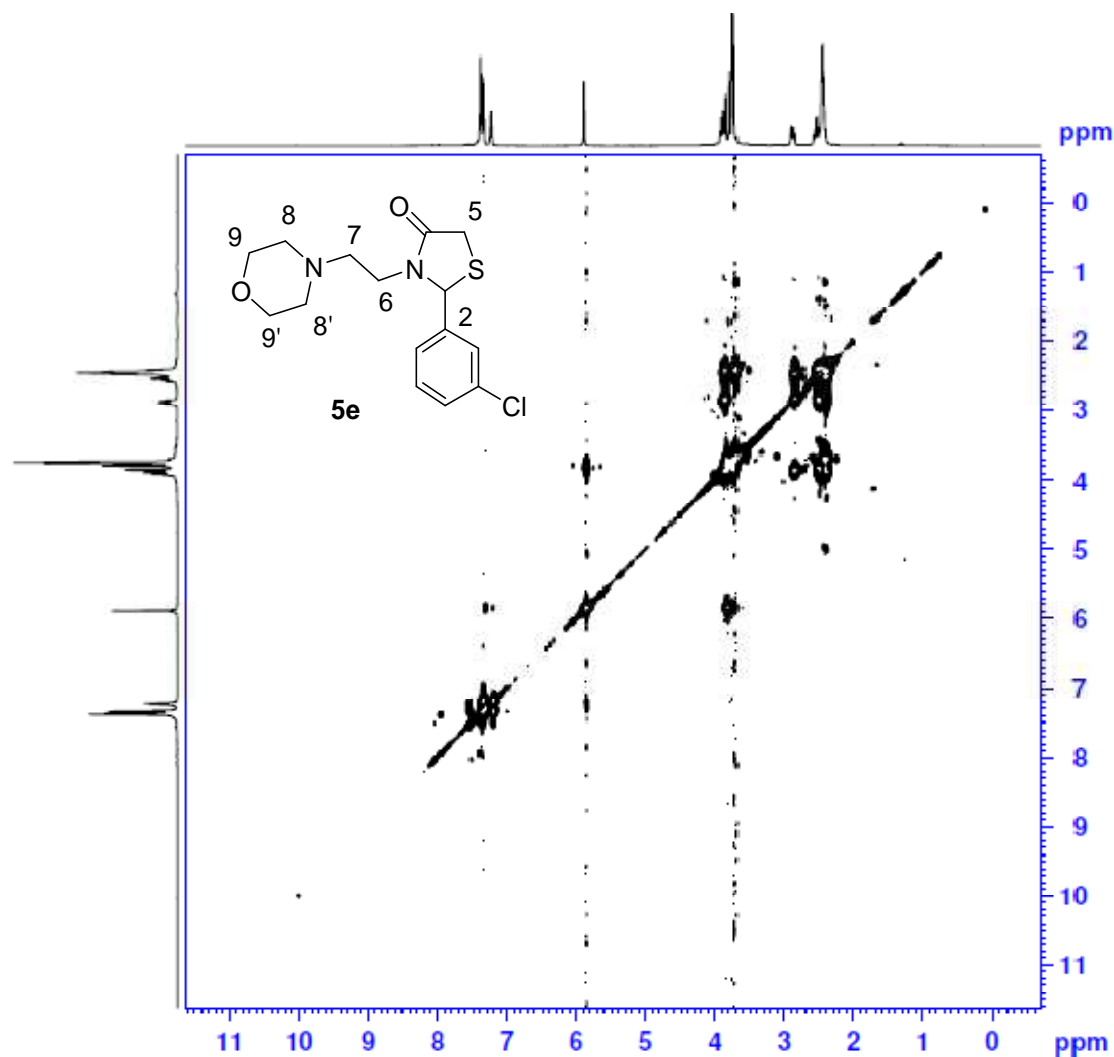


Figura 21 . Espectro de Cosy da substância **5e**.

No espectro de HSQC verifica-se o acoplamento do carbono com seus respectivos hidrogênios (1J) (Silverstein *et al.*, 2013). No espectro de HSQC foi possível elucidar o acoplamento dos hidrogênios diasterotópicos H5a e H5b com o C5 em 32 ppm e dos hidrogênios H6a e H6b e H7a e H7b com os carbonos C6 e C7, respectivamente. Além disso, foi possível observar o assinalamento dos carbonos 6 e 7,

visto que é possível assinalar o C6 em 39,0 ppm e o carbono C7 em 56,0 ppm. De acordo com o espectro é importante salientar que ocorreu uma inversão de deslocamento químico comparado aos respectivos hidrogênios, ou seja, o H6 possui sinal desblindado em relação ao H7 e o C6 possui sinal blindado em relação ao C7. Este fato se deve a liberdade conformacional da molécula, visto que o RMN é feito em solução, assim uma das conformações possíveis da molécula que pode explicar a desblindagem do C7 é a que este carbono está mais próximo ao oxigênio da carbonila do que o C6 (Figura 22).

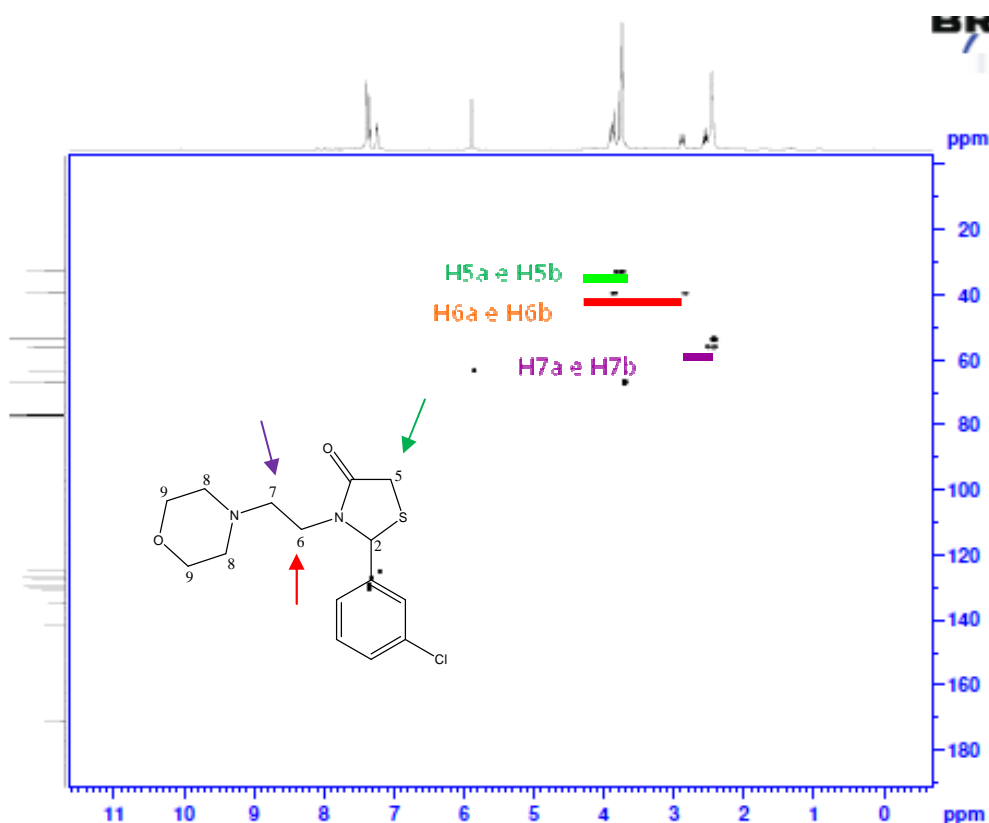


Figura 22. Espectro de HSQC da substância **5e**.

No espectro de HMBC verifica-se o acoplamento do carbono com os hidrogênios próximos até três ligações (2J e 3J), mas em alguns casos é possível constatar o acoplamento de 4 ligações (4J). De acordo com o espectro de HMBC da figura **5e** confirma o assinalamento dos hidrogênios H6a e H6b que acoplam com os carbonos C5, C2 e C4 (carbonila) e os hidrogênios H7a e H7b acoplam com os carbonos C4, C8 e C9 (Figura 18).

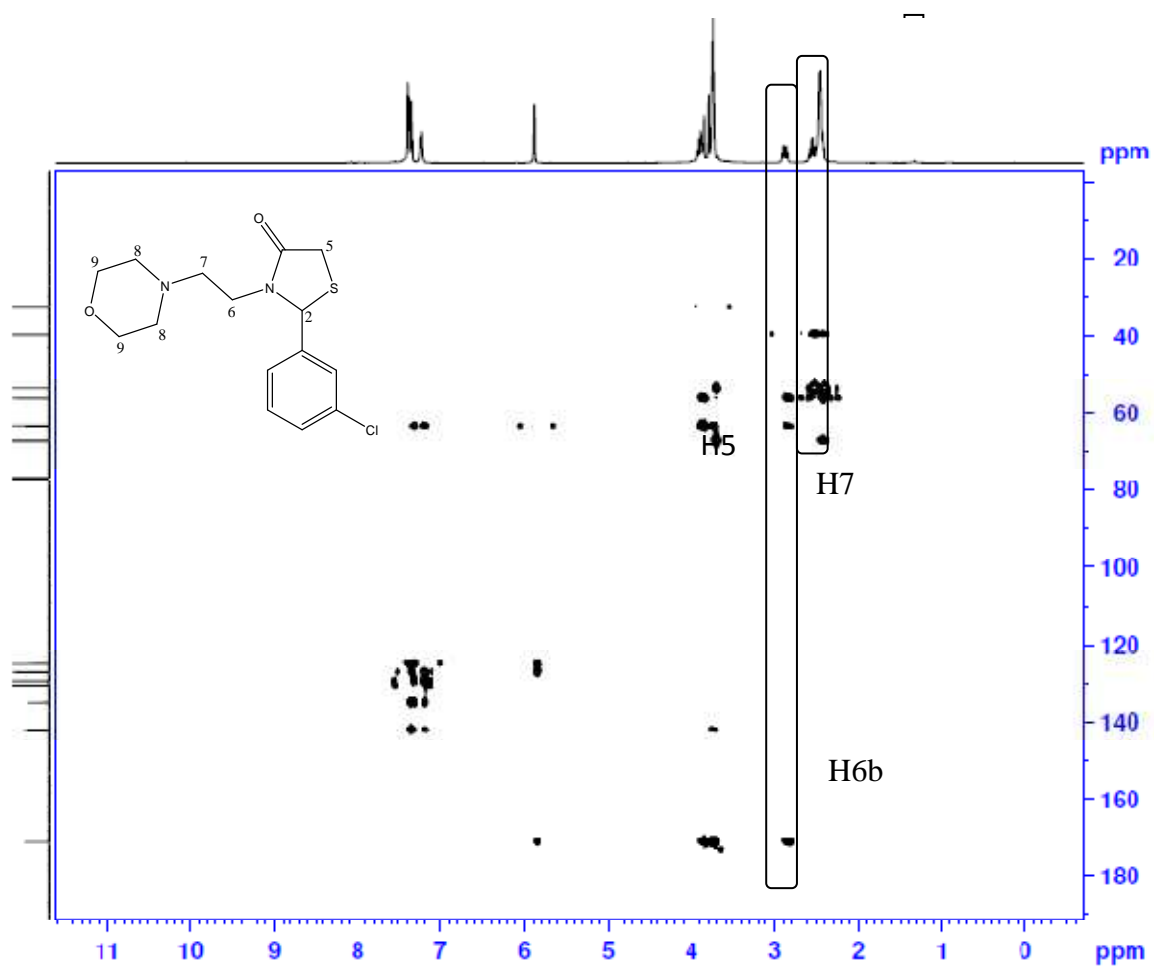


Figura 23 . Espectro de HMBC da substância **5e**.

Tabela 6. Dados de RMN de ^1H dos principais deslocamentos das tiazolidinonas **5a-q** (deslocamentos químicos em ppm).

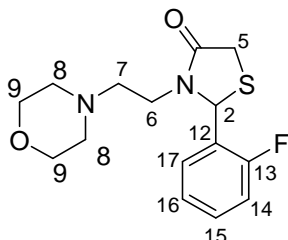
	R	H ₂	H5a	H5b	H6	H7
5a	2-F	6,36	3,85	3,73	3,94-2,84	2,55
5b	3-F	5,85	3,74	3,66	2,82-2,50	2,43-2,37
5c	4-F	5,85	3,79	3,70	3,80-2,78	2,2,55-2,31
5d	2-Cl	6,29	3,67	3,58	3,89-2,78	2,2,48-2,30
5e	3-Cl	5,89	3,87	3,78	3,90-2,87	2,57-2,42
5f	4-Cl	5,84	3,75	3,70	3,82-3,73	2,52-2,32
5g	2-NO ₂	6,60	3,74	3,61	3,76-2,81	2,57-2,44
5h	3-NO ₂	5,90	3,86	3,77	3,80-2,69	2,44
5i	4-NO ₂	5,77	3,85	3,72	3,83-2,69	2,44-2,27
5j	2-OH	5,84	3,75	3,70	3,85-2,78	2,51-2,42
5k	3-OH	5,74	3,75	3,74	3,79-2,82	2,41-2,34
5l	4-OH	5,69	3,74	3,67	3,76-2,78	2,42-2,24
5m	2-OCH ₃	5,82	3,72	3,67	3,80-2,73	2,49-2,44
5n	3-OCH ₃	6,23	3,68	3,62	3,89-3,43	2,84-2,45
5o	4-OCH ₃	5,81	3,76	3,75	3,87-2,87	2,50-2,37
5p	4-CH ₃	5,86	3,82	3,73	3,87-2,87	2,50-2,37
5q	H	6,78	3,72	3,64	3,75-2,73	2,41-2,25

Tabela 7. Dados de RMN de ^{13}C dos principais deslocamentos das tiazolidinonas **5a-q** (deslocamentos químicos em ppm).

	R	C2	C5	C6	C7	C4
5a	2-F	60,1	32,5	39,6	56,0	171,4
5b	3-F	63,3	32,7	39,5	55,9	171,3
5c	4-F	63,3	32,5	39,3	55,8	171,2
5d	2-Cl	60,1	32,2	39,6	56,1	172,1
5e	3-Cl	63,3	32,8	39,5	55,9	171,4
5f	4-Cl	60,2	32,8	39,6	56,2	171,2
5g	2-NO ₂	63,2	32,7	39,4	58,8	172,3
5h	3-NO ₂	62,9	32,8	39,6	56,0	171,3
5i	4-NO ₂	62,8	32,7	39,7	56,1	171,4
5j	2-OH	60,2	32,8	39,6	56,2	172,8
5k	3-OH	64,1	32,8	39,7	55,9	172,8
5l	4-OH	63,3	32,8	39,5	55,9	171,4
5m	2-OCH ₃	63,8	32,9	39,5	55,8	171,7
5n	3-OCH ₃	63,8	32,8	39,4	55,3	171,9

Continuação **Tabela7.**

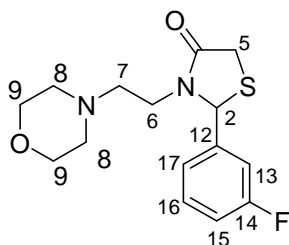
5o	4-OCH3	63,8	32,8	39,4	55,9	171,2
5p	4-CH3	63,9	33,0	39,4	55,9	171,4
5q	H	64,0	32,9	39,4	55,4	171,4



2-(2-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5a**). Rendimento 68%, sólido amarelo, ponto de fusão 76-79 °C.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,43-7,39 (m, 1H, Ar); 7,33-7,22 (m, 2H, Ar); 7,19-7,17 (m, 1H, Ar); 6,36 (d, 1H, H2, 4J = 1,2 Hz); 3,94 (dt, 1H, H6a, 2J = 14,3 Hz, 3J = 5,9 Hz); 3,85 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 2,0 Hz); 3,73 (d, 1H, H5b, 2J = 15,5 Hz); 3,67 (t, 4H, H9, 3J = 4,6 Hz); 2,84 (dt, 1H, H6b, 2J = 14,7 Hz, 3J = 5,8 Hz); 2,55 (dt, 2H, H7a e H7b, 2J = 12,9 Hz, 3J = 5,7 Hz); 2,42-2,37 (m, 4H, H8);

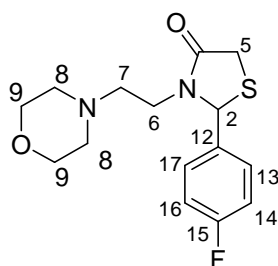
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,4 (C4); 161,3 (d, C13, 1J = 248,0 Hz); 132,6 (d, C12, 3J = 8,9 Hz); 130,3 (d, Ar, 3J = 2,1 Hz); 129,6 (d, Ar, 1J = 21,5 Hz); 127,6 (d, Ar, 1J = 22,3 Hz); 60,1 (C2); 66,8 (2C, C9); 58,5 (C7); 56,0 (2C, C8); 32,5 (C5); 24,2 (C11); 39,6 (C6).



2-(3-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5b**). Rendimento 68%, sólido amarelo, ponto de fusão 56-59 °C.

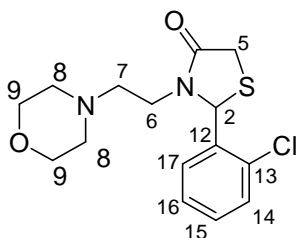
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,42-7,28 (m, 1H, Ar); 7,10-6,99 (m, 3H, Ar); 5,85 (s, 1H, H2); 3,74 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 1,6 Hz); 3,67 (t, 4H, H9, 3J = 4,6 Hz); 3,66 (d, 1H, H5b, 2J = 15,2 Hz); 2,82 (dt, 1H, H6a, 2J = 14,4 Hz, 3J = 6,3 Hz); 2,50 (dt, 1H, H6b, 2J = 14,2 Hz, 3J = 6,3 Hz); 2,43-2,37 (m, 6H, H8, H7a e H7b).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,3 (C4); 160,6 (d, C13, 1J = 247,7 Hz); 130,7 (d, C12, 3J = 8,3 Hz); 122,4 (d, Ar, 3J = 2,1 Hz); 116,1 (d, Ar, 1J = 21,5 Hz); 113,8 (d, Ar, 1J = 22,3 Hz); 63,3 (C2); 66,8 (2C, C9); 55,9 (C7); 53,6 (2C, C8); 32,7 (C5); 39,5 (C6).



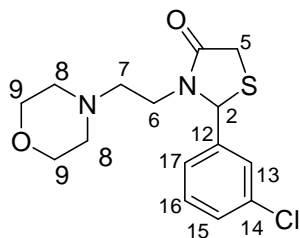
2-(4-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5c**). Rendimento 60%, sólido amarelo, ponto de fusão 90-93 °C.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,30 (d, 2H, $^3J=8,6$); 7,08 (t, 2H, $^3J=8,6$); 5,85 (s, 1H, H2); 3,80 (dt, 1H, $^2J=12,4$, $^3J=6,1$); 3,79 (dd, 1H, $^2J=14,4$, $^4J=1,7$, H5a); 3,70 (d, 1H, $^2J=14,7$, H5b); 3,67 (t, 4H, $^3J=4,6$); 2,78 (dt, 1H, $^2J=12,6$, $^3J=6,3$); 2,55-2,31 (m, 6H). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,2 (C4); 137,8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=242,6$); 128,9 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8,2$); 111,4 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21,9$); 66,8 (2C, C9); 63,3 (C2); 55,8 (C7); 53,8 (2C, C8); 39,3 (C6); 32,9 (C5). IR (ATR) V max/cm^{-1} : 2969 (C-H sp^2); 2818 (C-H sp^3); 1653 (C=O); 1600-1441 (C=C); 1115 (C-O). Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$; C, 58.04; H, 6.17; N, 9.03. Encontrada. C. 57.49; H, 5.98; N, 8.86.



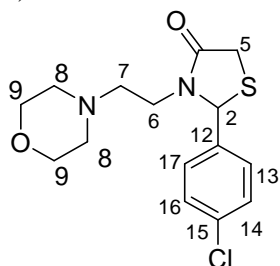
2-(2-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5d**). Rendimento 81%, sólido branco, ponto de fusão 66-69 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,34 (dd, Ar, 1H, $^3J=7,5$, $^4J=1,5$); 7,23 (dt, Ar, 2H, $^3J=8,6$, $^4J=1,8$); 7,13 (dt, Ar, 2H, $^3J=7,4$, $^4J=1,9$); 6,29 (s, 1H, H2); 3,89 (dt, H6a, 1H, $^2J=14,4$, $^3J=6,0$); 3,67 (d, 1H, $^2J=15,5$ H5a); 3,58 (d, 1H, $^2J=14,9$, H5b); 3,60 (t, H9, 4H, $^3J=4,5$); 2,78 (dt, H6b, 1H, $^2J=14,4$, $^3J=6,0$); 2,48 (dt, H7a, 1H, $^2J=14,2$, $^3J=5,8$); 2,39-2,30 (m, 5H, H7b, H8). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 172,1 (C4); 137,3 (C13); 132,7 (C12); 130,4 (Ar); 129,8 (Ar); 127,7 (Ar); 66,9 (2C, C9); 60,1 (C2); 56,1 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,6 (C6); 32,2 (C5). IR (ATR) V max/cm^{-1} : 2948 (C-H sp^2); 2855 (C-H sp^3); 1670 (C=O); 1620-1443 (C=C); 1156 (C-O). MS m/z (%): 326 (M^+ , 2); 207 (12); 155 (5); 139 (3); 113 (8); 100 (100); 70 (5); 56 (7).



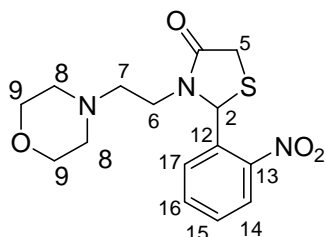
2-(3-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiiazolidin-4-ona (**5e**). Rendimento 99%, sólido branco, ponto de fusão 56-59 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,39 (dd, Ar, 3H, $^3J=7,5$, $^4J=1,9$); 7,36 (d, Ar, 1H, $^3J=7,36$); 5,89 (s, 1H, H2); 3,90 (dt, H6a, 1H, $^2J=14,4$, $^3J=5,9$); 3,87 (dd, H5a, 1H, $^2J=15,5$, $^4J=1,8$); 3,78 (d, H5b, 1H, $^2J=15,4$); 3,74 (t, H9, 4H, $^3J=4,5$); 2,87 (dt, H6b, 1H, $^2J=14,4$, $^3J=6,6$); 2,57 (dt, H7a, 1H, $^2J=12,9$, $^3J=6,4$); 2,52-2,42 (m, 5H, H7b, H8). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,4 (C4); 135,1 (C14); 130,4 (Ar); 129,4 (Ar); 127,1 (Ar); 125,0 (Ar); 66,9 (2C, C9); 63,3 (C2); 55,9 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,5 (C6); 32,8 (C5).



2-(4-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)tiiazolidin-4-ona (**5f**). Rendimento de 76% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 68 % em ultrassom, sólido branco, ponto de fusão 50-53 °C.

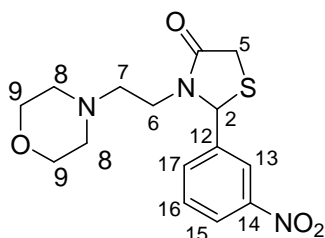
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,37 (d, 2H, $^3J=8,5$); 7,24 (t, 2H, $^3J=8,5$); 5,84 (s, 1H, H2); 3,82 (dt, 1H, $^2J=14,3$, $^3J=6,1$); 3,75 (dd, 1H, $^2J=15,0$, $^4J=1,7$, H5a); 3,73 (dt, 1H, $^2J=14,4$, $^3J=6,4$); 3,71 (t, 4H, $^3J=4,6$); 3,70 (d, $^2J=14,4$, H5b); 2,52 (dt, 1H, $^2J=12,8$, $^3J=6,4$); 2,42 (t, 4H, $^3J=4,3$); 2,32 (dt, 1H, $^2J=12,9$, $^3J=5,9$). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,2 (C4); 138,2; 134,9; 129,3; 128,3; 66,6 (2C, C9); 60,2 (C2); 56,2 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,6 (C6); 32,8 (C5). GC-MS m/z (%): 326 (M^+ , 2); 207 (5); 155 (5); 113 (3); 98 (100); 96 (4); 69 (5). $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$: 327,0929; encontrado 327,0931. Anal. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 55.12; H, 5.86; N, 8.57. Encontrado: C, 55.09; H, 5.87; N, 8.38.



3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)tiiazolidin-4-ona (**5g**). Rendimento de 45% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 68 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 104-106 °C.

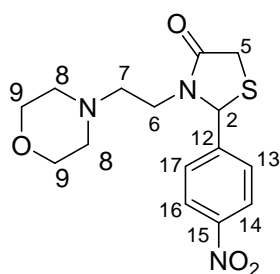
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8.11 (d, 2H, $^3J=8,1$); 7,72 (t, 2H, $^3J=7,7$); 7,52 (t, 1H, $^3J=8,3$, $^4J=1,2$); 7,32 (t, 1H, $^3J=7,9$); 6.60 (s, 1H, H2); 3,97 (dt, 1H, $^2J=14,3$, $^3J=5,3$); 3,74 (dd, 1H, $^2J=15,4$, $^4J=1,8$, H5a); 3,61 (d, 1H, $^2J=15,6$); 3,76 (dt, 1H, $^2J=13,7$, $^3J=6,9$); 3,58 (q, 4H, $^3J=3,9$); 2,81 (dt, 1H, $^2J=14,3$, $^3J=5,0$); 2,57 (dt, 1H,

$^2J=12,4$, $^3J=5,1$); 2,44 (dt, 1H, $^2J=12,4$, $^3J=5,1$); 2,44 (t, 4H, $^3J=4,3$). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm); 172,3 (C4); 136,7; 134,3, 129,1, 126,1; 115,9; 66,9 (2C, C9); 63,2 (C2); 58,8 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,4 (C6); 32,7 (C5). Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 53.40; H, 5.68; N, 12.45. Encontrado: C. 53.07; H, 5.75; N, 12.16.



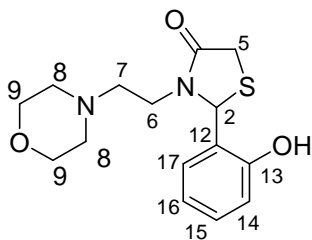
3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)thiazolidin-4-ona (**5h**). Rendimento de 93% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 51 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 90-92 °C.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,24 (dd, 1H, $^3J=8,1$); 8,08 (d, 1H, $^4J=1,7$); 7,58 (d, 1H, $^3J=7,7$); 7,53 (t, 1H, $^3J=7,5$); 5,90 (d, 1H, $^4J=1,2$); 3,86 (dd, 1H, $^2J=14,5$, $^3J=5,9$); 3,80 (dt, 1H, $^2J=14,5$, $^3J=5,9$); 3,86 (dd, 1H, $^2J=15,3$, $^4J=1,6$); 3,77 (d, 1H, $^2J=15,5$); 3,70 (t, 4H, $^3J=4,6$); 2,69 (dt, 1H, $^2J=14,5$, $^3J=6,6$); 2,44 (dt, 2H, $^2J=13,0$, $^3J=6,3$); 2,32 (q, 4H, $^3J=5,7$). ^{13}C NMR δ (125 MHz, ppm); 171,3 (C4); 148,7; 132,8; 130,4; 124,1; 122,2; 66,9 (2C, C9); 62,9 (C2); 56,0 (C7); 53,7 (2C, C8); 39,6 (C6); 32,8 (C5). Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 53.40; H, 5.68; N, 12.45. Encontrado. C. 52.94; H, 5.46; N, 11.96.



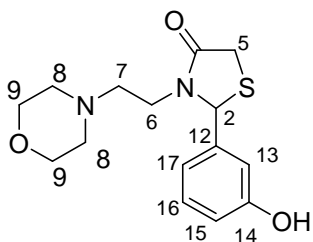
3-(2-morfolinoetil)-2-(4-nitrofenil)thiazolidin-4-ona (**5i**). Rendimento de 93% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 51 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 90-92 °C.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,19 (d, 2H, $^3J=8,7$); 7,40 (d, 2H, $^4J=8,7$); 5,91 (d, 1H, $^4J=1,5$); 3,83 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,5$, $^3J=5,9$); 3,75 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,3$, $^4J=1,7$); 3,66 (d, 1H, H5b, $^2J=15,5$); 3,60 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 2,69 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,4$, $^3J=5,5$); 2,44 (dt, 1H, H7a, $^2J=14,5$, $^3J=6,0$); 2,35-2,27 (m, 5H, H7b, H8). ^{13}C NMR δ (125 MHz, ppm); 171,4 (C4); 148,2; 147,2; 127,6; 124,5; 66,9 (2C, C9); 62,8 (C2); 56,1 (C7); 53,7 (2C, C8); 39,7 (C6); 32,7 (C5).



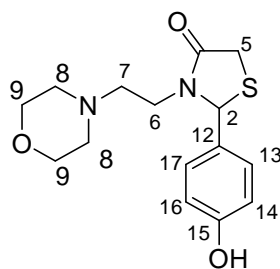
2-(2-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5j**). Rendimento de 93% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 51 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 90-92 °C.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,37 (d, 2H, Ar, $^3J=8,5$); 7,24 (d, 2H, Ar, $^4J=8,5$); 5,84 (d, 1H, H2, $^4J=1,5$); 3,85 (dt, 1H, H6a, $^2J=12,1$, $^3J=6,5$); 3,75 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,0$, $^4J=1,7$); 3,71 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 3,70 (d, 1H, H5b, $^2J=14,3$); 2,78 (dt, 1H, H6b, $^2J=12,6$, $^3J=6,3$); 2,51 (dt, 1H, H7a, $^2J=11,3$, $^3J=5,7$); 2,42 (dt, 1H, H7b, $^2J=11,5$, $^3J=5,7$); 2,37 (t, 4H, H8, $^3J=4,5$). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 172,3 (C4); 154,8; 129,7; 127,7; 120,9; 111,0; 66,6 (2C, C9); 60,2 (C2); 56,2 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,6 (C6); 32,8 (C5).



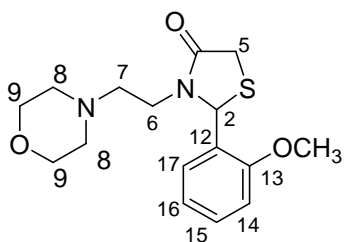
2-(3-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5k**). Rendimento de 68 % por meio da metodologia de aquecimento convencional e 62 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 93-96 °C.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,15 (t, 1H, Ar, $^3J=7,7$); 6,73 (t, 3H, Ar, $^3J=8,6$); 5,74 (s, 1H, H2); 3,75 (dd, 1H, H5a, $^2J=17,2$, $^4J=1,3$); 3,74 (d, 1H, H5b, $^2J=16,4$); 3,61 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 3,79-3,67 (m, 1H, H6a); 2,82 (dt, 1H, H6b, $^2J=12,6$, $^3J=6,3$); 2,41 (dt, 1H, H7a, $^2J=11,3$, $^3J=5,7$); 2,41 (dt, 1H, H7b, $^2J=12,8$, $^3J=6,4$); 2,37-2,34 (t, 4H, H7b, H8). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm): 172,8 (C4); 157,5; 140,8; 130,4; 118,6; 116,8; 116,1; 113,9; 66,9 (2C, C9); 64,1 (C2); 55,9 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,7 (C6); 33,1 (C5). CG-EM m/z (%): 308 (M, 2); 281 (13); 207 (27); 113 (5); 100 (100); 56 (9); 44 (10).



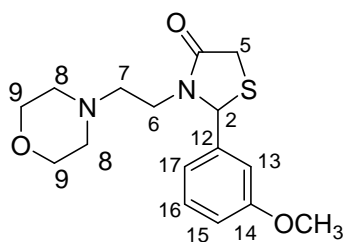
2-(4-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)tiiazolidin-4-ona (**5l**). Rendimento de 65 % por meio da metodologia de aquecimento convencional e 84 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 138-141 °C.

^1H NMR δ (400 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz); 7,09 (dd, 3H, $^3J=6,1$, $^4J=1,5$); 6,72 (dd, 1H, $^3J=8,5$, $^4J=1,6$); 5,69 (s, 1H, H2); 3,76 (dt, 1H, $^2J=14,4$, $^3J=6,0$); 3,74 (dd, 1H, $^2J=15,7$, $^4J=1,8$, H5a); 3,67 (d, 1H, $^2J=15,4$, H5b); 3,61 (t, 4H, H9, $^3J=4,9$); 2,78 (dt, 1H, $^2J=14,4$, $^3J=6,3$); 2,42 (dt, 2H, $^2J=12,9$, $^3J=6,6$); 2,45-2,24 (m, 5H). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 171,4 (C4); 141,9; 135,1; 130,4; 129,3; 127,1; 125,1; 66,9 (2C, C9); 63,3 (C2); 55,9 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,5 (C6); 32,8 (C5). IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3186 (OH); 2959 (C-H sp^2); 2924 (C-H sp^3); 1633 (C=O); 1113 (C-O). GC-MS m/z (%): 308 (M^+ , 2); 280 (2); 207 (3); 113 (6); 100 (100); 56 (7). HRMS- [ESI] para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 309,1267 encontrado: 309,1272. CG-EM m/z (%): 308 (M, 2); 280 (2); 207 (3113 (5); 100 (100); 56 (9); 44 (10).



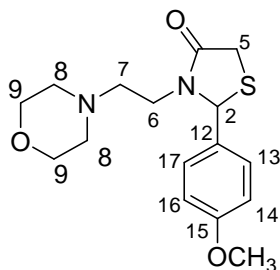
2-(2-metóxfenil)-3-(2-morfolinoetil)tiiazolidin-4-ona (**5m**). Rendimento de 97% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 71 % em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,33-7,25 (m, 1H); 6,90-6,82 (m, 3H); 5,82 (d, 1H, $^4J=1,5$); 3,80 (dt, 1H, H6a, $^2J=12,6$, $^3J=6,3$); 3,72 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,2$, $^4J=1,8$); 3,67 (d, 1H, H5b, $^2J=15,4$); 3,65 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 2,83 (dt, 1H, H6b, $^2J=12,6$, $^3J=6,3$); 2,49 (dt, 1H, H7a, $^2J=12,9$, $^3J=6,4$); 2,44 (dt, 1H, H7b, $^2J=12,7$, $^3J=6,4$); 2,38 (t, 4H, H8, $^3J=4,1$). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm); 174,7 (C4); 164,0; 141,2; 130,1; 119,1; 114,5; 112,5; 66,9 (2C, C9); 63,8 (C2); 55,8 (C7); 53,5 (2C, C8); 39,5 (C6); 32,9 (C5).



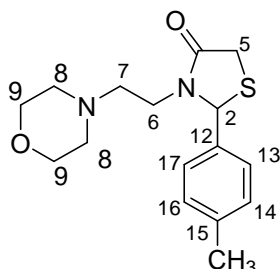
2-(3-metóxfenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5n**). Rendimento de 97% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 66 % em ultrassom, sólido branco, ponto de fusão 119-121 °C.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,35-7,28 (m, 1H); 7,00-6,99 (m, 1H); 7,25 (d, 2H, $^3J=8,3$); 6,23 (d, 1H, $^4J=1,6$); 3,89 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,2$, $^3J=6,7$); 3,68 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,6$, $^4J=1,4$); 3,62 (d, 1H, H5b, $^2J=15,4$); 3,67 (t, 4H, H9, $^3J=4,7$); 3,45 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,4$, $^3J=6,7$); 2,84 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,4$, $^3J=7,1$); 2,45 (dt, 1H, H7b, $^2J=12,7$, $^3J=6,4$); 2,40 (t, 4H, H9, $^3J=4,7$). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,9 (C4); 154,7; 129,7; 126,6; 120,9; 111,0; 66,9 (2C, C9); 63,8 (C2); 55,8 (OCH_3); 55,3 (C7); 53,5 (2C, C8); 39,4 (C6); 32,8 (C5).



2-(4-metóxfenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5o**). Rendimento de 97% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 54 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 40-43 °C.

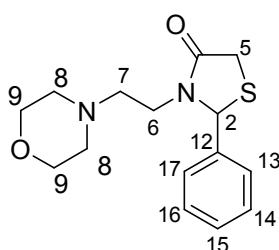
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,25 (d, 2H, $^3J=8,3$); 6,90 (d, 2H, $^3J=8,7$); 5,81 (s, 1H); 3,87 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,1$, $^3J=7,0$); 3,76 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,9$, $^4J=1,6$); 3,75 (d, 1H, H5b, $^2J=15,8$); 3,67 (s, 3H, OCH_3); 3,68 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 2,87 (dt, 1H, H6b, $^2J=12,7$, $^3J=7,1$); 2,50 (dt, 1H, H7a, $^2J=12,8$, $^3J=6,3$); 2,37 (dt, 1H, H7b, $^2J=12,8$, $^3J=6,3$); 2,40 (t, 4H, H8, $^3J=4,7$). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,2 (C4); 160,2; 138,2; 134,9; 129,6; 128,3; 66,9 (2C, C9); 63,8 (C2); 55,8 (OCH_3); 55,4 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,5 (C6); 32,8 (C5).



2-(4-metilfenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5p**). Rendimento de 89 % por meio da metodologia de aquecimento convencional e 87 % em ultrassom, sólido branco, ponto de fusão 105-107 °C.

^1H NMR δ (400 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,21 (s, 4H, Ar); 5,86 (d, 1H, H2, $^4J=1,2$); 3,83 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,1$, $^3J=6,2$); 3,82 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,6$, $^4J=2,0$); 3,73 (d, 1H, H5b,

$^2J=15,5$); 3,67 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 2,83 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,3$, $^3J=6,7$); 2,51 (dt, 2H, H7a, H7b, $^2J=12,8$, $^3J=6,4$); 2,38-2,34 (m, 7H, CH₃, H8). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 171,4 (C4); 139,2; 136,4; 129,8; 126,9; 67,0 (2C, C9); 63,9 (C2); 55,9 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,4 (C6); 33,0 (C5); 21,4 (CH₃). Anal. Calc. para C₁₆H₂₂N₂O₂S, C, 62.71; H, 7.23; N, 9.09. Encontrado. C. 62.69; H, 7.43; N, 9.14.



2-(4-fenil)-3-(2-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**5q**).

Rendimento de 72 % por meio da metodologia de aquecimento convencional, óleo amarelo.

^1H NMR δ (400 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz); 7,34-7,28 (m, 2H, Ar); 7,24-7,20 (m, 2H, Ar); 5,78 (d, 1H, H2, $^4J=1,5$); 3,75 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,2$, $^3J=6,3$); 3,72 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,6$, $^4J=1,9$); 3,64 (d, 1H, H5b, $^2J=15,5$); 3,59 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 2,73 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,3$, $^3J=6,5$); 2,41 (dt, 1H, H7a, $^2J=12,9$, $^3J=6,4$); 2,30-2,25 (m, 5H, H8, H7b). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 171,4 (C4); 139,5; 129,2; 129,1; 126,6; 66,9 (2C, C9); 64,0 (C2); 55,9 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,4 (C6); 32,9 (C5).

As tiazolidinonas **5a-q**, provenientes da 2-aminoetilmorfolina **2**, foram identificadas também por espectrometria de massas (Tabela 7) conforme exemplificado para a substância **5o** (Figura 24), na qual são analisadas as quebras que acontecem com os fragmentos de massa.

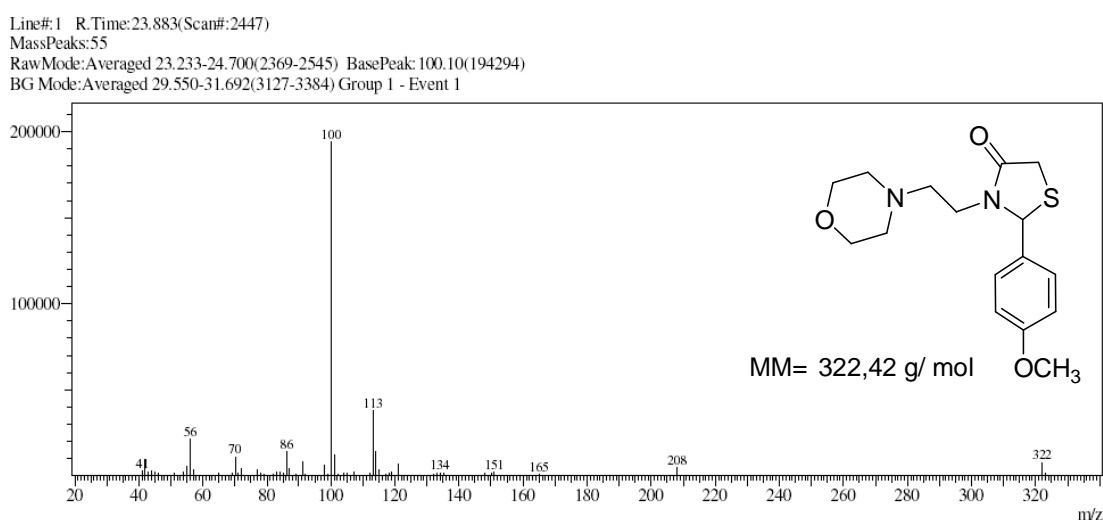


Figura 24. Espectro de massas da substância **5o**.

As análises de CG/EM dos espectros das tiazolidinonas sintetizadas, demonstraram um mesmo padrão de sinais, com baixas intensidades para todos os fragmentos com exceção do pico base. De acordo com a (Figura 25) é provável que ocorra um rearranjo de Mc Lafferty, representado como um processo concertado, onde um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono a 3 ligações de distância da carbonila é transferido para a área carregada, formando um novo cátion radical (fragmento m/z igual a 208) e um alceno com razão massa carga (m/z) igual 113. Pode-se constatar também que o pico base, ou seja, o pico mais intenso com razão massa carga (m/z) igual a 100 surge através da segmentação α , onde a ligação é quebrada no átomo vizinho ao sítio radical. Os demais picos com razão massa carga (m/z) iguais a 56, 71 e 86 são referentes às segmentações α na amina (Figura 25). O íon molecular referente ao peso molecular da substância com intensidade de aproximadamente 5%.

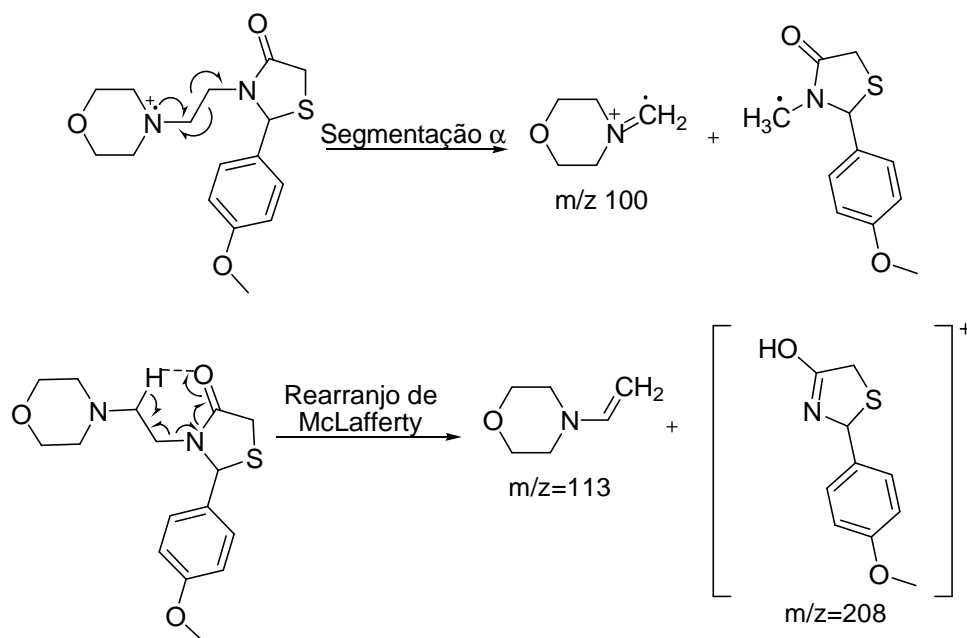


Figura 25. Fragmentos massas da substância **50**.

Também foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) de algumas tiazolidinonas e de acordo com os resultados apresentados na tabela 8, pode-se constatar a pureza dos compostos imprescindível para o estudo biológico.

Tabela 8. Dados da Espectrometria de Massas e Massas de Alta Resolução das tiazolidinonas **5a-p**

	Análise CG/EM	Análise EMAR
5a	310 (M, 2%); 281 (1%); 139 (3%); 113 (8%); 100 (100%); 56 (10%)	-
5b	310 (M, 3%); 207 (2%); 153 (2,5%); 139 (2,5%); 113 (5%); 113 (5%); 100 (100%); 56 (10%)	-
5c	310 (M, 2%); 281 (5%); 207 (12%); 153 (2,5%); 139 (3%); 113 (7%); 100 (100%); 56 (12,5%); 44 (32,5%)	Calculado: 311,1224; Experimental: 311,1231
5d	326 (M, 2%); 207 (2%); 155 (3%); 113 (8%); 100 (100%); 70 (5%); 56 (7%)	-
5e	-	-
5f	326 (M, 2%); 207 (5%); 155 (5%); 113 (3%); 98 (100%); 96 (4%); 69 (5%)	Calculado: 327,0929; Experimental: 327,0931
5g	281(2%); 220 (5%); 207 (14%) ; 113 (5%); 100 (100%); 70 (5%); 56 (10%)	Calculado: 338,1169; Experimental: 338,1175
5h	281(4%); 253 (3%); 207 (14%) ; 113 (3%); 100(100%); 70 (8%); 56 (14%)	Calculado: 338,1169; Experimental: 338,1171
5i	337(M,2%); 281(3%); 253 (2%); 207 (8%) ; 113 (3%); 100(100%); 70 (8%); 56 (14%)	-
5j	308 (M, 6%); 235 (2%); 151 (2%); 113 (14%); 100 (100%); 70 (5%); 56 (10%)	-
5k	308 (M, 2%); 281 (13%); 207 (27%); 113 (5%); 100 (100%); 56 (9%); 44 (10%)	-
5l	308 (M, 2%); 280 (2%); 207 (3%); 113 (6%); 100 (100%); 56 (7%)	Calculado: 309,1267; Experimental: 309,1272
5m	322 (M, 5%); 208 (5%); 151 (2%); 113 (10%); 100 (100%); 86 (10%); 70 (7%);	-
5n	322 (M, 3%); 208 (3%); 151 (3%); 113 (25%); 100 (100%); 86 (10%); 56 (15%)	-
5o	322 (M, 5%); 208 (2%); 151 (3%); 113 (17%); 100 (100%); 86 (10%); 70 (7%); 56 (12%)	-
5p	306 (M, 5%); 192 (2%); 135 (5%); 113 (15%); 100 (100%); 86 (12%); 70 (6%);	Calculado: 307,1475; Experimental: 307,1475

As tiazolidinonas **5a**, **5b**, **5d**, **5f**, **5g**, **5h**, **5m**, **5l** e **5q**, provenientes da 4-(2-aminoetil)morfolina **2**, foram identificadas também por análise de infravermelho, conforme exemplificado para a substância **5h** (Figura 26). A Figura 26 apresenta o espectro de infravermelho da tiazolidinona **5h**, onde se pode observar a presença da banda em torno de 2951 cm^{-1} , referente ao estiramento em C-H sp^2 e a banda em torno de 2850 e 2800 cm^{-1} referente ao estiramento C-H sp^3 . Além disso, pode-se observar a presença de uma banda forte em torno de 1700 cm^{-1} referente a carbolina, absorções de estiramento de anel aromático C=C em torno de 1594 a 1409 cm^{-1} , os estiramentos referentes ao grupo nitro nos sinais 1500 e 1350 cm^{-1} e a banda de estiramento referente ao C-O que encontra-se no espectro na faixa de 1113 cm^{-1} . As principais bandas de absorção nos espectros de infravermelho estão descritas na tabela abaixo (Tabela 9).

Agilent Resolutions Pro

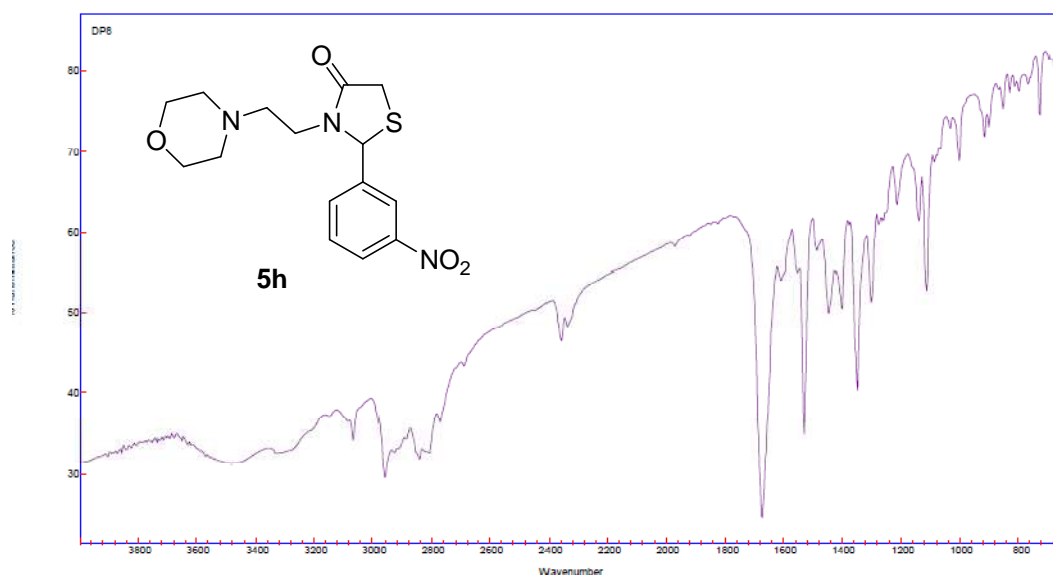


Figura 26. Espectro de infravermelho da tiazolidinona **5h**.

Tabela 9. Principais frequências de absorção observados nos espectros de infravermelho das tiazolidinonas **5a**, **5b**, **5d**, **5f**, **5g**, **5h**, **5m**, **5l** e **5q**.

	R	C-H sp^2 (cm^{-1})	C-H sp^3 (cm^{-1})	C=O (cm^{-1})	C=C (cm^{-1})	NO ₂	C-O (cm^{-1})
5a	2-F	2948	2855-2850	1668	1600-1423	-	1115
5b	3-F	2975	2850-2850	1675	1600-1410	-	1113
5d	2-Cl	2948	2855-2850	1670	1620-1443	-	1115
5f	4-Cl	2950	2900-2800	1690	1500-1400	-	1113
5g	2-NO ₂	2970	2929-2857	1653	1568-1441	1521 e 1349	1115
5h	3-NO ₂	2951	2868-2818	1668	1594-1409	1500 e 1350	1113
5l	4-OH	2924	2853-2816	1633	1596-1447	-	1115

4.3. Síntese das tiazolidinonas derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina obtidas por meio da metodologia de aquecimento térmico convencional

Para a síntese das tiazolidinonas **6a-r** derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina (ou 3-morfolinopropilamina **2b**) a partir da metodologia de aquecimento térmico convencional foram testadas condições de reação fixando o 2-nitrobenzaldeído **1g** (Esquema 1). Inicialmente foi estudada a síntese da tiazolidinona **6g** tendo como base a condição empregada na síntese das tiazolidinonas derivadas da 2-morfolinoetilamina (amina estruturalmente similar). Assim, todas as reações foram processadas em refluxo de tolueno, com sistema *Dean-Stark* e utilizando a metodologia multicomponente “one-pot” (adição do ácido mercaptoacético após o início da reação). Primeiramente, a proporção molar de reagentes foi de 1:1:2 (amina:aldeído:ácido) (Tabela 10, Condição A). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando como sistema de eluente uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 3:1 e foi possível identificar o total consumo do material de partida aldeído após 16 horas de reação, confirmado por CG. Mesmo com um bom resultado, foram realizados estudos adicionais. A Condição B teve o intuito de verificar o excesso do ácido mercaptoacético. Essa condição também apresentou total conversão do material de partida, porém com a presença de uma pequena quantidade de sub-produto oxatiolona necessitando de purificação. Posteriormente foi realizada uma terceira condição (Condição C) alterando a proporção molar do reagente aldeído. Nesta condição também

foi possível identificar uma pequena quantidade do subproduto. Assim, a Condição A mostrou ser a mais eficiente sendo a condição escolhida para a síntese das demais tiazolidinonas.

Esquema 25.

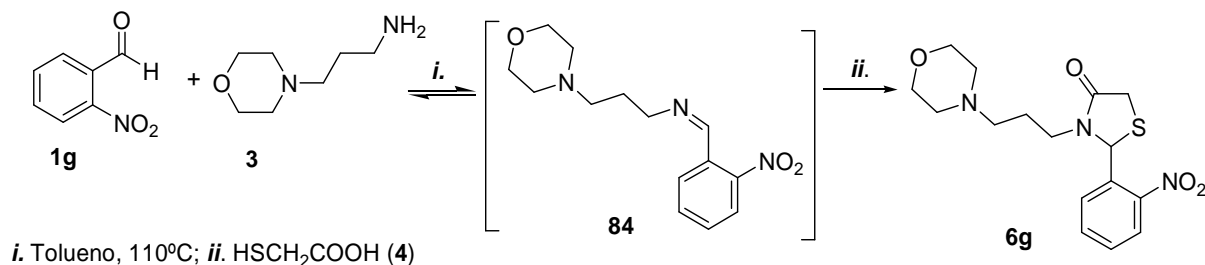


Tabela 10. Estudo das condições reacionais para obtenção da tiazolidinona **6g**.

	Tempo (h)	Proporção molar (amina:aldeído:ácido)	Conversão por CG (%) ^a	
			Produto	Subproduto
A	16	1:1:2 ^b	100	-
B	16	1:1:3 ^b	94	6
C	16	1:2:3 ^b	95	5

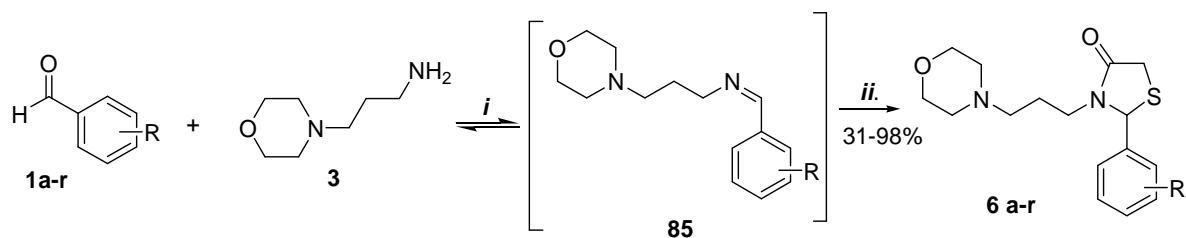
^a – análise qualitativa; ^b – reação multicomponente one-pot: ácido mercaptoacético adicionado após 3 horas de reação.

As tiazolidinonas **6a-r** (Esquema 26) foram sintetizadas em refluxo de tolueno com o uso do aparelho *Dean-Stark*, através da reação multicomponente *one-pot* com a adição inicial de 1 mmol de 4-(3-aminopropil)morfolina **3** e 1 mmol de benzaldeídos substituídos **1a-r**, para obtenção do intermediário imina *in situ*. Após 3 horas, 2 mmol do ácido mercaptoacético **4** foi adicionado e a reação permaneceu sob refluxo por mais 13 horas (Tabela 9). Após o tempo reacional, realizou-se a neutralização do excesso de ácido mercaptoacético lavando a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio. Algumas substâncias necessitaram de purificação por meio de lavagem com hexano a quente.

As tiazolidinonas sintetizadas sob refluxo de tolueno apresentaram rendimentos de moderados a ótimos (31 a 98%) (Tabela 11), sendo que as tiazolidinonas com o grupo OH como substituinte foram os que apresentaram os mais baixos rendimentos.

Uma possível explicação é devido à maior solubilidade desses compostos em água, ocorrendo maior perda na etapa da lavagem.

Esquema 26.



i. Tolueno, (110 °C), 3h.

ii. HSCH₂COOH **4**, Tolueno, (110 °C), 13h.

Tabela 11. Rendimento, ponto de fusão, peso molecular e fórmula molecular das tiazolidinonas **6a-r** sintetizadas através da metodologia por aquecimento térmico convencional.

Produto	R	F.M	P.M (g/mol)	Rend. ^a (%)	p.f. (°C)
6a	2-F	C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ OS	310,39	69	78-80
6b	3-F	C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ OS	310,39	90	57-59
6c	4-F	C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ OS	310,39	75	Óleo
6d	2-Cl	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ OS	326,84	52	Óleo
6e	3-Cl	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ OS	326,84	86	Óleo
6f	4-Cl	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ OS	326,84	60	Óleo
6g	2-NO ₂	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	337,39	66	Óleo
6h	3-NO ₂	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	337,39	47	Óleo
6i	4-NO ₂	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	337,39	87	84-86
6j	2-OCH ₃	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	322,42	96	Óleo
6k	3-OCH ₃	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	322,42	98	Óleo
6l	4-OCH ₃	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	322,42	80	Óleo
6m	2-OH	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	308,04	31	Óleo
6n	3-OH	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	308,04	45	Óleo
6o	4-OH	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	308,04	55	76-79
6p	4-CH ₃	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	306,42	45	93-96
6q	H	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ OS	291,42	69	75-78
6r	4-Br	C ₁₆ H ₂₁ BrN ₂ OS	385,32	75	Óleo

^a – rendimento dos produtos isolados

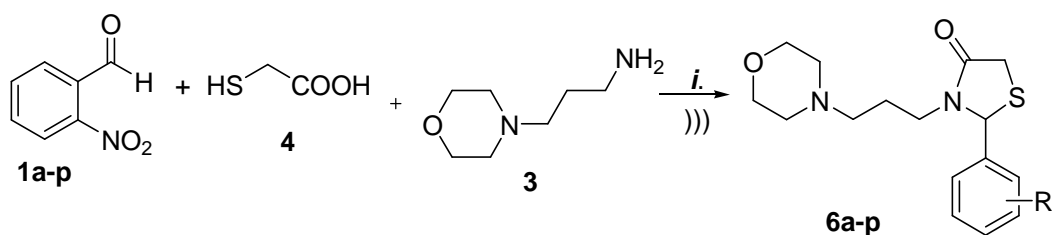
4.3.1. Síntese das tiazolidinonas derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina em ultrassom

Para obtenção das tiazolidinonas derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina **6a-p** por meio de ultrassom, a mesma condição de reação utilizada para a obtenção das tiazolidinonas provenientes da 2-morfolinoetilamina foi aplicada. Desta forma, a reação multicomponente entre 1 mmol da 3-aminopropilmorfolina **2b**, 1 mmol do 2-nitrobenzaldeído **1g** e 3 mmol do ácido mercaptoacético **4** foi sonicada por 25 minutos e após análise por CG foi identificado apenas o produto desejado sem a necessidade de purificação (Esquema 27). Os rendimentos, assim como na metodologia por

aquecimento térmico convencional, foram de moderados a ótimos 33 a 93% (Tabela 12).

Diferente da síntese das tiazolidinonas por meio da metodologia por aquecimento térmico convencional, as tiazolidinonas em ultrassom foram sintetizadas através da metodologia multicomponente com uma significativa redução do tempo de reação (16 horas para 25 minutos), além disso, não houve necessidade de uma etapa de purificação.

Esquema 27.



i. Ultrassom, Tolueno, 25 min.

Tabela 12. Rendimento das tiazolidinonas **6a-p**, sintetizadas em ultrassom.

Produto	R	Rendimento (%)
6a	2-F	90
6b	3-F	51
6c	4-F	53
6d	2-Cl	75
6e	3-Cl	33
6f	4-Cl	82
6g	2-NO ₂	70
6h	3-NO ₂	54
6i	4-NO ₂	93
6j	2-OCH ₃	63
6k	3-OCH ₃	64
6l	4-OCH ₃	53
6m	2-OH	50
6n	3-OH	59
6o	4-OH	59
6p	4-CH ₃	78

^a Rendimento dos compostos isolados.

4.4. Identificação das tiazolidinonas 6a-p sintetizadas

As estruturas das tiazolidinonas derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina **2b**, inéditas na literatura, foram confirmadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H (Tabela 13) e RMN de ^{13}C (Tabela 14) e espectrometria de massas (CG-EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) (Tabela 15). Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A numeração do grupo propilmorfolínico foi efetuada para uma visualização didática dos sinais.

No espectro de RMN ^1H do produto **6g**, presente na Figura 27, é possível observar os sinais característicos dos hidrogênios provenientes do anel benzênico *orto* substituído, na faixa de 8,20 a 7,20 ppm. Os sinais do espectro que confirmam a formação do anel tiazolidinona são os hidrogênios H2 e H5. Sendo que em 5,75 ppm encontra-se o hidrogênio H2, o qual muitas vezes se apresenta como um simpleto, mas neste caso mostrou-se como um duplete devido ao acoplamento com o H5a, com um $^4J = 1,8$ Hz. Os hidrogênios diasterotópicos H5a e H5b aparecem, respectivamente, como um duplo duplete em 3,82 ppm acoplando com ambos os hidrogênios H5b e H2 ($^2J = 15,6$ Hz e $^4J = 1,9$ Hz) e em 3,70 ppm como um duplete ($^2J = 14,6$ Hz). Na Figura 28 é possível verificar a ampliação da região entre 3,89 e 3,68 ppm possibilitando uma melhor verificação dos sinais. Hidrogênios vizinhos a nitrogênios amídicos são desblindados em relação aos hidrogênios vizinhos a nitrogênios amínicos, dessa forma os próximos sinais são referentes aos H6. O H6a aparece como um duplo tripleto em 3,76 ppm com acoplamento vicinal com o H7 gerando um $^3J = 6,5$ Hz e geminal com o H6b gerando um $^2J = 14,2$ Hz. O H6b aparece também como um duplo tripleto em 3,71 ppm, com acoplamento vicinal com o H7 gerando um $^3J = 6,4$ Hz e geminal com o H6a gerando um $^2J = 14,1$ Hz. Na região de 2,71 ppm encontra-se o hidrogênio H8a como um duplo tripleto com acoplamento vicinal com o H7 gerando um $^3J = 6,1$ Hz e geminal com o H8b gerando um $^2J = 14,1$ Hz. O H8b aparece também como um duplo tripleto em 2,26 ppm, com acoplamento vicinal com o H7 gerando um $^3J = 5,7$ Hz e geminal com o H6a gerando um $^2J = 13,4$ Hz. Por fim, os multipletos na faixa de 1,70 e 1,60 ppm correspondem aos H7. Os sinais do espectro que confirmam o anel da morfolina são os

H10 e o H9 que aparecem com um tripeto, respectivamente, na região de 3,64 ppm com $^3J = 4,67$ Hz e na região 2,34 ppm com $^3J = 5,2$ Hz.

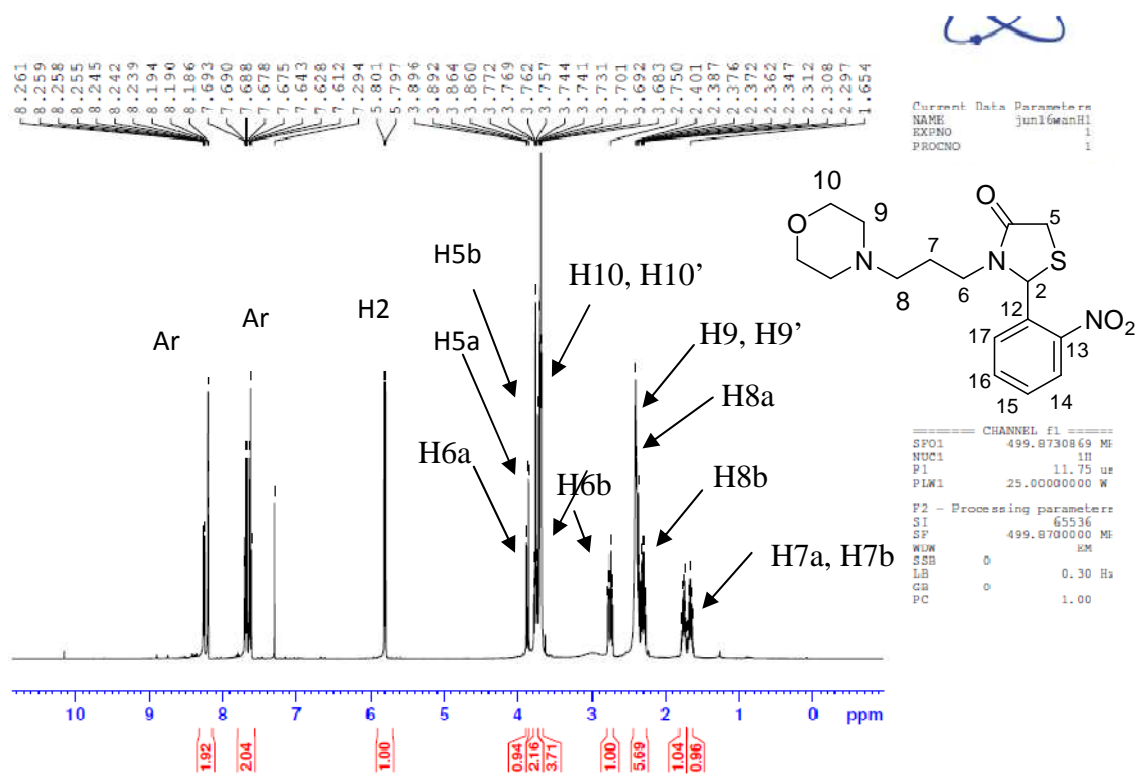


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto **6g** (400 MHz).

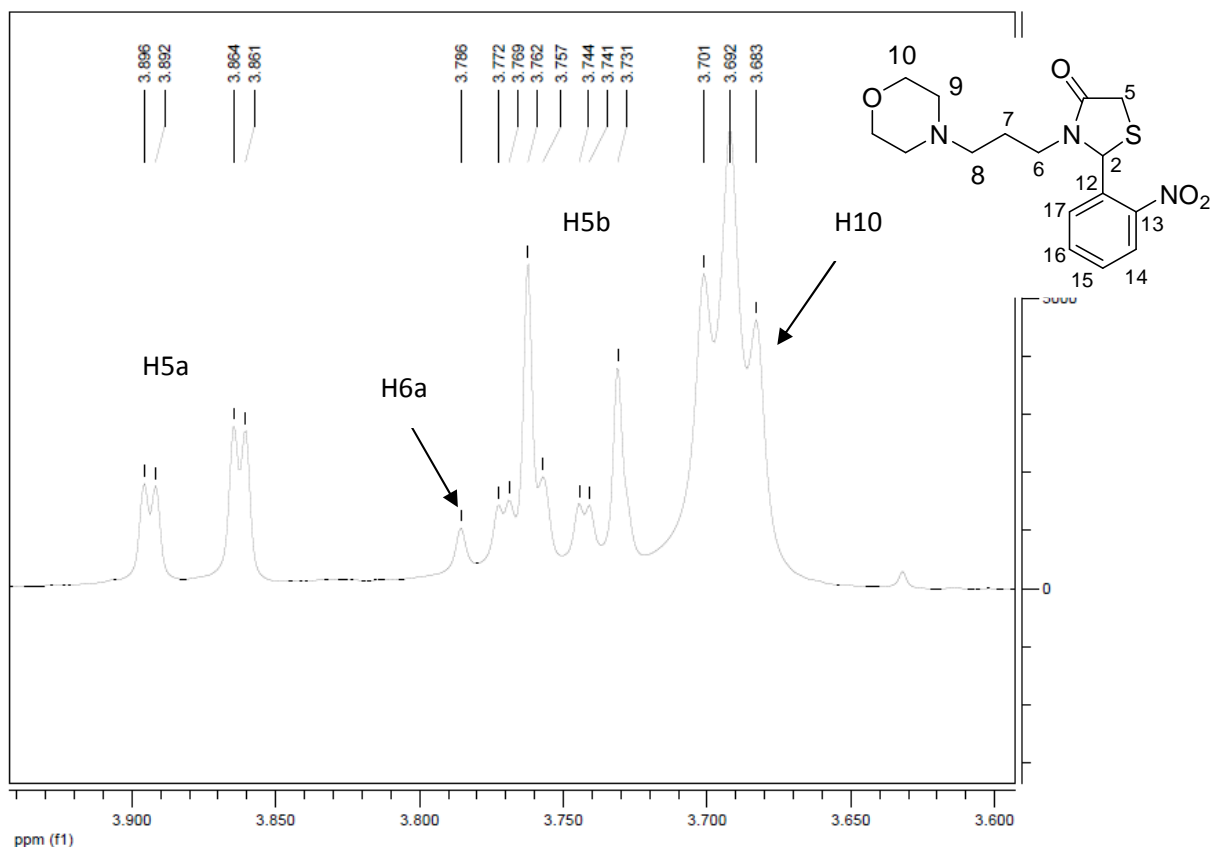


Figura 28. Espectro ampliado de RMN ^1H do composto **6g** (400 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C do produto **6g**, presente na Figura 29, o sinal do carbono desblindado em 172,3 ppm é referente a carbonila do anel tiazolidinônico. Os sinais na faixa de 136,7 a 115,9 ppm pertencem aos carbonos provenientes do anel aromático, sendo que o mais desblindado em 136,7 ppm corresponde ao carbono diretamente ligado ao grupo nitro. Os sinais característico do anel tiazolidinônico correspondem ao C2, em 63,2 ppm e o C5 em 32,7 ppm. No espectro os sinais mais intensos em 66,9 ppm e 53,6 ppm correspondem aos carbonos da morfolina C10 e C9, respectivamente, ambos correspondem a dois carbonos. Em 58,8 ppm encontra-se o C8 e em 41,4 ppm e 23,6 ppm aparecem o C6 e C7 respectivamente.

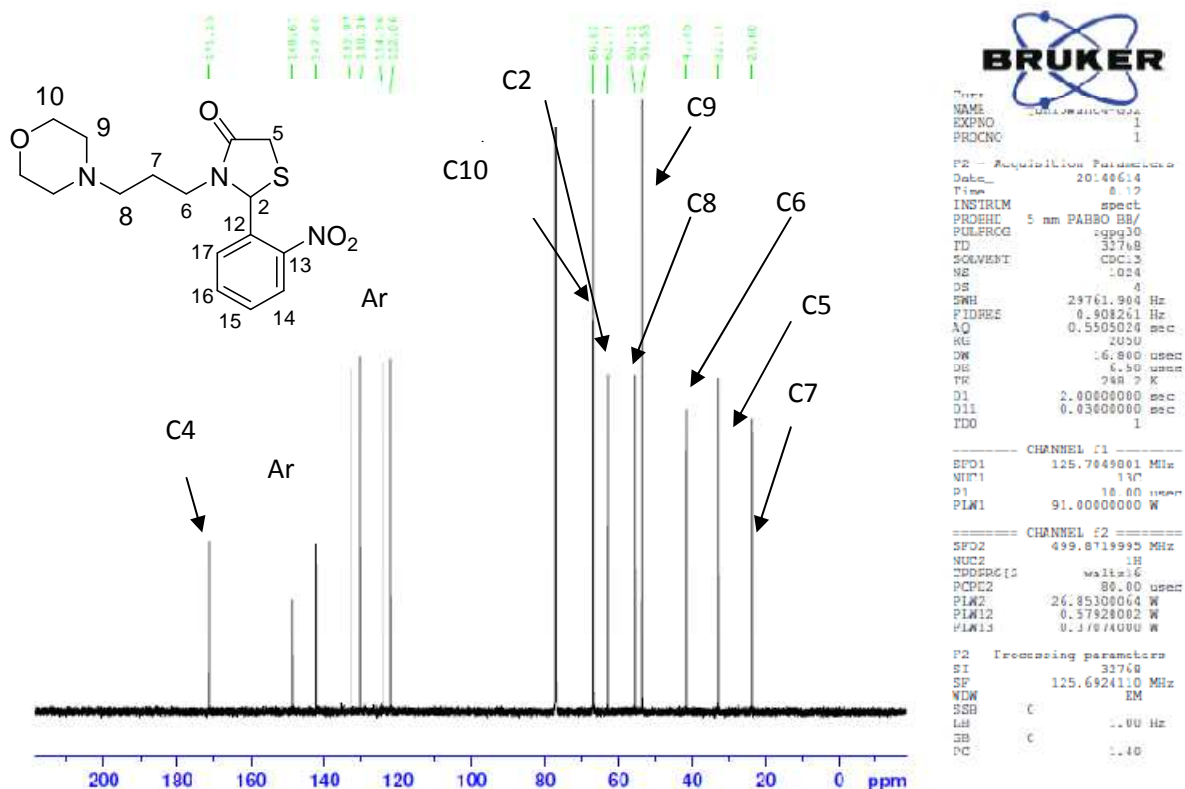


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6g** (100 MHz).

A análise de RMN-2D, de COSY, HMBC e HMQC foi importante para o completo assinalamento dos hidrogênios e de seus respectivos carbonos.

No espectro de COSY verifica-se o acoplamento dos hidrogênios H2 em 5,75 ppm com o hidrogênio H5 em 3,82 ppm. Os hidrogênios do anel da morfolina foram confirmados na região 3,64 ppm para os H10 e 2,34 ppm para os H9, onde estes acoplam entre si gerando as manchas características como identificadas na Figura 30.

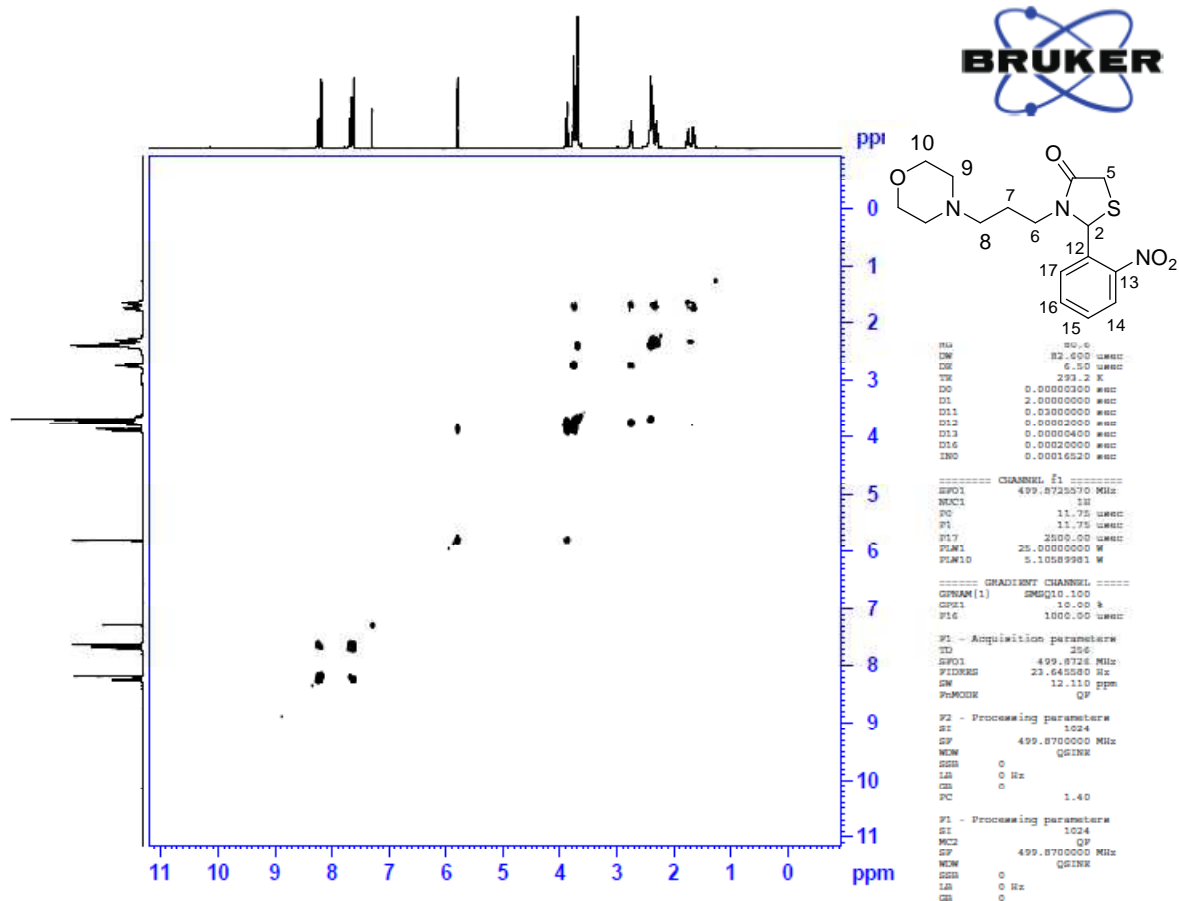


Figura 30. Espectro de Cosy da substância **6g**.

A análise do HSQC (Figura 31) através dos acoplamentos dos carbonos com seus respectivos hidrogênios, permitiu identificar o carbono dos hidrogênios diastereotópicos H5a e o H5b, o qual tem ressonância em 32,7 ppm. Além disso, também foi possível assinalar o C6 em 41,0 ppm, o carbono C7 em 23,6 ppm e o C8 em 58,8 ppm.

Daniela "G32" cdc13 / Av 500 MHz jun16wanH1 HSQC

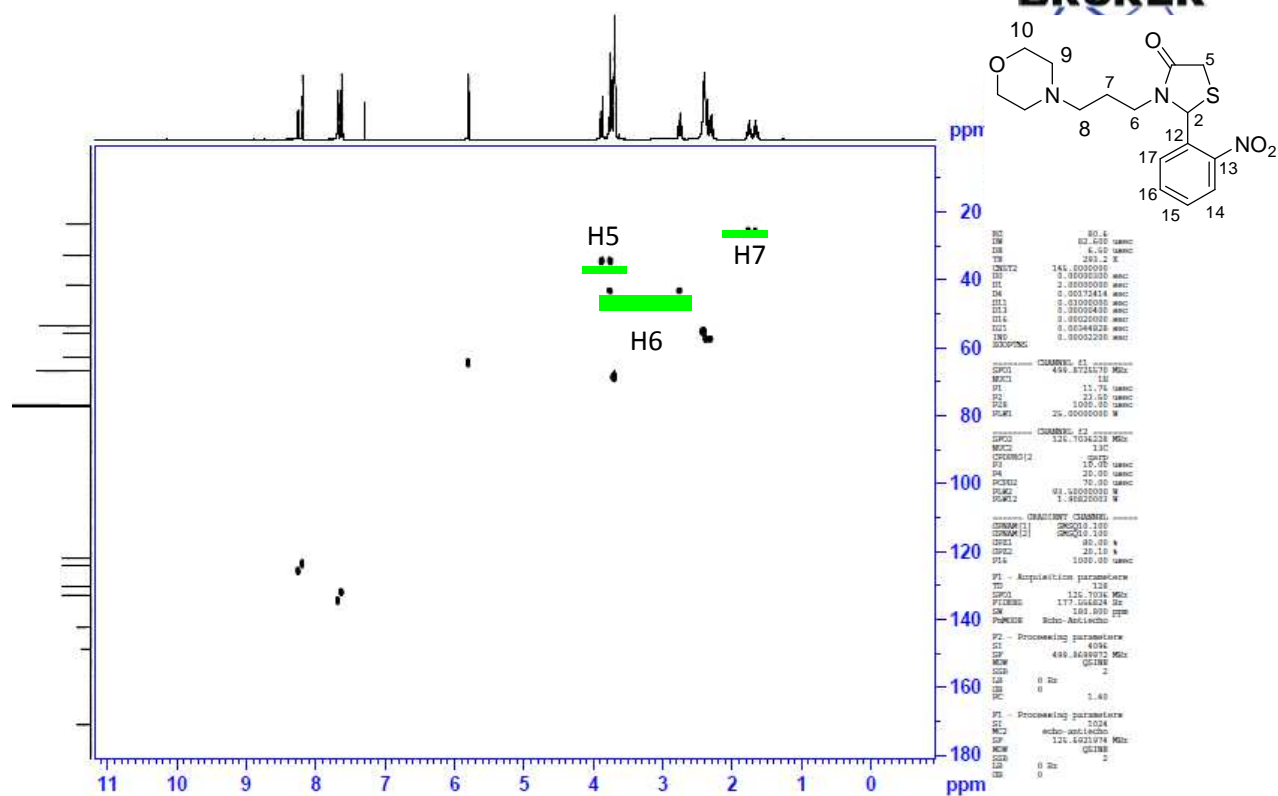


Figura 31. Espectro de HSQC da substância 6g.

No espectro de HMBC confirma o assinalamento do H7 que acopla com o carbono C8 e C6 e o H6 que acopla com os carbonos 4 e 2. Analisando o espectro (Figura 32) é importante destacar que o H6 não acopla com o carbono em 41,4 ppm, o que comprova que esse sinal pertence ao carbono 6.

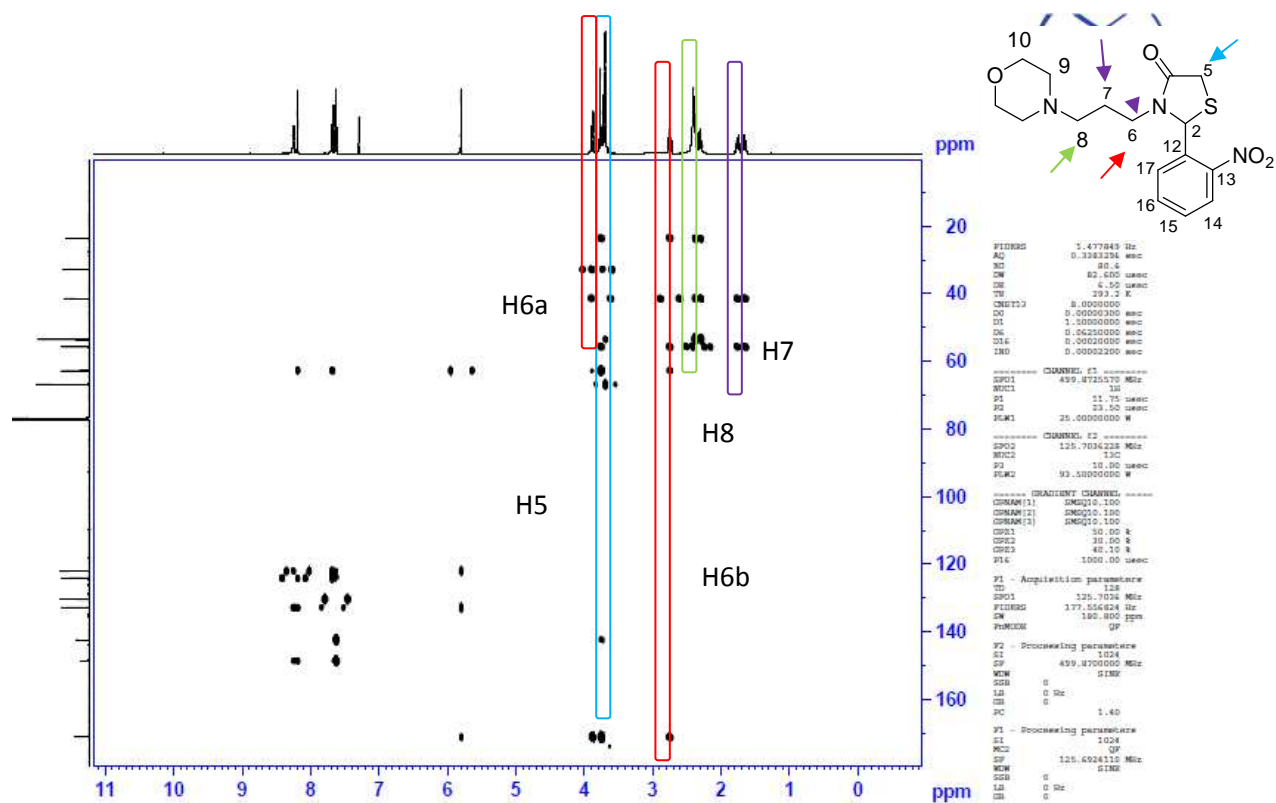


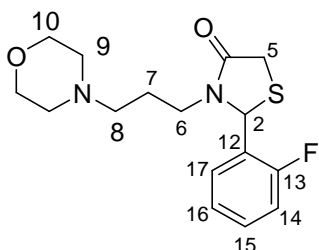
Figura 32. Espectro de HMBC da tiazolidinona **6g**.

Tabela 13. Dados de RMN de ^1H dos principais deslocamentos das tiazolidinonas **6a-r** (deslocamentos químicos em ppm).

	R	H ₂	H5a	H5b	H6	H7
6a	2-F	6,06	3,85	3,69	3,76-2,82	1,79-1,58
6b	3-F	5,67	3,74	3,66	3,61-2,78	1,80-1,50
6c	4-F	5,89	3,86	3,68	3,61-2,18	1,72-1,60
6d	2-Cl	6,20	3,81	3,79	3,82-2,88	1,88-1,63
6e	3-Cl	5,55	3,75	3,62	2,70-2,07	1,69-1,47
6f	4-Cl	5,64	3,79	3,64	3,89-2,74	1,68-1,60
6g	2-NO ₂	5,75	3,82	3,70	3,76-3,71	1,70-1,59
6h	3-NO ₂	5,81	3,73	3,77	3,80-2,68	1,48
6i	4-NO ₂	5,55	3,82	3,75	3,61-2,26	1,79
6j	2-OH	5,99	3,81	3,65	3,67-2,89	1,80-1,61
6k	3-OH	5,60	3,84	3,68	3,66-2,85	1,71-1,57
6l	4-OH	5,60	3,81	3,74	3,61-2,80	1,46
6m	2-OCH ₃	6,07	3,82	3,80	3,80-2,79	1,79-1,61
6n	3-OCH ₃	5,65	3,82	3,67	3,60-2,82	1,56-1,51
6o	4-OCH ₃	5,80	3,82	3,66	2,65-2,11	1,59
6p	4-CH ₃	5,80	3,82	3,66	3,60-2,72	1,61-1,43
6q	H	5,59	3,75	3,62	3,60-2,72	1,67-1,59
6r	4-Br	5,56	3,73	3,62	3,60-2,72	1,67-1,58

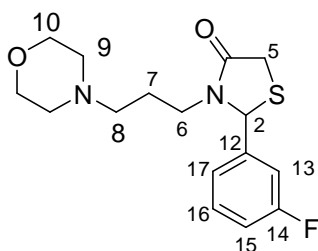
Tabela 14. Dados de RMN de ^{13}C dos principais deslocamentos das tiazolidinonas **6a-r** (deslocamentos químicos em ppm).

	R	C4	C2	C6	C7	C5
5a	2-F	171,4	60,1	41,5	23,6	32,7
5b	3-F	171,3	63,3	39,5	23,5	32,7
5c	4-F	171,0	61,9	41,6	23,5	32,4
5d	2-Cl	171,8	60,3	41,7	23,7	32,7
5e	3-Cl	171,1	63,2	41,4	23,7	32,8
5f	4-Cl	171,2	63,3	39,7	23,5	32,9
5g	2-NO ₂	171,1	62,7	41,2	23,6	32,8
5h	3-NO ₂	171,2	62,5	41,5	23,6	32,7
5i	4-NO ₂	171,1	63,1	43,6	23,6	32,8
5j	2-OH	171,9	59,6	41,7	23,5	32,2
5k	3-OH	172,0	64,1	39,6	25,6	33,2
5m	2-OCH ₃	171,9	58,1	41,5	23,9	32,8
5n	3-OCH ₃	171,3	63,7	41,3	23,9	32,5
5o	4-OCH ₃	171,2	62,2	41,0	23,5	32,6
5p	4-CH ₃	171,0	62,6	41,1	23,5	32,5
5q	4-Br	171,2	63,2	41,3	23,7	32,8
5r	H	171,2	63,9	41,2	23,9	32,9



2-(2-fluorofenil)-3-(3-morfolinopropil)tiazolidin-4-ona (**6a**). Rendimento de 69% através da metodologia de aquecimento convencional e de 90% em ultrassom, sólido branco, ponto de fusão 78-80 °C.

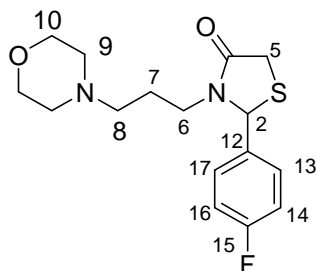
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,35 (qd, 1H, Ar, $^3J=7,3$, $^4J=1,8$); 7,21 (t, 1H, Ar, $^3J=7,5$); 7,12 (t, 2H, Ar, $^3J=8,4$); 6,06 (d, 1H, H2, $^4J=1,8$); 3,85 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,4$, $^4J=1,7$); 3,76 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,5$, $^3J=6,8$); 3,69 (d, 1H, H5b, $^2J=15,3$); 3,71 (t, 4H, H10, $^3J=4,6$); 2,82 (dt, H6b, $^2J=13,9$, $^3J=6,3$); 2,41-2,24 (m, 4H, H9); 2,35 (dt, 2H, H8a, H8b, $^2J=13,8$ Hz, $^3J=7,4$ Hz); 1,79-1,58 (m, 1H, H7a); 1,52-1,40 (m, 1H, H7b). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,4 (C4); 160,4 (d, $^1J=257,9$), 130,6 ($^3J=8,4$), 127,9 (d, $^4J=2,8$), 127,11 (d, $^2J=11,6$), 124,9 (d, $^4J=3$), 116,14 ($^1J=21,33$); 66,8 (2C, C10); 60,1 (C2); 57,14 (C8); 53,5 (2C, C9); 41,5 (C6); 32,7 (C5); 23,6 (C7).



2-(3-fluorofenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6b**). Rendimento de 90% através da metodologia de aquecimento térmico convencional e 51% de rendimento em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 57-59 °C.

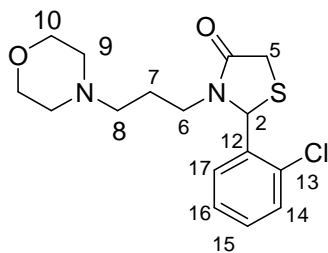
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,42-7,28 (m, 1H, Ar) 7,09 (t, 3H, Ar, $^3J=8,5$); 5,67 (s, 1H, H2); 3,74 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,6$ Hz, $^4J=1,6$ Hz); 3,67 (t, 4H, H10, $^3J=4,6$ Hz); 3,66 (d, 1H, H5b, $^2J=15,2$ Hz); 3,61 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,5$, $^3J=8,6$); 2,78 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,2$ Hz, $^3J=7,9$ Hz); 2,39 (dt, 1H, H8a, $^2J=14,2$ Hz, $^3J=7,9$ Hz); 2,22 (dt, 1H, H8b, $^2J=14,2$ Hz, $^3J=7,9$ Hz); 2,35 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$ Hz); 1,80-1,50 (m, 2H, H7a e H7b).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,3 (C4); 130,7(d, $^1J_{\text{C-F}}=174,9$); 122,4 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8,3$); 122,4 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2,9$); 116,0 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21,0$) e 113,8 (d, $^2J_{\text{C-F}}=22,3$); 66,8 (2C, C10); 63,3 (C2); 55,5 (C8); 53,5 (2C, C9); 32,7 (C5); 39,5 (C6); 23,5 (C7).



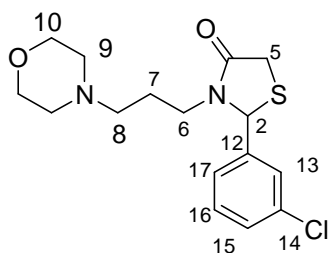
2-(4-fluorofenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6c**). Rendimento de 75% através da metodologia de aquecimento térmico convencional e 53% de rendimento em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,48 (d, 1H, Ar, $^3J=8,6$); 7,24 (t, 2H, Ar, $^3J=8,8$); 5,89 (d, 1H, H2, $^4J=1,6$); 3,86 (dd, 1H, $^2J=15,5$, $^4J=1,7$, H5a); 3,68 (d, 1H, $^2J=15,5$, H5b); 3,61 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,5$, $^3J=8,6$); 3,51 (t, 4H, H10, $^3J=4,4$); 2,18 (dt, 2H, H8a, H8b, $^2J=14,5$, $^3J=7,1$); 2,54-2,38 (m, 4H, H9) 1,72-1,60 (m, 2H, H7a, H7b). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm): 171,0 (C4); 161,6 (d, $^1J=254,5$), 129,9 ($^3J=8,6$), 116,2 (d, $^1J=21,7$); 66,5 (2C, C10); 61,9 (C2); 55,7 (C8); 53,5 (2C, C9); 41,6 (C6); 32,4 (C5); 23,5 (C7).



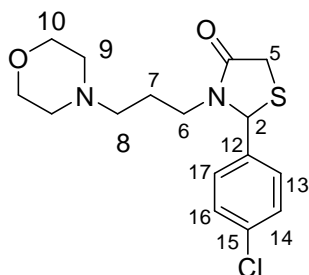
2-(2-clorofenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6d**). Rendimento de 52% através da metodologia de aquecimento térmico convencional e 75% de rendimento em ultrassom, óleo transparente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,46-7,38 (m, 1H, Ar); 7,33-7,27 (m, Ar, 2H); 7,24-7,17 (m, 1H, Ar); 6,20 (d, 1H, H2, $^4J=1,6$); 3,82 (dt, H6a, 1H, $^2J=14,1$, $^3J=7,2$); 3,81 (dd, 1H, H5a, $^2J=14,6$, $^4J=1,1$); 3,79 (d, 1H, H5b, $^2J=14,6$); 3,68 (t, 4H, H10, $^3J=4,6$); 2,88 (dt, H6b, 1H, $^2J=14,0$, $^3J=7,2$); 2,30 (dt, H8a, 1H, $^2J=12,9$, $^3J=5,6$); 2,29 (t, 4H, H9, $^3J=4,6$); 2,28 (dt, 1H, H8b, $^2J=12,6$, $^3J=5,7$); 1,88-1,63 (m, 2H, H8a, H8b). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm): 171,8 (C4); 132,8 (Ar); 130,2 (Ar); 129,7 (Ar); 127,8 (Ar); 126,9 (Ar); 66,9 (2C, C10); 60,3 (C2); 55,8 (C8); 53,5 (2C, C9); 41,7 (C6); 32,7 (C5); 23,7 (C7).



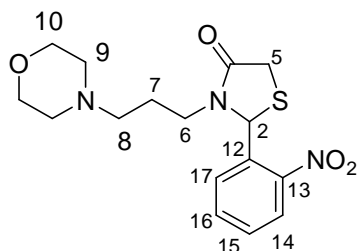
2-(3-clorofenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6e**). Rendimento de 86% através da metodologia de aquecimento térmico convencional e 33% de rendimento em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,26 (2d, 2H, Ar, $^3J=5,5$, $^4J=1,1$); 7,23- (m, 1H, Ar); 7,13-7,11 (m, 1H, Ar); 5,55 (d, 1H, H2, $^4J=1,8$); 3,75 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,5$, $^4J=1,9$); 3,62 (d, 1H, H5b, $^2J=15,8$); 3,60 (t, 4H, $^3J=4,6$); 2,70 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,9$, $^3J=5,9$); 2,23-2,07 (m, 3H, H6b, H8a, H8b); 2,29-2,26 (m, 4H, H9); 1,69-1,60 (m, 1H, H7a); 1,56-1,47 (m, 1H, H7b). ^{13}C NMR δ (125 MHz, ppm): 171,1 (C4); 135,1 (C14); 130,4 (Ar); 129,4 (Ar); 127,1 (Ar); 125,0 (Ar); 66,9 (2C, C10); 63,2 (C2); 55,8 (C8); 53,8 (2, C9); 41,4 (C6); 32,8 (C5); 23,7 (C7).



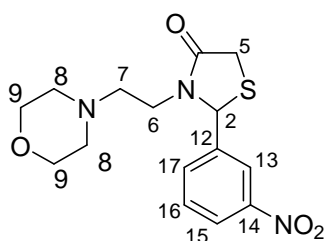
2-(4-clorofenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6f**). Rendimento de 60% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 82% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,35 (d, 2H, Ar, $^3J=8,5$); 7,23 (d, 2H, Ar, $^3J=8,5$); 5,64 (s, 1H, H2); 3,89 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,9$, $^3J=6,0$); 3,79 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,5$, $^4J=1,7$); 3,65 (t, 4H, H10, $^3J=4,6$); 3,64 (d, 2H, H5b, $^2J=15,5$); 2,74 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,0$, $^3J=7,2$); 2,25 (dt, 1H, H8a, H8b, $^2J=13,9$, $^3J=7,0$); 2,24 (t, 4H, H9, $^3J=4,1$); 1,68-1,60 (m, 2H, H7a, H7b). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,2 (C4); 138,2; 134,9, 129,3; 128,3; 66,6 (2C, C9); 60,2 (C2); 56,2 (C6); 53,6 (2C, C8); 39,6 (C7); 32,8 (C5).



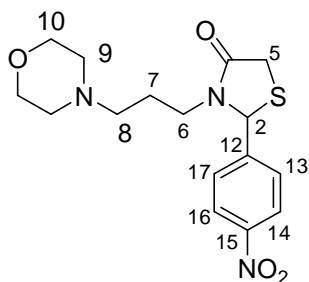
3-(2-morfolinopropil)-2-(3-nitrofenil)thiazolidin-4-one (**6g**). Rendimento de 66% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 70% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,20 (dt, 1H, Ar, $^3J=7,9$, $^4J=1,3$); 7,63 (m, 1H, Ar); 7,20 (m, 1H, Ar); 5,75 (d, 1H, H2, $^4J=1,8$); 3,82 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,6$, $^4J=1,9$); 3,76 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,2$, $^3J=6,5$); 3,71 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,1$, $^3J=6,4$); 3,70 (d, 1H, H5b, $^2J=14,6$). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm): 172,3 (C4); 136,7; 134,3, 129,1, 126,1; 115,9; 66,8 (2C, C10); 63,2 (C2); 58,8 (C8); 53,6 (2C, C9); 41,4 (C6); 32,7 (C5); 23,6 (C7).



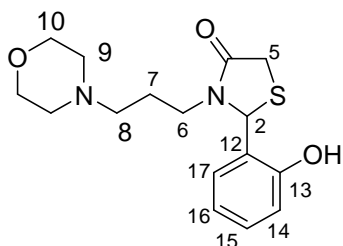
3-(3-morfolinopropil)-2-(3-nitrofenil)thiazolidin-4-one (**6h**). Rendimento de 47% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 54% em ultrassom, óleo marrom.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,18 (d, 2H, $^3J=8,5$); 7,50 (d, 2H, $^3J=7,5$); 5,70 (s, 1H, H2); 3,80 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,4$, $^3J=7,5$); 3,86 (d, 1H, H5a, $^2J=15,6$); 3,80 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,4$, $^3J=7,5$); 3,75 (d, 1H, H5b, $^2J=15,4$); 3,72 (t, 4H, H10, $^3J=4,5$); 2,68 (dt, 2H, H8a, H8b, $^2J=12,7$, $^3J=7,0$); 2,47-2,43 (m, 4H, H9); 1,81-1,48 (m, 2H, H7a, H7b). ^{13}C NMR δ (125 MHz, ppm): 171,2 (C4); 148,7; 132,8; 130,4; 124,1; 122,2; 66,8 (2C, C10); 62,5 (C2); 55,7 (C8); 53,5 (2C, C9); 41,5 (C6); 32,7 (C5); 23,6 (C7).



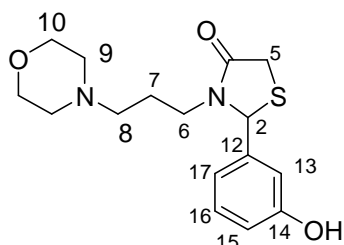
3-(3-morfolinopropil)-2-(4-nitrofenil)thiazolidin-4-one (**6i**). Rendimento de 87% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 93% em ultrassom, óleo marrom.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,32 (d, 2H, Ar, $^3J=8,8$); 7,73 (d, 2H, Ar, $^3J=8,8$); 6,10 (d, 1H, H2, $^4J=1,6$); 3,96 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,5$, $^4J=1,7$); 3,76 (d, 1H, H5b, $^2J=15,6$); 3,61 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,9$, $^3J=6,2$); 3,56 (t, 4H, $^3J=4,4$); 2,68 (dt, 1H, H8a, $^2J=13,9$, $^3J=5,8$); 2,68 (dt, 1H, H8b, $^2J=13,9$, $^3J=5,8$); 2,31-2,27 (m, 4H, H9); 2,26-2,20 (m, 2H, H7a, H7b). ^{13}C NMR δ (125 MHz, ppm): 171,1 (C4); 148,2; 147,2; 127,6; 124,5; 66,8 (2C, C10); 63,1 (C2); 56,8 (C6); 53,5 (2C, C9); 41,3 (C6); 32,8 (C5); 23,6 (C7).



2-(2-hidroxifenil)-3-(3-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**6j**). Rendimento de 31% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 50% em ultrassom, óleo marrom.

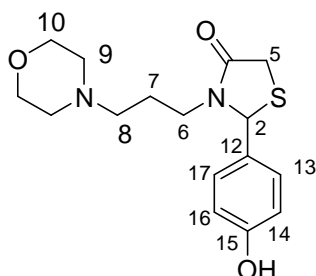
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,21 (td, 2H, Ar, $^3J=7,3$, $^4J=1,5$); 6,89 (dt, 2H, Ar, $^2J=14,9$, $^3J=7,6$); 5,99 (s, 1H, H2); 3,82 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,4$, $^4J=1,3$); 3,69 (t, 4H, H10, $^3J=3,9$); 3,65 (d, H5b, $^2J=15,2$); 2,41 (t, 4H, H9, $^3J=4,4$); 2,27 (dt, 2H, H8a, H8b, $^2J=14,1$, $^3J=6,1$); 1,80-1,61 (m, 2H, H7a, H7b). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,9 (C4); 154,8; 129,7; 127,7; 120,9; 111,0; 66,5 (2C, C10); 60,2 (C2); 55,9 (C8); 53,5 (2C, C9); 41, (C7); 32,2 (C5); 23,5 (C7).



2-(3-hidroxifenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6k**). Rendimento de 45% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 59% em ultrassom, óleo amarelo.

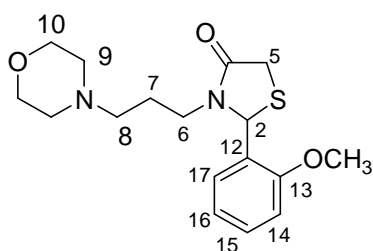
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,22 (dd, 2H, Ar, $^2J=11,7$, $^3J=7,8$); 6,70 (dd, 2H, Ar, $^2J=12,9$, $^3J=6,4$); 5,60 (s, 1H, H2); 3,81 (dd, 1H, H5a, $^2J=17,2$, $^4J=1,5$); 3,68 (d, 1H, H5b, $^2J=17,4$); 3,66 (m, 5H, H6a, H10); 2,85 (dt, 1H, H6b,

$^2J=13,4$, $^3J=6,9$); 2,37-2,31 (m, 4H, H9); 2,29 (dt, 2H, H8a, H8b, $^2J=13,9$, $^3J=7,5$); 1,71-1,57 (m, 2H, H7a, H7b). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 172,0 (C4); 157,5; 140,8; 130,4; 118,6; 116,8; 116,1; 113,9; 66,8 (2C, C10); 64,1 (C2); 55,8 (C8); 53,5 (2C, C9); 39,6 (C6); 33,2 (C5); 25,6(C7).



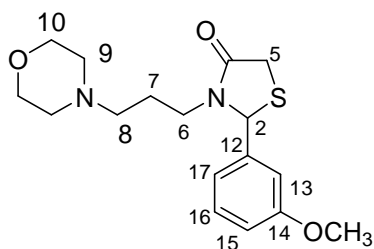
2-(4-hidroxifenil)-3-(3-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**6l**). Rendimento de 55 % por meio da metodologia de aquecimento convencional e 59 % em ultrassom, sólido amarelo, ponto de fusão 76-79 °C.

^1H NMR δ (400 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$); 7,15 (d, 1H, Ar, $^3J=8,1$); 6,80 (d, 1H, Ar, $^3J=7,8$); 6,95 (t, 2H, Ar, $^3J=7,5$); 6,95 (t, 2H, Ar, $^3J=7,5$); 5,60 (s, 1H, H2); 3,84 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,6$, $^4J=1,7$); 3,74 (d, 1H, H5b, $^2J=15,9$); 3,61 (dt, 1H, 1H, H6a, $^2J=13,0$, $^3J=7,7$); 3,60 (t, 4H, H10, $^3J=4,7$); 2,80 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,9$, $^3J=8,0$); 2,38 (t, 4H, H9, $^3J=4,4$); 2,27 (dt, 1H, H8a, $^2J=13,6$, $^3J=7,2$); 1,77-1,46 (m, 3H, H8b, H7a, H7b).



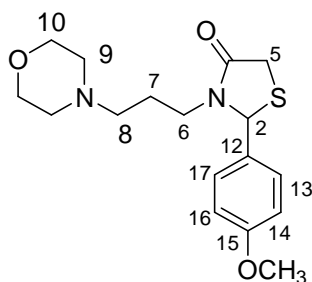
2-(2-metóxfenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6m**). Rendimento de 96 % por meio da metodologia de aquecimento convencional e 63 % em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$): 7,32(t, 1H, Ar, $^3J=8,2$); 7,1 (d, 2H, Ar, $^3J=7,4$); 6,95 (d, 1H, Ar, $^3J=8,4$); 6,07 (s, 1H, H2); 3,87 (s, OCH_3); 3,81 (dd, 1H, H5a, $^2J=14,8$, $^4J=1,2$); 3,80 (dt, 1H, H6a, $^2J=12,9$, $^3J=6,4$); 3,64 (t, 4H, H10, $^3J=4,6$); 2,79 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,9$, $^3J=6,9$); 2,40 (dt, 1H, H8a, $^2J=13,9$, $^3J=5,6$); 2,29 (dt, 1H, H8b, $^2J=13,9$, $^3J=5,7$); 2,38 (t, 4H, H9, $^3J=4,8$); 1,79-1,61 (m, 2H, H7a, H7b). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm); 171,9 (C4); 164,0; 141,2; 130,1; 119,1; 114,5; 112,5; 66,1 (2C, C10); 58,1 (C2); 55,6 (C8); 55,8 (OCH_3); 53,5 (2C, C9); 41,5 (C6); 32,8 (C5); 23,9 (C7).



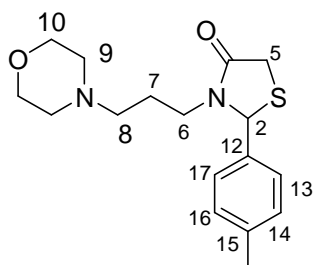
2-(3-metóxfenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6j**). Rendimento de 98% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 64% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 6,69 (t, 2H, Ar, $^3J=8,4$, $^4J=1,4$); 7,1 (d, 2H, Ar, $^3J=7,4$); 5,65 (d, 1H, H2, $^4J=1,9$); 3,82 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,45$, $^4J=1,9$); 3,80 (d, 1H, H5b, $^2J=15,4$); 3,67 (t, 4H, H10, $^3J=4,6$); 2,82 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,9$, $^3J=5,7$); 2,31 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,6$, $^3J=6,1$); 2,31 (dt, 1H, H8a, $^2J=14,6$, $^3J=6,1$); 1,71 (dt, 1H, H8b, $^2J=13,9$, $^3J=5,6$); 1,67-1,61 (m, 1H, H7a); 1,56-1,51 (m, 1H, H7b). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,3 (C4); 154,7; 129,7; 126,6; 120,9; 111,0; 66,9 (2C, C9); 63,7 (C2); 55,8 (OCH_3); 55,7 (C8); 53,9 (2C, C10); 41,3 (C7); 32,5 (C5); 23,9 (C7).



2-(4-metóxfenil)-3-(3-morfolinopropil)thiazolidin-4-ona (**6o**). Rendimento de 80% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 53% em ultrassom, óleo amarelo.

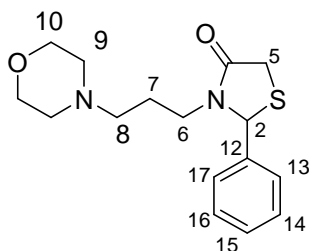
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 6,95 (d, 1H, Ar, $^3J=8,4$); 7,34 (d, 2H, Ar, $^3J=8,7$); 6,9 (d, 1H, Ar, $^3J=8,7$); 5,81 (d, 1H, H2, $^4J=1,3$); 3,78 (s, OCH_3); 3,82 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,4$, $^4J=1,7$); 3,66 (d, 1H, H5b, $^2J=15,4$); 3,50 (t, 4H, H10, $^3J=4,4$); 2,65 (dt, 1H, H6a, $^2J=12,9$, $^3J=6,4$); 2,22-2,11 (m, 6H, H6b, H8a, H9); 2,14 (dt, 1H, H8b, $^2J=14,9$, $^3J=6,5$); 1,67-1,58 (m, 1H, H7a); 1,43-1,38 (m, 1H, H7b); ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm): 171,2 (C4); 160,2; 138,2; 134,9; 129,6; 128,3; 66,6 (2C, C10); 62,2 (C2); 55,5 (OCH_3); 55,3 (C8); 53,5 (2C, C9); 41,0 (C7); 32,6 (C5); 23,5 (C7).



2-(4-metilfenil)-3-(3-morfolinoetil)thiazolidin-4-ona (**6p**). Rendimento de 45% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 78% em ultrassom, sólido branco, ponto de fusão 93-96 °C.

^1H NMR δ (400 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,28 (d, Ar, 2H, $^3J=8,0$); 7,2 (d, Ar, 2H, $^3J=8,0$); 5,80 (d, H2, $^4J=1,3$); 3,82 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,5$, $^4J=1,6$); 3,66 (d, 1H, H5b, $^2J=15,4$);

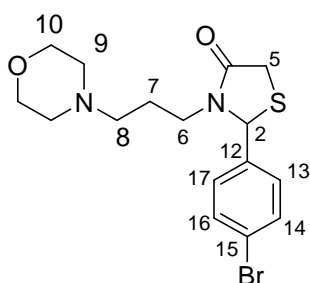
3,47 (m, 4H, H10); 2,64 (dt, 1H, H6a, $^2J=14,0$, $^3J=5,5$); 2,62 (dt, 1H, H6b, $^2J=14,0$, $^3J=5,5$); 2,30-2,24 (m, 2H, H8a, H8b); 2,29-2,24 (m, 4H, H9); 1,61 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,4$, $^3J=6,1$); 1,43 (dt, 1H, H7b, $^2J=13,7$, $^3J=6,7$). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 171,0 (C4); 139,2; 136,4; 129,8; 126,9; 66,5 (C2, C10); 62,6 (C2); 55,7 (C8); 53,5 (C9); 41,1 (C6); 32,5 (C5); 23,5 (C7); 21,2 (CH₃).



3-(3-morfolinopropil)-2-(fenil)tiiazolidin-4-ona (**60**).
Rendimento de 72% por meio da metodologia de aquecimento convencional, sólido amarelo, ponto de fusão 75-78 °C.

^1H NMR δ (400 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz); 7,30 (t, 2H, Ar, $^3J=7,4$); 7,24 (dd, 2H, Ar, $^3J=7,9$, $^4J=1,7$); 5,59 (d, 1H, H2, $^4J=1,8$); 3,75 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,5$, $^4J=1,9$); 3,62 (d, 1H, H5b, $^2J=15,5$); 3,60-3,56 (m, 5H, H6a, H10); 2,72 (dt, 1H, H6b, $^2J=12,6$, $^3J=6,3$); 2,25 (t, $^3J=4,5$, H9, 4H); 2,20-2,13 (m, 2H, H8a, H8b); 1,67-1,59 (m, 1H, H7a); 1,53-1,46 (m, 1H, H7b).

^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 171,2 (C4); 141,9; 135,1; 130,4; 129,3; 127,1; 125,1; 66,9 (C2); 63,9 (C2); 55,7 (C8); 53,9 (C2, C9); 41,3 (C6); 32,8 (C5); 23,7 (C7).



2-(4-bromofenil)-3-(3-morfolinopropil)tiiazolidin-4-ona (**6r**). Rendimento de 75% por meio da metodologia de aquecimento convencional, óleo amarelo.

^1H NMR δ (400 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz); 7,30 (t, 2H, Ar, $^3J=7,4$); 7,24 (dd, 2H, Ar, $^3J=7,9$, $^4J=1,7$); 5,59 (d, 1H, H2, $^4J=1,8$); 3,75 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,5$, $^4J=1,9$); 3,62 (d, 1H, H5b, $^2J=15,5$); 3,60-3,56 (m, 5H, H6a, H10); 2,72 (dt, 1H, H6b, $^2J=12,6$, $^3J=6,3$); 2,25 (t, $^3J=4,5$, H9, 4H); 2,20-2,13 (m, 2H, H8a, H8b); 1,67-1,59 (m, 1H, H7a); 1,53-1,46 (m, 1H, H7b). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 171,2 (C4); 138,6; 132,3; 128,7; 123,2; 66,7 (C2, C10); 63,2 (C2); 55,7 (C8); 53,4 (C2, C9); 41,2 (C6); 32,8 (C5); 23,9 (C7).

As tiazolidinonas provenientes da 4-(3-aminopropil)morfolina foram identificadas também por espectrometria de massas conforme exemplificado para a substância **60** na (Figura 29). De acordo com as análises de CG/EM dos espectros das tiazolidinonas provenientes da 4-(3-aminopropil)morfolina, pode-se observar que as apresentaram baixas intensidades para todos os fragmentos com exceção do pico base. Pode-se constatar um padrão de quebras nesses heterociclos, sendo o pico base o fragmento relação massa/carga de 100 correspondente ao grupo 1-metilmorfolina surge através da segmentação α , onde a ligação é quebrada no átomo vizinho ao sítio radical, além disso pode-se observar a presença do fragmento relação massa/carga igual a 208 proveniente do rearranjo de Mc Lafferty (Figura 34) e o íon molecular referente ao peso molecular da substância com intensidade de aproximadamente 5%. As razões massa-carga das tiazolidinonas são apresentadas na tabela 15.

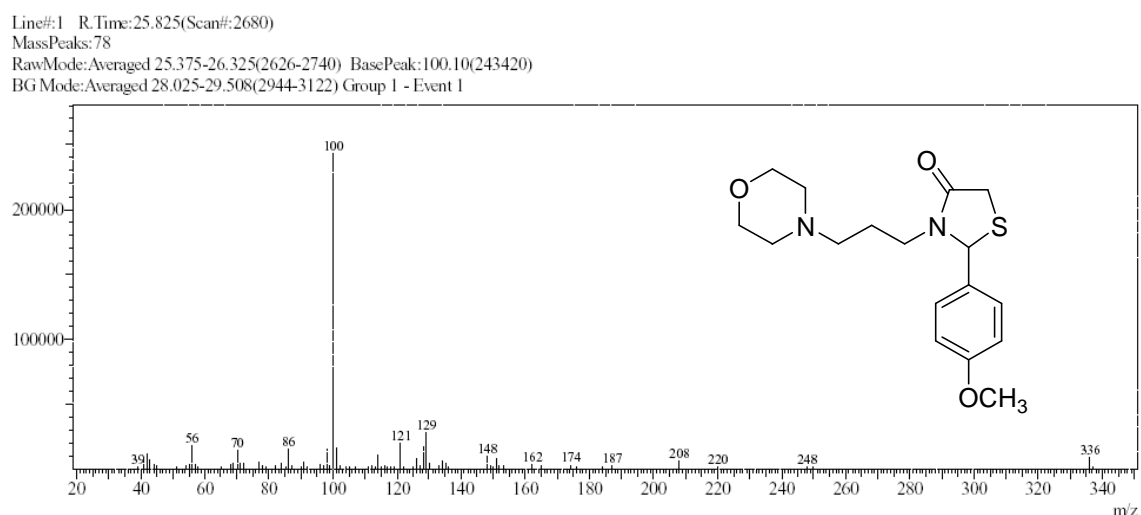


Figura 33. Espectro de massas da substância **60**.

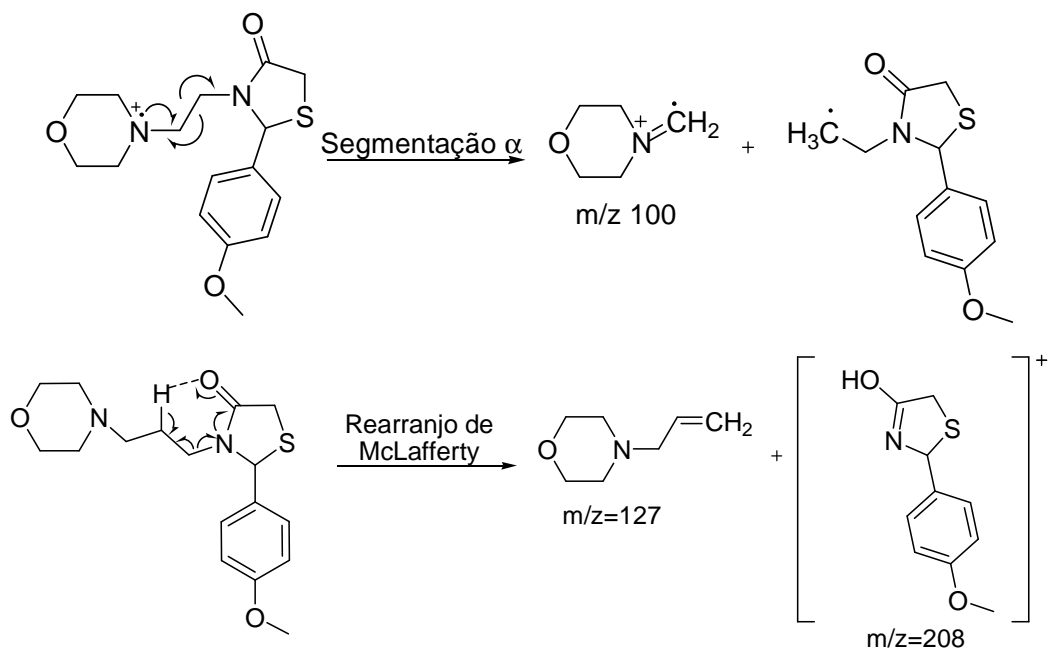


Figura 34. Fragmentações da substância **60**.

Também foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) das tiazolidinonas e de acordo com os resultados apresentados na Tabela 15, pode-se constatar a pureza dos compostos imprescindível para o estudo biológico.

Tabela 15. Dados da Espectrometria de Massas e Espectrometria de Massas de alta resolução das tiazolidinonas **6a-q**

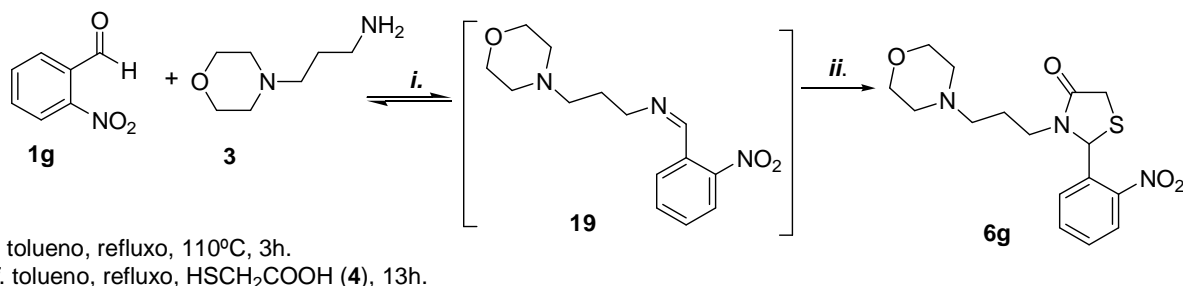
	Análise CG/EM	Análise EMAR
6a	324 (M, 7%); 281 (1%); 236 (1%); 153 (2%); 129 (12%); 100 (100%); 56 (10%)	Calculado: 325,1381; Experimental: 325,1387
6b	324 (M, 4%); 281 (2%); 207 (6%); 153 (2%); 129 (14%); 100 (100%); 56 (10%)	Calculado: 325,1381; Experimental: 325,1390
5c	324 (M, 4%); 281 (2%); 207 (6%); 153 (2%); 129 (14%); 100 (100%); 56 (10%)	Calculado: 325,1381; Experimental: 325,1389
6d	-	Calculado: 341,1085; Experimental: 341,1088
6e	340 (M, 1%); 281 (2%); 207 (4%); 129 (3%); 100 (100%); 56 (6%)	-
6f	340 (M, 2%); 254 (2%); 129 (10%); 100 (100%); 56 (10%)	Calculado: 341,1085; Experimental: 341,1092
6g	355 (M, 2%); 281 (12%); 207 (35%); 100 (100%); 56 (12%)	Calculado: 352,1326; Experimental: 352,1332
6h	355 (M, 2%); 281 (5%); 207 (10%); 100 (100%); 56 (12%)	Calculado: 352,1326; Experimental: 352,1327
6i	355 (M, 2%); 281 (5%); 207 (15%); 100 (100%); 56 (10%)	Calculado: 352,1326; Experimental: 352,1330
6j	322 (M, 6%); 236 (2%); 129 (5%); 114 (4%); 100 (100%); 56 (7%)	-
6k	-	Calculado: 337,1580; Experimental: 337,1582
6l	322 (M, 4%); 236 (2%); 129 (10%); 100 (100%); 56 (5%); 56 (5%)	Calculado: 337,1580; Experimental: 337,1581
6m	-	Calculado: 323,1424; Experimental: 323,1429
6n	336 (M, 3%); 281 (2%); 207 (6%); 129(13%); 100 (100%); 56 (12%)	Calculado: 323,1424; Experimental: 323,1426
6o	336 (M, 3%); 281 (2%); 208 (7%); 129(12%); 100 (100%); 56 (7%)	-
6p	-	Calculado: 321,1631; Experimental: 321,1633

4.3.4. Estudo de mecanismo das tiazolidinonas da 4-(3-aminopropil)morfolina por espectrometria de massas

Para realizar o estudo de mecanismo por espectrometria de massas foi sintetizada a tiazolidinona **5g** proveniente da 4-(3-aminopropil)morfolina **2b** por meio da metodologia convencional (Esquema 28). O progresso da reação foi acompanhado

por espectrometria de massas com intuito da verificação dos intermediários formados no mecanismo da reação.

Esquema 28.



Para o desenvolvimento do estudo foram retiradas alíquotas durante o período reacional e as mesmas foram analisadas por espectrometria de massas. No início do refluxo, $t=0$, pode-se observar a presença do intermediário imina (íon 277) e do intermediário amino álcool formado antes da liberação da água (íon 294), além da presença da amina ($m/z=144$) (Figura 35), demonstrando que a imina já é formada no início da reação.

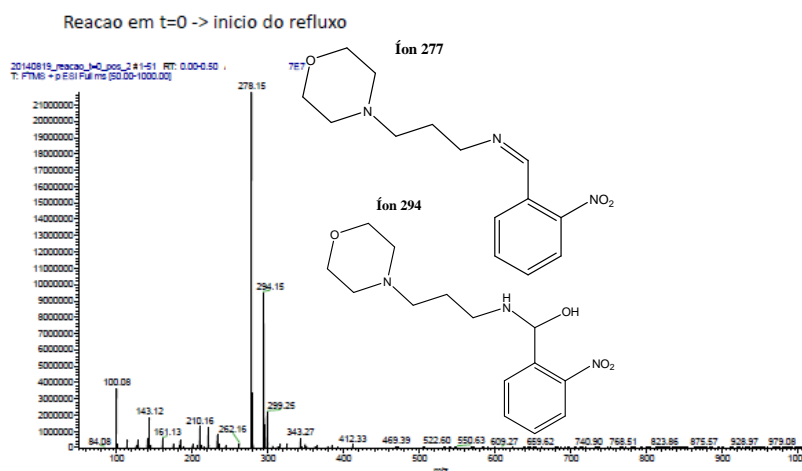


Figura 35. Espectro de massas na fase inicial do refluxo.

Após 3 horas do início de refluxo, encontra-se no espectro predominantemente a intermediário imina (íon 277) e do intermediário amino álcool (íon 294) (Figura 36) e no instante da adição do ácido mercaptoacético, pode-se observar a formação do produto tiazolidinona (íon 352), além da presença da amina (íon 145), do intermediário amino álcool (íon 294). O íon 307 presente no espectro é devido a presença do benzaldeído no frasco de 2-nitrobenzaldeído (Figura 37).

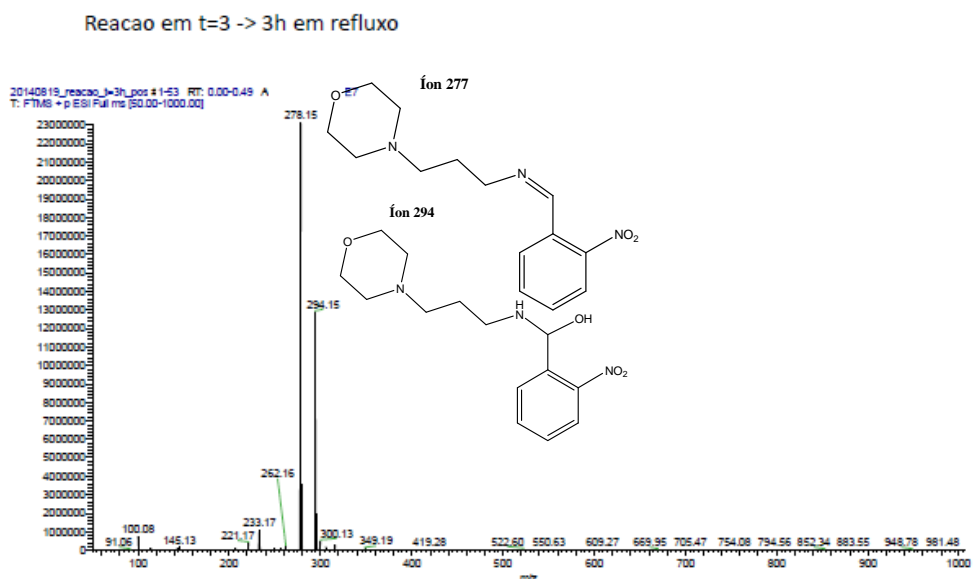


Figura 36. Espectro de massas após 3h de refluxo.

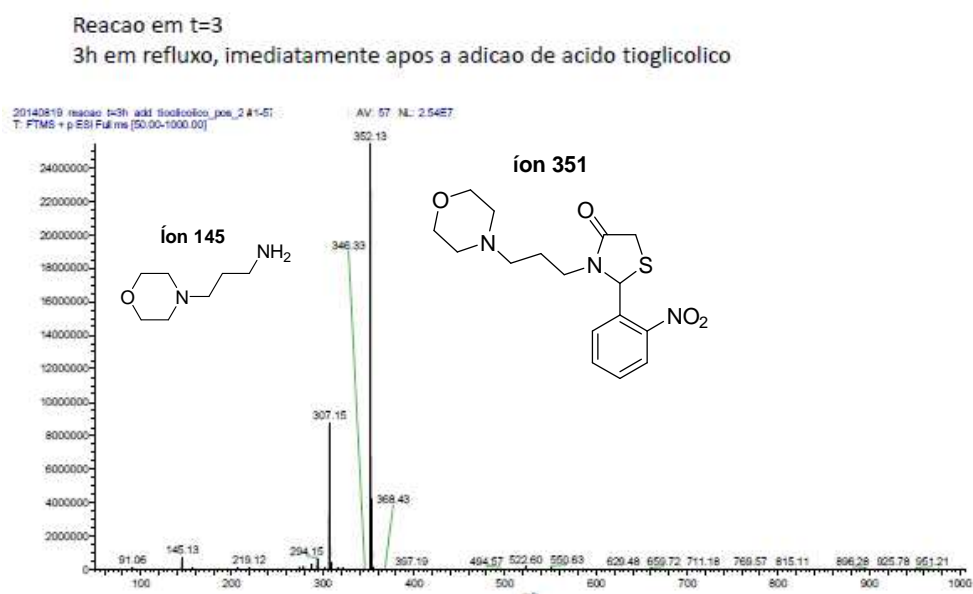


Figura 37. Espectro de massas no instante da adição do ácido.

De acordo com a Figura 38, após 3 horas da adição do ácido mercaptoacético, ou seja, 6 horas de refluxo, encontra-se no espectro o produto (íon 352).

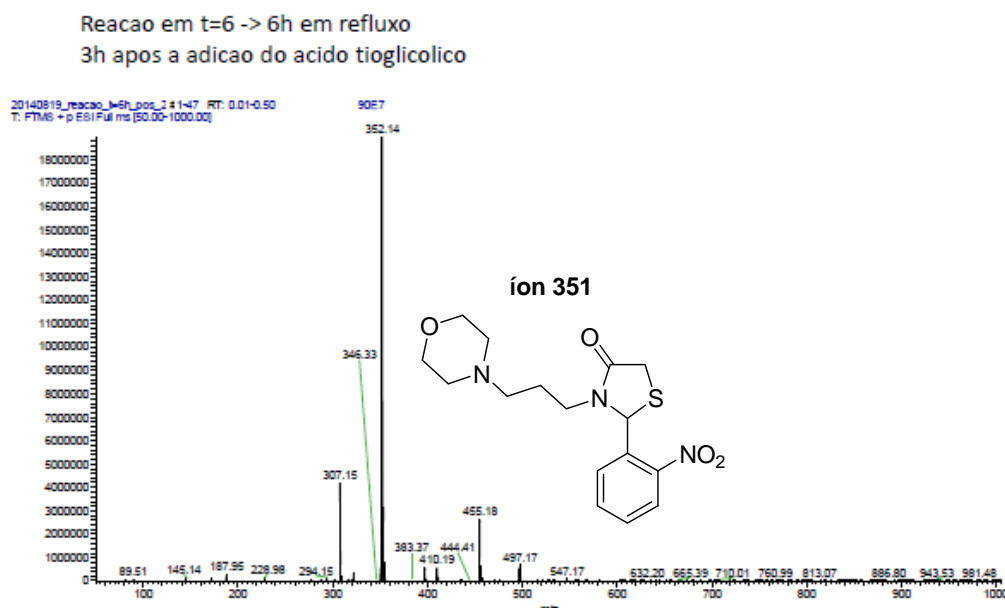


Figura 38. Espectro da reação após 6 horas de refluxo.

Durante o período da síntese foi retirada uma alíquota da água do *Dean-Stark* e de acordo com a Figura 39, pode-se observar a presença do intermediário imina (íon 277), do intermediário amino álcool (íon 294) e da amina (íon 145). Essa constatação pode explicar, em alguns casos, rendimentos baixos de algumas tiazolidinonas, visto que a destilação azeotrópica reduz a quantidade de material de partida e do intermediário.

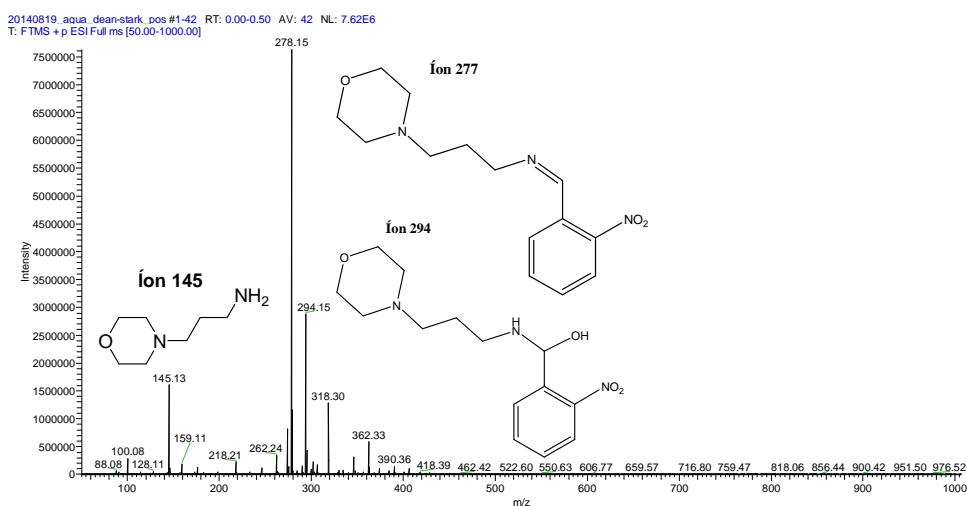


Figura 39. Espectro de massas referente à água recolhida do sistema *Dean-Stark*.

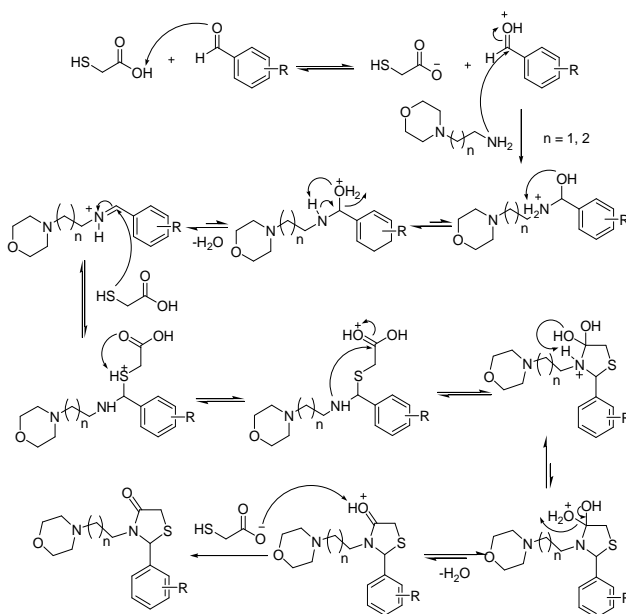
No presente estudo não foi possível observar os demais intermediários envolvidos no mecanismo da tiazolidinona, ou seja, os envolvidos na etapa da

ciclização, somente pode-se observar a etapa da imina e o intermediário amino álcool (íon 294). Além disso, para a nossa surpresa foi possível observar que a formação do produto tiazolidinona começa no instante da adição do ácido.

4.4. Mecanismo proposto para a síntese das 4-tiazolidinonas

A proposta de mecanismo envolvendo a formação do anel das 4-tiazolidinonas está representado no Esquema 29. Para reação multicomponente, inicialmente, o ácido mercaptoacético protona o oxigênio da carbonila do benzaldeído deixando a carbonila mais reativa, ou seja, mais parcialmente positiva. Em seguida, o par de elétrons do nitrogênio da 4-(2-aminoalquil)morfolina ataca o carbono da carbonila do benzaldeído substituído, ocorrendo em equilíbrio, através de um mecanismo de reação de adição seguido de substituição e liberação uma molécula de água, ocorrendo a formação do intermediário imina, onde rapidamente o par de elétrons do enxofre do ácido mercaptoacético ataca a carbono parcialmente positivo da imina ocorrendo a migração dos elétrons ao nitrogênio formando o intermediário tetraédrico. Posteriormente o par de elétrons do nitrogênio ataca a carbonila do ácido mercaptoacético, ocorrendo a reação de ciclocondensação, com liberação de mais uma molécula de água e formação do anel da 4-tiazolidinona. Na reação multicomponente “one-pot”, o mecanismo da reação é semelhante, porém como o ácido é adicionado depois, a carbonila do aldeído não se encontra protonada no início da reação.

Esquema 29.



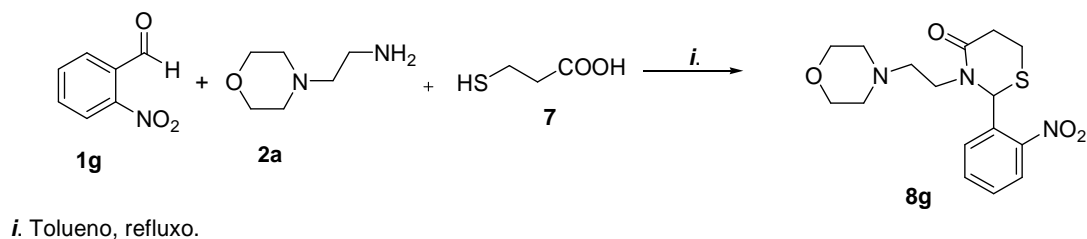
4.5. Tiazinanonas **8a-p**, sintetizadas em refluxo de tolueno

Para a síntese das tiazinanonas **8a-o**, a partir da metodologia de aquecimento térmico convencional, o estudo das condições reacionais para a obtenção das tiazinanonas foi baseada na mesma condição das tiazolidinonas provenientes da 4-(2-aminoetil)morfolina **2a**, já que em ambas as reações utilizou-se a mesma amina.

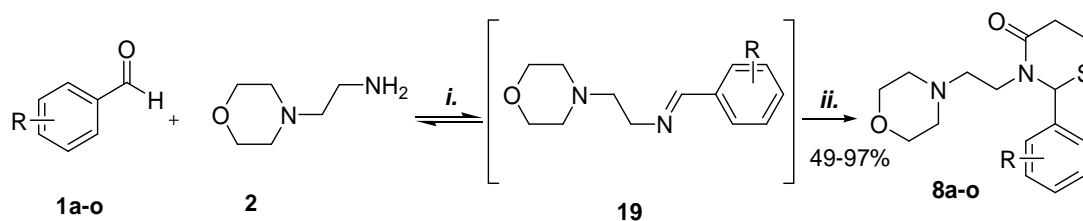
A reação com o 2-nitrobenzaldeído **1g** foi escolhida para testar a condição reacional. A primeira condição testada ocorreu entre 1 mmol de 2-morfolinoetilamina **2a**, 1 mmol de 2-nitrobenzaldeído **1g**, em refluxo de tolueno com o uso do aparelho *Dean-Stark*, após 3 horas de reação adicionou-se 2 mmol do ácido mercaptopropiônico **7** e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após 4 horas da adição do ácido, observou-se ainda a presença de aldeído, então a mesma reação foi mantida nessas condições por mais 9 horas (Esquema 30). Dessa forma, a tiazinanona **8g**, foi obtida após o período reacional de 16 horas com rendimento de 71%, após purificação lavagem de hexano a quente.

Também foi estudada uma segunda condição (Condição B), mantendo a mesma proporção equimolar dos reagentes e pelo mesmo período de tempo, mas a adição dos reagentes ocorreu no início da reação. Novamente na reação multicomponente, foi observado a formação do produto e do subproduto.

Esquema 30.



Dessa forma, as tiazinanonas **8a-o** foram sintetizadas, através da reação multicomponente “one-pot” em refluxo de tolueno, entre 1 mmol de 2-morfolinoetilamina **2**, 1 mmol de benzaldeídos substituídos **1a-o**, com a adição de 2 mmol de ácido mercaptopropiônico **7** após 3 horas de aquecimento (Esquema 31). Após 16 horas de reação, os produtos foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes (49-97%) (Tabela 16) e todas as substâncias necessitaram de purificação por lavagem de hexano quente.

Esquema 31.

i. Tolueno, 110°C, 3h.

ii. HSCH₂CH₂COOH (7), tolueno, 110°C, 13h.

Tabela 16. Rendimento das tiazinanonas **8a-o** derivadas da 2-morfolinoetilamina.

Produto	R	P.M (g/mol)	Rendimento ^a (%)	p.f. ^b (°C)
8a	2- F	324,13	97	Óleo
8b	3- F	324,13	74	Óleo
8d	2- Cl	340,10	85	Óleo
8e	3- Cl	340,10	91	Óleo
8f	4- Cl	340,10	64	Óleo
8g	2- NO ₂	351,13	87	Óleo
8h	3- NO ₂	351,13	79	Óleo
8i	4- NO ₂	351,13	89	Óleo
8j	2- OCH ₃	336,15	88	Óleo
8k	3- OCH ₃	336,15	87	Óleo
8l	4- OCH ₃	336,15	84	Óleo
8m	2-OH	322,14	60	Óleo
8n	3- OH	322,14	72	Óleo
8o	4- OH	322,14	49	Óleo

^a Rendimento dos compostos isolados. ^b Equipamento não aferido.

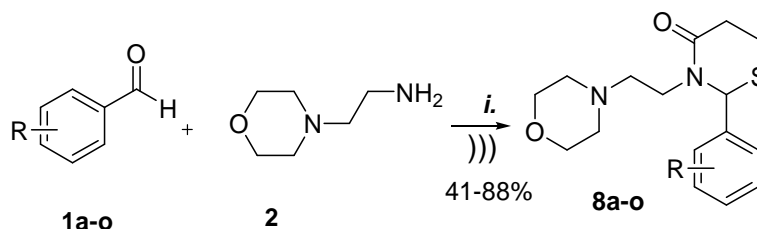
4.5.1. Síntese das tiazinanonas em ultrassom

Para obtenção das tiazinanonas derivadas da 4(2-aminoetil)-morfolina **2a**, por meio da metodologia com o uso do ultrassom, foi utilizada a mesma condição para a obtenção das tiazolidinonas provenientes da 2-morfolinoetilamina. A reação multicomponente (todos os reagentes adicionados no início da reação) entre 4-(2-aminoetil)morfolina **2a**, 2-nitrobenzaldeído **1g** e ácido mercaptopropiônico **7** foi sonicada por 25 minutos e após análise por CG foi identificado a formação do produto. A proporção de ácido mercaptopropiônico foi estudada nessa condição reacional, variando de 1, 2 e 3 mmol e observou-se que não houve diferença significativa nos rendimentos da reação.

Dessa forma, a síntese das tiazinanonas foi realizada via multicomponente, utilizando 1 mmol do ácido mercaptopropiônico **7** (Esquema 32). Os rendimentos, assim como na metodologia por aquecimento térmico convencional, foram de moderados a bons 41 a 88%, (Tabela 17). É possível observar que as tiazinanonas com o substituinte hidróxi, tanto na metodologia de aquecimento térmico convencional quanto no uso do ultrassom, foram as que apresentaram menores rendimentos. Uma possível explicação para desse fato é devido à polaridade do grupo hidroxila que pode aumentar a solubilidade em água e parte do produto pode ser perdido no processo de extração.

Diferente da síntese das tiazolidinonas por meio da metodologia por aquecimento térmico convencional, as tiazolidinonas em ultrassom foram sintetizadas através da metodologia multicomponente com uma significativa redução do tempo de reação (17 horas para 25 minutos), além disso, não houve necessidade de uma etapa de purificação.

Esquema 32.



i. Tolueno, HSCH₂CH₂COOH (**7**), 25 min.

Tabela 17. Rendimento das tiazolidinonas **8a-o**, sintetizadas em ultrassom.

Produto	R	Rendimento (%)
8a	2-F	82
8b	3-F	48
8d	2-Cl	46
8e	3-Cl	86
8f	4-Cl	78
8g	2-NO ₂	71
8h	3-NO ₂	86
8i	4-NO ₂	73
8j	2-OH	53
8k	3-OH	55
8l	4-OH	41
8m	2-OCH ₃	85
8n	3-OCH ₃	75
8o	4-OCH ₃	88

^a Rendimento dos compostos isolados.

4.5.2. Identificação das tiazinanonas **8a-o** sintetizadas

As estruturas das tiazinanonas derivadas da 2-morfolinoetilamina, inéditas na literatura, foram confirmadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e RMN de ¹³C e espectrometria de massas (CG-EM) (Tabela 18). Os espectros de RMN ¹H e ¹³C dos compostos foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl₃), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A numeração do grupo propilmorfolínico foi efetuada para uma visualização didática dos sinais.

No espectro de RMN ¹H do produto **8i**, presente na Figura 40, é possível observar os sinais característicos dos hidrogênios aromáticos do anel benzênico *para* substituído, na faixa de 8,24 a 7,45 ppm. Os sinais do espectro que confirmam a formação do anel tiazinanona são os hidrogênios H2, H5 e H6, sendo que em 5,90 ppm encontra-se o hidrogênio H2, o qual se apresenta como um simpleto. Os quatro hidrogênios diastereotópicos H5 e H6 aparecem, sendo que o H6a e H6b se encontram como multipletos na faixa de 3,81 a 3,79 ppm, juntamente com o H7a da porção etila e o H5b e H6b também encontram-se como multipletos na faixa de 2,66 a 2,60 ppm, junto

com o H8a também da porção etila. Nos hidrogênios correspondentes do anel morfolina H10, encontra-se como um multipeto na região entre 3,61 a 3,58 ppm e o H9 também encontra-se como um multipeto na região de 2,44 a 2,34 ppm, juntamente com o H8b da porção etila. Na Figura 41 é demosntarada a ampliação do espectro na região entre 3,90 a 2,40 ppm, para melhor verificação dos sinais. O H7b da porção etila se encontra como um duplo triplete em 2,82 ppm acoplando com ambos os hidrogênios H7a e H8 ($^2J=14,0$ Hz e $^3J=5,6$ Hz).

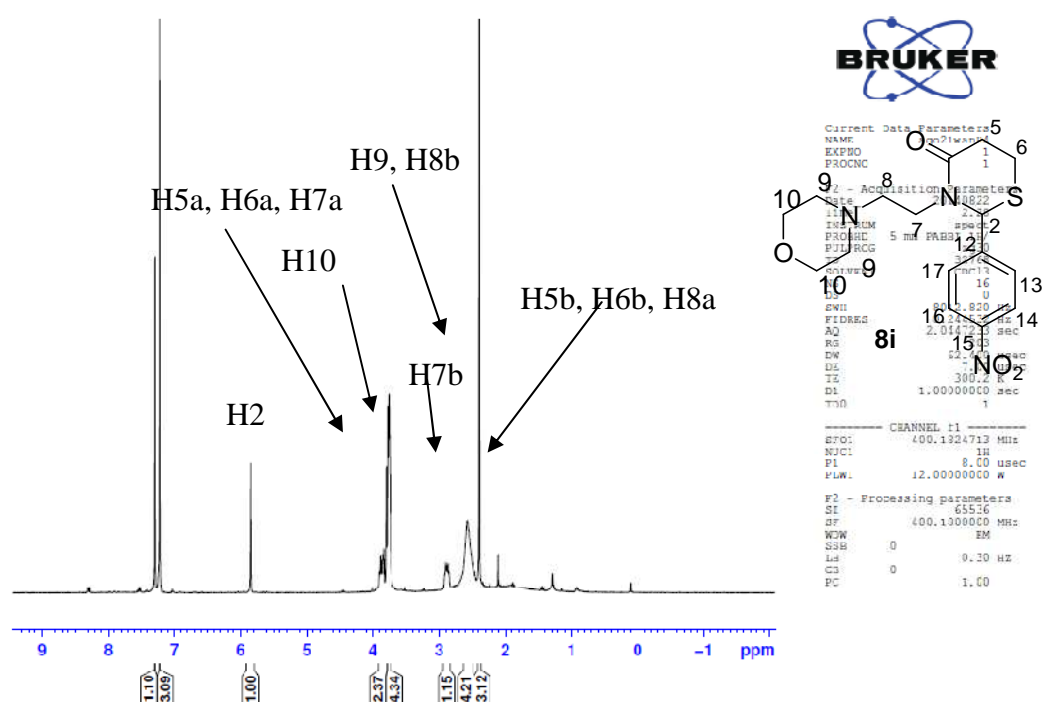


Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto **8i** (400 MHz).

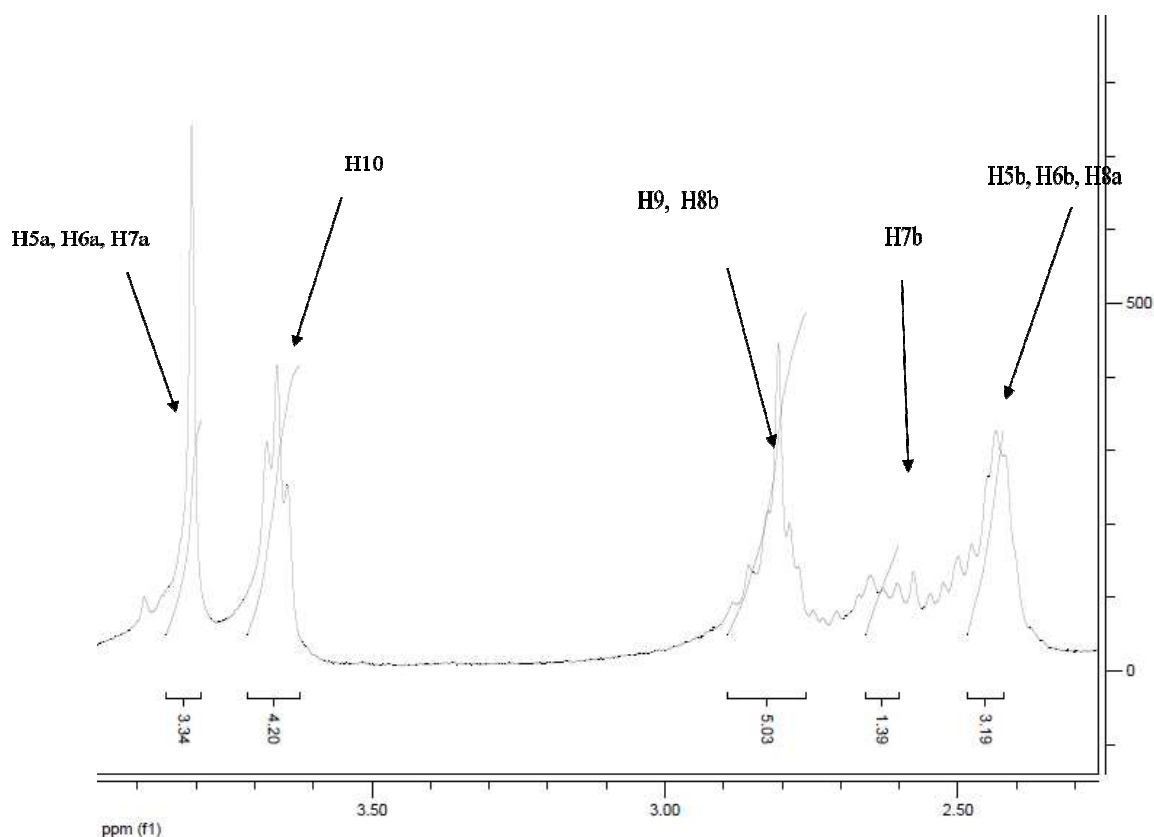


Figura 41. Espectro ampliado de RMN ^1H do composto **8i** (400 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C do produto **8i**, presente na Figura 42, o sinal do carbono mais desblindado em 171,8 ppm é referente a carbonila do anel tiazinanônico. Os sinais na faixa de 147,6 a 124,3 ppm pertencem aos carbonos aromáticos, sendo que o mais desblindado em 147,6 ppm corresponde ao carbono diretamente ligado ao grupo nitro. Os sinais característico do anel tiazinanona correspondem ao C2, em 63,9 ppm, o C5 em 34,3 ppm, C6 em 21,8 ppm. No espectro os sinais mais altos em 67,0 ppm e 53,6 ppm correspondem aos carbonos da morfolina C10 e C9, respectivamente, ambos correspondem a dois carbonos. Na região de 55,9 ppm encontra-se o C8 e em 39,4 ppm o C7.

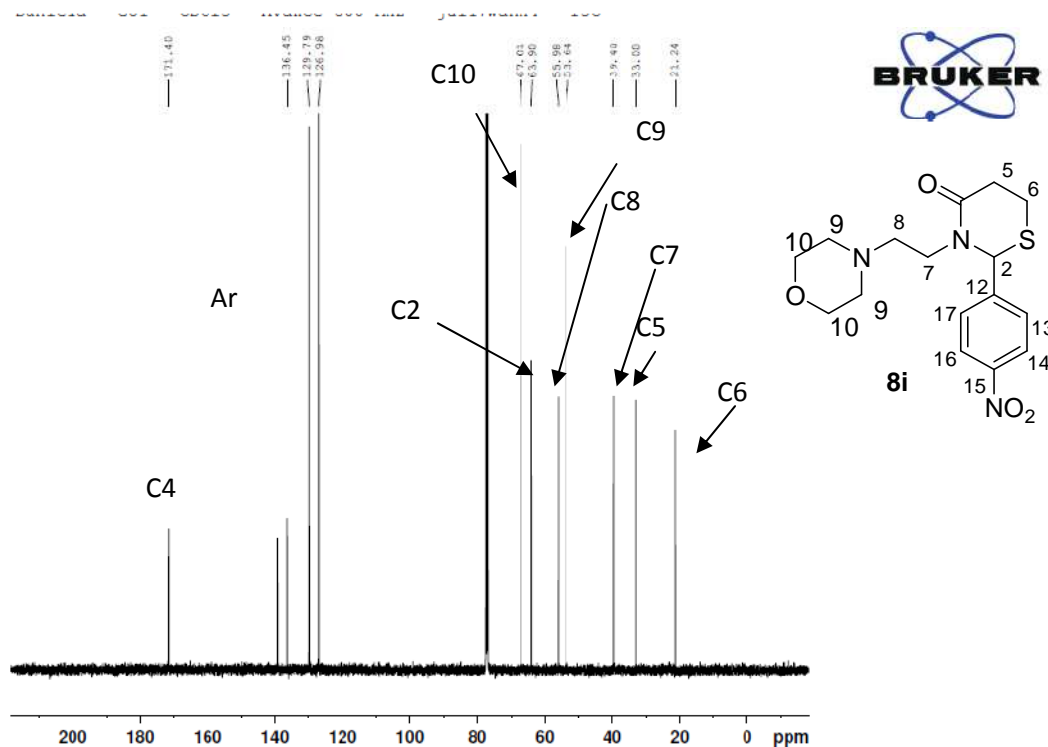


Figura 42. Espectro de HSQC da substância **8i**

A análise de RMN-2D, de HSQC e HMBC foi importante para o completo assinalamento dos hidrogênios e de seus respectivos carbonos.

A análise do HSQC (Figura 43) permite a verificação do acoplamento do carbono com seus respectivos hidrogênios, assim, verificou-se o carbono dos hidrogênios diastereotópicos H5a e o H5b, o qual tem ressonância em 33,0 ppm e H6a e H6b em 21, 7 ppm. Além disso, também foi possível assinalar os hidrogênios H7a e H7b ao C7 em 39,4 ppm, o carbono C7 em 23,6 ppm e o C8 em 55,9 ppm.

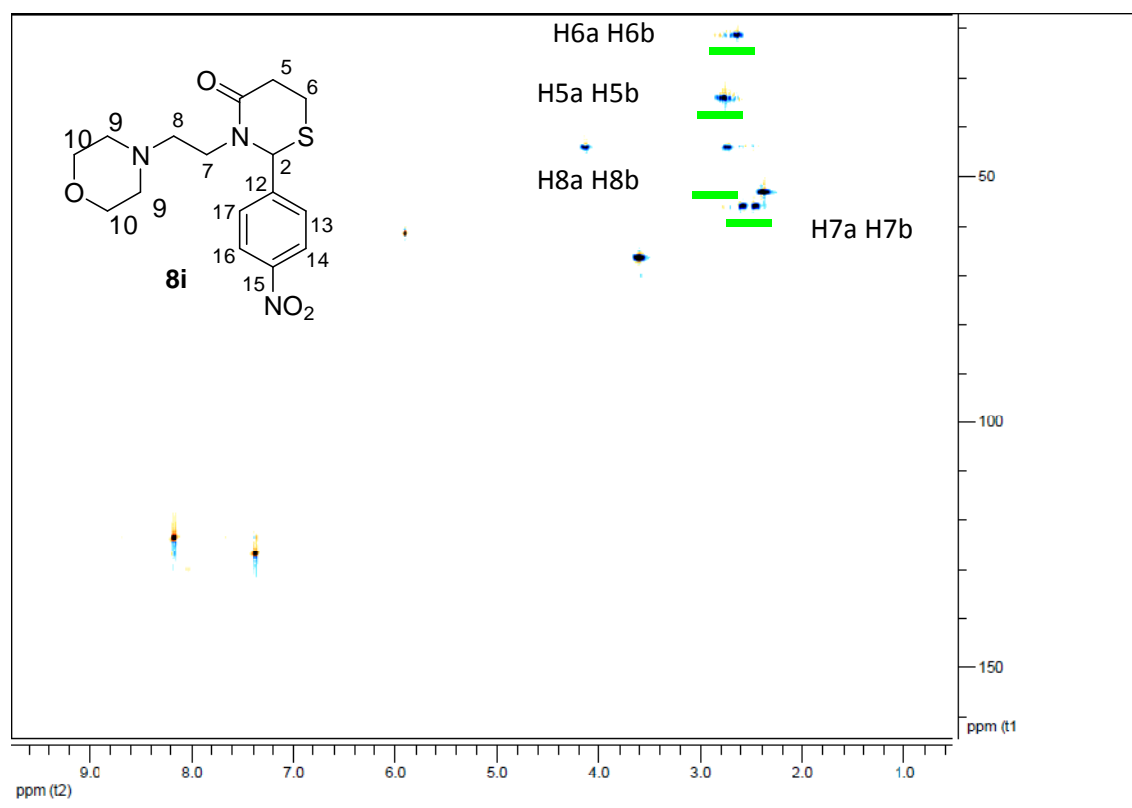


Figura 43. Espectro de HSQC da substância **8i**.

No espectro de HMBC, confirma-se o assinalamento do H6 que acopla com os carbonos 5 e 2 (Figura 44). Além disso, confirma-se o acoplamento do H7 com o C8 e C2 e o acoplamento do H2 com o C5, C6 e C4.

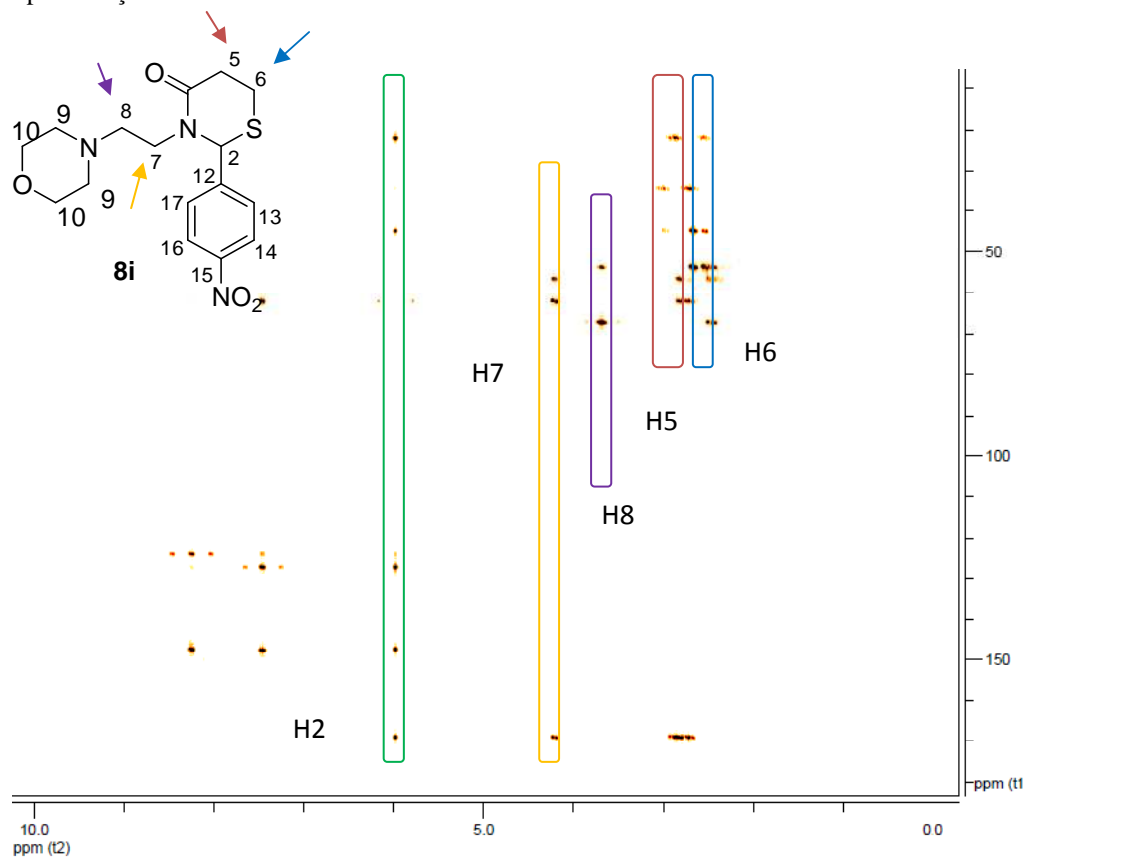
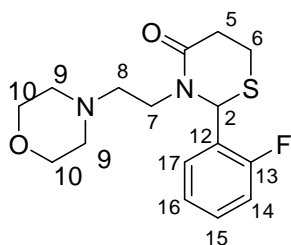
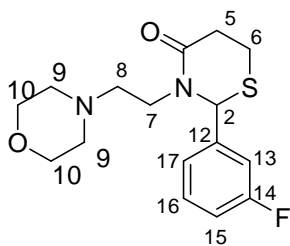


Figura 44. Espectro de HMBC da tiazolidinona **8i**.



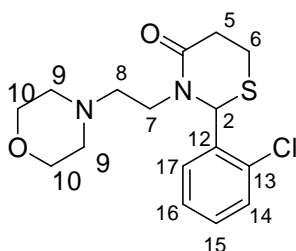
2-(2-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8a**). Rendimento de 97% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 82% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,27 (2d, 2H, Ar, 3J = 7,2, 3J = 6,2 Hz); 7,00-6,98 (m, 2H, Ar); 6,10 (s, 1H, H2); 4,82 (dt, 1H, H7a, 2J = 13,8, 3J = 5,4 Hz); 3,62-3,60 (m, 4H, H10); 2,84-2,74 (m, 3H, H5a, H6a, H7b); 2,67 (dt, 1H, H8a, 2J = 13,9, 3J = 6,1 Hz); 2,60-2,54 (m, 2H, H5b, H6b); 2,44-2,34 (m, 5H, H9, H8b). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169,3 (C4); 159,5 (d, C13, 1J = 248,5 Hz); 129,68 (d, C12, 3J = 8,9 Hz); 127,0 (d, Ar, 2J = 11,9 Hz); 126,8 (d, Ar, 3J = 2,1 Hz); 116,2 (d, Ar, 1J = 20,9 Hz); 57,0 (C2); 67,0 (2C, C10); 56,0 (C8); 53,7 (2C, C9); 34,5 (C5); 44,0 (C7); 21,5 (C6); 39,6 (C6).



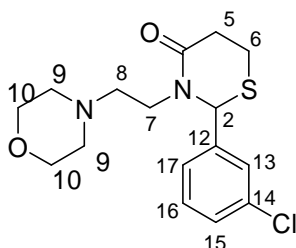
2-(3-fluorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8b**). Rendimento de 74% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 48% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,28 (2d, 1H, Ar, $^3J=7,9$, $^3J=5,8$ Hz); 6,98-6,91 (m, 3H, Ph-H); 5,57 (s, 1H, H2); 4,07 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,9$ Hz, $^3J=5,1$ Hz); 3,62-3,57 (m, 4H, H-10); 2,81-2,71 (m, 4H, H-5a, H-6a, H-5b, H-7b); 2,60-2,53 (m, 2H, H-6b, H-8a); 2,45-2,34 (m, 5H, H-8b, H-9). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169,2 (C4); 162,9 (d, C13, $^1J=247,3$ Hz); 142,6 (d, Ar, $^3J=6,5$ Hz); 130,2 (d, Ar, $^3J=8,4$ Hz); 122,1 (d, Ar, $^4J=2,5$ Hz); 115,1 (d, Ar, $^1J=21,2$ Hz); 62,2 (C2); 67,1 (2C, C10); 55,5 (C7); 53,8 (2C, C9); 44,6 (C7); 34,4 (C5); 21,8 (C6).



2-(2-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8d**). Rendimento de 85% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 46% em ultrassom, óleo amarelo.

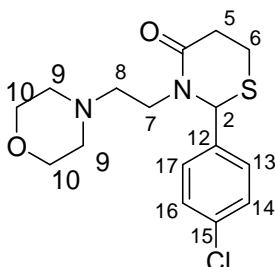
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,39 (dt, Ar, 1H, $^3J=4,6$, $^3J=3,8$); 7,22 (dt, Ar, 2H, $^3J=4,6$, $^3J=4,4$); 7,01 (dt, Ar, 2H, $^3J=4,7$, $^3J=3,1$); 6,16 (s, 1H, H2); 4,03-4,01 (m, 1H, H7a); 3,61 (t, H10, 4H, $^3J=4,7$); 2,82-2,78 (m, 2H, H-5a, H-6a); 2,78-2,70 (m, 1H, H-7b); 2,68-2,51 (m, 3H, H-5b, H-6b, H-8a); 2,41-2,30 (m, 5H, H-8b, H-9). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm): 169,3 (C4); 136,3 (C13); 132,6 (Ar); 130,3 (Ar); 129,3 (Ar); 126,6 (Ar); 67,0 (2C, C10); 59,6 (C2); 56,9 (C7); 53,8 (2C, C9); 44,1 (C7); 34,4 (C5); 21,1 (C6).



2-(3-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8e**). Rendimento de 91% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 86% em ultrassom, óleo amarelo.

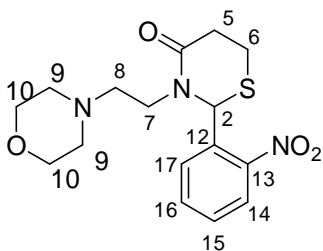
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,39 (dd, Ar, 3H, $^3J=7,5$, $^4J=1,9$); 7,36 (d, Ar, 1H, $^3J=7,36$); 5,73 (s, 1H, H-2); 4,06 (dt, H7a, 1H, $^2J=13,9$, $^3J=5,2$); 3,60 (q,

H10, 4H, $^3J=4,7$); 2,81-2,69 (m, 4H, H-5a, H-6a, H-7b, H-5b); 2,61-2,52 (m, 2H, H-6b, H-8a); 2,46-2,33 (m, 4H, H-8b, H-9). ^{13}C NMR δ (50 MHz, ppm); 171,4 (C4); 141,9 (C14); 134,7 (Ar); 129,8 (Ar); 126,6 (Ar); 124,6 (Ar); 67,0 (2C, C10); 62,2 (C2); 56,6 (C8); 53,8 (2C, C9); 44,6 (C7); 34,4 (C5); 21,8 (C6).



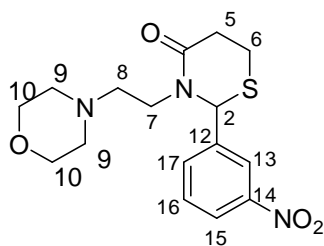
2-(4-clorofenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8f**). Rendimento de 64% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 78% em ultrassom, óleo transparente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,29 (d, 2H, $^3J=8,3$); 7,13 (d, 2H, $^3J=8,0$); 5,75 (s, 1H, H2); 4,08 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,7$, $^3J=5,6$); 3,61-3,59 (m, 4H, H-10); 2,79-2,68 (m, 4H, H-5a, H-5b, H-6a, H-7b); 2,59-2,52 (m, 2H, H-6b, H-8a); 2,46-2,36 (m, 5H, H-9, H-8b). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 169,3 (C4); 138,8; 133,6; 128,8; 127,9; 67,0 (2C, C10); 63,2 (C2); 56,5 (C8); 53,8 (2C, C9); 44,5 (C7); 34,5 (C5); 21,3 (C-6).



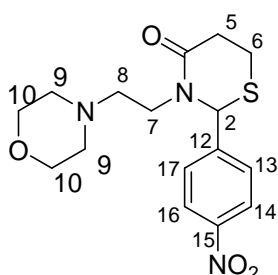
3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8g**). Rendimento de 87% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 71% em ultrassom, óleo marrom.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,01 (dd, 1H, $^3J=8,0$, $^4J=1,2$); 7,56 (dt, 1H, $^3J=7,6$); 7,44 (dt, 1H, $^3J=7,7$, $^4J=1,2$); 7,19 (d, 1H, $^3J=8,6$), 6,85 (s, 1H, H2); 4,16 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,0$, $^3J=4,2$); 3,63 (t, 4H, H10, $^3J=4,6$); 2,79-2,74 (m, 2H, H-5a, H-6a); 2,72-2,64 (m, 2H, H-7b, H-8a); 2,51-2,54 (m, 2H, H-5b, H-6b); 2,45-2,35 (m, 5H, H-8b, H-9). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 169,9 (C4); 135,4; 132,7; 128,9; 126,9; 66,9 (2C, C9); 63,2 (C2); 56,9 (C8); 53,9 (2C, C8); 44,8 (C6); 34,1 (C5); 21,5 (C6).



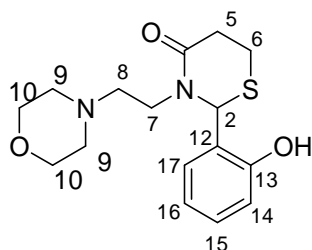
3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8h**). Rendimento de 79% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 86% em ultrassom, óleo marrom.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,13 (q, 2H, $^3J=7,6$); 7,57 (m, 2H, Ar); 5,83 (s, 1H, H2); 4,06-3,81 (m, 2H); 3,66-3,65 (m, 4H, H9); 2,79-2,69 (m, 1H); 2,47-2,30 (m, 8H). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm): 174,3 (C4); 148,6; 132,7; 130,3; 123,9; 121,9; 66,8 (2C, C10); 61,3 (C2); 55,7 (C7); 53,6 (2C, C9); 42,3 (C6); 39,8 (C5); 20,1 (C7).



3-(2-morfolinoetil)-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8h**). Rendimento de 89% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 73% em ultrassom, óleo amarelo.

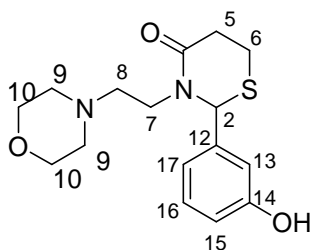
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,24 (d, 2H, $^3J=8,8$); 7,45 (d, 2H, $^4J=8,6$); 5,90 (s, 1H, H2); 3,81-3,79 (m, 3H, H-5a, H-6a, H-7a); 3,66 (d, 1H, H5b, $^2J=15,5$); 2,82 (dt, 1H, H7a, $^2J=14,0$, $^3J=5,6$); 2,69 (dt, 1H, 3,81-3,79 (m, 3H, H-5a, H-6a, H-7a); 3,61-3,58 (m, 4H, H-10); 2,66-2,60 (m, 3H, H-5b, H-6b, H-8a); 2,48-2,33 (m, 5H, H-9, H-8b). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm): 171,8 (C4); 147,6; 130,4; 127,3; 124,3; 67,0 (2C, C10); 62,0 (C2); 56,6 (C8); 53,6 (2C, C9); 44,9 (C6); 34,3 (C5); 21,8 (C6).



2-(2-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8j**). Rendimento de 60% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 53% em ultrassom, óleo amarelo.

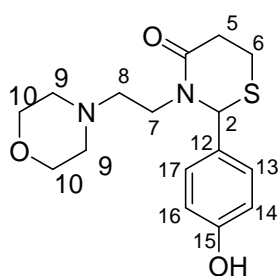
^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,00 (d, 2H, Ar, $^3J=7,9$); 6,73 (dd, 2H, Ar, $^3J=7,9$, $^4J=1,9$); 5,65 (s, 1H, H2); 4,08 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,8$, $^3J=5,3$); 3,71 (q, 4H, H10, $^3J=4,2$); 2,83-2,70 (m, 4H, H5, H-6a, H-7b); 2,60-2,54 (m, 2H, H6b, H8a); 2,51-2,42 (m, 5H, H8b, H9). ^{13}C NMR δ (150 MHz, ppm): 170,4 (C4); 156,7; 129,8; 127,8;

115,5; 66,7 (2C, C10); 62,5 (C2); 56,1 (C6); 53,6 (2C, C9); 44,4 (C7); 34,4 (C5); 21,7 (C6).



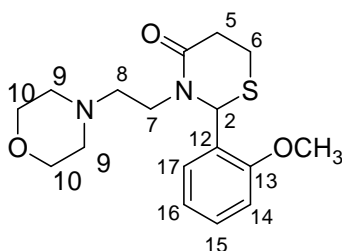
2-(3-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8k**). Rendimento de 72% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 55% em ultrassom, óleo marrom.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,24 (d, 2H, Ar, $^3J=7,9$); 6,62 (dd, 2H, Ar, $^3J=7,9$, $^4J=1,8$ Hz); 5,69 (s, 1H, H2); 4,09 (d, 1H, H7a, $^2J=13,8$, $^3J=5,3$); 3,61 (q, 4H, H10, $^3J=4,2$); 2,84-2,72 (m, 4H, H5, H-6a, H7a); 2,60-2,54 (m, 2H, H6b, H8a); 2,50-2,38 (m, 5H, H8b, H-9). ^{13}C NMR δ (100 MHz, ppm); 170,9 (C4); 157,7; 141,9; 131,2; 119,5; 116,3; 114,1; 67,9 (2C, C10); 63,6 (C2); 57,3 (C7); 54,7 (2C, C9); 44,8 (C6); 34,5 (C5); 21,6 (C6).



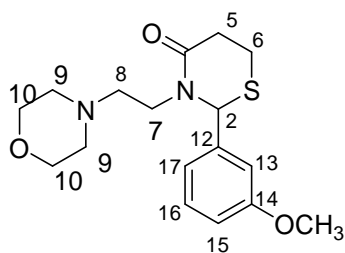
2-(4-hidroxifenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8l**). Rendimento de 49% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 41% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H NMR δ (600 MHz, ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz); 7,08 (d, 2H, $^3J=8,5$); 6,82 (d, 2H, $^3J=8,6$ Hz); 5,74 (s, 1H, H2); 4,16 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,7$, $^3J=5,6$ Hz); 3,71 (q, 4H, H10, $^3J=4,6$); 3,44 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,3$, $^3J=5,7$); 2,84-2,70 (m, 4H, H-5, H6a, H7b); 2,60-2,54 (m, 2H, H6b, H8a); 2,50-2,42 (m, 5H, H8b, H9). ^{13}C NMR δ (150 MHz, ppm); 171,4 (C4); 141,9; 135,1; 130,4; 129,3; 127,1; 125,1; 66,9 (2C, C9); 63,3 (C2); 55,9 (C7); 53,6 (2C, C8); 39,5(C6); 32,8 (C5).



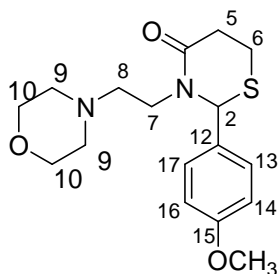
2-(2-metóxfenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8m**). Rendimento de 88% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 89% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,21 (dt, 1H, Ar, $^3J=7,7$, $^4J=1,8$ Hz); 6,92 (dd, 1H, $^3J=7,5$, $^4J=1,7$ Hz); 6,87 (q, 1H, $^3J=7,1$ Hz); 6,05 (s, 1H, H2); 4,03 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,6$, $^3J=4,7$ Hz); 3,93 (s, 3H); 3,62 (q, 4H, H10, $^3J=4,4$); 2,81-2,76 (m, 3H, H-5, H-6a); 2,62 (m, 1H, H7b); 2,58-2,51 (m, 2H, H6b, H8a); 2,42-2,34 (m, 5H, H8b, H9). ^{13}C NMR δ (150 MHz, ppm); 169,6 (C4); 155,9; 129,2; 126,0; 119,9; 111,0; 67,0 (2C, C10); 58,6 (C2); 56,5 (C8); 53,7 (2C, C9); 44,2 (C7); 34,6 (C5); 21,5 (C6).



2-(3-metóxfenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8n**). Rendimento de 88% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 89% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,10 (dd, 2H, $^3J=8,6$, $^4J=1,7$ Hz); 6,91 (dd, 2H, $^3J=8,7$, $^4J=2,0$ Hz); 5,71 (s, 1H, H2); 4,05 (dt, 1H, H6a, $^2J=13,8$, $^3J=5,2$); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,61-3,58 (m, 4H, H-10); 2,79-2,68 (m, 4H, H5, H6a, H7b); 2,60-2,50 (m, 2H, H7a, H8a); 2,45-2,34 (m, 5H, H8b, H9). ^{13}C NMR δ (150 MHz, ppm); 169,4 (C4); 159,4; 131,3; 127,8; 114,0; 66,9 (2C, C10); 63,8 (C2); 55,8 (OCH_3); 55,3 (OCH_3); 53,7 (C8); 53,7 (2C, C9); 44,2 (C7); 34,6 (C5); 21,5 (C6).



2-(4-metóxfenil)-3-(2-morfolinoetil)-1,3-tiazinan-4-ona (**8o**). Rendimento de 84% por meio da metodologia de aquecimento convencional e 88% em ultrassom, óleo amarelo.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,09 (d, 2H, Ar, $^3J=8,7\text{Hz}$); 6,81 (d, 2H, Ar, $^3J=8,7\text{Hz}$); 5,71 (s, 1H, H2); 4,05 (dt, 1H, H7a, $^2J=13,8$, $^3J=5,3$); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,60-3,56 (m, 4H, H-10); 2,78-2,71 (m, 4H, H-7b, H5a, H6a); 2,62-2,50 (m, 2H, H-6b, H-8a); 2,45-2,33 (m, 5H, H-9, H-8b). ^{13}C NMR δ (150 MHz, ppm); 169,5 (C4); 159,4; 132,3; 127,8; 114,0; 67,0 (2C, C10); 62,4 (C2); 56,4 (C8); 55,4 (OCH_3); 53,8 (2C, C9); 44,1 (C7); 34,5 (C5). 21,8 (C6).

As tiazinanonas **8a-o** proveniente da 4-(2-aminoetil)morfolina **2a** foram caracterizadas por espectrometria massas (Tabela 18) conforme exemplificado na Figura 45 para a tiazinanona **8g**. De acordo com a análise de CG/EM da tiazinanona **8g**, pode-se constatar a presença do pico base, o fragmento com razão massa carga (m/z) igual a 100 correspondente a 1-metilmorfolina e o íon molecular 351, referente ao peso molecular da substância com intensidade de aproximadamente 3%.

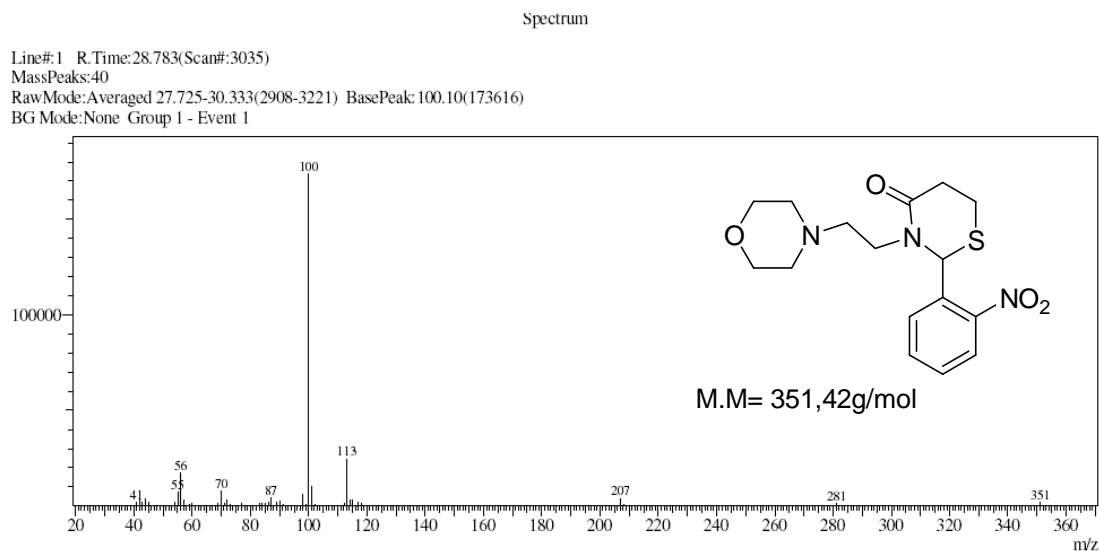


Figura 45. Espectro de massas da tiazinanona **8g**.

Tabela 18. Dados da Espectrometria de Massas das tiazolidinonas **8a-p**.

	Análise CG/EM
8a	324 (M+, 1,65), 113 (43,12), 100 (100), 86 (5,77), 44 (1,96).
8b	324 (1,56), 113 (30,74), 100 (100), 86 (5,58), 56 (9,32).
8d	340 (M+, 1,81), 113 (47,70), 100 (100), 56 (9,89).
8e	340 (M+, 1,20), 113 (32,21), 100 (100), 56 (9,14).
8f	340 (M+, 1,14), 113 (28,16), 100 (100), 86 (5,83), 56 (8,93).
8g	351 (M+, 1,5), 113 (42,86), 100 (100), 56 (8)
8h	351 (M+, 0,98), 113 (32,21), 100 (100), 56 (9,14)
8i	351 (M+, 1,12), 113 (13,12), 100 (100), 44 (2,02)
8j	322 (M+, 0,50), 113 (43,55), 100 (100), 86 (2,17), 44 (20,68).
8k	322 (M+, 1,23), 113 (35,67), 100 (100), 86 (6,93), 44 (2,00).
8l	322 (M+, 1,36), 113 (32,58), 100 (100), 86 (7,14), 44 (3,09)
8m	336 (M+, 3,71), 222 (6,20), 113 (66,26), 100 (100), 56 (11,51).
8n	336 (M+, 3,71), 222 (6,20), 113 (66,26), 100 (100), 56 (11,51).
8o	336 (M+, 2,55), 222 (1,68), 113 (42,86), 100 (100), 56 (9,69).
8p	336 (M+, 2,14), 222 (6,70), 113 (36,21), 100 (100), 86 (5,48), 44 (2,70).

As tiazinanonas, provenientes da 4-(2-aminoetil)morfolina **2a** também foram identificadas também por análise de infravermelho (Tabela 19), em geral todas as tiazinanonas apresentaram um mesmo padrão no espectro. De acordo com o espectro de infravermelho da tiazinanona **8i** (Figura 46), pode-se observar a presença da banda em torno de 3065 cm^{-1} , referente ao estiramento em C-H sp^2 e a banda em torno de $2952\text{--}2812\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento C-H sp^3 . Além disso, pode-se observar a presença de uma banda forte em torno de 1631 cm^{-1} referente à carbolina, absorções de estiramento de anel aromático C=C em torno de 1519 e 1454 cm^{-1} , as banda referente a presença de grupo nitro em torno de 1519 e 1348 e por fim a banda de estiramento referente ao C-O que aparece no espectro na faixa de 1119 cm^{-1} . As principais bandas de absorção nos espectros de infravermelho estão descritas na tabela abaixo (Tabela 19).

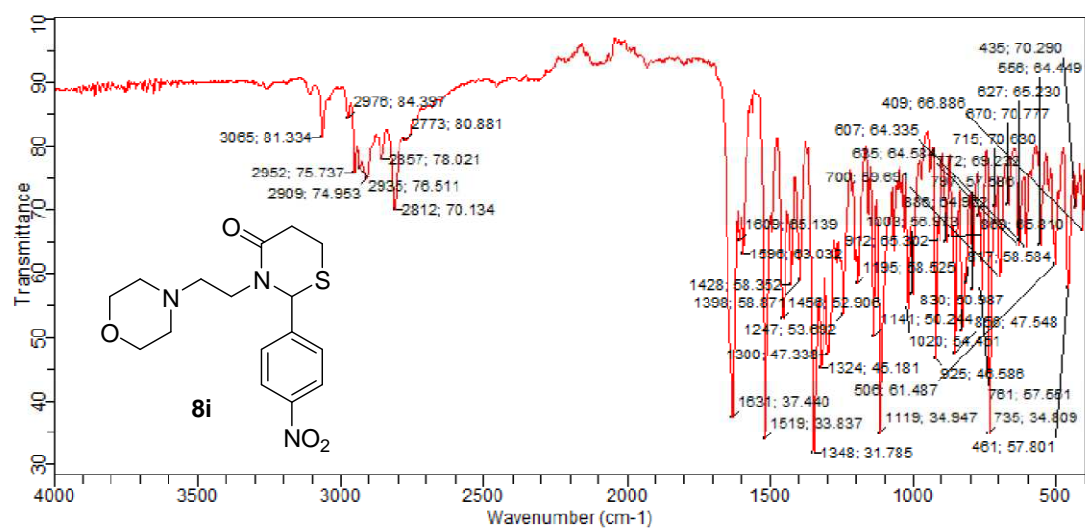


Figura 46. Espectro de infravermelho da tiazinanona **8i**.

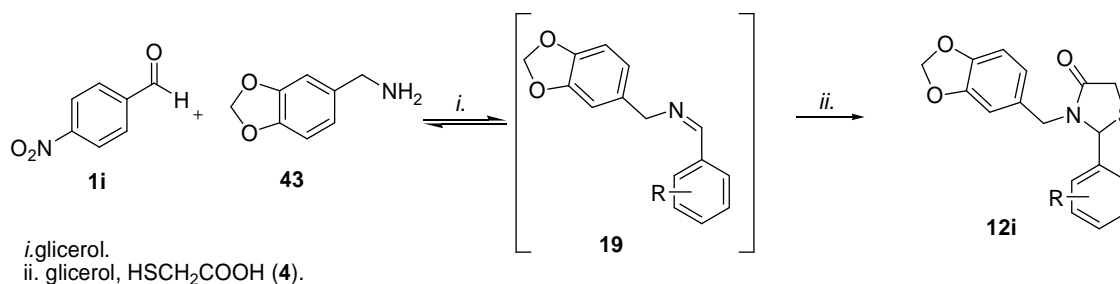
Tabela 19. Principais frequências de absorção observados nos espectros de infravermelho das tiazinanonas **8a-o**.

	R	C-H sp ² (cm ⁻¹)	C-H sp ³ (cm ⁻¹)	C=O (cm ⁻¹)	NO ₂ (cm ⁻¹)	C=C (cm ⁻¹)	C-O (cm ⁻¹)	
	8a	2-F	2959	2925-2863	1668	-	1584-1422	1116
	8b	3-F	2961	2929-2818	1675	-	1590-1402	1117
	8d	2-Cl	3050	2935-2809	1619	-	1597-1465	1109
	8e	3-Cl	3050	2935-2809	1619	-	1597-1465	1109
	8f	4-Cl	2940	2858-2825	1508	-	1576-1463	1102
	8g	2-NO ₂	2951	2866-2816	1663	1525 e 1357	1552-1462	1121
	8h	3-NO ₂	3062	2947-2816	1668	1525 e 1348	1525-1348	1117
	8i	4-NO ₂	3065	2952-2812	1631	1519 e 1348	1596-1456	1119
	8j	2-OH	3070	2950-2899	1605	-	1591-1441	1115
	8k	3-OH	3244	2681-2820	1636	-	1526-1456	1111
	8l	4-OH	3056	2970-2869	163	-	1596-1447	1108
	8m	2-OCH ₃	2947	2846-2811	1634	-	1599-1458	1111
	8n	3-OCH ₃	2958	2852-2807	1611	-	1507-1458	1111
	8o	4-OCH ₃	2941	2851-2849	1600	-	1601-1460	1115

4.6. Tiazolidinonas sintetizadas através da metodologia convencional em glicerol

Com a finalidade de explorar a síntese das tiazolidinonas, de forma menos agressiva ao meio ambiente, também utilizou-se a metodologia convencional com o uso do glicerol como solvente. No presente trabalho, foram sintetizadas tiazolidinonas, através da reação de ciclocondensação entre diferentes aminas aromáticas (2-aminopiridina **45**, 2-aminopirimidina **30**) e aminas alifáticas piperonilamina **43** e 4-(2-aminoetilmorfolina **2a**, aldeídos substituídos **1a-h** e ácido 2-mercaptoacético **4**.

Visando a obtenção das tiazolidinonas com maior pureza e maior rendimento, foram testadas diversas condições reacionais. Para realizar o estudo dessas condições realizou-se as reações de ciclocondensação entre a piperonilamina **43**, 4-nitrobenzaldeído e ácido 2-mercaptoacético, utilizando o glicerol como solvente, variando a quantidade equimolar dos reagentes e variando a temperatura (Esquema 33).

Esquema 33.

Foram realizadas cinco condições reacionais e o progresso das mesmas foram monitoradas por análise de CG (Tabela 20). Baseada no trabalho de Neuenfeldt *et al.*, 2011, realizou-se a primeira condição, adicionando 1 mmol da amina, 1 mmol do 4-nitrobenzaldeído **1i** e após 3 horas de reação adicionou-se 3 mmol de ácido 2-mercaptoacético, sob agitação e aquecimento de 60°C em glicerol. De acordo com o resultado da análise de CG, pode-se observar grande quantidade da formação do produto e apenas uma pequena quantidade de reagente de partida.

Na segunda e terceira condição reacional, manteve-se a mesma quantidade de reagente de partida, mas variou-se a temperatura das reações. Na segunda reação utilizou-se temperatura ambiente e o ácido foi adicionado 6 horas depois, o produto foi formado após 48 horas. Na terceira a temperatura da reação foi modificada para 30 °C e todos os reagentes foram adicionados no início da reação e a mesma ocorreu por 16 horas. Em ambas as condições houve além da formação do produto, também a presença do subproduto e aldeído.

Na quarta condição modificou-se a quantidade molar dos reagentes, utilizando (1:2:3) de amina, aldeído e ácido a 60°C, pelo período de 16 horas. Pode-se observar que houve grande quantidade da formação de produto e a presença de uma pequena quantidade de subproduto e aldeído.

Por fim, na quinta condição utilizou-se a proporção molar de 1 mmol de amina, 1mmol de aldeído e 3 mmol de ácido 2-mercaptoacético via reação multicomponente “one-pot”, sendo que o ácido foi adicionado 3 horas depois e a temperatura de aquecimento foi elevada para 90 °C, visto que no trabalho de Lenardão *et al.* 2011 essa temperatura mostrou-se mais eficiente para o uso do glicerol como solvente. Pode-se observar que após o período de 4 horas de reação houve a formação do produto e a presença de uma pequena quantidade de aldeído.

Tabela 20. Condições reacionais das tiazolidinonas derivadas da piperonilamina

Condição	Proporção molar (amina:aldeído:ácido)	T (°C)	Tempo (horas)	Rendimento (%)	Conversão por CG (%)		
					Produto	Subproduto	Aldeído
					11i	12i	1i
1	1:1:3 ^a	60	16	73	94	-	6
2	1:1:3 ^b	25	48	67	33	13	34
3	1:1:3	30	16	73	14	26	38
4	1:2:3 ^a	60	16	97	90	5	4
5	1:1:3	90	4		95	-	4

^a ácido mercaptoacético adicionado 3 horas depois.

A condição 5 se mostrou a mais eficaz, visto que o tempo reacional é bastante reduzido. Esta condição foi utilizada para a obtenção das tiazolidinonas derivadas da benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanamina (piperonilamina) **43a**, **43b**, **43c**, **43g**, **43h**, **43i**, **43k** e **43m** e 2-morfolinoetilamina **5a**, **5b**, **5c**, **5g**, **5h**, **5i**, **5k** e **5m**. Já para a síntese de tiazolidinonas proveniente da pirimidin-2-amina **30** utilizou-se também essa condição, porém foi necessário aumentar o tempo reacional para 7 horas e para a síntese de tiazolidinonas derivadas da piridin-2-amina **45a**, **45b**, **45c**, **45g**, **45h**, **45i**, **45k** e **45m** esta condição não se mostrou eficiente, mesmo em tempos reacionais mais longos.

Dessa forma para obtenção das tiazolidinonas em glicerol, proveniente da piridin-2-amina **45** foi utilizada a condição 4.

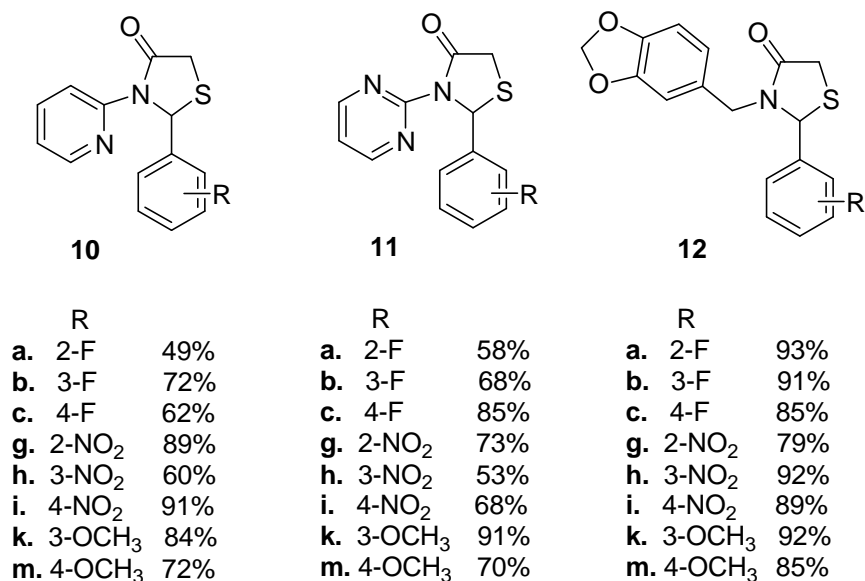
Na síntese de tiazolidinonas com o uso do glicerol como solvente aumentou-se cinco vezes mais a quantidade molar de reagentes para a obtenção das tiazolidinonas (exceto para as tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilmorfolina), para facilitar a precipitação do produto.

Para a obtenção das tiazolidinonas derivadas da benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanamina (piperonilamina) **12a**, **12b**, **12c**, **12g**, **12h**, **12i**, **12k** e **12m** e pirimidin-2-amina **11a**, **11b**, **11c**, **11g**, **11h**, **11i**, **11k** e **11m**, estes heterociclos foram sintetizados através da reação de ciclocondensação entre 5mmol da amina, 5 mmol de benzaldeídos substituídos **1a**, **1b**, **1c**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1m**, por 3 horas para a obtenção da imina intermediária, posteriormente adicionou-se 15 mmol do ácido 2-mercaptoacético **4** por e a reação prorrogou-se por mais 1 hora para a síntese das tiazolidinonas derivadas da benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanamina **12a**, **12b**, **12c**, **12g**, **12h**, **12i**, **12k** e **12m** e mais 4

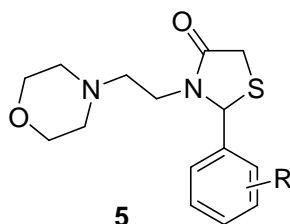
horas para a síntese das tiazolidinonas derivadas da pirimidin-2-amina, sob agitação e aquecimento de 90°C.

A obtenção das tiazolidinonas derivadas da piridin-2-amina **10a**, **10b**, **10c**, **10g**, **10h**, **10i**, **10k** e **10m** ocorreu através da reação de ciclocondensação entre 5mmol da amina, 5 mmol de benzaldeídos substituídos **1a**, **1b**, **1c**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1m** para a obtenção da imina intermediária, posteriormente adicionou-se 15 mmol do ácido mercaptoacético após 3 horas e a reação prorrogou-se por mais 16 horas, sob agitação e aquecimento de 60°C (Esquema 34).

Esquema 34.



Para a obtenção das tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilmorfolina **5a**, **5b**, **5c**, **5g**, **5h**, **5i**, **5k** e **5m**, a condição 5 também se mostrou mais eficiente. Dessa forma, realizou-se a reação multicomponente entre 1 mmol dada amina, 1 mmol de benzaldeídos substituídos para a obtenção da imina intermediária, posteriormente adicionou-se 3 mmol do ácido mercaptoacético **4** e a reação prorrogou-se por mais 1 hora, sob agitação e aquecimento de 90°C (Esquema 34).

Esquema 35.

	R	
a.	2-F	49%
b.	3-F	54%
c.	4-F	41%
g.	2-NO ₂	55%
h.	3-NO ₂	75%
i.	4-NO ₂	89%
k.	3-OCH ₃	35%
m.	4-OCH ₃	46%

Após o período reacional, foi adicionado água gelada aos produtos brutos **5a**, **5b**, **5c**, **5g**, **5h**, **5i**, **5k** e **5m**, e os mesmos foram deixados a arrefecer na geladeira. Os precipitados obtidos foram filtrados a vácuo com o uso de funil de Buchner, para obtenção dos produtos sólidos. Os óleos, foram extraídos normalmente e necessitam de purificação com lavagem de hexano/acetato, na proporção de 8:2. A pureza das tiazolidinonas foram avaliadas por análise de cromatografia gasosa (CG).

De forma geral a metodologia convencional com o uso do glicerol mostrou-se bastante eficiente, visto que as tiazolidinonas sintetizadas apresentaram rendimentos de moderados a ótimos, além disso utilizou-se o solvente glicerol, o qual é menos poluente que o tolueno comumente utilizado para essas reações de ciclocondensações.

4.7. Síntese das tiazolidinonas obtidas com o uso de catalisador

Para a síntese das tiazolidinonas com a utilização de 5% do catalisador zeólita CuX foram testadas condições de reação fixando o 2-nitrobenzaldeído **1g** (Esquema 36) e a 3-morfolinopropilamona **3**, variando a temperatura da reação (Tabela 21). Inicialmente foi estudada a síntese da tiazolidinona **6g** com a proporção molar de reagentes foi de 1:1:3 (amina:aldeído:ácido mercaptoacético) a 110° C, com o uso do tolueno como solvente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando como sistema de eluente uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 3:1 e foi possível identificar o total consumo do material de

partida aldeído após 30 minutos de reação, confirmado por CG. Mesmo com um bom resultado, foram realizados estudos adicionais. Nas Condições 1 e 2 modificou-se a temperatura da reação, reduzindo-a para 25 °C, a reação foi acompanhada e após 20 horas houve a formação de produto com uma pequena quantidade de partida,. Posteriormente para a realização das próximas condições foi utilizada a temperatura de 50 °C. Na condição 5 a reação ocorreu via multicomponente e após um tempo total de reação de 30 minutos foi verificado que além da presença do produto, também foi formada uma quantidade do subproduto. Assim, realizou-se a reação via multicomponente “one-pot” com a adição do ácido 15 minuto depois, por um período total de 30 minutos e pode-se observar a formação de produto sem a presença de subproduto (condição 5). Na mesma condição reacional da condição 5, utilizando a mesma proporção molar de reagentes, mas sem a presença do catalisador (condição 8) foi realizada a reação e pode-se observar a presença de um grande quantidade de reagente de partida, além da formação de subproduto. Testou-se também a Condição 7, variando a proporção molar de amina, aldeído e ácido para 1:1:1 via multicomponente “one-pot” e pode-se observar que além da formação de produto ainda continha reagente de partida.

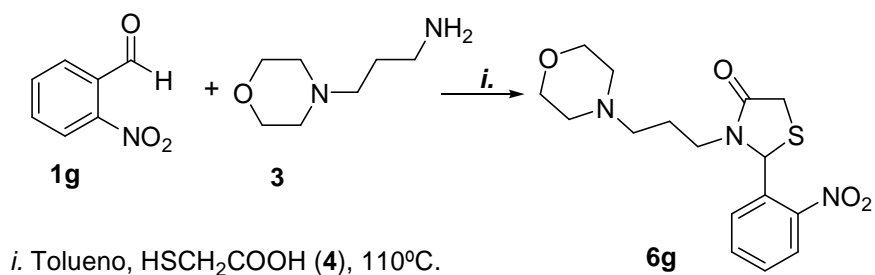
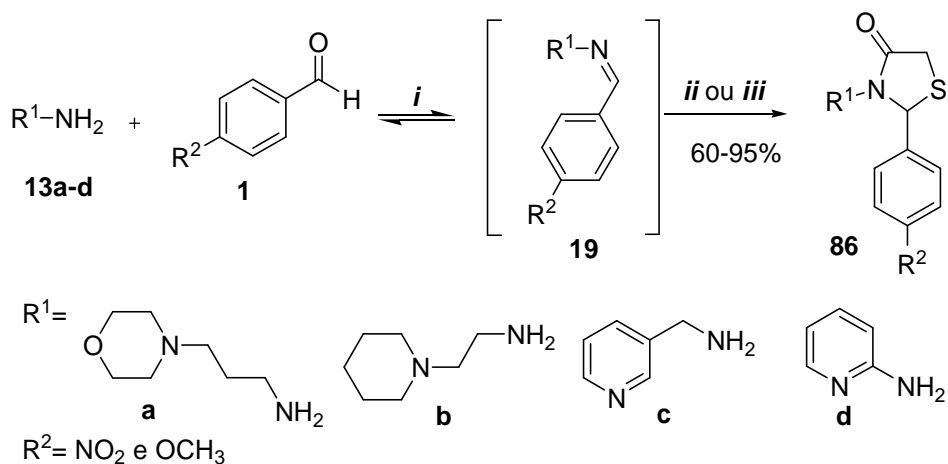
Esquema 36.

Tabela 21. Tabela de condições reacionais para tiazolidinonas sintetizadas com o uso de catalisador.

	Proporção molar	T (°C)	Tempo (min)	Análises por CG (%)		
				produto 6g	subproduto 87g	Aldeído 1g
1	1:1:3	110	15	57	12	30
2	1:1:3	110	30	94	-	5
3	1:1:3	25	1h	20	-	78
4	1:1:3	25	20h	96	-	4
5	1:1:3 ^a	50	30	97	-	3
6	1:1:3	50	30	90	4	6
7	1:1:1 ^a	50	30	86	-	13
8	1:1:3 ^a	50	30 s/cat	42	22	36

^a– ácido mercaptoacético adicionado 15 minutos depois.

Dessa forma, foi escolhida a condição 5 para a síntese das tiazolidinonas, visto que a temperatura não foi elevada e o tempo reacional foi bastante curto. Sendo assim, as tiazolidinonas provenientes de aminas alifáticas (3-morfolinopropilamina, 3-picolilamina, 2-aminoetilpiperidina) e amina aromática (2-aminopiridina) (Esquema 37), foram sintetizadas a 50 °C via multicomponente “one-pot” na proporção molar de 1 mmol de amina **3**, 1 mmol de benzaldeídos substituídos (**1g**, **1i** e **1o**) e 5% do catalisador zeólita CuX em tolueno, com a adição do ácido mercaptoacético 15 minutos depois (Esquema 35). As tiazolidinonas provenientes das aminas alifática, foram sintetizadas em 30 minutos, já as tiazolidinonas provenientes da amina aromática (2-aminopiridina) necessitaram de um período de tempo maior (45 minutos).

Esquema 37.

Os rendimentos das tiazolidinonas com o uso do catalisador foram de bons a excelentes (60 a 95%), sem a necessidade de purificação (Tabela 22). Quando comparada com a metodologia de aquecimento térmico convencional, a síntese de tiazolidinonas com o uso do catalisados zeólita CuX se mostrou mais eficiente, visto que o tempo de reação foi reduzido de 16 horas para 30 minutos e a temperatura reduzida de 110 °C para 50 °C).

Tabela 22. Rendimento das tiazolidinonas **6** sintetizadas.

Produto	R ¹	R ²	Rendimento (%)
6g		2-NO ₂	60
6i		4-NO ₂	87
6o		4-OCH ₃	95
87g		2-NO ₂	70
87i		4-NO ₂	94
87o		4-OCH ₃	87
10g		2-NO ₂	78
10i		4-NO ₂	91
10o		4-OCH ₃	93
88g		2-NO ₂	67
88i		4-NO ₂	89
88o		4-OCH ₃	94

^a Rendimento dos compostos isolados

4.7.1. Acompanhamento do mecanismo da reação com o uso do catalisador

Para realizar o estudo de mecanismo por espectrometria de massas foi sintetizada a tiazolidinona proveniente da 4-(3-aminopropil)morfolina **3** com o 2-nitrobenzaldeído **6g**, em tolueno a 50°C com o uso do catalisador zeólita CuX, através da reação multicomponente “one-pot” com a adição inicial de 1 mmol da amina e 1 mmol do aldeído. Após 15 minutos, 3 mmol do ácido mercaptoacético **4** foi adicionado e a reação permaneceu por mais 15 minutos.

Para o desenvolvimento do estudo foram retiradas alíquotas durante o período reacional e as mesmas foram analisadas por espectrometria de massas. No início do refluxo, $t=0$, pode-se observar a presença de imina (íon 277) e do intermediário formado imediatamente a adição dos reagentes (íon 294), além da presença da amina ($m/z=144$) (Figura 47), demonstrando que a imina já é formada no início da reação. Após 15 minutos de reação o espectro foi praticamente idêntico, sem alteração significativa.

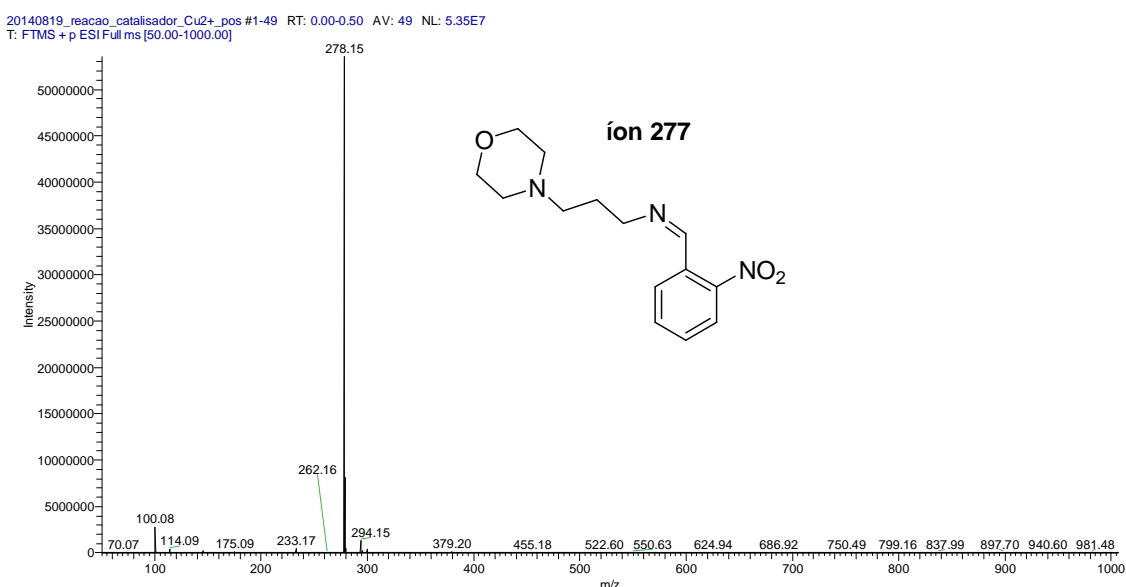


Figura 47. Espectro de massas na fase inicial da reação.

No momento da adição do ácido mercaptoacético, pode-se observar que além da presença desses intermediários, também houve a formação do produto (íon 351), além do fragmento 307, o qual possivelmente resulta da fragmentação do grupo nitro do anel benzênico da tiazolidinona (Figura 48). Por fim, após 30 minutos de reação, pode-se observar a formação do produto (íon 352), além do íon 307 proveniente de alguma impureza do reagente de partida (2-nitrobenzaldeído) e da 3-morfolinopropilamina (íon 145) (Figura 48).

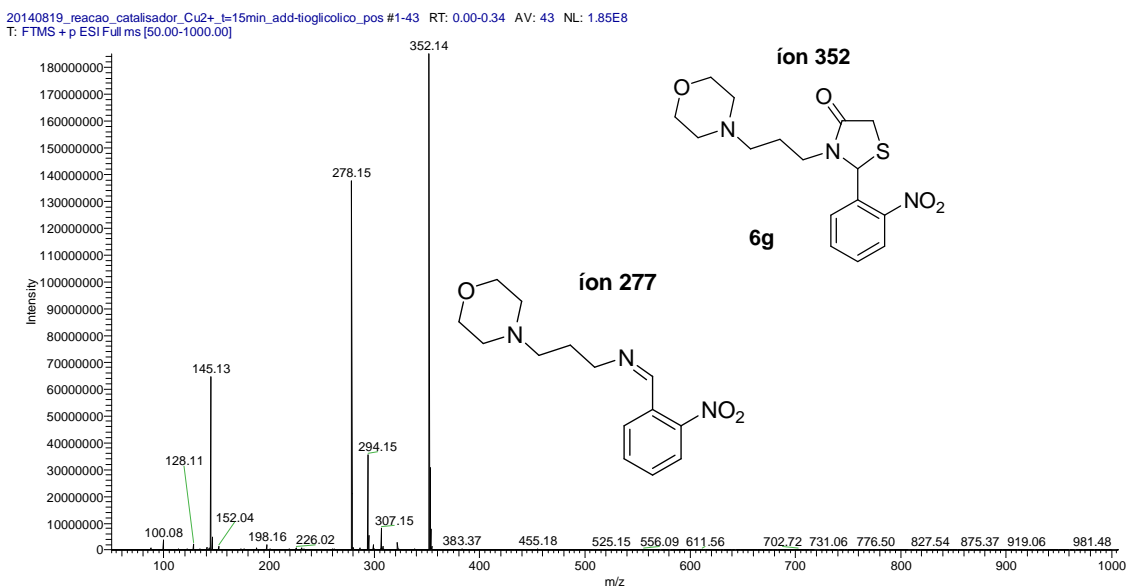


Figura 48. Espectro de massas no instante da adição do ácido, após 15 minutos de reação.

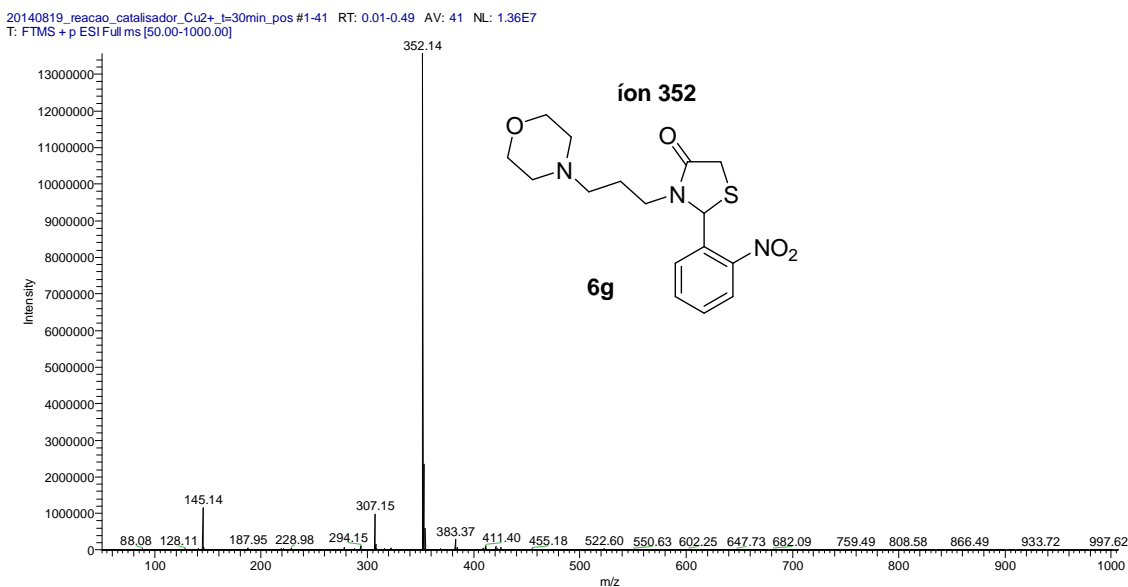


Figura 49. Espectro de massas no final da reação, após 30 minutos de reação.

No estudo realizado, pode-se observar que realmente na síntese da tiazolidinona o mecanismo passa pela formação da imina e que a imina já é formada imediatamente a adição dos reagentes. Os demais possíveis intermediários formados da reação da imina com o ácido mercaptoacético não foram identificados no estudo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os objetivos do presente trabalho, foram sintetizadas as tiazolidinonas **5a-q** e tiazinanonas **8a-o**, derivadas da 2-aminoetilmorfolina, e as tiazolidinonas **6a-r**, derivadas da 3-aminopropilmorfolina, através da metodologia de refluxo, por meio da reação multicomponente “one-pot”, pelo período de 16 horas, com rendimentos de moderados a bons.

Também foi possível obter as demais tiazolidinonas **5a-q** e **6a-r**, a partir da reação multicomponente, por meio de irradiação ultrassônica, pelo período de 25 minutos. A metodologia utilizada mostrou-se bastante eficiente frente à redução de resíduos e de energia.

Outra eficaz metodologia utilizada no presente trabalho foi utilização do glicerol como solvente para a síntese das tiazolidinonas uma vez que o mesmo é menos poluente que o tolueno comumente utilizado para essas reações de ciclocondensações. Além disso, apresentamos nesse trabalho uma forma de aproveitar o subproduto da produção de biodiesel.

A utilização do catalisador zeólita CuX também se mostrou bastante eficiente, visto que as tiazolidinonas foram sintetizadas em curto tempo reacional (30 minutos) e em temperatura mais amena (50 °C) quando comparada com a metodologia de aquecimento convencional, onde o tempo reacional foi de 16 horas e a temperatura de 110 °C.

A identificação e caracterização das substâncias inéditas foram realizadas estão por meio das análises de CG-EM e RMN de ^1H e ^{13}C e parte delas por análise de infravermelho e massas de alta resolução. .

Em parcerias com outros Laboratórios de pesquisa da UFPeL, foi possível a realização de teste anti-inflamatório *in vivo* das tiazolidnonas e em parceria com o Laboratório LAFAME na Unicamp foi possível a realização do estudo de modelagem molecular das tiazolidinonas derivadar da 4-(2-aminoetil)morfolina.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEGAON, S. G.; HIRPARA, M. B.; ALAGAWADI, K. R.; HULLATTI, K. K.; KASHNIYAL, K.; Synthesis of novel pyrazole–thiadiazole hybrid as potential and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 5324–5329, 2014.

APOSTOLIDIS, I.; LIARAS, K.; GERONIKAKI, A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; GAVALAS, A.; SOKOVIC, M.; GLAMOCLJA, J.; CIRIC, A.; Synthesis and biological evaluation of some 5-arylidene-2-(1,3-thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones as dual anti-inflammatory/antimicrobial agents. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v.21, p. 532–539, 2013.

BEKHIT, A. A.; HASSAN, A.; RAZIK, A. A. A.; EL-MILIGY, M. M.; EL-AGROUDY, E.E; BEKHIT, A.E.A.; New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: Design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarialantileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 94, p. 30-44, 2015.

BOSENBECKER, J; BAREÑO, V. D. O.; DIFABIO, R.; VASCONCELLOS, F. A.; DUTRA, F. S. P.; OLIVEIRA, P. S.; BARSCHAK, A. G.; STEFANELLO, F. M.; CUNICO, W.; Synthesis and Antioxidant Activity of 3-(Pyridin-2-ylmethyl)-1,3-thiazinan(thiazolidin)-4-ones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 9, p. 425-432, 2014.

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

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, p. 180–196, 2006.

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; VELLASCO JR., W. T. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 5, p. 336- 344, 2008.

ELEFThERIOU, P.; GERONIKAKI, A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; VICINI, P.; FILZ, O.; FILIMONOV, D.; POROIKOV, V.; CHAUDHAERY, S.; ROY, K. A.; Saxena, Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-aryliden-4-thiazolidinones as cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 111-124, 2012.

GOLMOHAMADI, A.; MÖLLER, G.; POWERS, J.; NINDO, C. Effect of ultrasound frequency on antioxidant activity, total phenolic and anthocyanin content of red raspberry puree. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, n. 5, p. 1316–1323, 2013.

GOUVÊA, D. P.; BAREÑO, V. D. O. BOSENBECKER, J.; DRAWANZ, B. B.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 19, n. 6, p. 1127–1131, 2012.

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

JOUNG, E. J.; LEE, M. S.; CHOI, J. W.; KIM, J. S.; SHIN, T.; JEONG, B. M.; YOON, N. Y.; LIM, C. W.; KIM, J.; KIM, H. R.; Anti-inflammatory effect of ethanolic extract from *Myagropsis myagroides* on murine macrophages and mouse ear edema. **BMC. Complementary Altern. Med**, v. 12, p. 171-181, 2012.

KHILLARE, L. D.; PHOSHE, M.P.; DESHAMUKH, A.; MANE, A.R.; Synthesis and anti-inflammatory evaluation of new pyrazoles bearing biodynamic thiazole and thiazolidinone scaffolds. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p.1380-1386, 2015.

KUMAR, SS.; HANUMAPPA, A.; HEGDE, M.; NARASIMHAMURTHY, K.H.; RAGHAVAN, S.C.; Synthesis and proliferative effect of novel 4-thiazolidinone-pyridine- and piperazine-based conjugates on human leukemic cells. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 81, p. 341-349, 2014.

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.; SILVA, M. S.; LARA, R.G.; MARCZEWSKI, J. M.; SACHINI, M.; JACOB, R. G.; ALVES, D.; GELSON, P. Synthesis of vinyl sulfides using glycerol as a recyclable solvent. **Arkivoc**, v. 2, p. 272-282, 2011.

MASTELOTO, H.G.; DRAWANS, B.B.; BERWALDT, G.A.; NEUENFELDT, P.D.; SIQUEIRA, G.M.; CUNICO, W. Antifungal activity of 3- (heteroaryl-2-ylmethyl)thiazolidinone derivatives. *Monatsh Chemistry*, v.10, p.327-334, 2014.

MASON, T. J. Ultrasound in synthetic organic chemistry. **Chemical Society Reviews**, v.26, p.443-451, 1997.

MOHAMED, S. K.; ABDELHAMIDA, A. A.; OMARAC, W.; JABERE, A. A. M; ALBAYATIF, M. An efficient one-pot synthesis and in-vitro anti-microbial study of new thiazolidinones, imidazolidinones and thiazinanones based amino alcohols. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v.5, p.19-31, 2013.

NANDAGOKULA, C.; POOJARY, B.; VITTAL, S.; SHENOY, S.; SHETTY, P.; TANGAVELU, A.; Synthesis, characterization, and biological evaluation of some N-aryl hydrazones and their 2,3-disubstituted-4-thiazolidinone derivatives. **Medicinal Chemistry Research** v. 22, p. 253–266, 2013.

NEVES, A. M.; DUVAL, A. R.; BERWALDT, G. A.; GOUVÊA, D. P.; FLORES, N. P.; SILVA, P. G.; STEFANELLO, F.M.; CUNICO, W; Thiazolidin-4-ones from 3-(aminomethyl)pyridine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid: Synthesis and radical scavenger activity. **Journal Brazilian Chemical Society**, v.26, p.381-388, 2014.

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, n. 23, p. 3106–3108, 2010.

PATEL, D.; KUMARI, P.; PATEL, N. Synthesis and biological evaluation of some thiazolidinones as antimicrobial agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 48, p. 354–362, 2012.

PATRICK, G.L. **An introduction to medicinal chemistry**, 4 ed. New York, Oxford University Press, 2009.

PRASAD, D.; PREETAM, A.; NATH, M. DBSA catalyzed, one-pot three-component “on water” green protocol for the synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinone

PRATAP, U. R.; JAWALE, D. V.; BHOSLE, M. R.; MANE, R. A. Saccharomyces cerevisiae catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 14, p. 1689–1691, 2011.

PAL’CHKOV, V. A.; Morpholine, synthesis and biological activity, **Russian Journal Organic Chemistry**, v. 49, p. 787-814, 2013.

RANGANATHA, V. L.; BEGUM, A B.; NAVEEN, P. Synthesis, Xanthine Oxidase Inhibition, and Antioxidant Screening of Benzophenone Tagged Thiazolidinone Analogs. **Archivock der Pharmazie**, v. 347, p. 1–10, 2014.

RAZA, S.; SRIVASTAVA, S. P.; SRIVASTAVA D. S.; SRIVASTAVA A. K.; HAQ, W.; KATTI, S. B. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.63, p.611-620, 2013.

SADASHIVA, C. T.; NARENDRA SHARATH CHANDRA, J. N.; KAVITHA, C. V.; THIMMEGOWDA, A.; SUBHASH, M. N.; RANGAPPA, K. S. Synthesis and pharmacological evaluation of novel N-alkyl/aryl substituted thiazolidinone arecoline analogues as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer’s dementia models. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p.4848-4854, 2009.

SENTHILRAJA, M.; ALAGARSAMY, V.; SOLOMON, V. R. 2,3-Disubstituted Thiazolidin-4-ones: Novel Class of Anticonvulsant Agents. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 9, p. 731-735, 2012.

SHELKE, S. H.; MHASKE, P. C.; NANDAVE, M.; NARKHADE, S.; WALHEKAR, N. M.; BOBADE, V. D.; Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of

3-aryl-2-(2-substituted-4-methylthiazole-5-yl)thiazolidin-4-one as possible anti-inflammatory and antimicrobial agents, **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters** v. 22, p. 6373–6376, 2012.

SADASHIVA, C. T.; NARENDRA SHARATH CHANDRA, J. N.; KAVITHA, C. V.; THIMMEGOWDA, A.; SUBHASH, M. N.; RANGAPPA, K. S. Synthesis and pharmacological evaluation of novel N-alkyl/aryl substituted thiazolidinone arecoline analogues as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p.4848-4854, 2009.

SENTHILRAJA, M.; ALAGARSAMY, V.; SOLOMON, V. R. 2,3-Disubstituted Thiazolidin-4-ones: Novel Class of Anticonvulsant Agents. **Letters in Drug Design & Discovery**, V. 9, p. 731-735, 2012.

SINGH, M.; SAQUIB, M.; SING, S.B.; SINGH, S.; ANKIT, P.; FATMA, J.S.; Organocatalysis in aqueous micellar medium: a new protocol for the synthesis of [1,2,4]-triazolyl-thiazolidinones. **Tetrahedron Letters**, v.55, p. 6155-6179, 2014.

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X., KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, 7 ed., Rio de Janeiro: LTC, 2013.

THAKARE, M.P.; KUMAR, P.; KUMAR, N.; PANDEY, S.; Silica gel promoted environment friendly synthesis of 2,3-substituted 4-thiazolidinones. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 2463-2466, 2014.

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

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

ZHENG, H.; MEI, Y. J.; DU, K.; SHI, Q. Y.; ZHANG, P. F. Trypsin-Catalyzed One-Pot Multicomponent Synthesis of 4-Thiazolidinones. **Catalysis Letters**, v. 143, n. 3, p. 298–301, 2013.

ANEXO I – Aplicações das 2,3-disubstituída-4-tiazolidinona frente à atividade anti-inflamatória e teste de citotoxicidade

Aplicações das 2,3-disubstituída-4-tiazolidinona frente à atividade anti-inflamatória e teste de citotoxicidade

O núcleo da tiazolidinona possui uma gama de atividades biológicas amplamente relatadas na literatura. Os compostos contendo o núcleo morfolina também apresentam uma vasta gama de atividade biológica, tais como antioxidantes, anti-antimicrobiano, antidepressivo, anti-diabético e anti-inflamatória (Pal'chikov *et al.*, 2013). A literatura indica que a modificação dos medicamentos anti-inflamatórios (ibuprofeno (DOU *et al.*, 2013 e indometacina (SHI *et al.*, 2012) com adição da porção morfolina aumentar o crescimento de COX-2 sem inibição irritação gastrointestinal. Nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com os tiazolidinonas heterocíclicos nos últimos anos. Recentemente, publicamos tiazolidinonas com atividades antifúngica (Kunzler *et al.*, 2013, Marques *et al.*, 2014) e antioxidante (Neves *et al.*, 2014, Bosenbecker *et al.*, 2013, Campos *et al.*, 2013). Dessa forma, visando potencializar a atividade biológica, adicionou-se a morfolina para estruturar o núcleo básico da tiazolidinona.

Avaliação da atividade anti-inflamatória das 4-tiazolidinonas

Nesse estudo, foram realizados testes de atividade anti-inflamatória, pela pós doutoranda Flávia Aaleixo Vasconcelos em parceria com o grupo de pesquisa de Neuroquímica e Câncer da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Inicialmente sete tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilmorfolina foram avaliadas frente à atividade anti-inflamatória **5c**, **5f**, **5g**, **5h**, **5l**, **5o** e **5p**. Foram utilizados grupos de camundongos Balbc machos, adultos, pesando entre 25-35 g. Os animais foram obtidos através do Biotério Central da UFPel e eutanasiados através de aprofundamento anestésico Isoflurano na dose 150 mg/Kg, segundo a Resolução nº 1000/2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel, segundo as normas de bem-estar animal, sob o cadastro na CEEA pelo n. 7068.

O potencial de atividade anti-inflamatória foi avaliado através da realização do teste anti-inflamatório de Edema de Orelha Induzido. Foram utilizados grupos de 6 camundongos. As moléculas são lipossolúveis e foram aplicadas tópica e internamente nas orelhas, nas concentrações de 1, 3, 5 e 10 mg/orelha (33, 100, 166 e 333 mg/kg)

usando acetona como veículo, imediatamente após a aplicação do óleo de cróton/acetona (2 µg), indutor de edema.

Os fármacos de referência utilizados foram a Indometacina e o Ibuprofeno, aplicado pela mesma via (1 mg) e diluído no mesmo veículo. Após 6 h, os animais foram eutanasiados e a aferição da atividade foi realizada através de dois métodos de análise anti-inflamatória. No primeiro, a aferição da medida do edema através de micrômetro externo digital (Digimex). O outro método de análise foi realizado através da retirada de discos de 8 mm de diâmetro com um *punch*, aparelho de tricotomia, e posterior pesagem em balança analítica (BEL engineering Mark M214A).

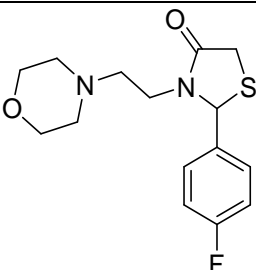
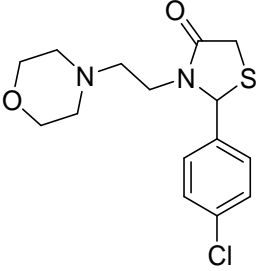
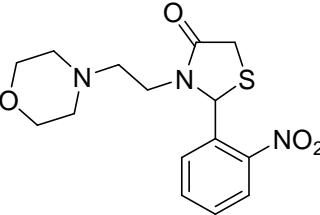
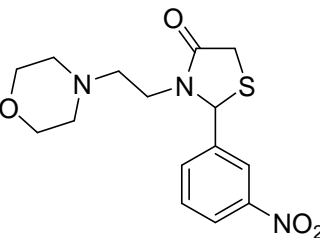
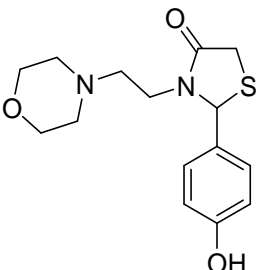
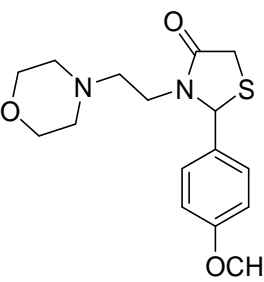
Os resultados anti-edematogênicos (inibição da inflamação) das sete moléculas estudadas em diferentes concentrações, foram calculados através da média do número de animais e dos experimentos executados, as quais foram analisadas utilizando a fórmula:

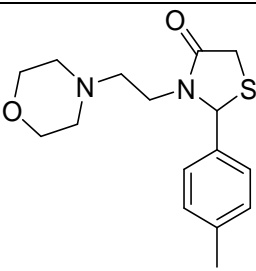
$$\text{Porcentagem de atividade anti-inflamatória} = 100 \times (1 - V_t / V_c)^*$$

(*V_t e V_c são o volume de edema com as moléculas teste e grupos controle respectivamente)

Os compostos exibiram atividade anti-inflamatória conforme demonstrado na Tabela 23, levando-se em consideração os anti-inflamatórios utilizados como controle e a dose de 166mg/kg de camundongo.

Tabela 23. Atividade anti-inflamatória de Tiazolidinonas derivadas da 2-aminoetilmorfolina

Composto		R	Dose (mg/Kg)	Atividade (% 6h)
5c		4-F	166	50
5f		4-Cl	166	39
5g		2-NO ₂	166	42
5h		3-NO ₂	166	54
5l		4-OH	166	44
5o		4-OCH ₃	166	45

Continuação	Tabela 23.		
5p		166	48
Indometacina		33	58

Os resultados obtidos refletiam a necessidade de continuidade na avaliação da atividade celular das moléculas produzidas pelo grupo, já que foram obtidos bons resultados, visto que todos os compostos reduziram a inflamação na orelha na concentração de 166mg/Kg (39-58%). Dessa forma, unindo o conhecimento farmacológico do grupo de pesquisa de Neuroquímica e Câncer da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), ao conhecimento de cultivo celular do grupo de pesquisa em Virologia da Faculdade de Veterinária da UFPel, foi executada a avaliação da citotoxicidade celular, das mesmas moléculas “promissoras” no teste anti-edematogênico, através do teste de MTT (brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio), no qual foi utilizada linhagem de células Vero de rim de macaco verde.

A viabilidade mitocondrial e consequentemente a viabilidade celular, é quantificada pela redução do MTT (um sal de coloração amarela e solúvel em água) a formazan (sal de coloração roxa e insolúvel em água) pela atividade daquelas enzimas. Dessa forma, a redução do MTT a formazan, será diretamente proporcional à atividade mitocondrial e a viabilidade celular (Nedel et al., 2010; Fernández et al., 2010).

O descongelamento e cultivo das células Vero em meio MEM (*modified Eagle's medium*) foi realizado em garrafas de cultivo celular até o crescimento confluyente, a técnica seguida foi a empregada por Duval *et al.*, 2011 e Kunzler *et al.*, 2013 e adaptada ao atual experimento. As células cultivadas, foram então contadas e distribuídas em placas de 96 cavidades (2×10^6 cells mL⁻¹), observadas por microscopia eletrônica no espaço de tempo de 24 e 48 h. A seguir, foram adicionadas as moléculas diluídas em meio MEM na concentração de 62,5; 125; 250; 500; 1000; 3000 µg/mL e após 24 hs em

estufa CO₂, a placa foi lavada com tampão PBS, e o reativo MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazólio) foi adicionado na concentração 1 mg/mL.

A placa foi encubada nas mesmas condições por 4 h, as células viáveis foram reveladas através de espectrofotometria. Este teste, demonstra através da avaria mitocondrial celular, a citotoxicidade provocada pelas moléculas em questão (Tabela 24).

Tabela 24. Teste de viabilidade celular mediante as moléculas derivadas de Tiazolidinonas, por MTT.

		Viabilidade celular (%)					
	R	6,25 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL	3000 µg/mL
5c	4-F	100	100	100	91	89	80
5f	4-Cl	87	87	87	76	74	70
5g	2-NO ₂	98	98	98	91	83	74
5h	3-NO ₂	100	100	100	92	92	92
5l	4-OH	83	85	83	79	73	69
5o	4-OCH ₃	100	100	100	90	89	61
5p	4-CH ₃	87	84	87	76	73	75

De acordo com os resultados obtidos na Tabela 24, as tiazolidinonas em geral apresentaram baixos efeitos tóxicos *in vitro* para linhagens de células Vero, havendo destaque para as tiazolidinonas **5c**, **5g**, **5h** e **5o**, as quais mantiveram a viabilidade celular de 89, 83, 92 e 89% nas concentrações mais elevadas (1000 µg/mL). As demais substâncias apresentaram toxicidade a partir da concentração 500 µg/mL, promovendo uma redução superior a 20% da viabilidade celular dessas linhagens de células.

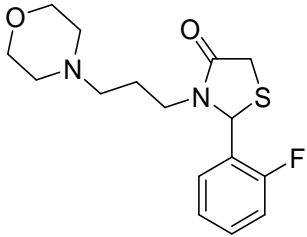
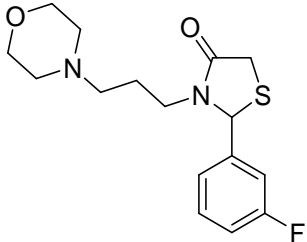
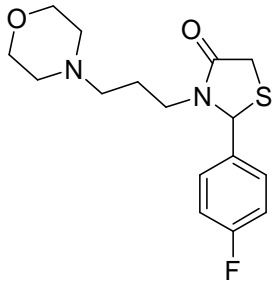
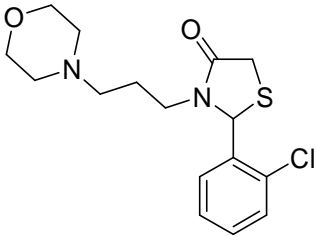
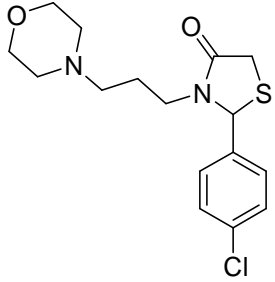
No presente trabalho também foram realizados testes anti-inflamatórios de edema de orelha *in vivo* nas tiazolidinonas derivadas da 3-morfolinopropilamina. Novamente utilizou-se grupos de camundongos Balbc, os quais foram obtidos através do Biotério Central da UFPel e eutanasiados através aprofundamento anestésico (Isoflurano) na dose 150 mg/Kg, segundo a Resolução nº 1000/2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de

Ética em Experimentação Animal (CEEAA) da UFPel, segundo as normas de bem-estar animal, sob o número CEEA 1021. Nesta fase foi analisado o potencial de atividade anti-inflamatória das tiazolidinonas derivadas da 4-(3-aminopropil)morfolina, através da realização do teste anti-inflamatório de Edema de Orelha Induzido, em concentrações já padronizadas em função dos testes realizados na primeira fase.

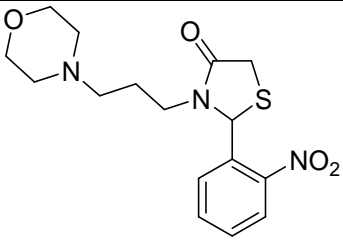
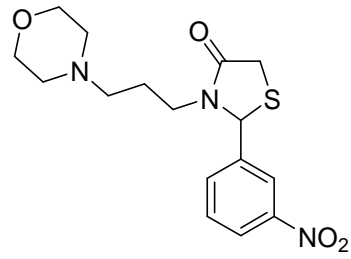
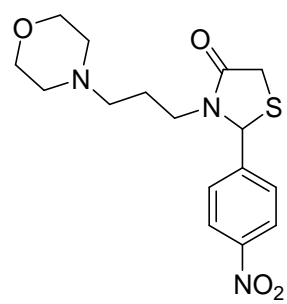
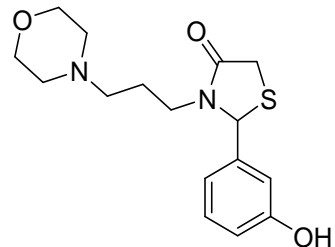
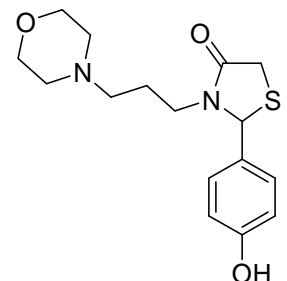
Foram utilizados grupos de 3 camundongos machos, adultos, pesando entre 25-35 g. As moléculas lipossolúveis foram aplicadas tópicamente e internamente nas orelhas dos modelos biológicos, na concentração de 166 mg/kg camundongo usando acetona como veículo, após decorridas 6 hs da aplicação do indutor de edema (óleo de cróton/acetona 2 µg). É importante salientar que algumas adaptações na técnica anterior foram executadas. O antibiótico de referência utilizado como controle foi a Indometacina, aplicado pela mesma via (1 mg/camundongo) e diluído no mesmo veículo. Após 18 h, os animais foram eutanasiados e a aferição da atividade foi realizada através da medida do edema utilizando micrômetro externo digital (Digimex).

De acordo com os resultados demonstrado na Tabela 25, as tiazolidinonas derivadas da 3-morfolinopropilamina apresentaram melhores resultados frente a atividade anti-inflamatória que as tiazolidinonas derivadas da 2-morfolinoetilamina, havendo destaque para as substâncias **6b** e **6g** com porcentagem de inibição de 69 e 71%, respectivamente.

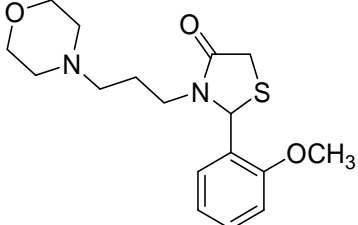
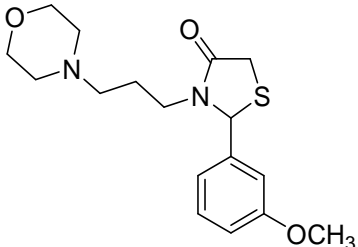
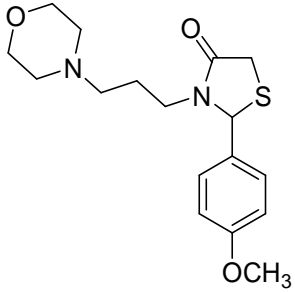
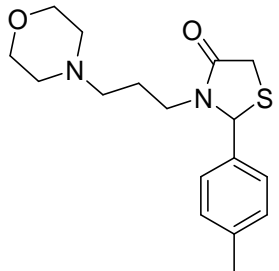
Tabela 25. Atividade anti-inflamatória de tiazolidinonas **6 a-p** (%).

	Composto	R	Atividade (%)
	6a	2-F	62
	6b	3-F	69
	6c	4-F	47
	6d	2-Cl	65
	6f	4-Cl	52

Continuação **Tabela 25.**

	6g	2-NO ₂	71
	6h	3-NO ₂	51
	6i	4-NO ₂	44
	6k	3-OH	36
	6l	4-OH	15

Continuação Tabela 25.

	6m	2-OCH ₃	51
	6n	3-OCH ₃	47
	6o	4-OCH ₃	45
	6p	4-CH ₃	58
Indometacina			68

Avaliação da atividade anti-inflamatória das 4-tiazolidinonas

Junto aos resultados *in vitro* e *in vivo*, temos resultados realizados *in silico* através de ensaios de *Docking* molecular, realizado na UNICAMP no Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos (LAFAME) para as tiazolidinonas derivadas da 2-morfolinoetilamina **5c**, **5f**, **5g**, **5h**, **5l**, **5o** e **5p** que apresentaram atividade anti-inflamatória frente ao teste *in vivo* de edema de orelha induzido em ratos e baixa toxicidade *in vitro* em linhagens de células Vero, com a finalidade de contribuir com informações que guiarão futuras alterações estruturais para a obtenção de produtos potencialmente efetivos.

Inicialmente as conformações ideais das tiazolidinonas **5c**, **5e**, **5g**, **5h**, **5l**, **5o** e **5p** foram calculados pelo método semi-empírico PM6 no programa Gaussian 09 e as estruturas obtidas foram usadas para realizar o acoplamento. As estruturas cristalinas de as enzimas ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2) foram obtidos a partir de PDB (Protein Data Bank), com códigos 1Q4G e 4PH9, respectivamente.

A enzima é 1Q4G complexado com 2- (1,1-bifen-4-il) ácido propanóico apresenta resolução da estrutura cristalina de 2,00 Å e a enzima complexado com 4PH9 ibuprofeno apresenta resolução do cristalina de 1,81 Å.

Para validar a metodologia, foi realizado redocking. De acordo com o levantamento obtido pela redocking de 2- (1,1-bifen-4-il) ácido propanóico e ibuprofeno estão perto de ligantes de cristal indicando que as condições do docking estão corretas.

Os resultados significativos da atividade anti-inflamatória das tiazolidinonas solicitou um estudo de docking molecular na ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), para verificar um possível mecanismo de ação. Foi utilizado o fármaco celecoxib como padrão. Os resultados são apresentados na Tabela 26 para a COX-1 e na Tabela 27 para a COX-2.

O fármaco celecoxib apresenta seis interações com COX-2 (Figura 50), sendo quatro ligações de hidrogénio são formados entre o grupo NH₂ com os resíduos de aminoácidos His90, Gln192, Leu352 e Ser353 com distâncias de 3,7, 2,1, 2,7 e 2,2Å, respectivamente. Além de ligações de hidrogênio entre grupamento SO com Arg513 a 3,4 Å e o N do anel de pirazol com Tyr355 em 3,4 Å. Com a enzima COX-1, o

celecoxib mostra apenas duas interações (ligação de hidrogênio) entre NH_2 com His513 (3,7Å) e entre o grupo SO_2 com Tyr355.

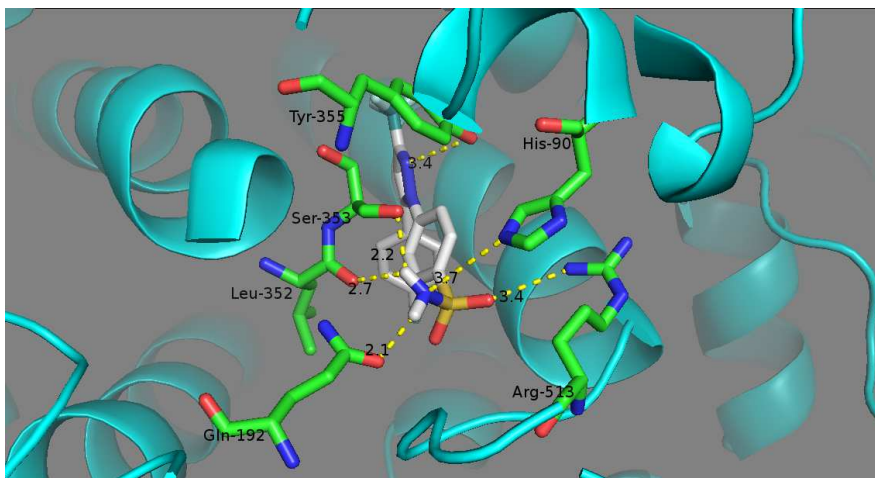


Figura 50. Docking molecular do celecoxib ligado ao sítio ativo da COX-2 (afinidade de -10,6 kcal/mol) contendo seis ligações de hidrogênio representadas em linhas amarelas.

De acordo com a análise do docking das tiazolidinonas a natureza e a posição do substituinte no anel fenila induziram diferentes interações com a enzima COX-2 (Figura 51). As tiazolidinonas **5h**, **5l** e **5o** exibiram melhor afinidade com a enzima COX-2.

O composto **5h** com o grupo nitro na posição meta mostrou melhor afinidade com a COX-2 (-7,6 kcal/mol), apresentando seis ligações de hidrogênio com aminoácidos da enzima (Figura 51): a) A interação do oxigênio do anel morfolina com His90 (3,4 Å), assim como o grupo NH_2 do celecoxib; b) a interação do O e N do anel morfolina com Ser353 (3,2 e 3,7 Å), assim como NH_2 do celecoxib; c) o grupo NO_2 com Tyr355 (2,9Å), assim como o NN do pirazol no celecoxib; d) o NO_2 com Arg120 (3,9 Å) e; e) o S da tiazolidinona com Ser530 (3,5 Å).

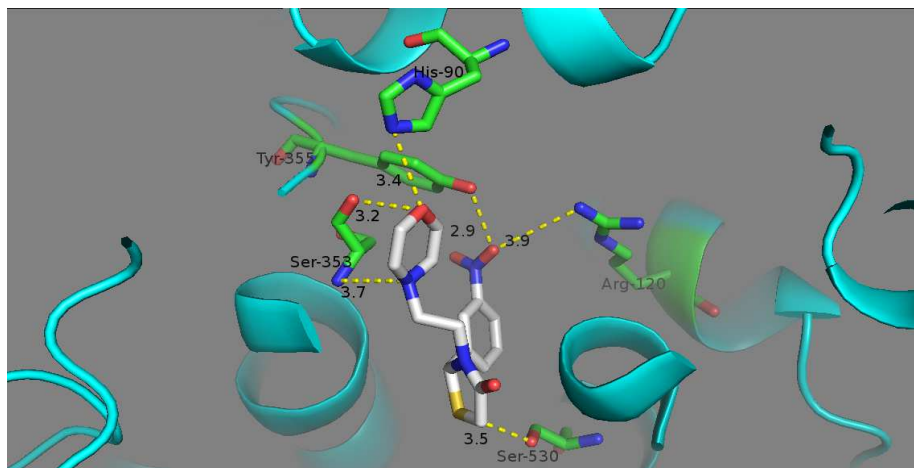


Figura 51. Docking molecular da tiazolidinona **5h** ligado ao sítio ativo da COX-2 (afinidade de -7,6 kcal/mol) contendo seis ligações de hidrogênio representadas em linhas amarelas.

Com a enzima COX-1 a tiazolidinona **5h** apresentou apenas duas interações através de duas ligações de hidrogênio entre o N da morfolina e Arg120 com distância de 3,1 e 3,8 Å. Estes resultados sugerem que o composto **5h** pode ser mais seletivo para a COX-2.

A modificação do grupo nitro da posição meta **5h** para a posição orto **5g** no anel fenila modificou o modo de ligação da tiazolidinona com a enzima COX-2. O composto **5g** apresentou menor interação com a enzima, com somente uma ligação de hidrogênio entre o grupo NO₂ e a Arg120 a 3,6 Å de distância (Tabela 27), este composto apresentou interação com aminoácidos da enzima COX-1, com duas ligações de hidrogênio entre o grupo NO₂ com os resíduos de aminoácidos Arg120 e Tyr355 a 3,1 e 3,8 Å, respectivamente (Tabela 27).

A tiazolidinona **5o** com o substituinte 4-OCH₃, exibiu afinidade de -6,9 kcal/mol, contendo ligação de hidrogênio entre O e N da morfolina com Ser353, O do anel tiazolidinona com Met523 (3,7 Å) e S da tiazolidinona com Ser530 (3,8 Å) (Tabela 27). A tiazolidinona **5o** também apresentou interação com a enzima COX-1, através de uma ligação de hidrogênio entre o N da morfolina com Arg120 (3,3 e 3,8 Å) (Tabela 26).

A tiazolidinona **5l** com o substituinte 4-OH apresentou afinidade com a COX-2 de -6.8 kcal/mol e revelou interações hidrofílicas (ligação de hidrogênio) entre o grupo OH com Tyr355 e His90 a 2,8 e 3,7 Å de distância, respectivamente. A ligação de hidrogênio entre o O e N da morfolina com a Arg120 a 3,3 Å de distância (Table 27).

Este composto não apresentou interação (menor que 4 Å) com aminoácidos da enzima COX-1, sugerindo seletividade para a COX-2.

As tiazolidinonas **5c**, **5f** e **5o** com os substituintes, 4-F, 4-Cl e 4-CH₃, respectivamente, apresentaram afinidade para a COX-2 de -6,3, -6,4 e -6,6 Kcal/mol, respectivamente. De acordo com o docking esses compostos encontram-se sobrepostos (Figura 52) e apresentaram o mesmo tipo de interação com a enzima and COX-2: interações hidrofílicas (ligação de hidrogênio) entre a Arg120 e O do anel morfolina e O da tiazolidinona a 3,0 e 3,3 Å de distância (Tabela 27). Esses compostos também apresentaram interações com a enzima COX-1 através de ligações de hidrogênio entre N do anel morfolina e Arg120 (Tabela 26), sugerindo baixa seletividade.

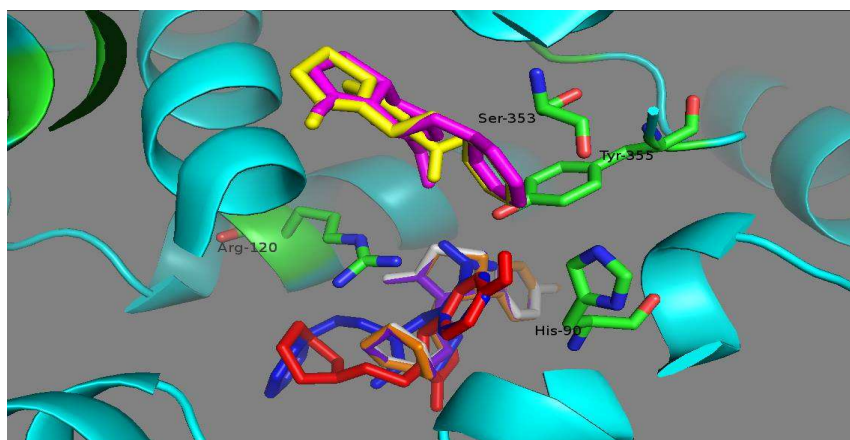


Figura 52. Docking molecular das tiazolidinonas **ligadas a COX-2**. **5c** (branca); **5f** (laranja); **5g** (azul); **5h** (amarelo); **5l** (vermelho); **5o** (rosa); **5p** (roxo).

Os resultados do estudo *in silico* sugerem que as tiazolidinonas podem ser mais seletivas para a enzima COX-2, especialmente a tiazolidinona **5h**, no entanto estudos enzimáticos serão necessários para a confirmação dessa hipótese.

Tabela 26. Interações do ibuprofeno, indometacina, celecoxib e as tiazolidinonas **5c**, **5f**, **5g**, **5h**, **5l**, **5o**, **5p** com a COX-1.

Composto	Afinidade (Kcal/mol)	Nº de interações	Distância (Å)	aa	Estrutura molecular
Ibuprofeno	-8.1	3	2.9	Arg120	COOH
			3.1	Arg120	COOH
			2.8	Tyr355	COOH
Indometacina	-7.8	3	4.0	Arg120	N
			3.7	Tyr355	OCH ₃
			3.1	Tyr355	COOH
Celecoxib	-6.6	3	3.7	His513	NH ₂
			2.7	Tyr355	SO ₂
			3.1	Tyr355	SO ₂
5c	-6.5	2	3.2	Arg120	O morf.
			3.8	Arg120	N morf.
5f	-6.4	2	3.2	Arg120	N morf.
			3.8	Arg120	N morf.
5g	-6.6	2	3.1	Arg120	NO ₂
			3.8	Tyr355	NO ₂
5h	-6.6	2	3.1	Arg120	N morf.
			3.8	Arg120	N morf.
5l	-6.0	0	-	-	-
5o	-6.3	2	3.1	Arg120	O morf.
			3.8	Arg120	N morf.
5p	-6.7	1	3.3	Arg120	N morf.

Tabela 27. Interações do ibuprofeno, indometacina, celecoxib e as tiazolidinonas **5c**, **5f**, **5g**, **5h**, **5l**, **5o**, **5p** com a COX-2.

Composto	Afinidade (Kcal/mol)	Nº de interações	Distância (Å)	aa	Estrutura molecular
Ibuprofeno	-7.6	2	2.4	Tyr355	-C(O)OH
			3.0	Arg120	-C(O)OH
Indometacina	-7.7	2	3.1	Ser353	OCH ₃
			3.7	His90	OCH ₃
Celecoxib	-10.6	6	3.7	His90	NH ₂
			3.4	Arg513	SO
			2.1	Gln192	NH ₂
			2.7	Leu352	NH ₂
			2.2	Ser353	NH ₂
			3.4	Tyr355	NN
5c	-6.3	2	3.0	Arg120	O morf.
			3.3	Arg120	O tiaz.
5f	-6.4	2	3.0	Arg120	O morf.
			3.3	Arg120	O tiaz.
5g	-6.7	1	3.6	Arg120	NO ₂
5h	-7.6	6	2.9	Tyr355	NO ₂
			3.9	Arg120	NO ₂
			3.4	His90	O morf.
			3.7	Ser353	O e N morf.
			3.7	Met523	O tiaz.
			3.6	Ser530	S tiaz.
5l	-6.8	3	3.7	His90	OH
			3.3	Arg120	Tyr355
			2.8	morph.	OH

Continuação **Tabela 27.**

5o	-6.9	3	3.2	His90	O morfolina
			3.3	Ser353	O e N morf.
			3.8	Ser530	S da tiaz.
5p	-6.6	2	3.0	Arg120	O morf.
			3.3	Arg120	O tiaz.

ANEXO II – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

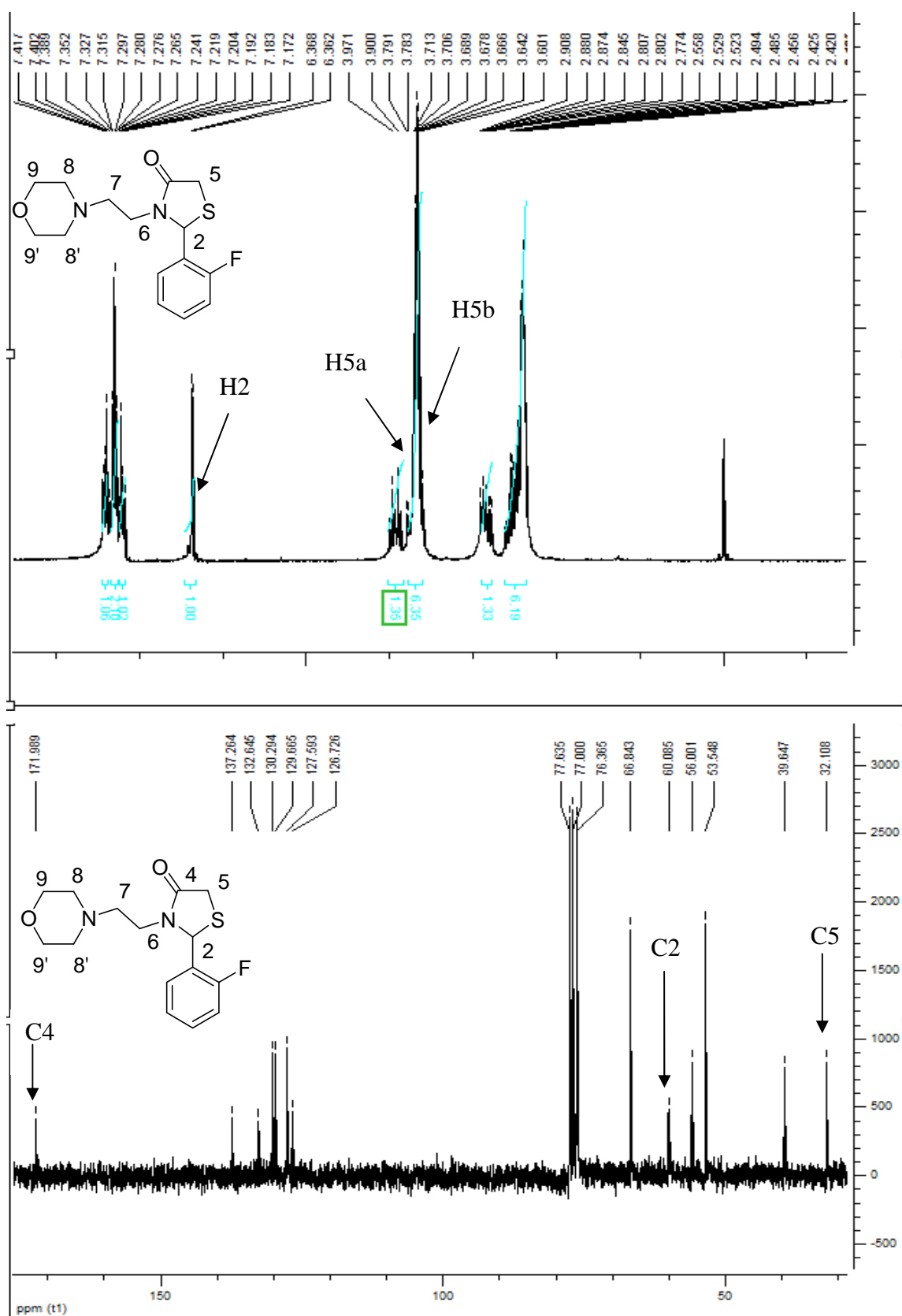


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- metóxi-fenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5a** em CDCl_3 .

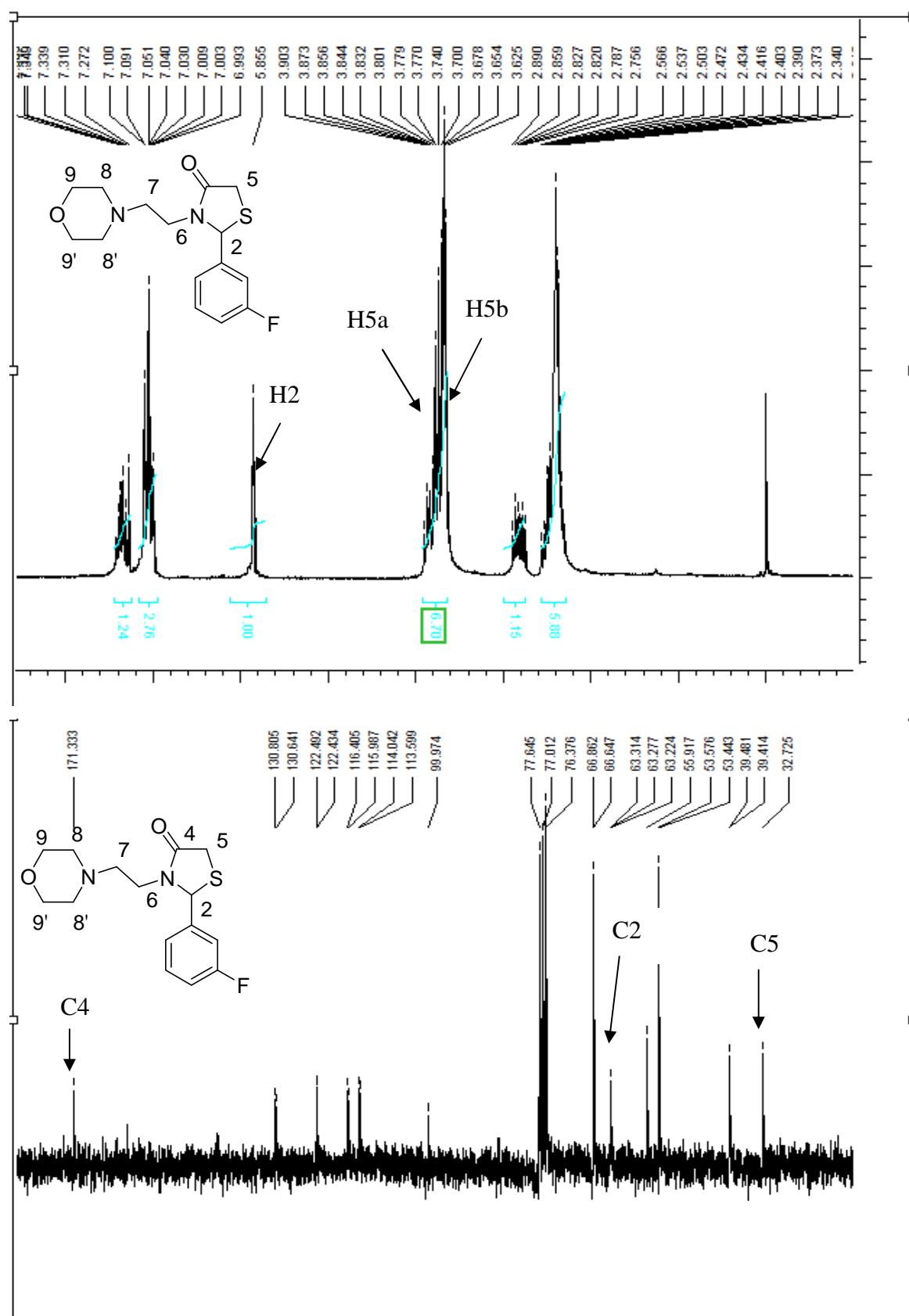


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-fluorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5b** em CDCl_3 .

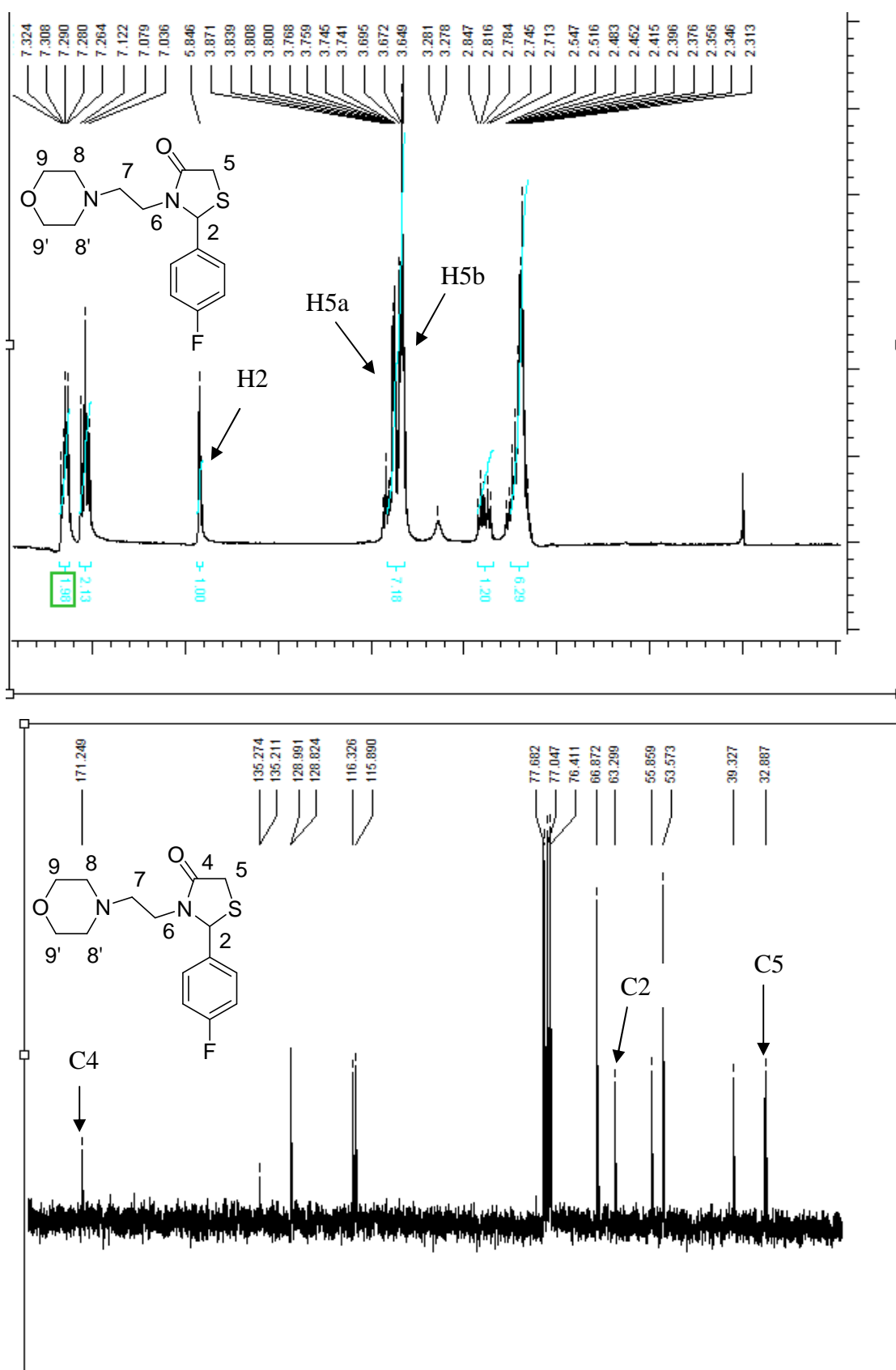


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-fluorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5c** em CDCl_3 .

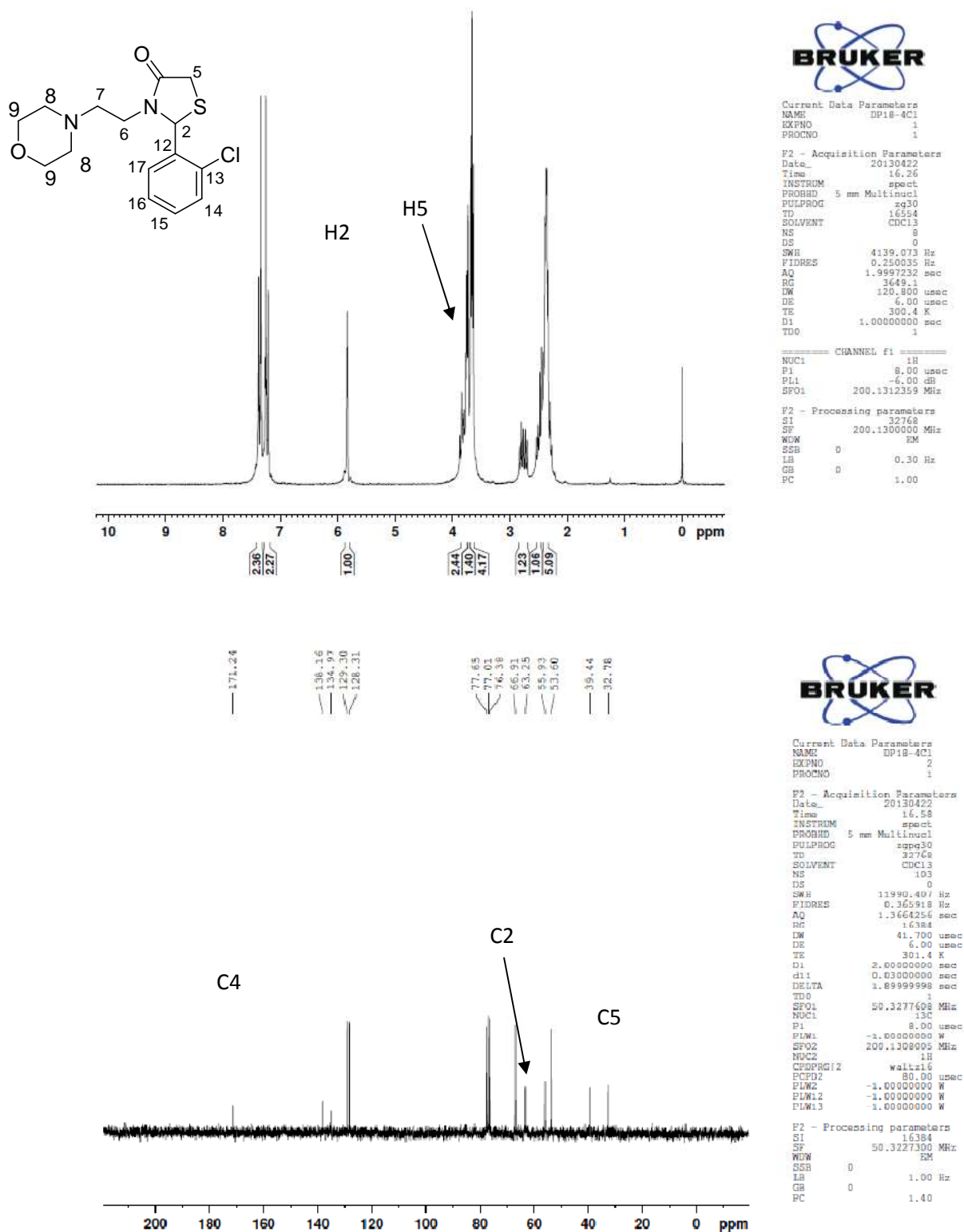


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 3-(2-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5d** em CDCl₃.

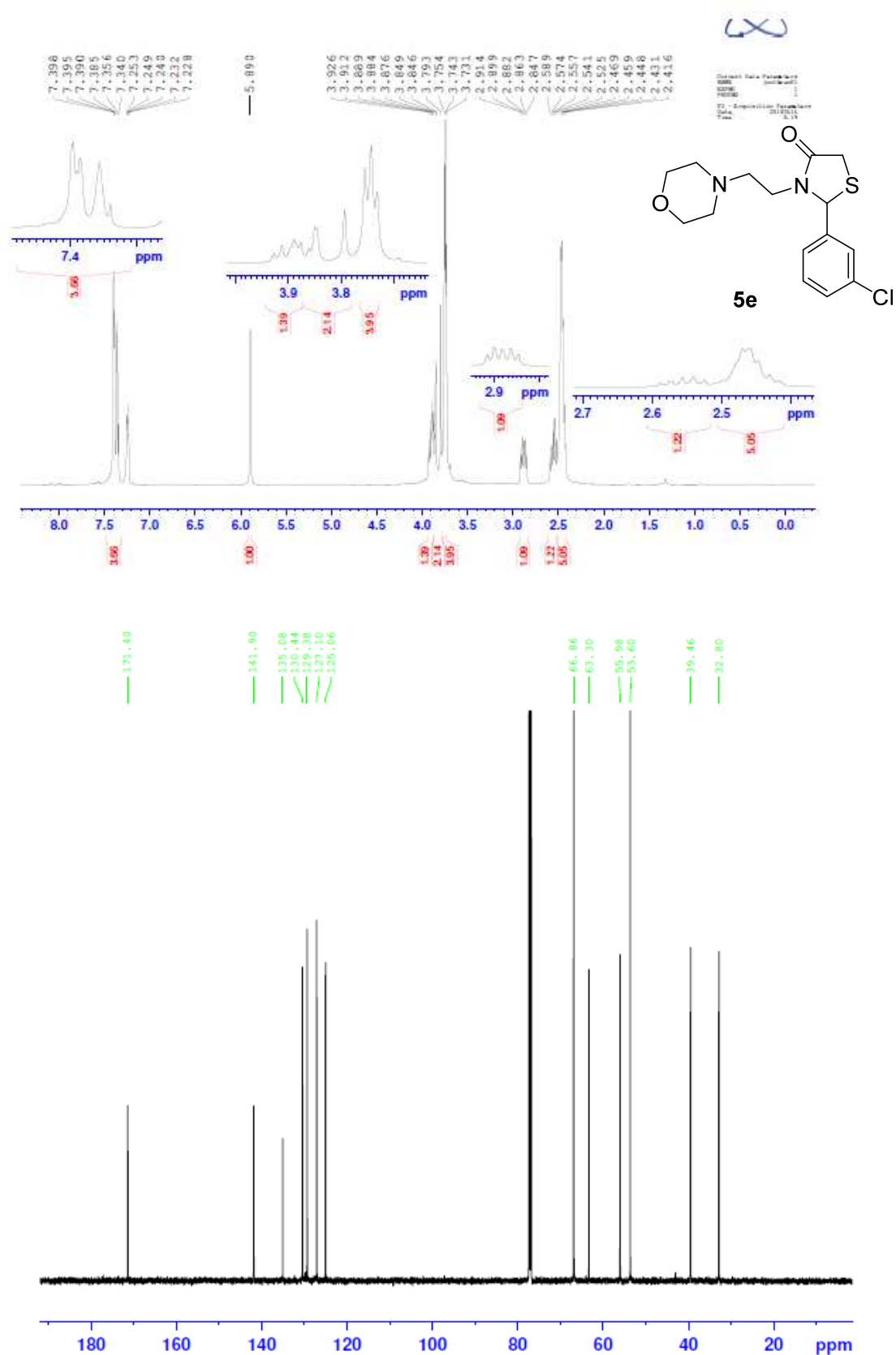


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5e** em CDCl_3 .

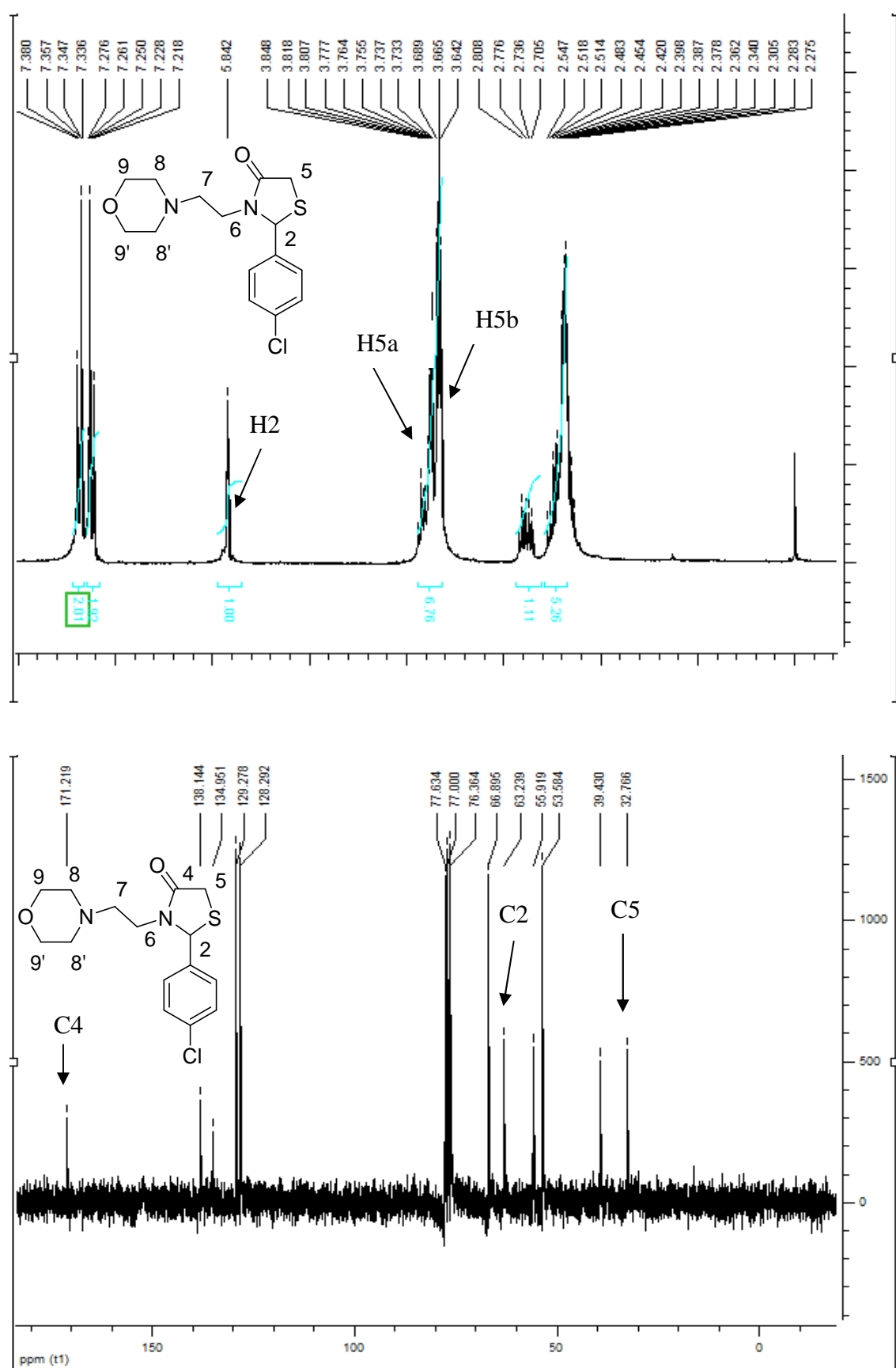


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-clorofenil)-3-(piperidin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5f** em CDCl_3 .

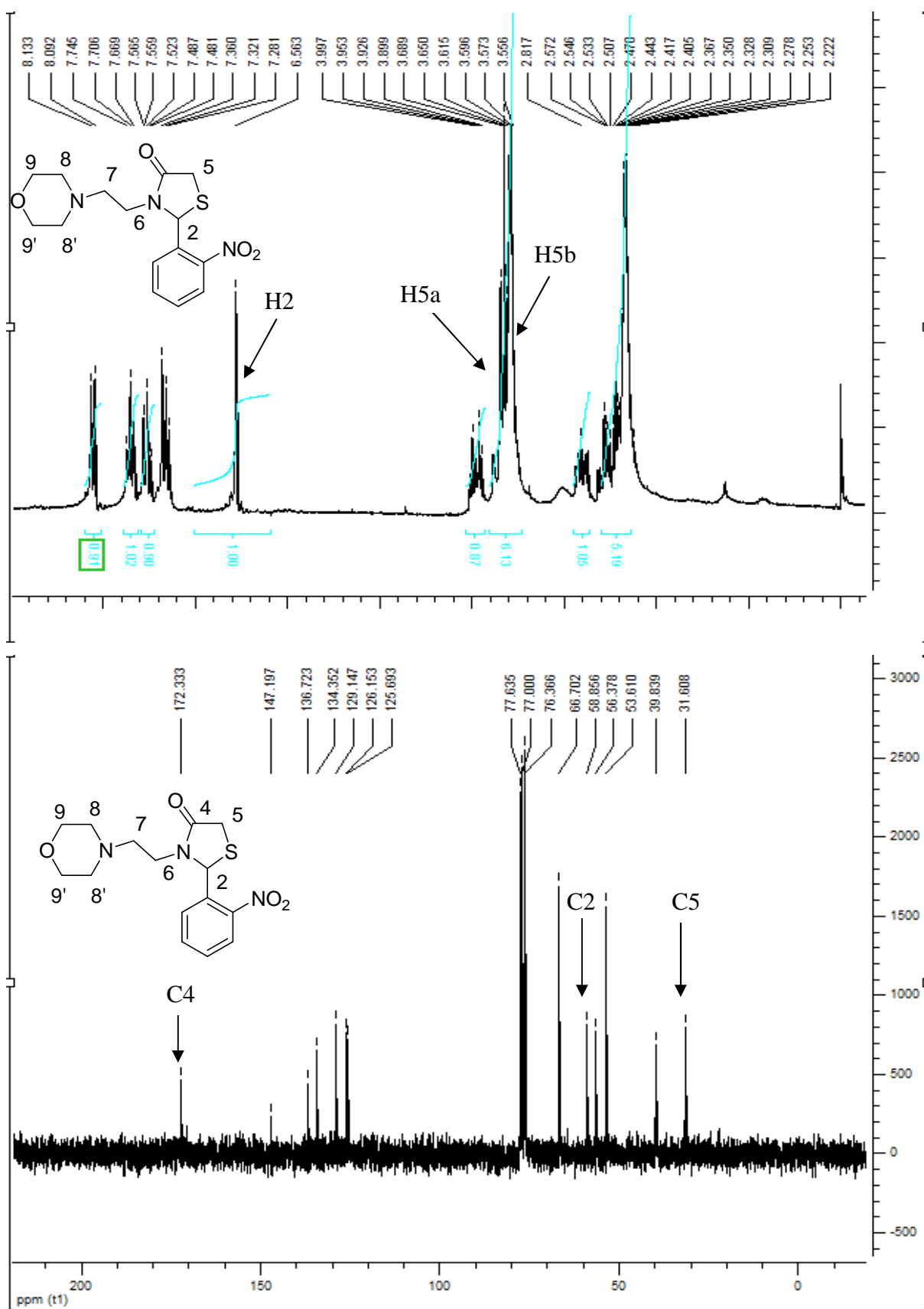


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5g** em CDCl_3 .

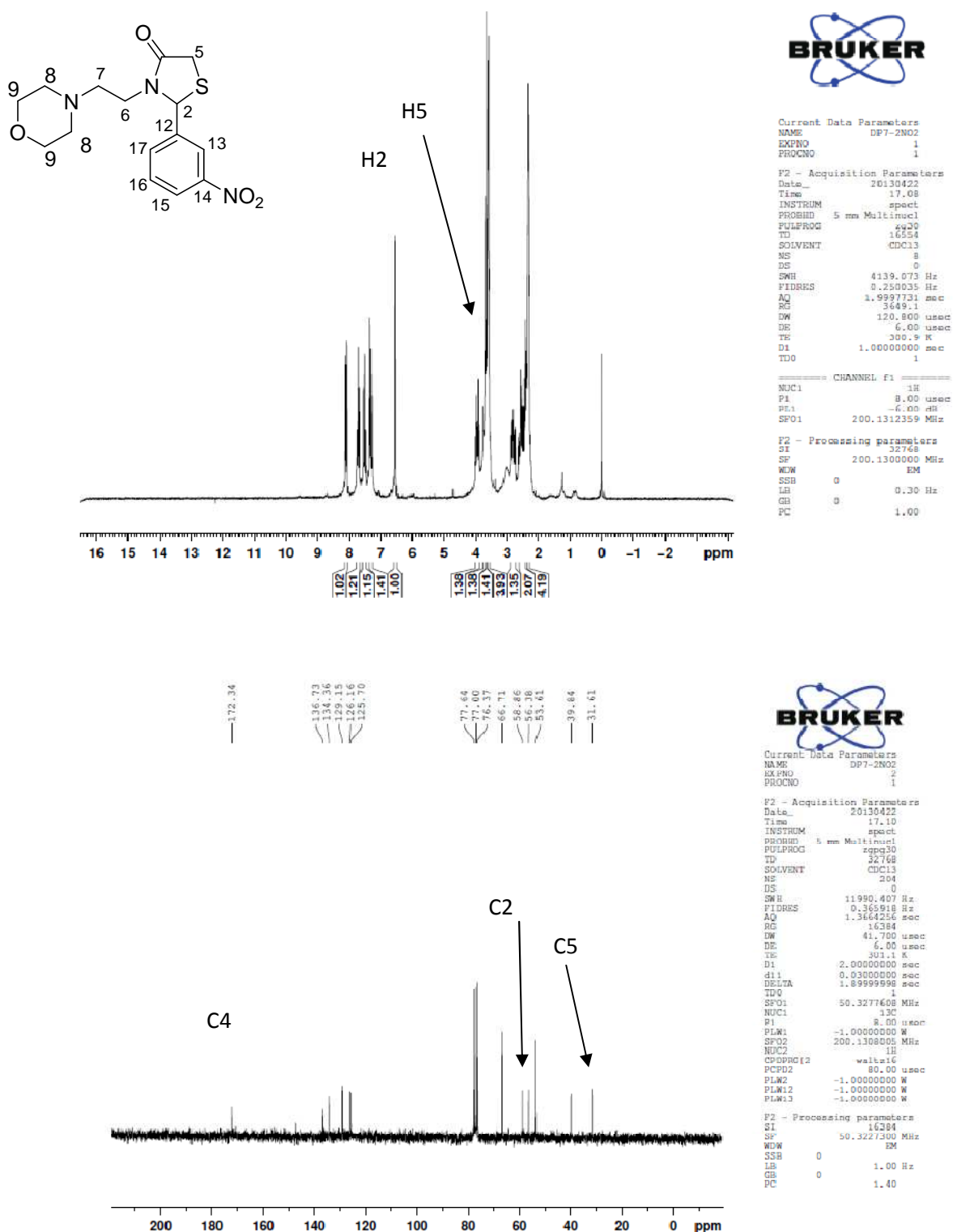


Figura 60. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(3-nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5h** em CDCl₃.

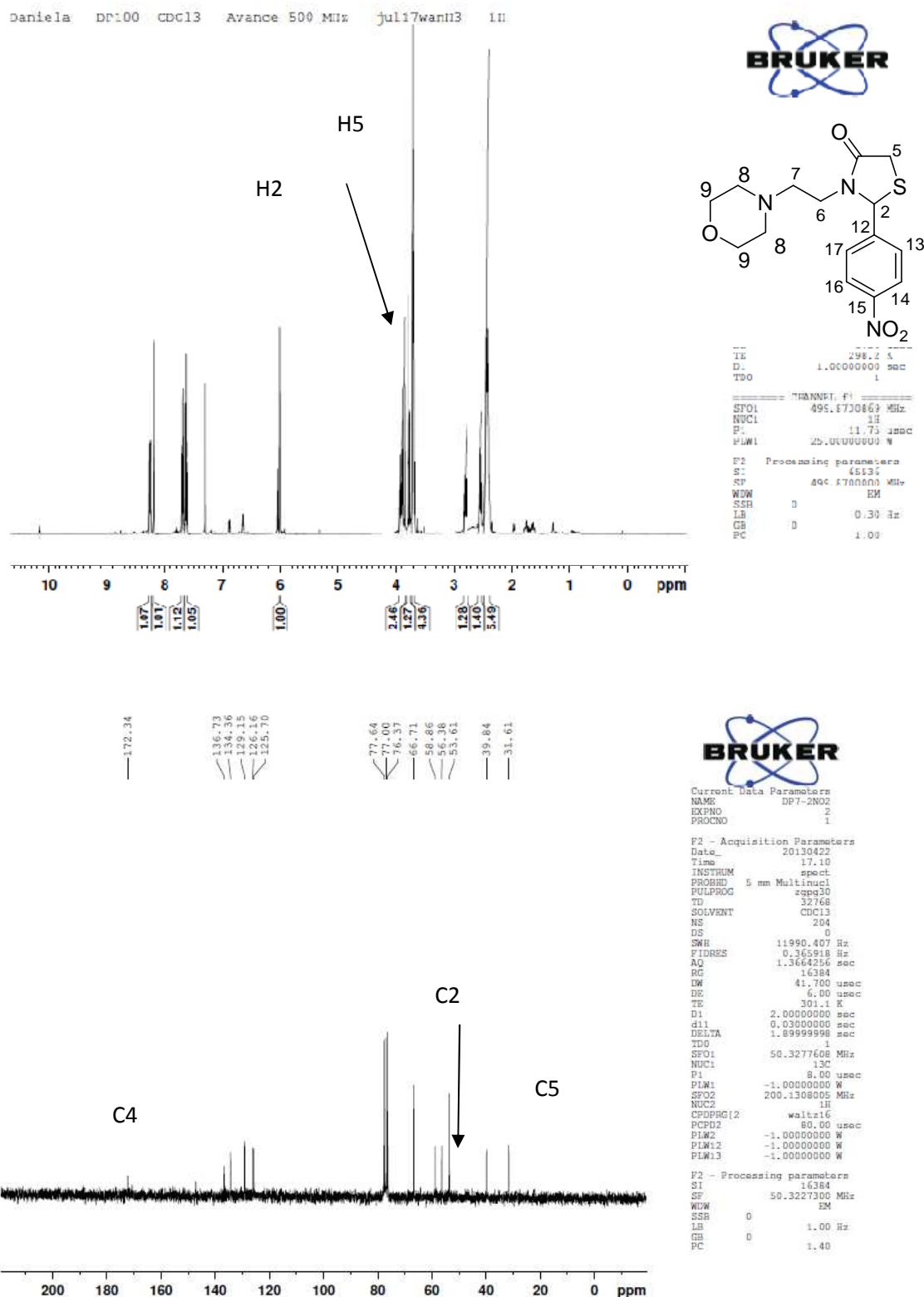


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5i** em CDCl_3 .

149

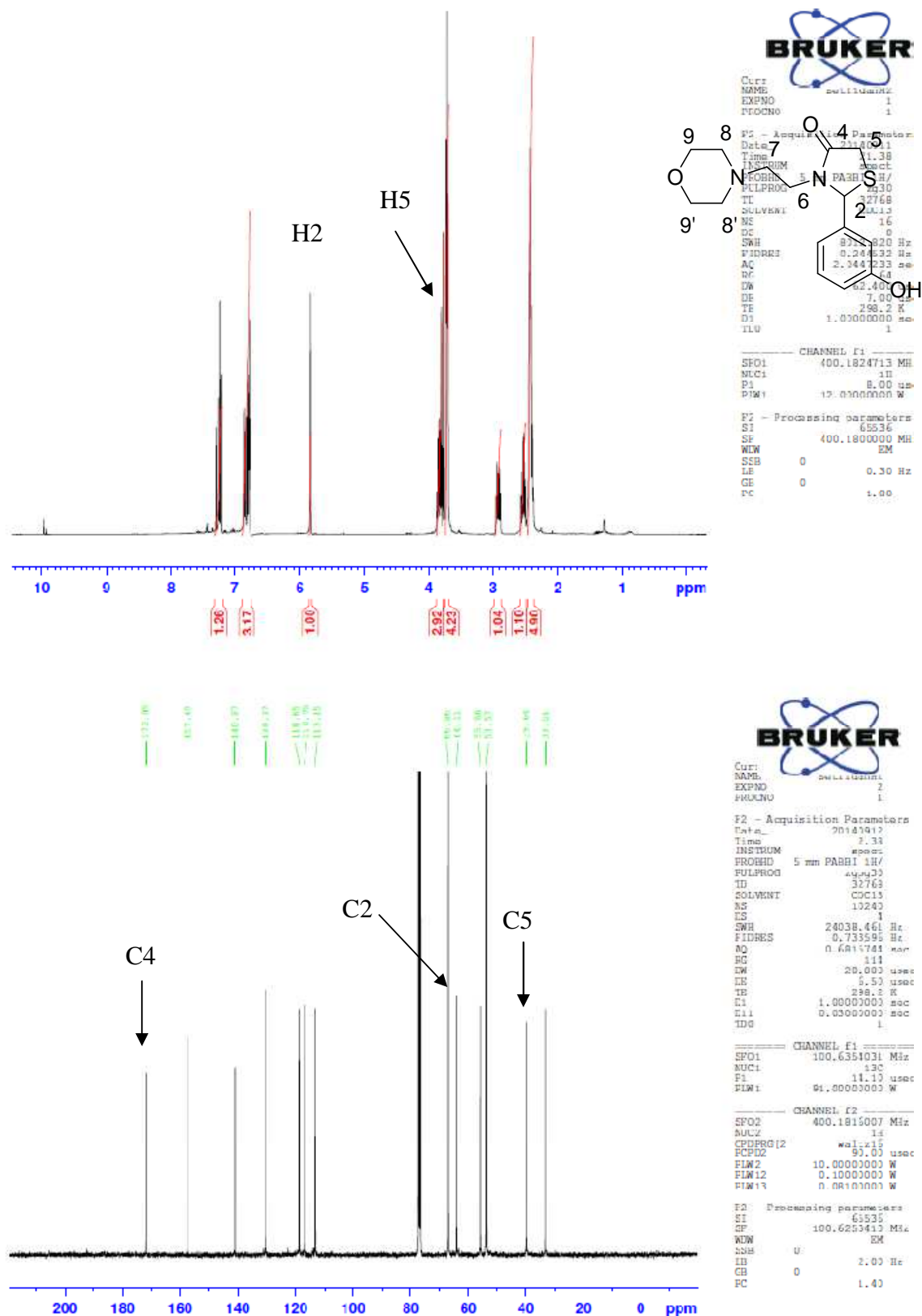


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(3-hidróxifenil)-3-(2-morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5k** em CDCl₃.

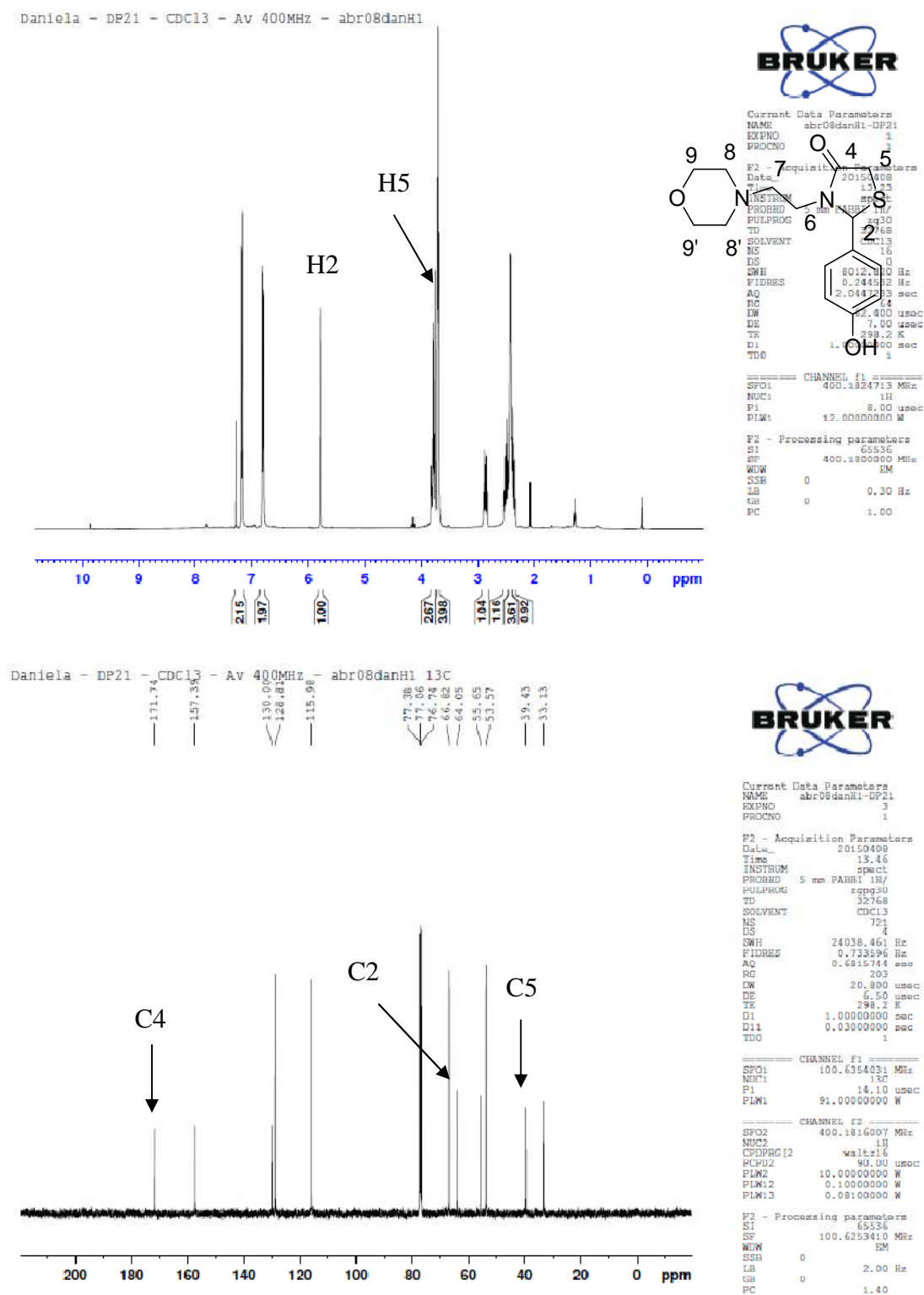


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-hidróxifenil)-3-(2-morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **51** em CDCl₃.

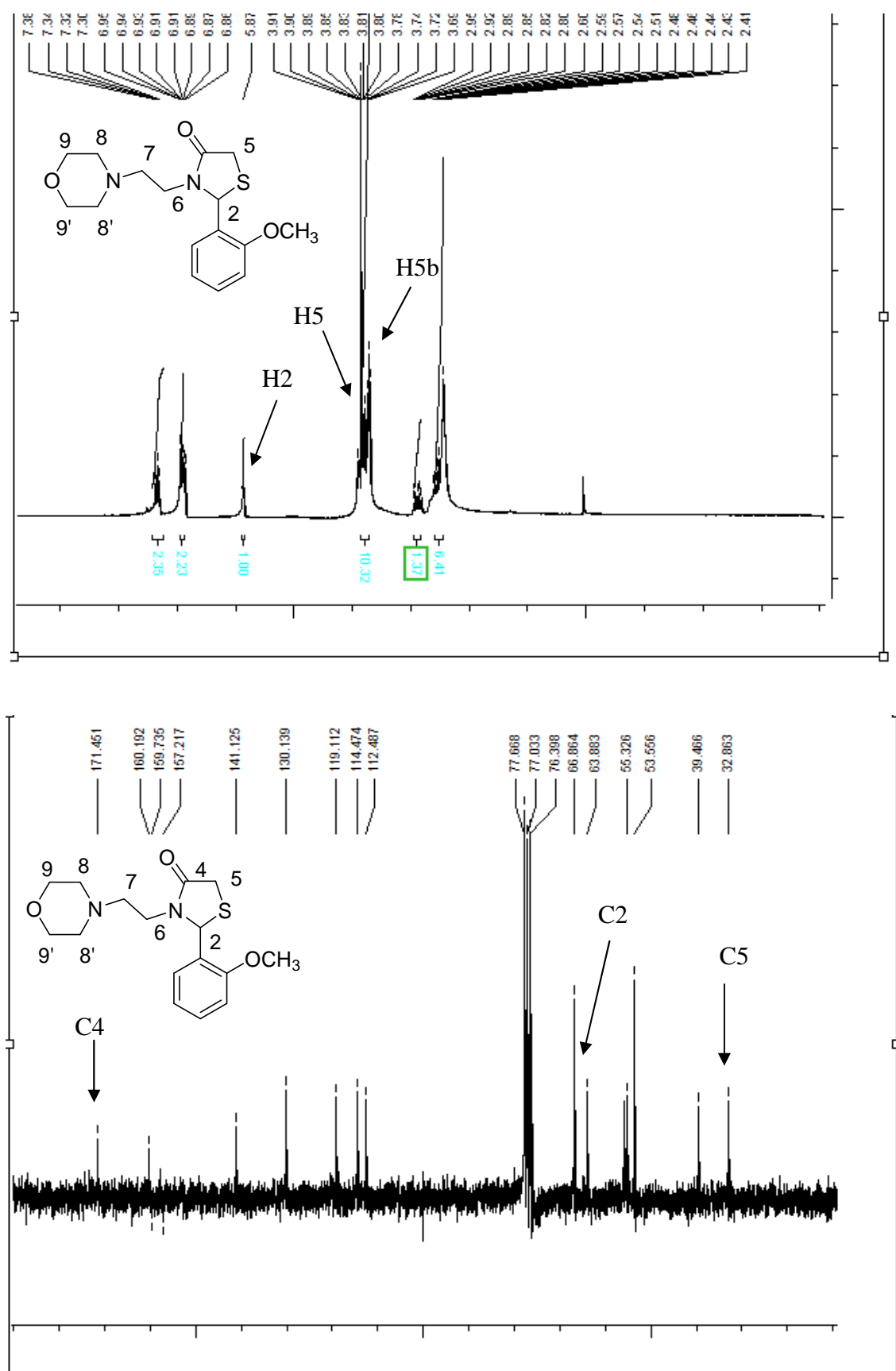


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(2- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5m** em CDCl₃.

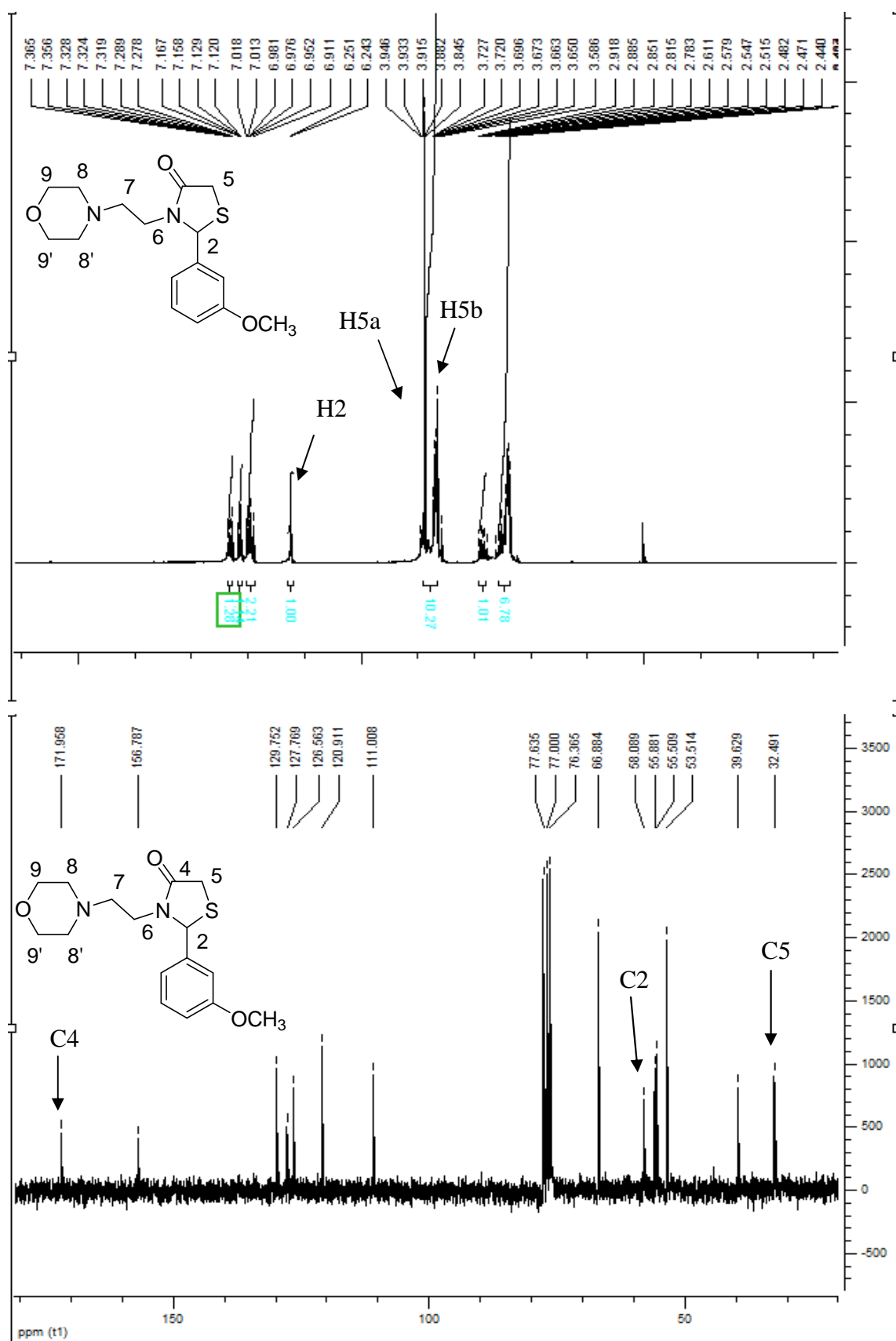


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5n** em CDCl_3 .

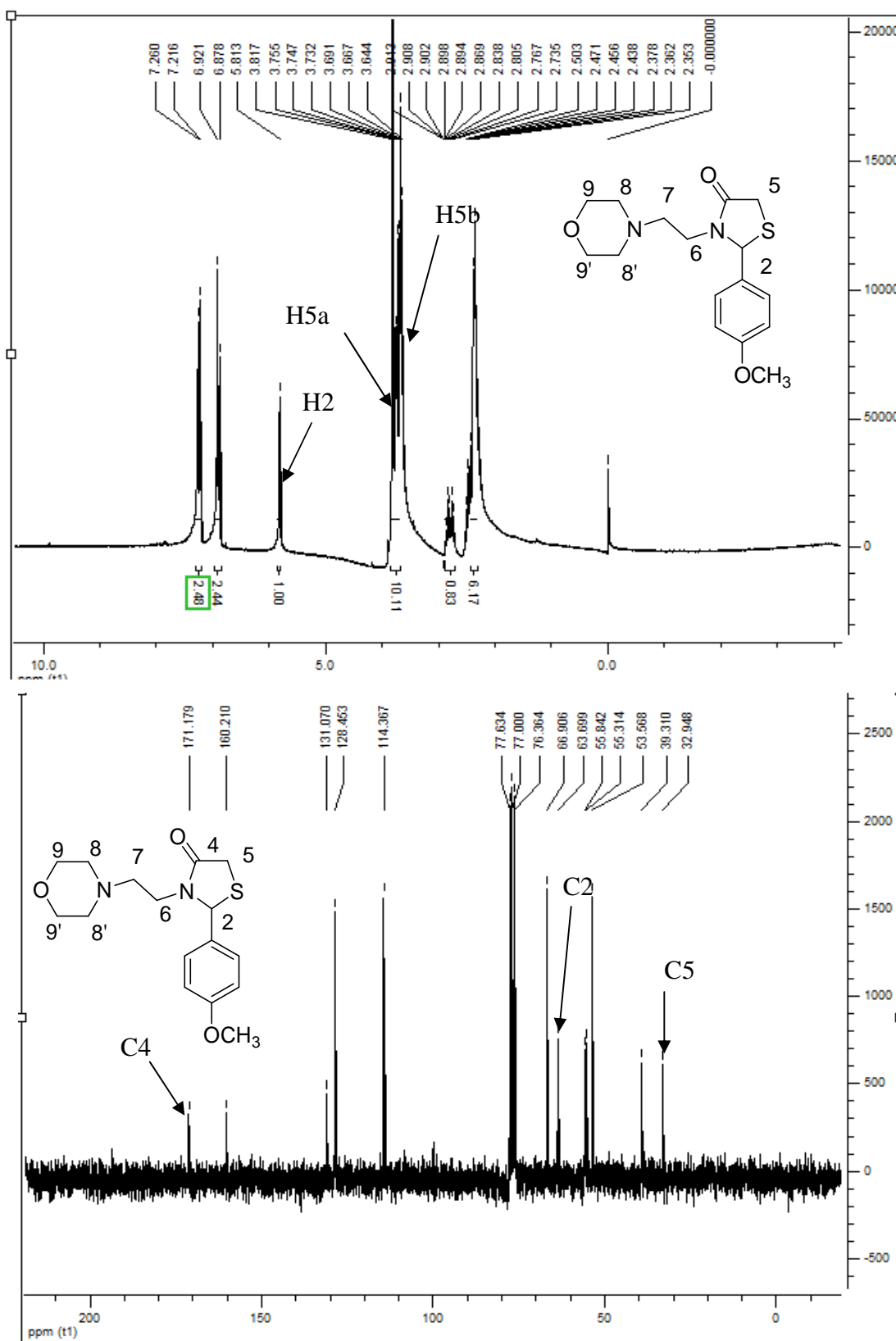


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5o** em CDCl_3 .

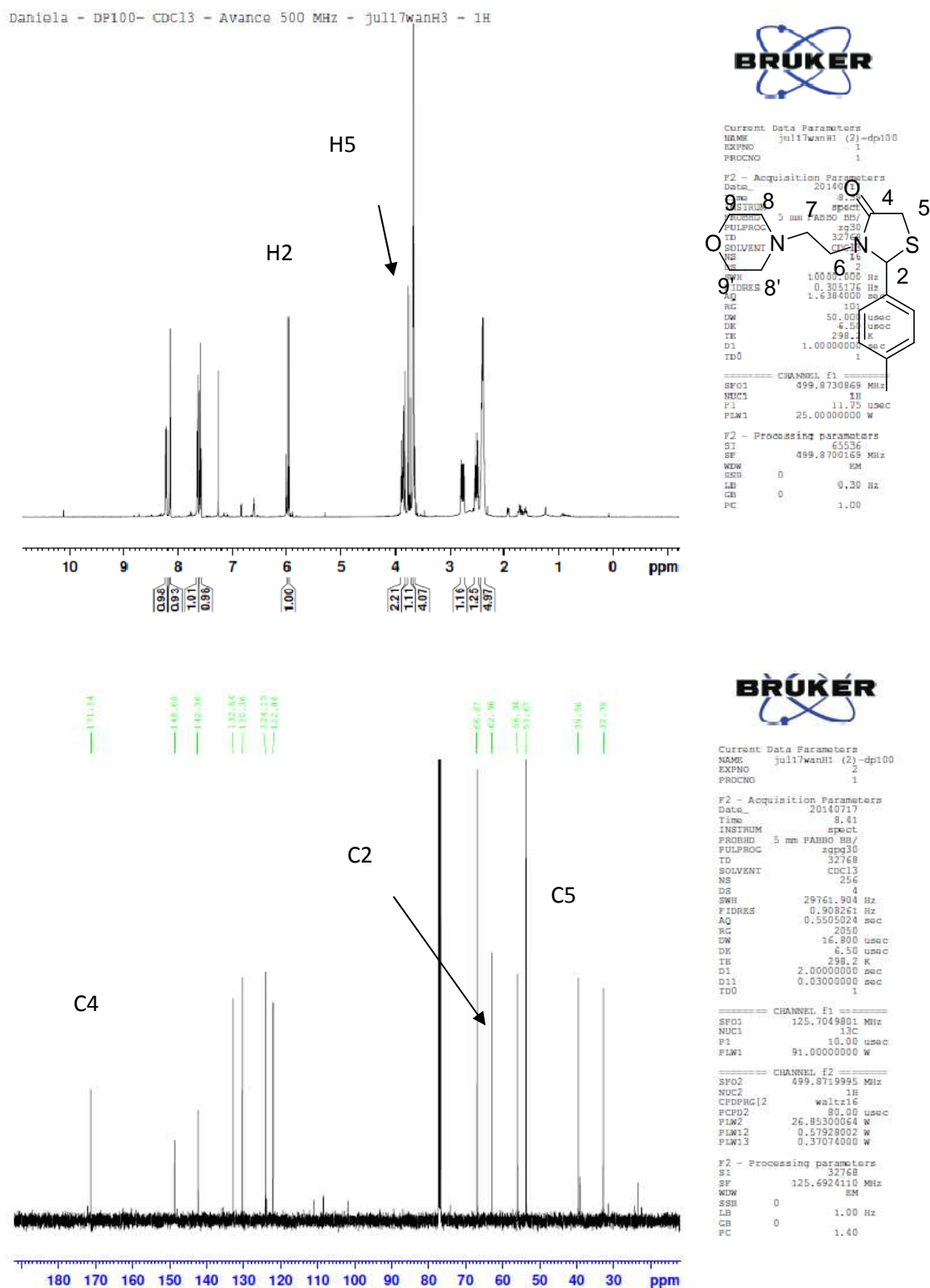


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(4- metilfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5p** em CDCl₃.

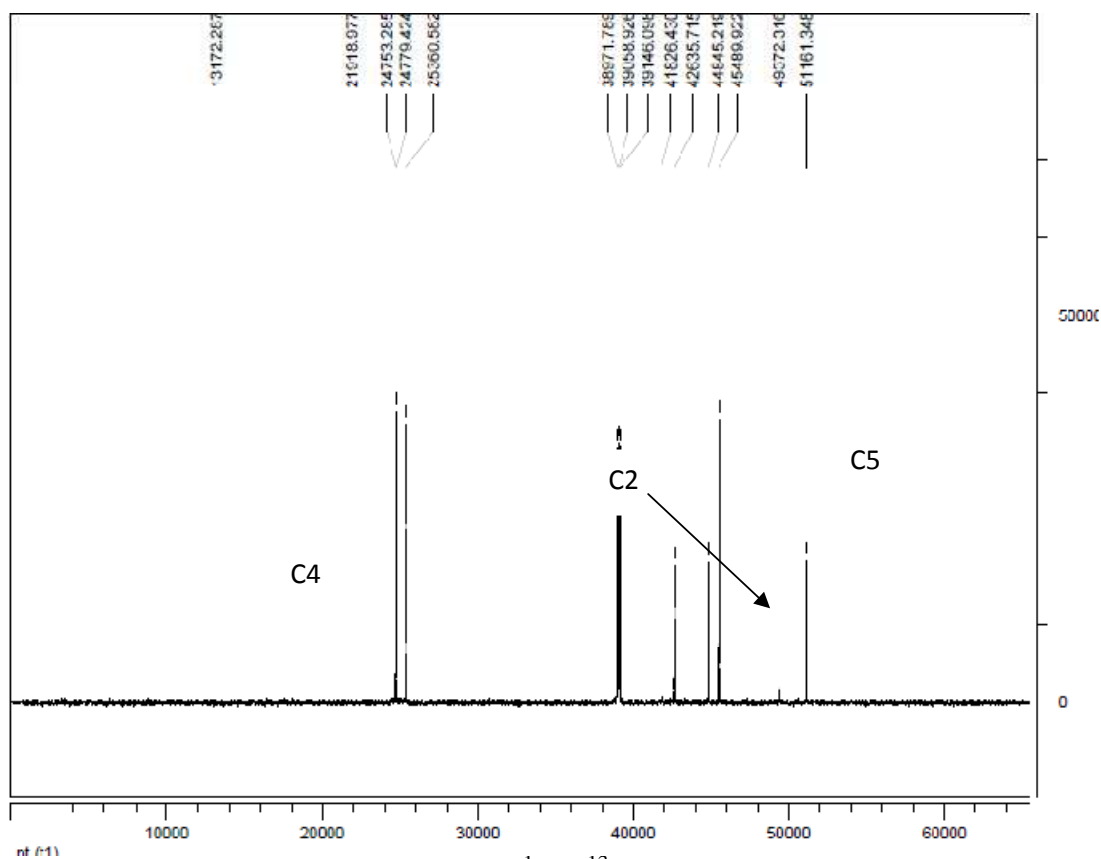
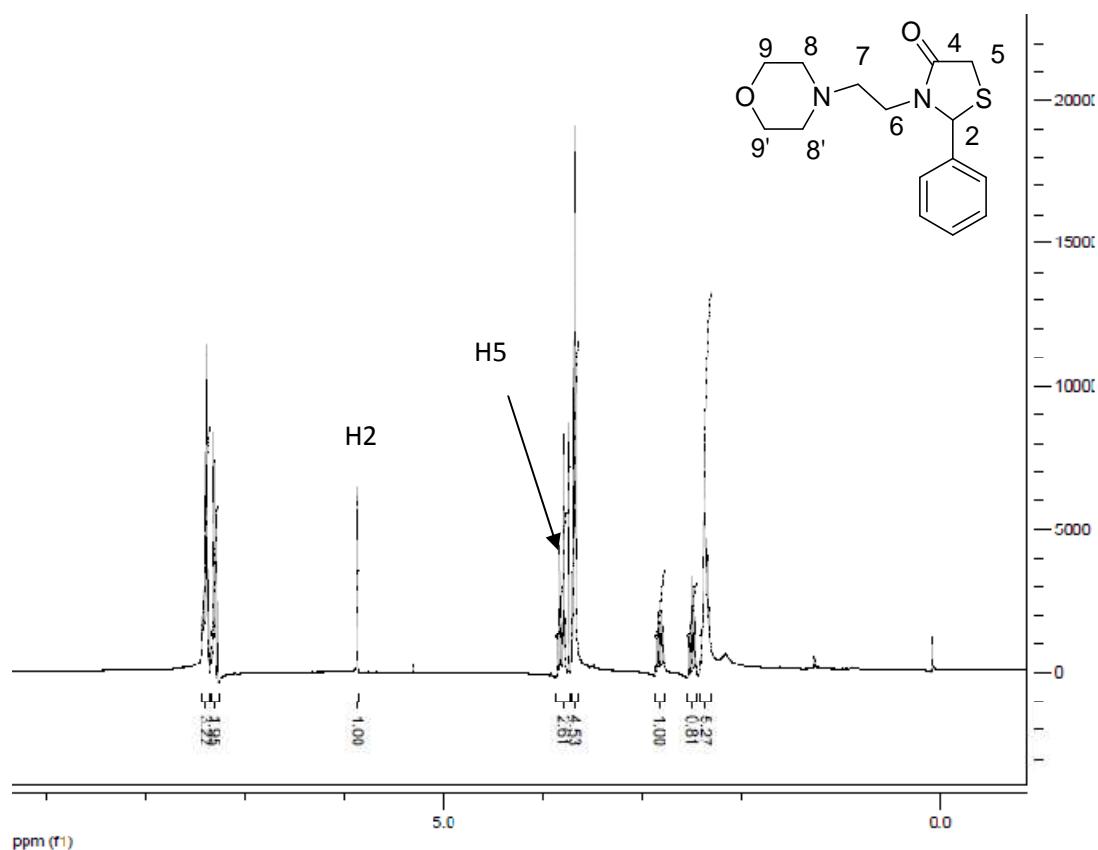


Figura 69. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(4-metilfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **5q** em CDCl₃.

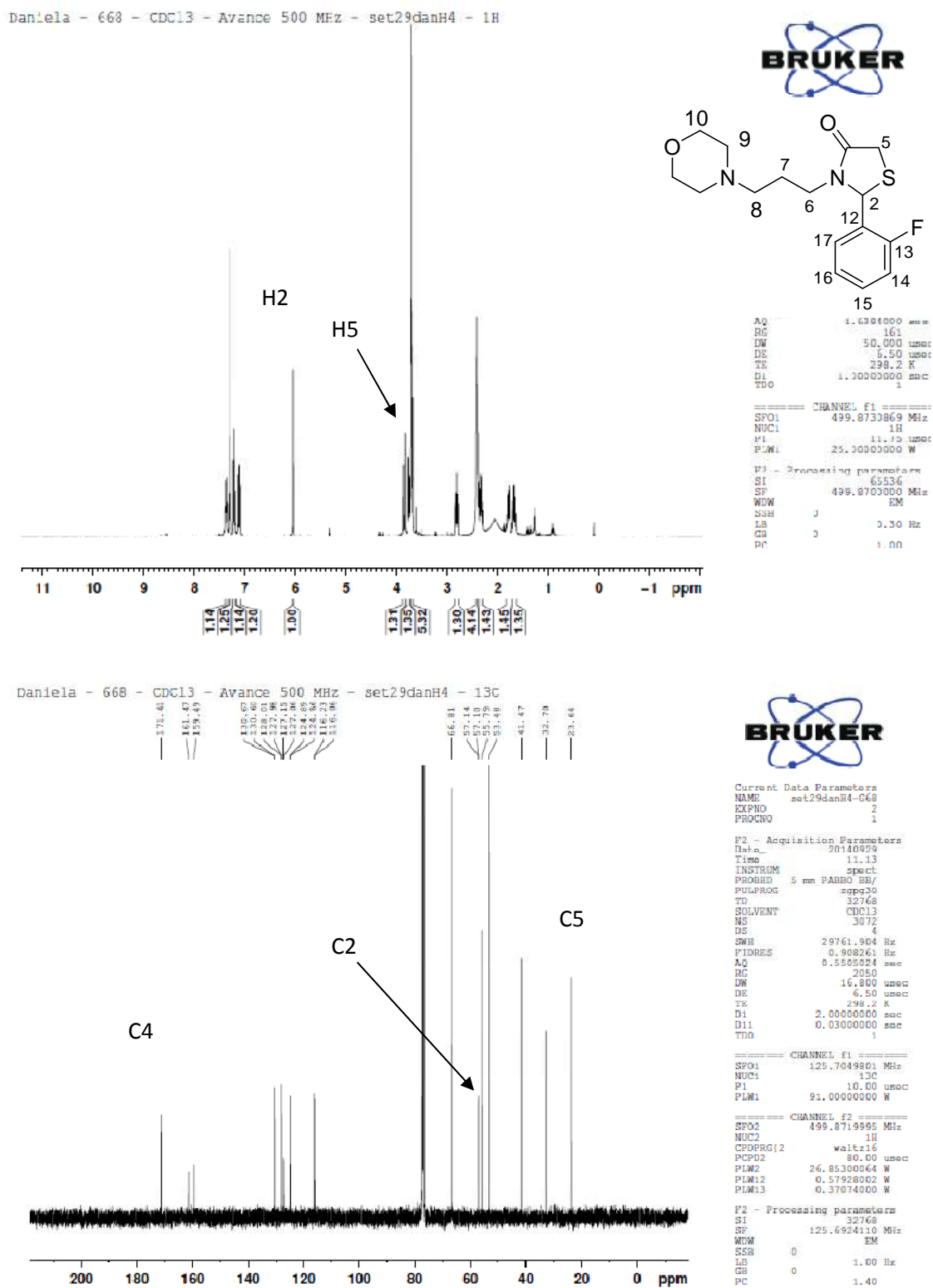


Figura 70. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(2-fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6a** em CDCl₃.

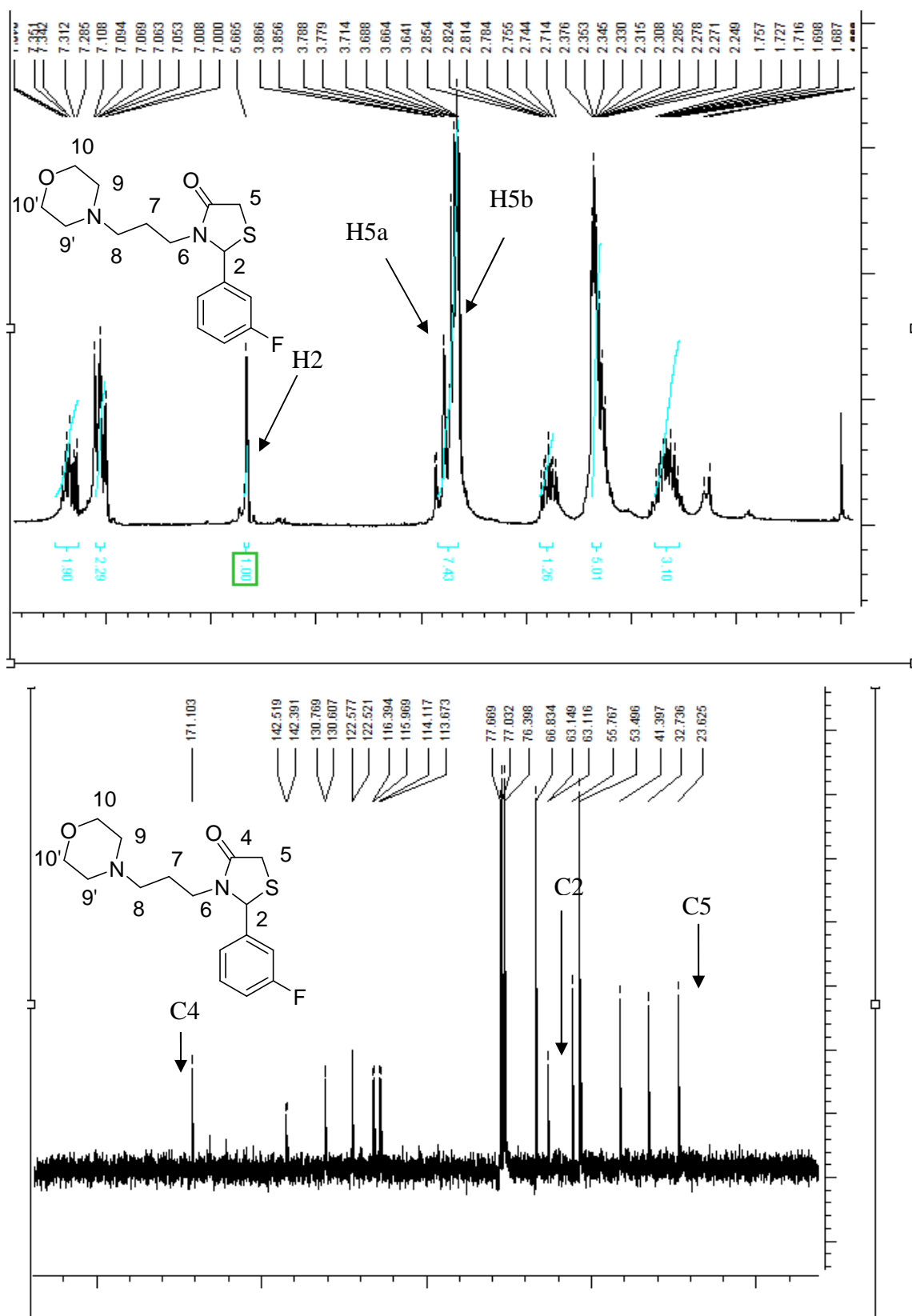


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6b** em CDCl_3 .

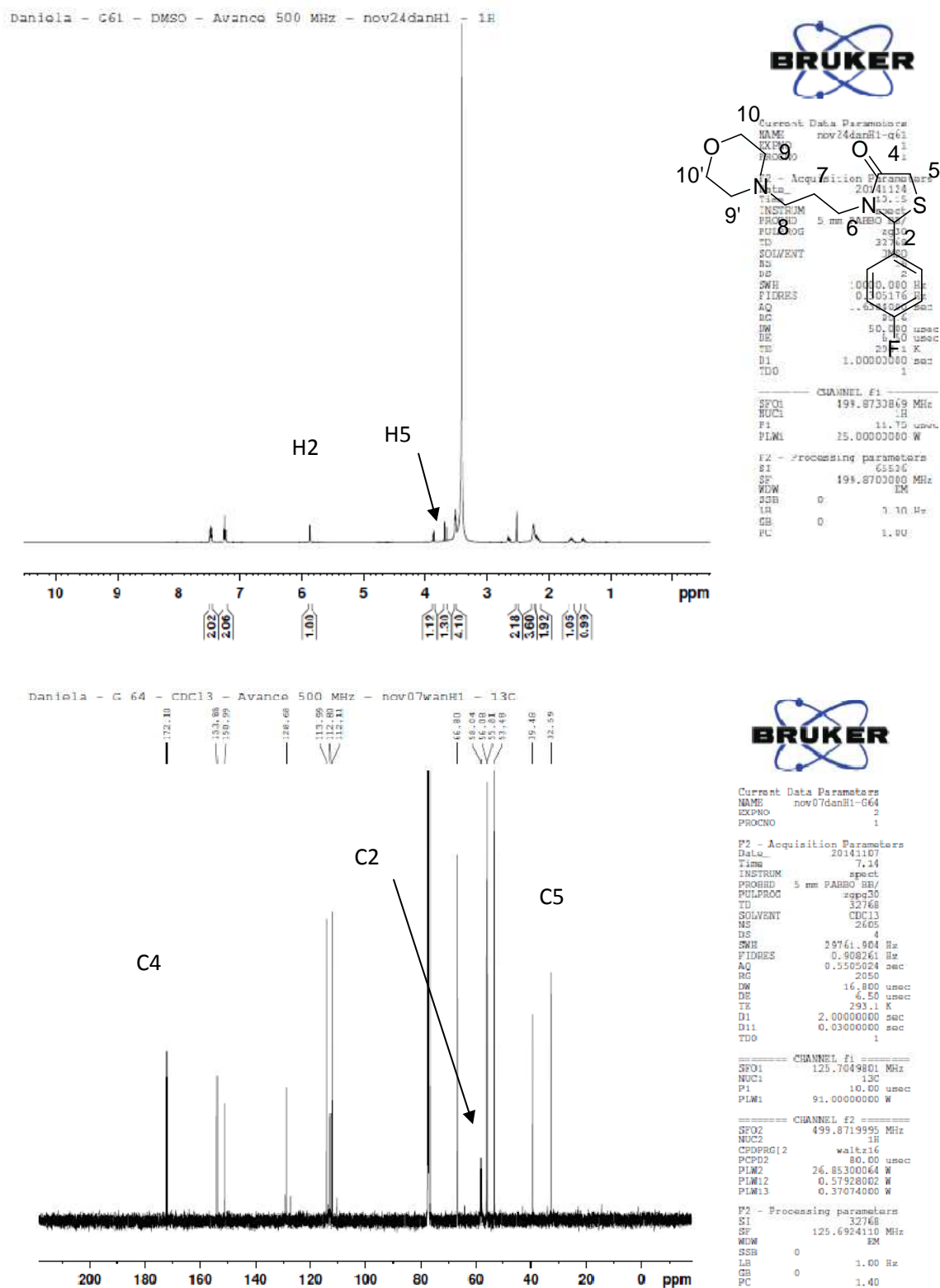


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6c** em CDCl_3 .

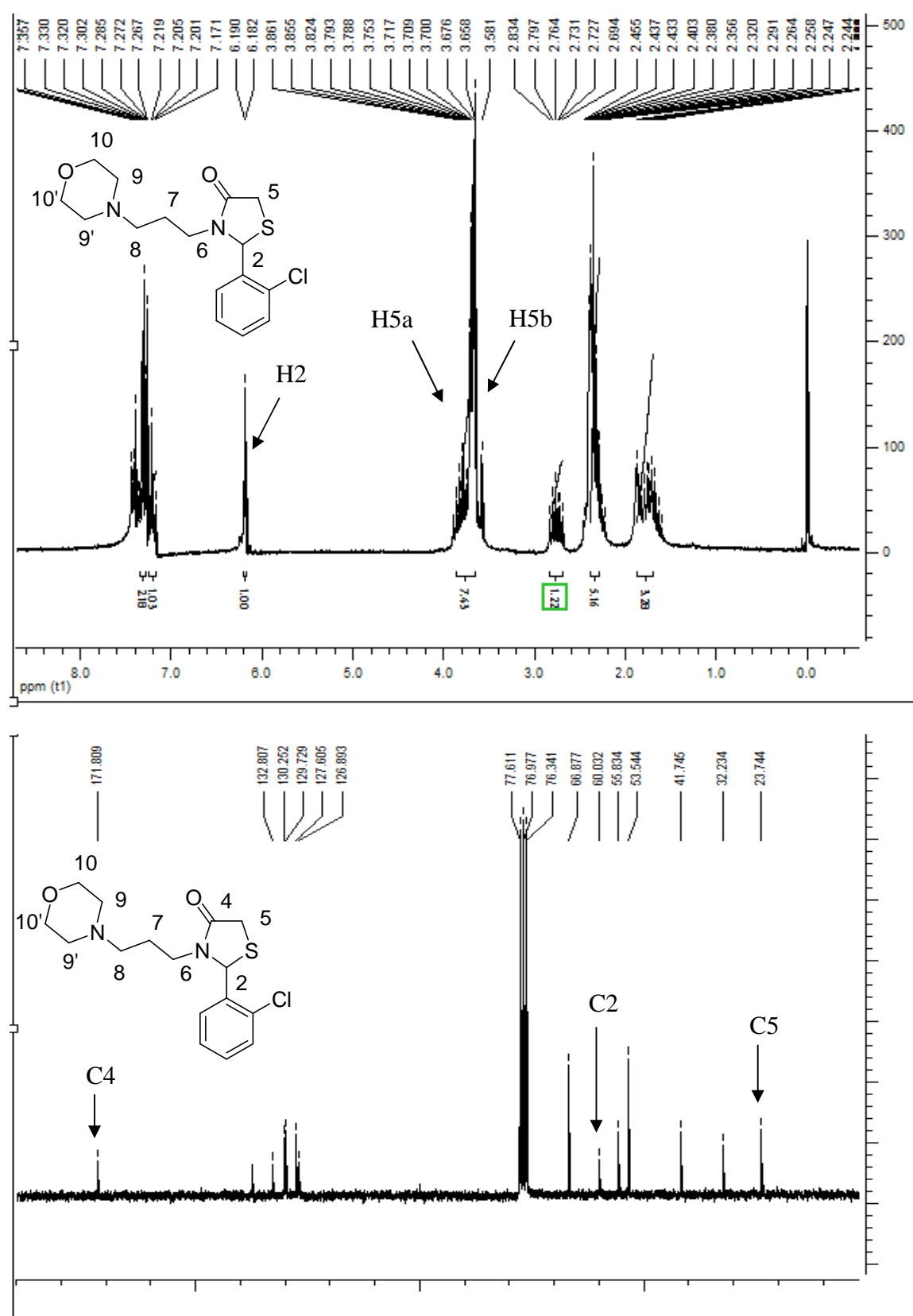


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **6d** em CDCl_3 .

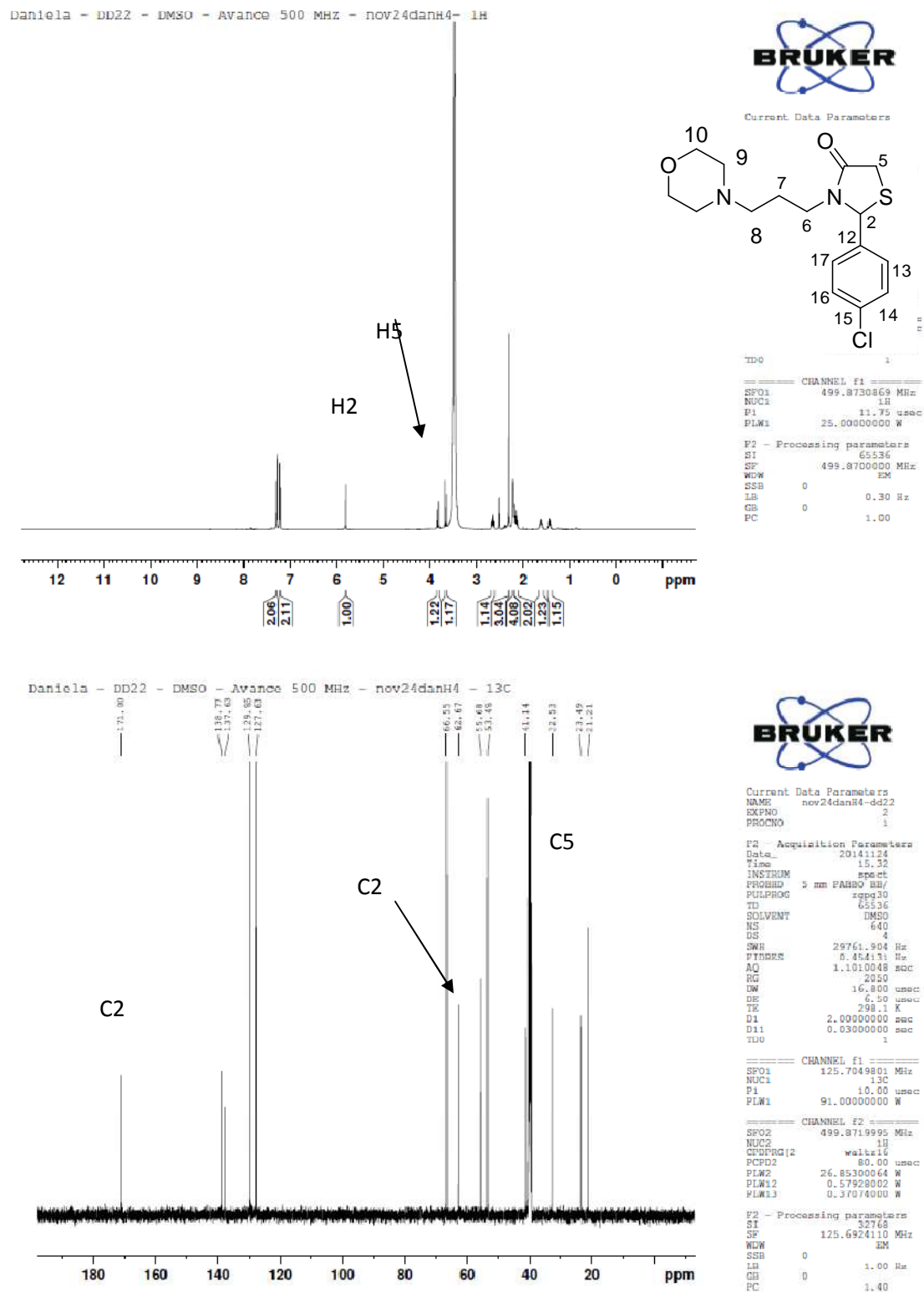


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(4-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **6f** em CDCl₃.

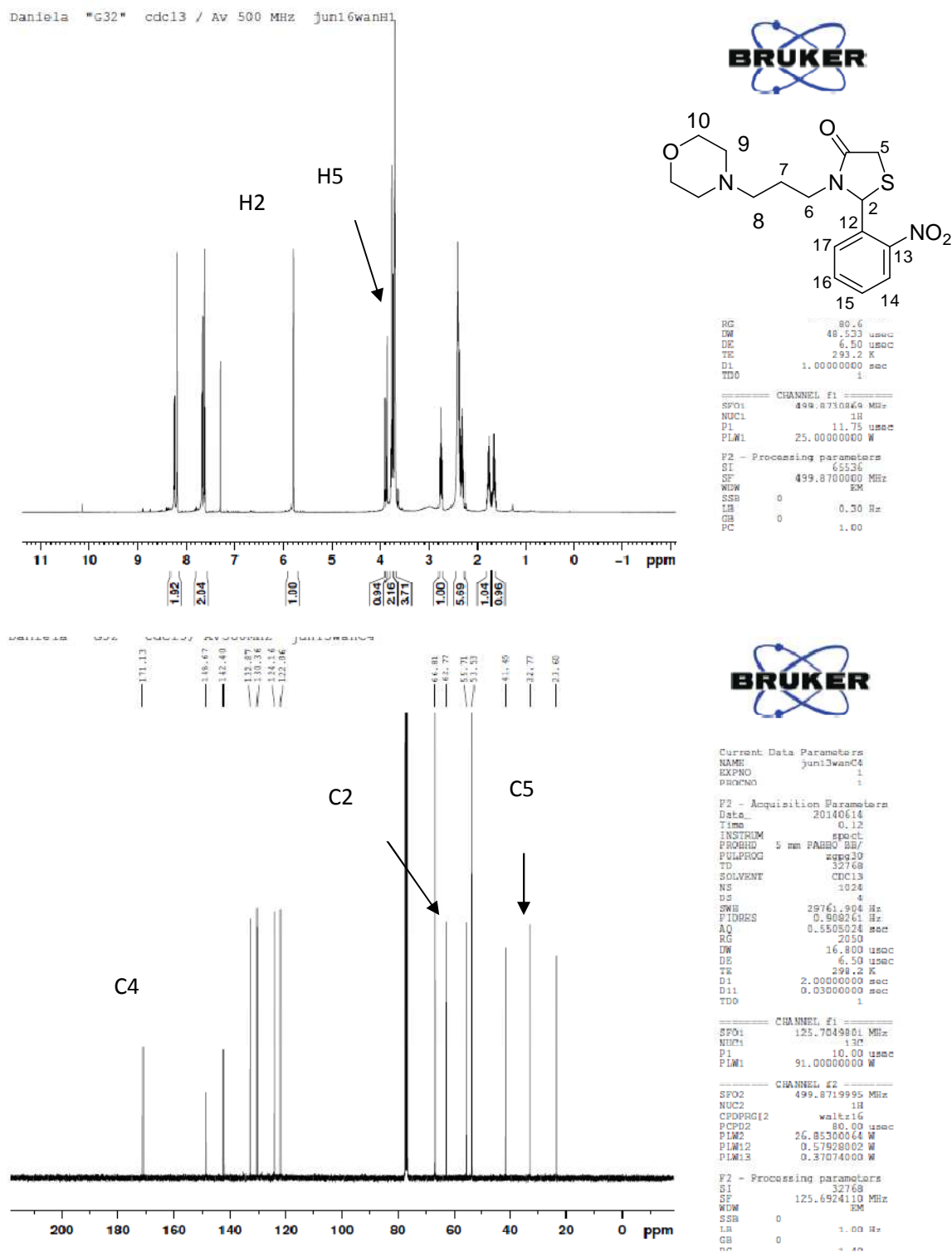


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6g** em CDCl_3 .

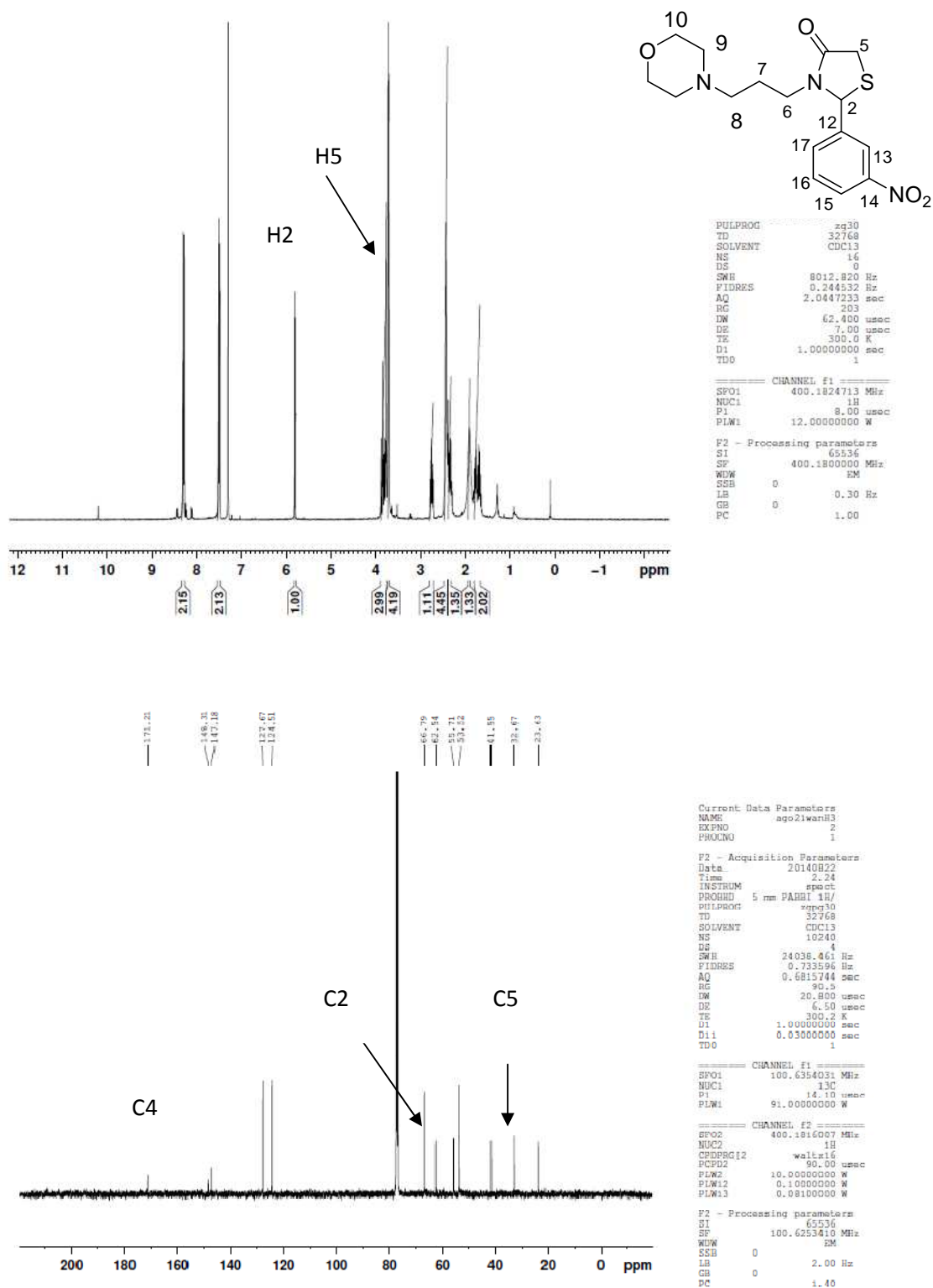


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6h** em CDCl_3 .

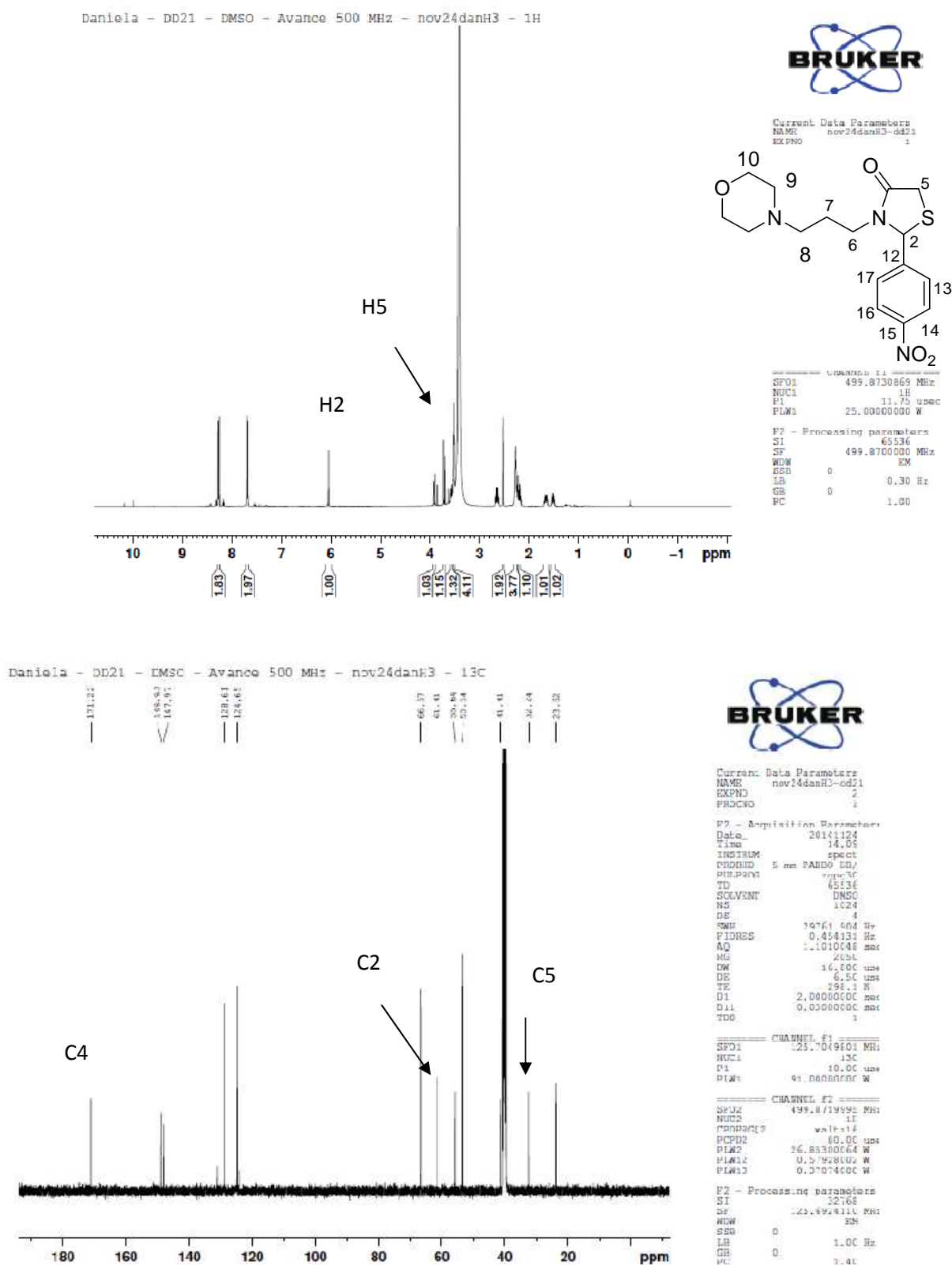


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6i** em CDCl_3 .

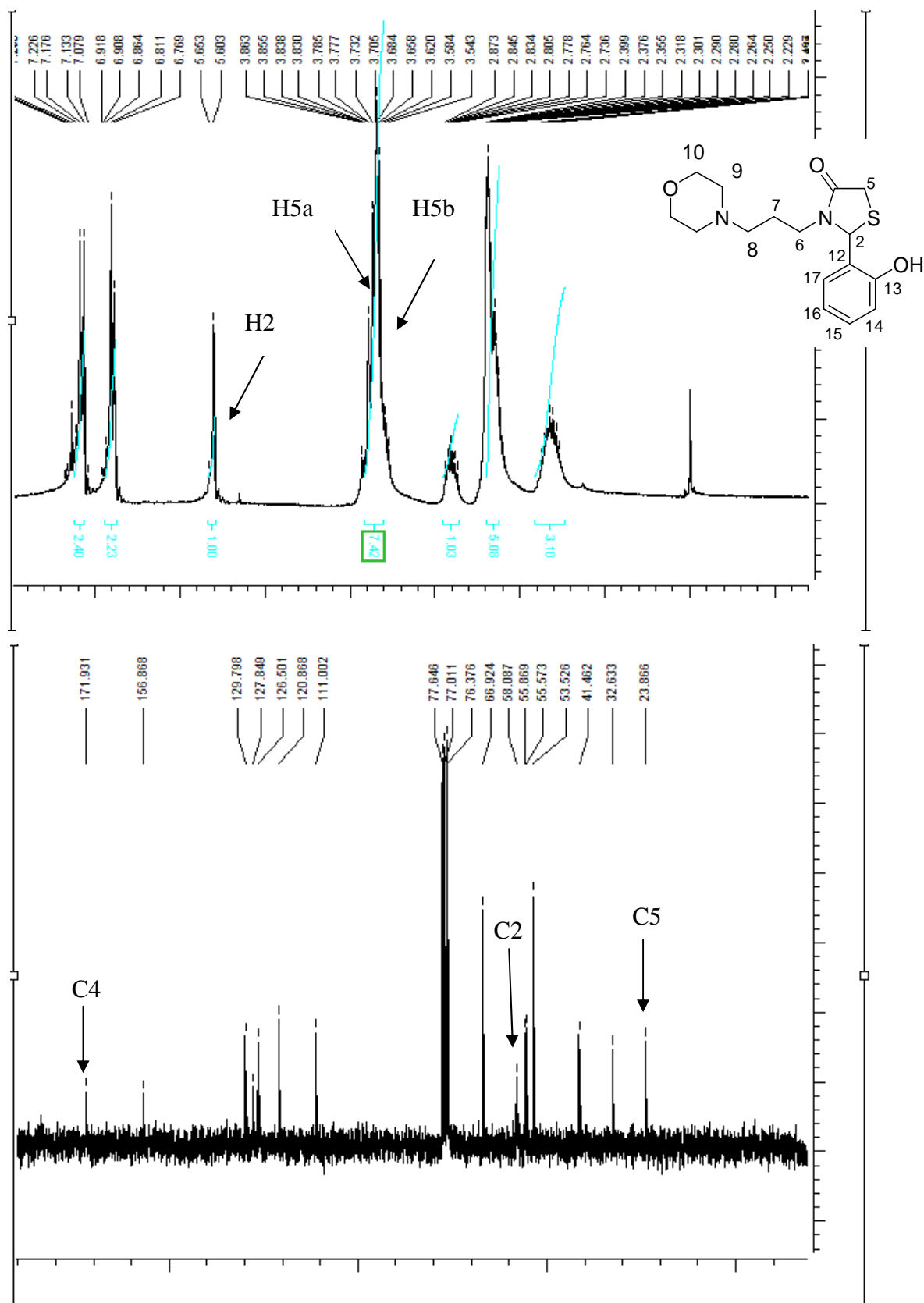


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2- hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **6j** em CDCl_3 .

jul24danH2, g47, h, cdcl3

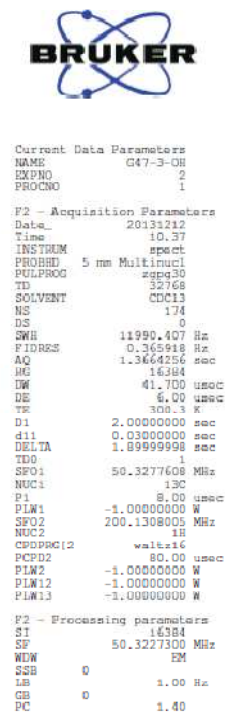
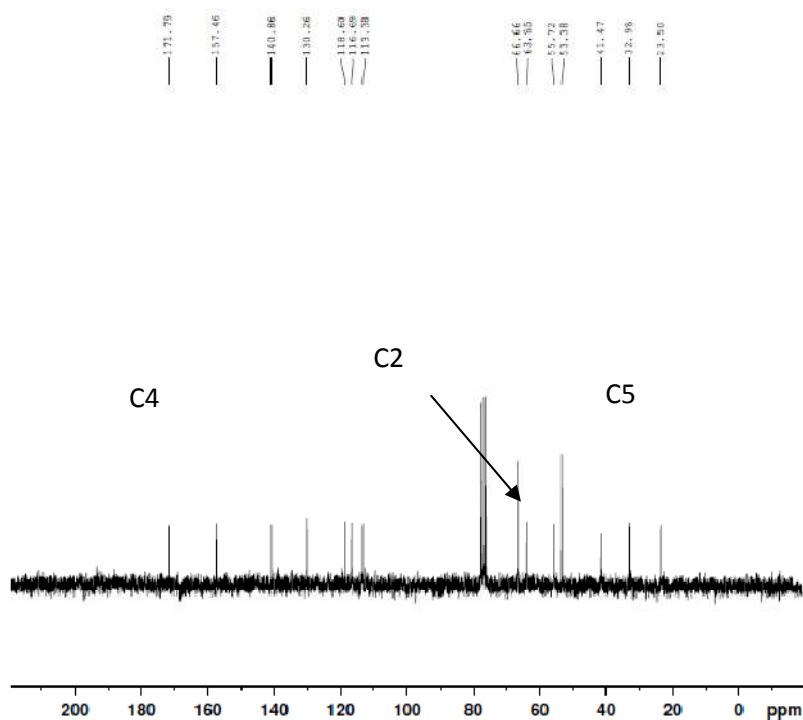
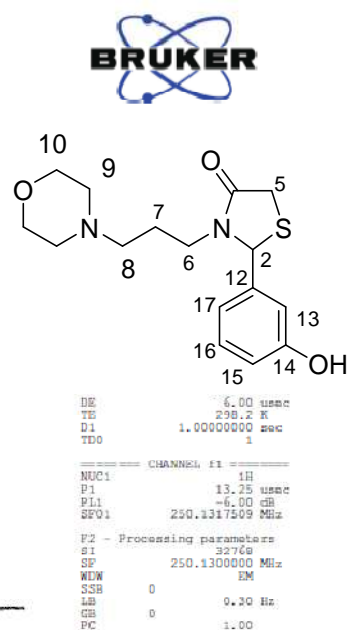
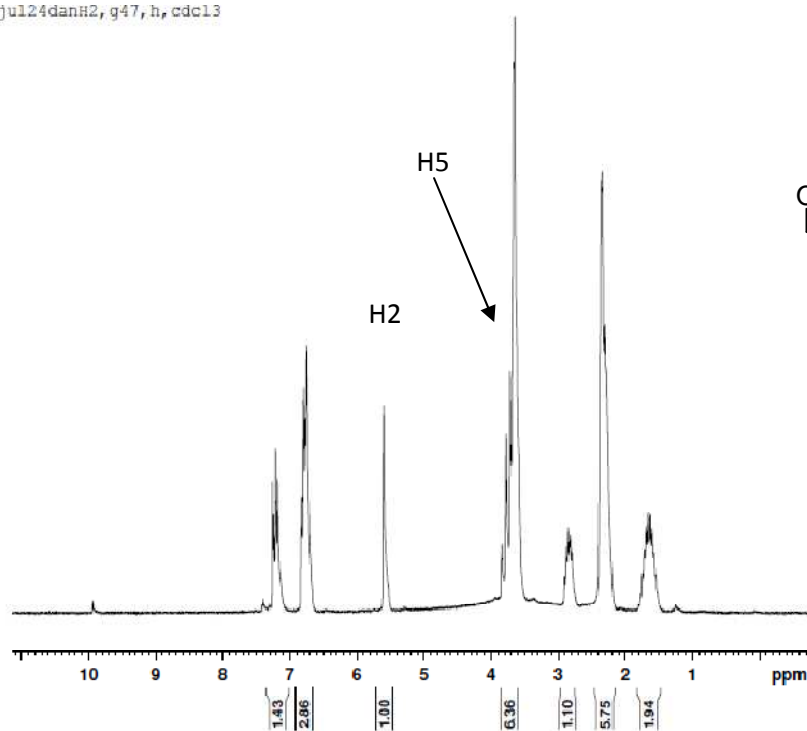


Figura 80. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(3- hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazolidin-4-ona **6k** em CDCl₃.

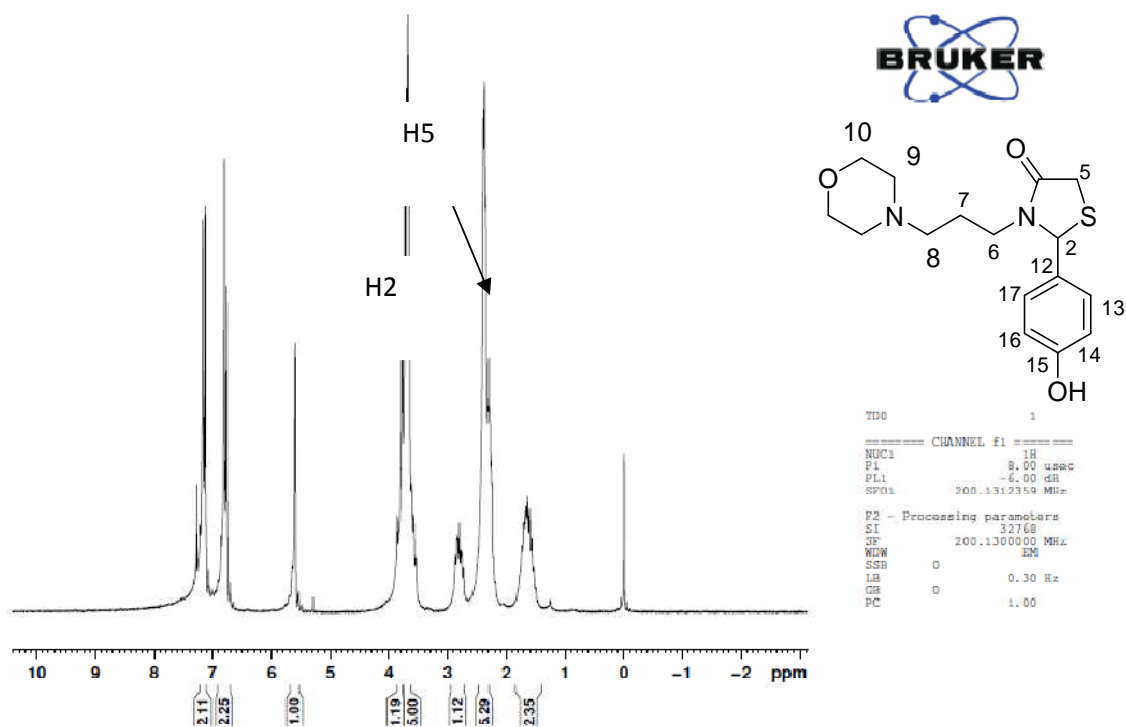


Figura 01. Espectro de RMN de ^1H da 2-(4-hidroxifenil)-5-(morfolin-1-il)ti-
tiazolidin-4-ona **6l** em CDCl_3 .

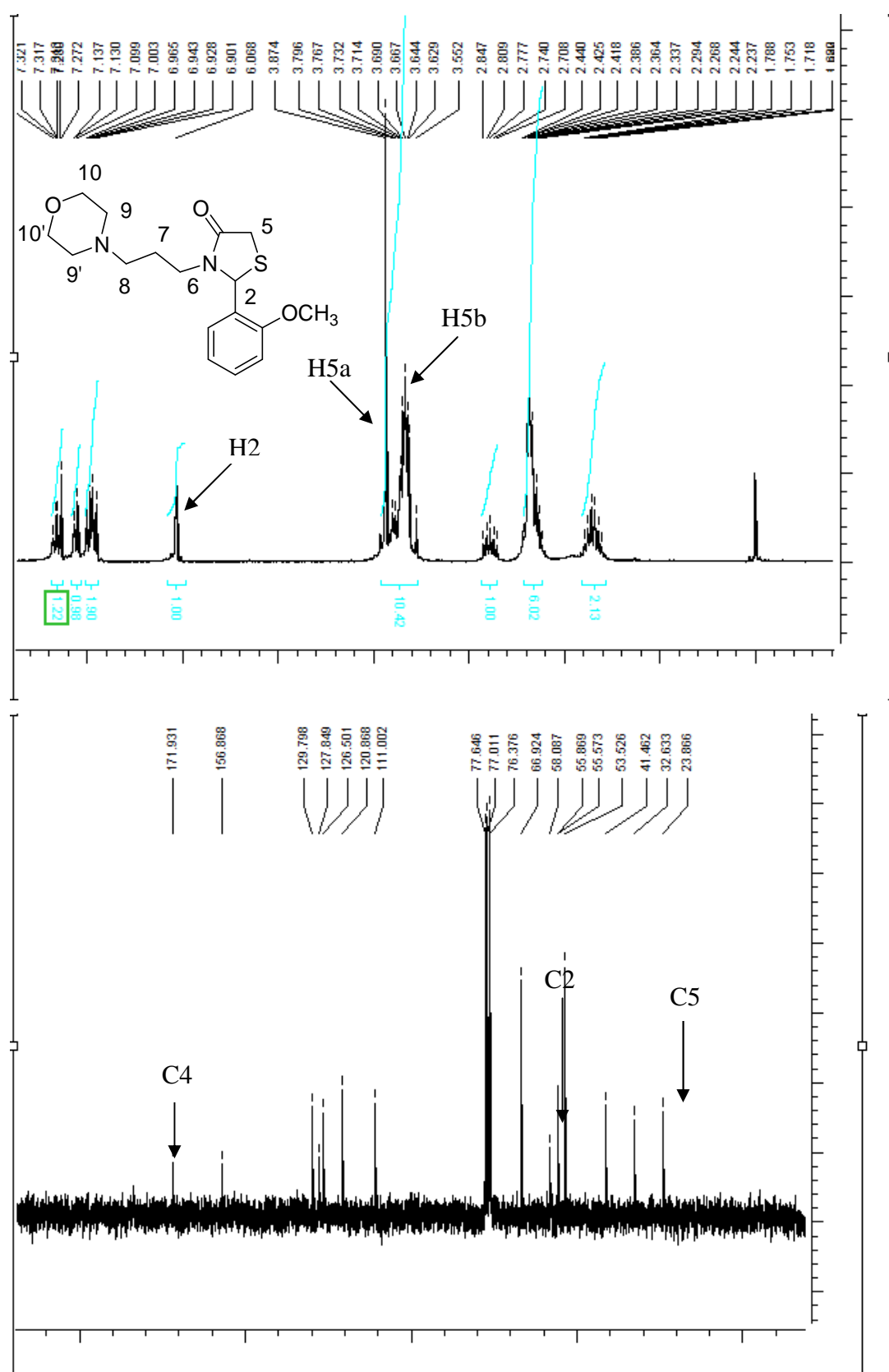


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6m** em CDCl_3 .

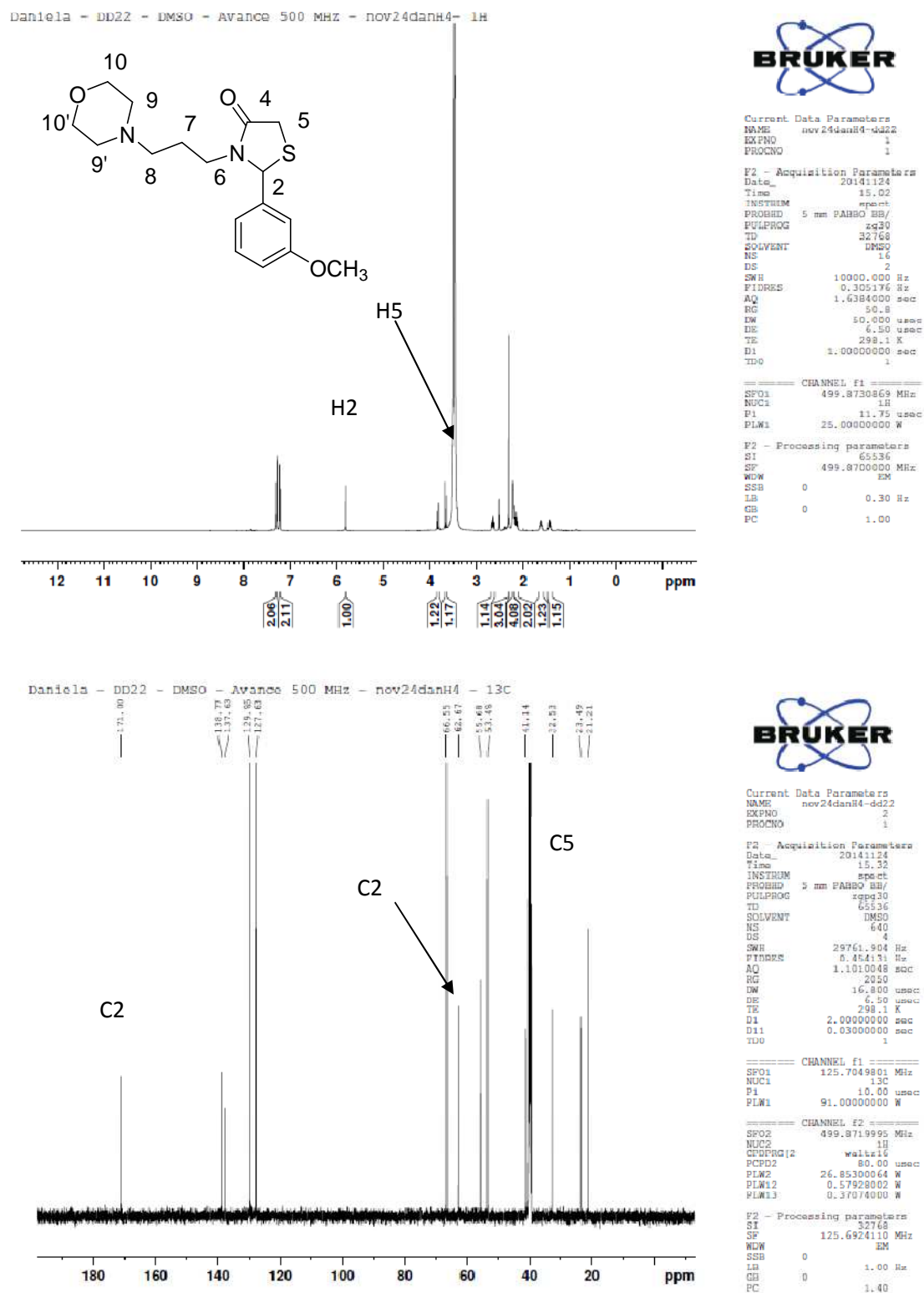


Figura 83. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(3- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6n** em CDCl₃.

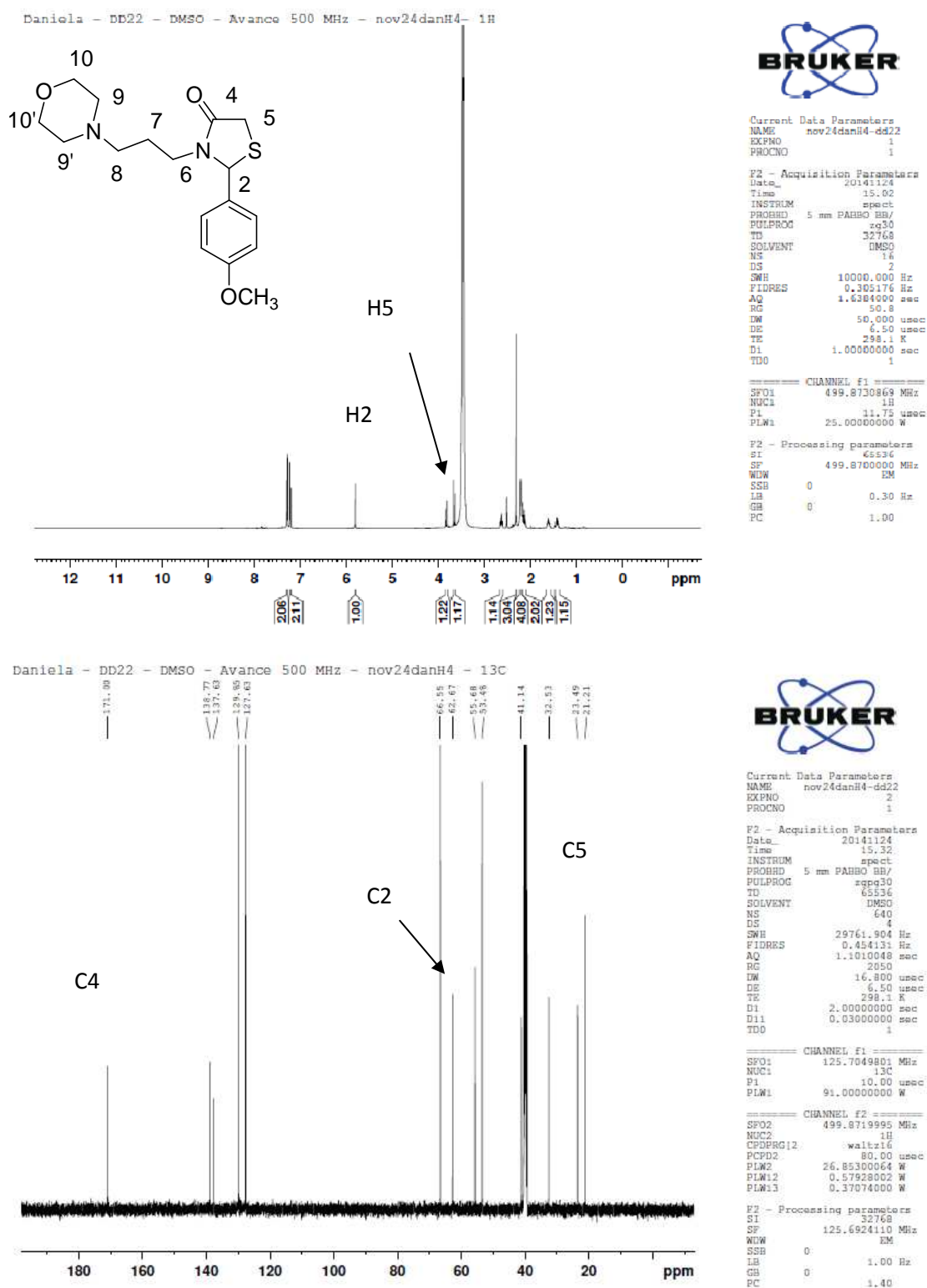


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(4- metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **60** em CDCl₃.

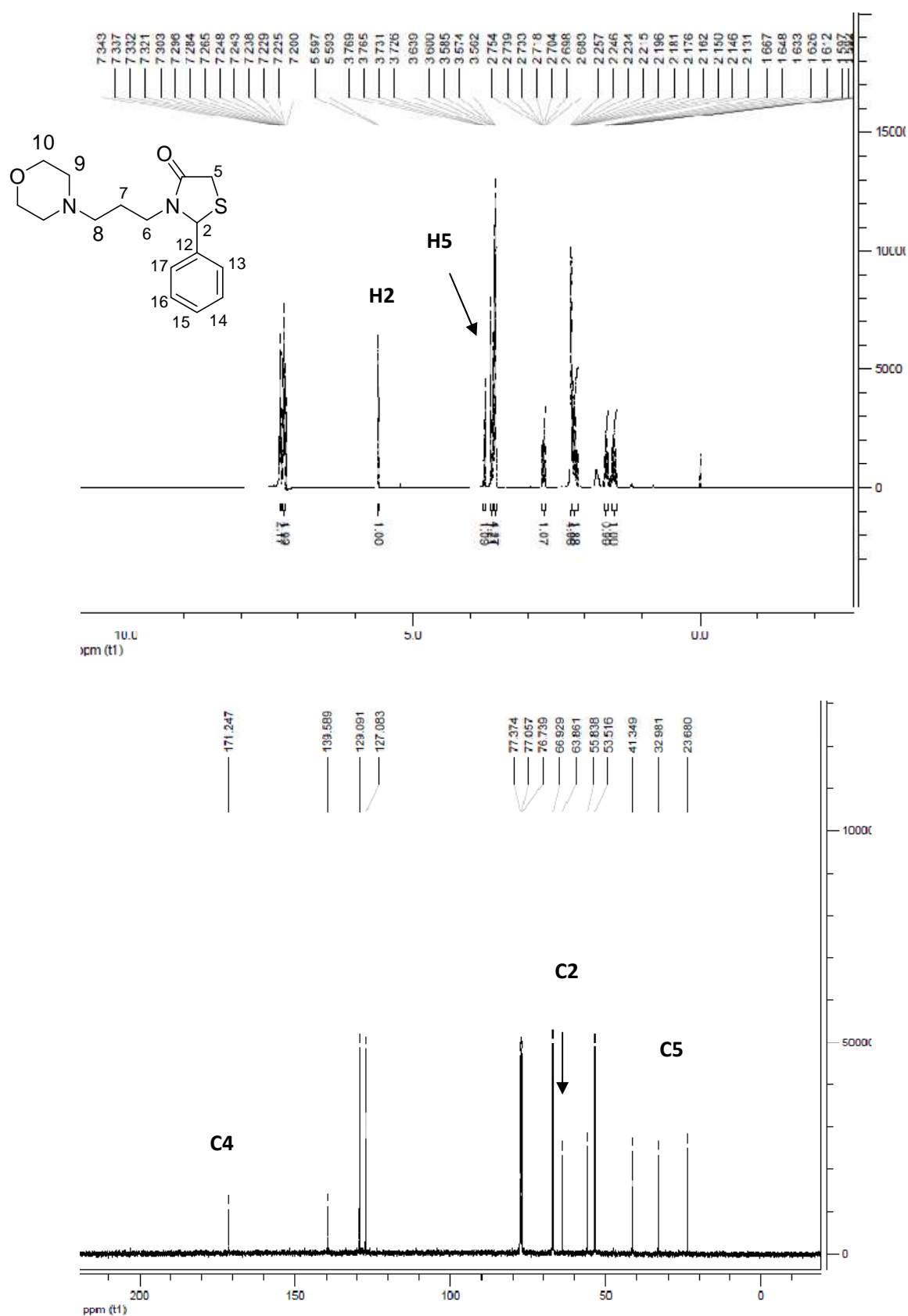


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-fenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6p** em CDCl_3 .

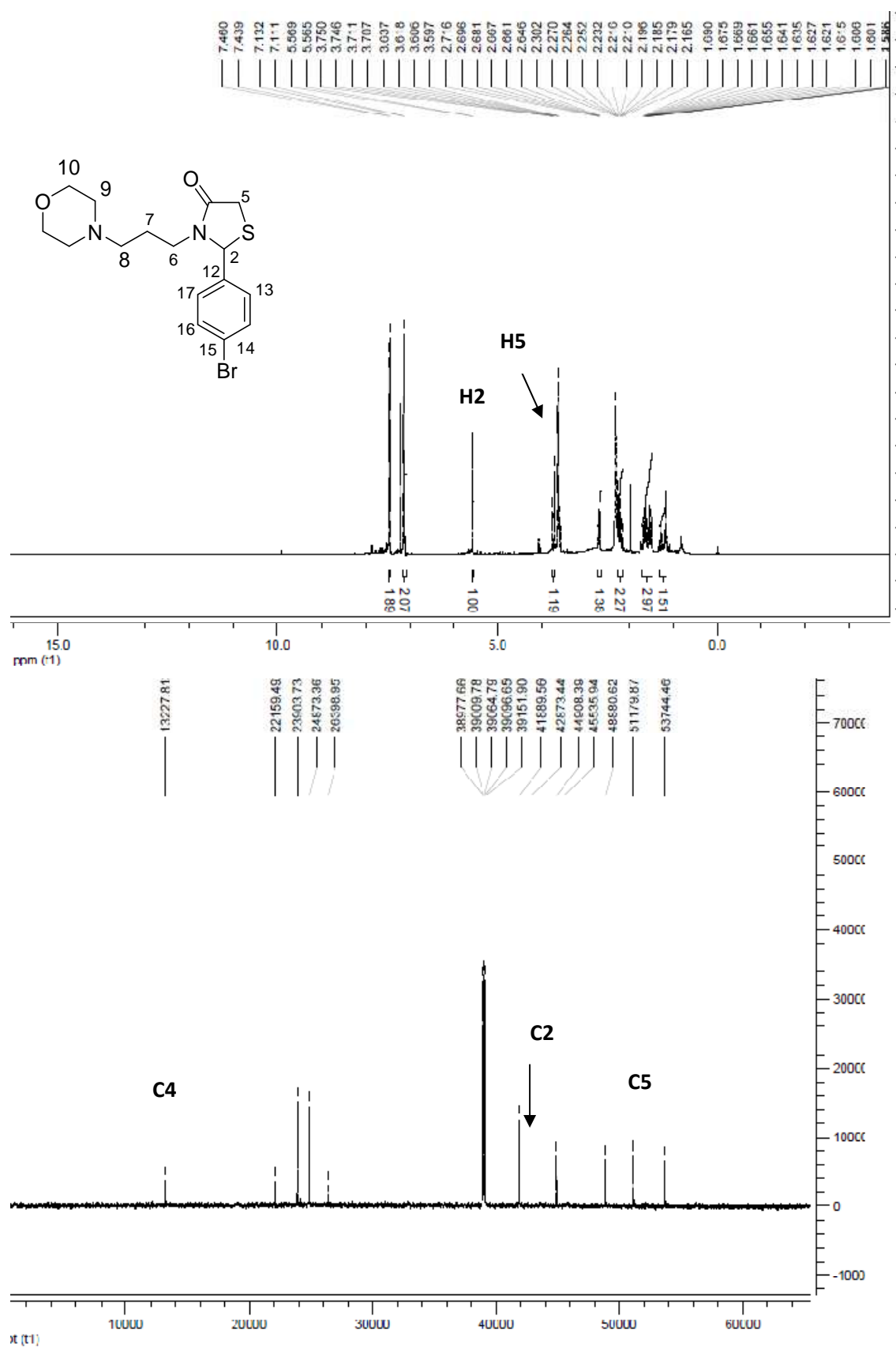
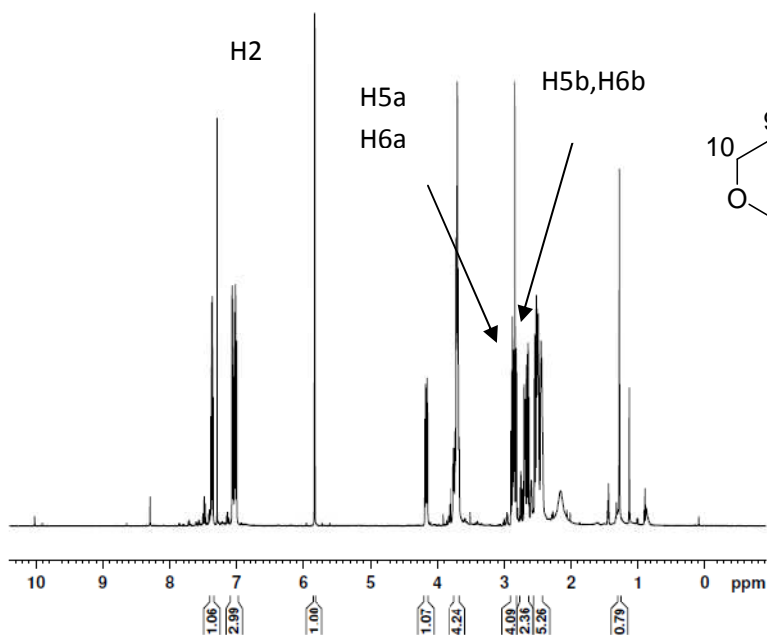
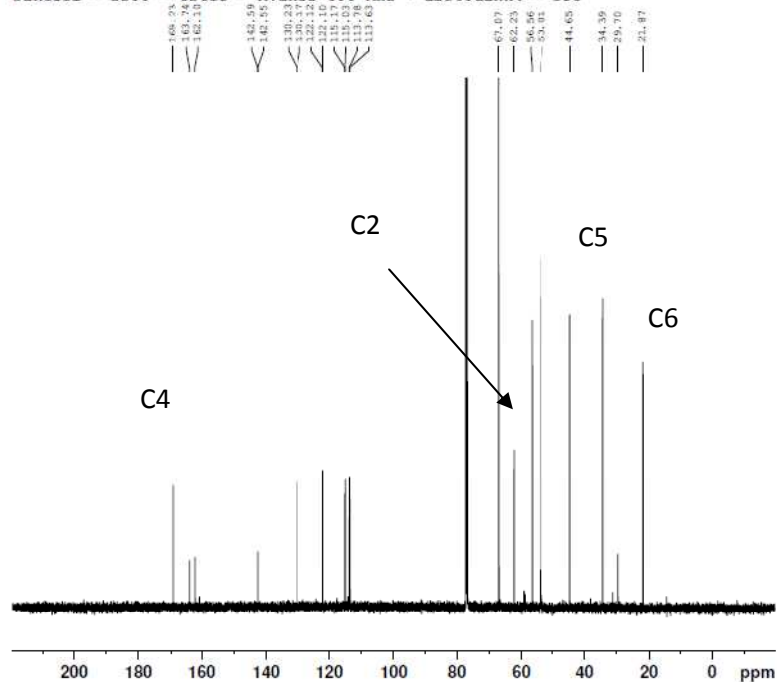


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-bromofenil)-3-(morfolin-1-il)propil-tiazolidin-4-ona **6q** em CDCl_3 .

Daniela - DD99 - CDCl₃ - Avance 600 MHz - abr09danH4 - ¹H

Current Date Parameters
 NAME: abr09danH4
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20150409
 Time: 12.23
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm PABBO-
 PULPROG: zgpg30
 TD: 32768
 SOLVENT: CDCl₃
 NS: 512
 DS: 0
 SWH: 36057.691 Hz
 FIDRES: 1.100393 Hz
 AQ: 0.4543829 sec
 RG: 203
 DW: 13.867 usec
 DE: 10.00 usec
 TE: 298.1 K
 D1: 2.00000000 sec
 D11: 0.03000000 sec
 TDO: 1
 CHANNEL f1
 SFO1: 600.1737063 MHz
 NUC1: 1H
 P1: 13.15 usec
 PLW1: 15.00000003 W
 F2 - Processing parameters
 SI: 65536
 SF: 600.1700003 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 0.33 Hz
 GB: 0
 PC: 1.03

Daniela - DD99 - CDCl₃ - Avance 600 MHz - abr09danH4 - ¹³C

Current Date Parameters
 NAME: abr09danH4
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20150409
 Time: 12.23
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm PABBO-
 PULPROG: zgpg30
 TD: 32768
 SOLVENT: CDCl₃
 NS: 512
 DS: 0
 SWH: 36057.691 Hz
 FIDRES: 1.100393 Hz
 AQ: 0.4543829 sec
 RG: 203
 DW: 13.867 usec
 DE: 10.00 usec
 TE: 298.1 K
 D1: 2.00000000 sec
 D11: 0.03000000 sec
 TDO: 1
 CHANNEL f1
 SFO1: 150.9279571 MHz
 NUC1: ¹³C
 P1: 9.10 usec
 PLW1: 90.00000000 W
 CHANNEL f2
 SFO2: 600.1724007 MHz
 NUC2: ¹H
 CPDPRG2: waltz16
 PCPD2: 80.00 usec
 PLW2: 15.00000000 W
 PLW12: 0.40529001 W
 PLW13: 0.25938001 W
 F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 150.9128670 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.40

Figura 88. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 2-(3- fluorfenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8b** em CDCl₃.

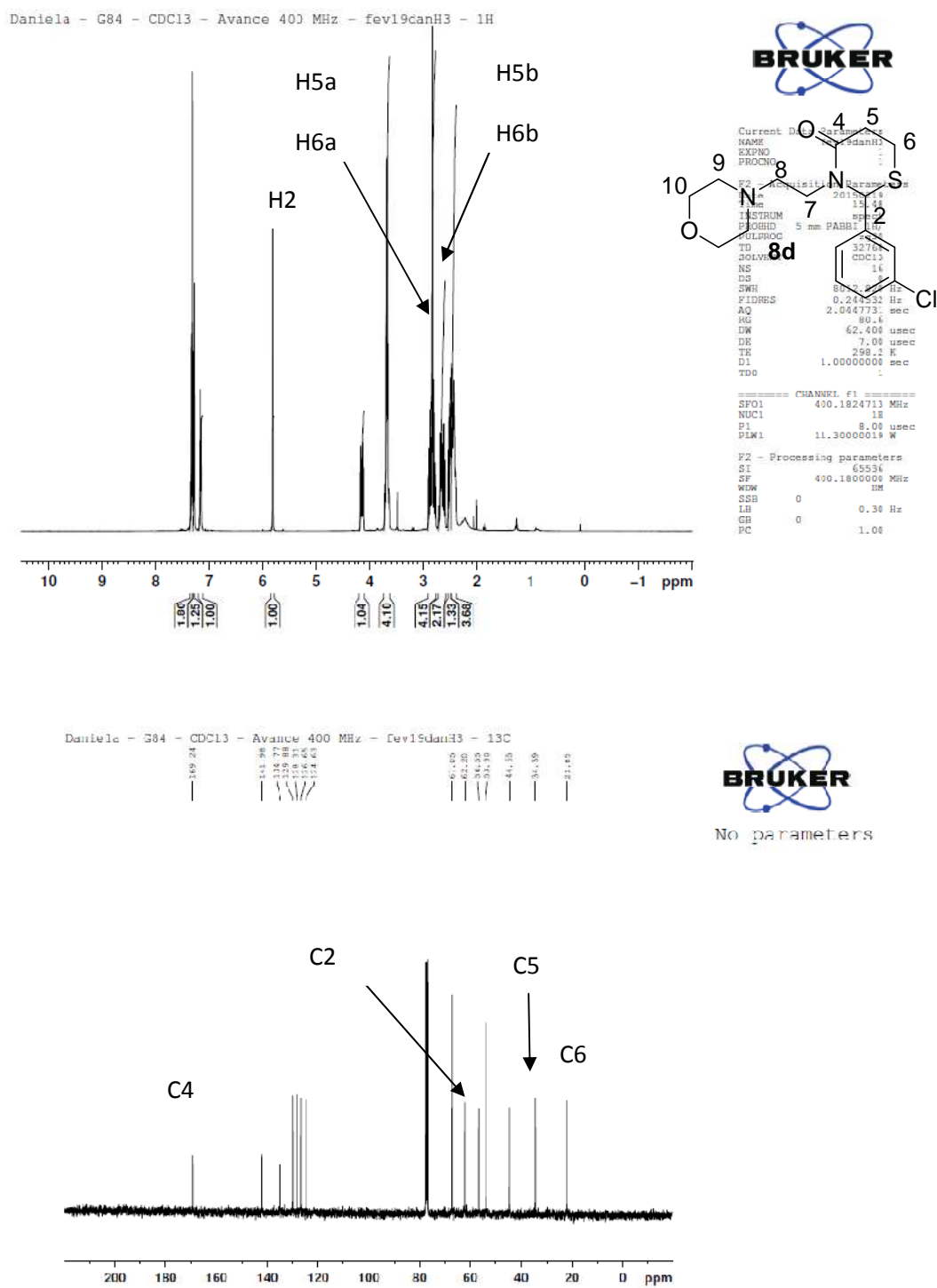


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3- clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8d** em CDCl_3 .

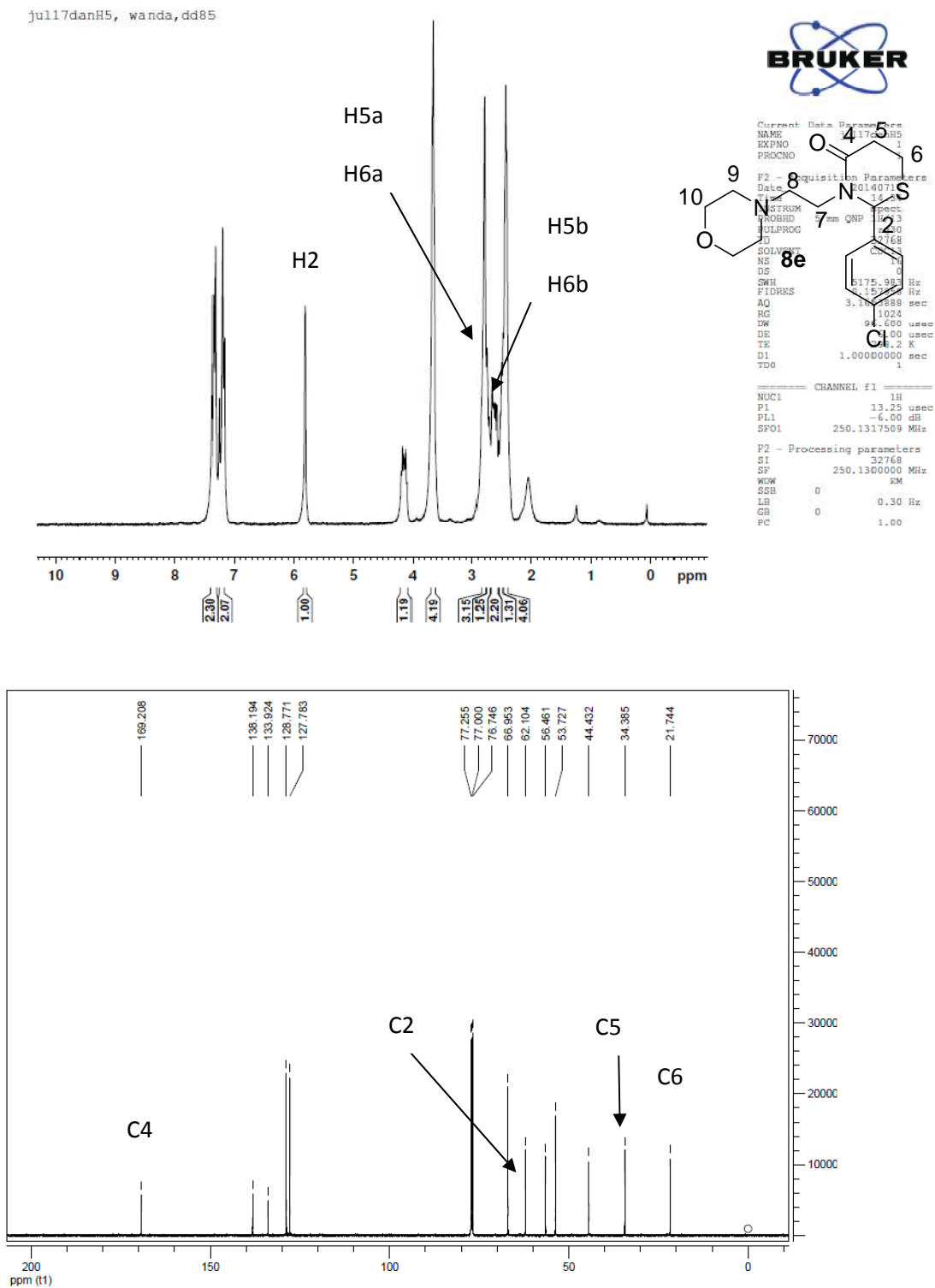


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-clorofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8e** em CDCl_3 .

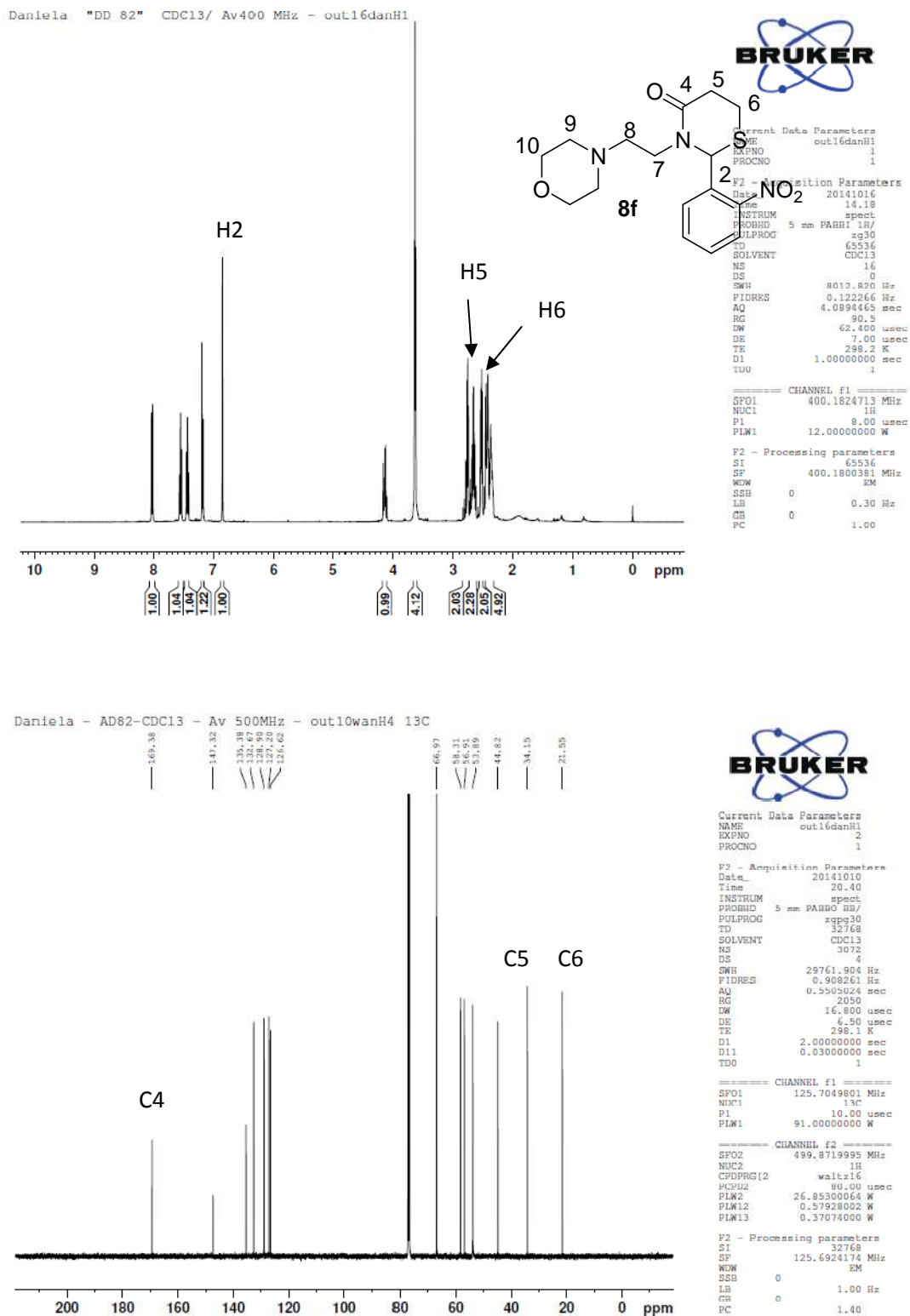


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)tiazinan-4-ona **8f** em CDCl_3 .

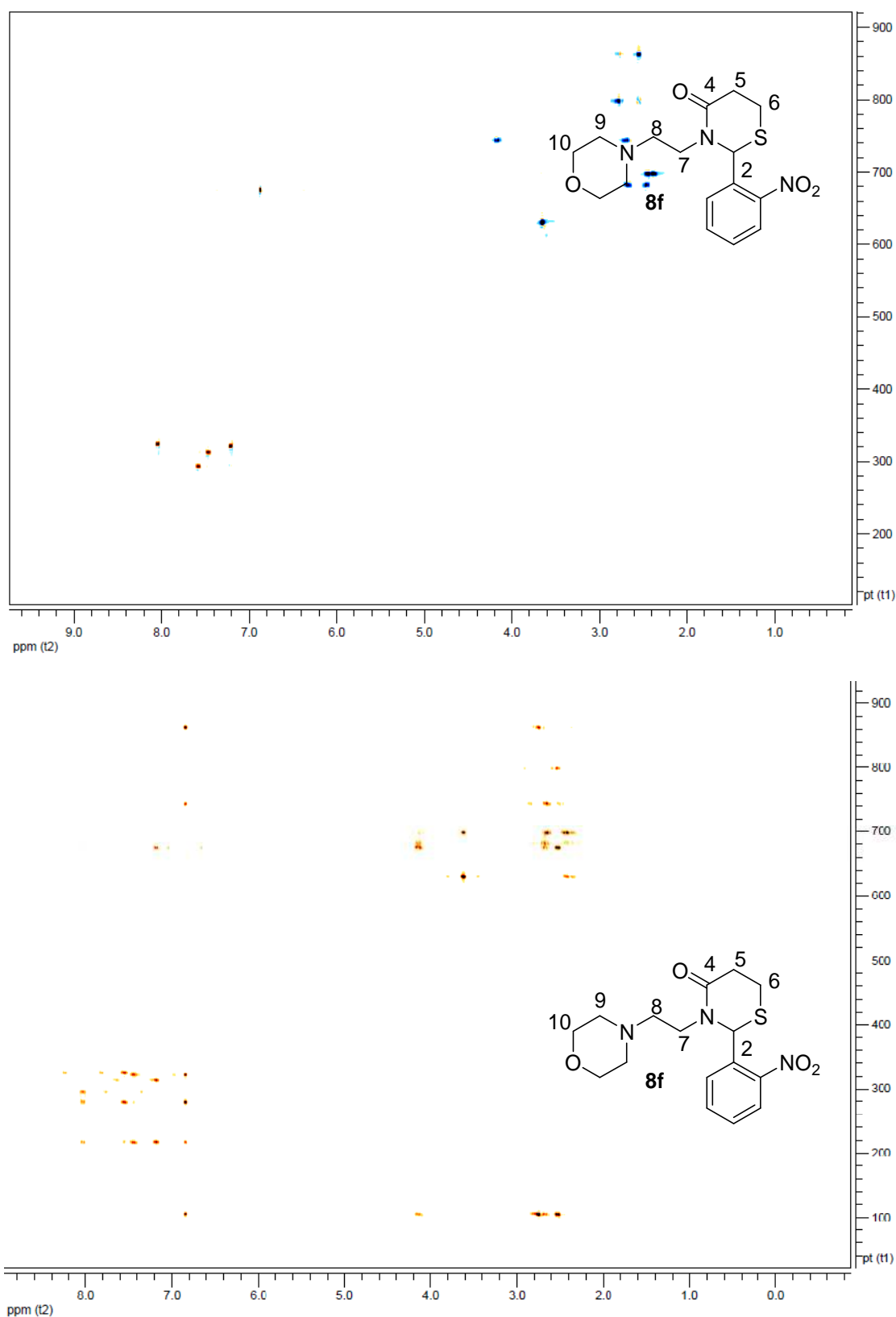


Figura 93. Espectro de RMN de 2D da 3-(2-morfolinoetil)-2-(2-nitrofenil)thiazinan-4-ona **8f**.

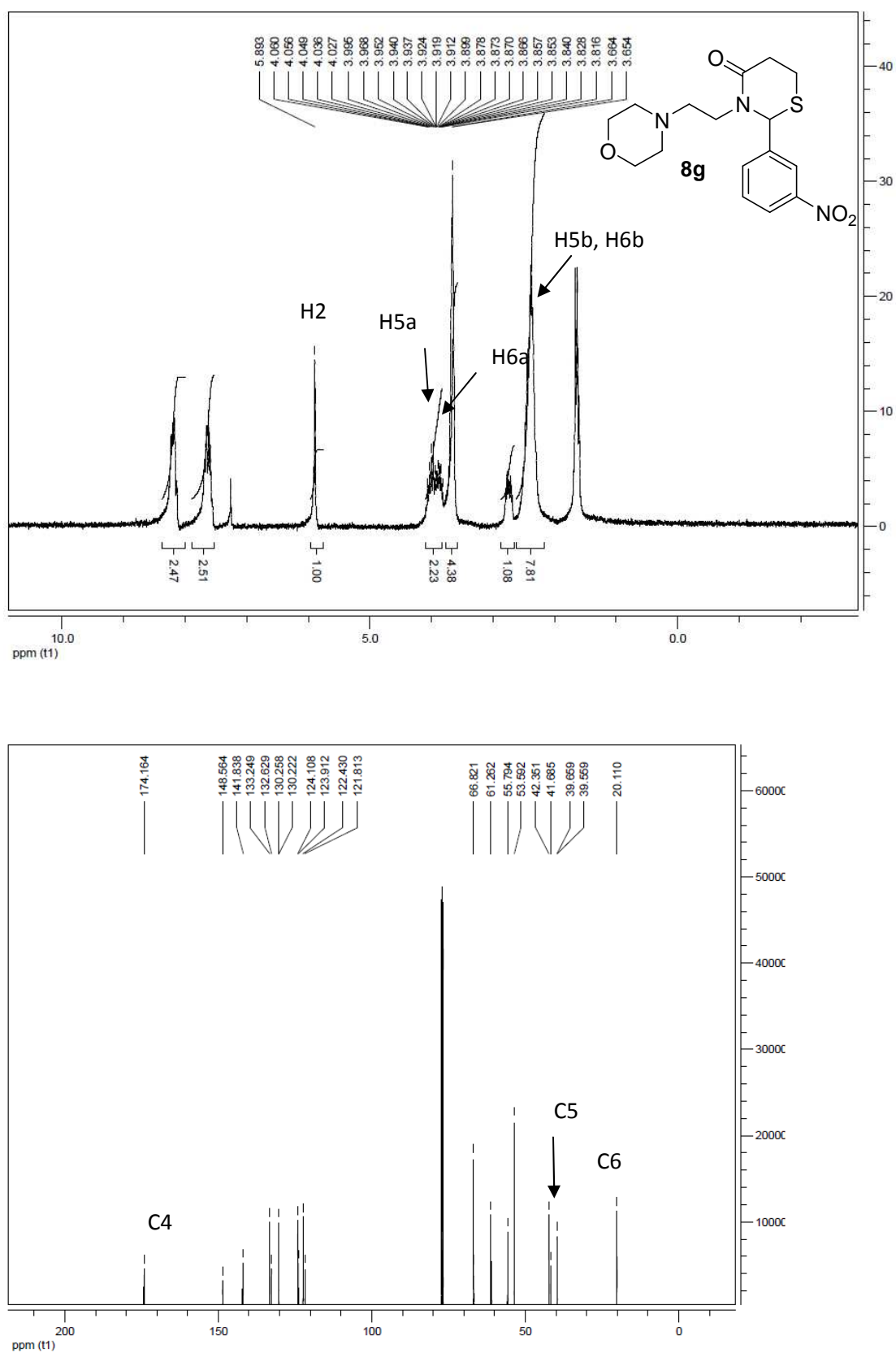


Figura 94. Espectro de RMN de ¹H e ¹³C da 3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)tiazinan-4-ona **8g** em CDCl₃.

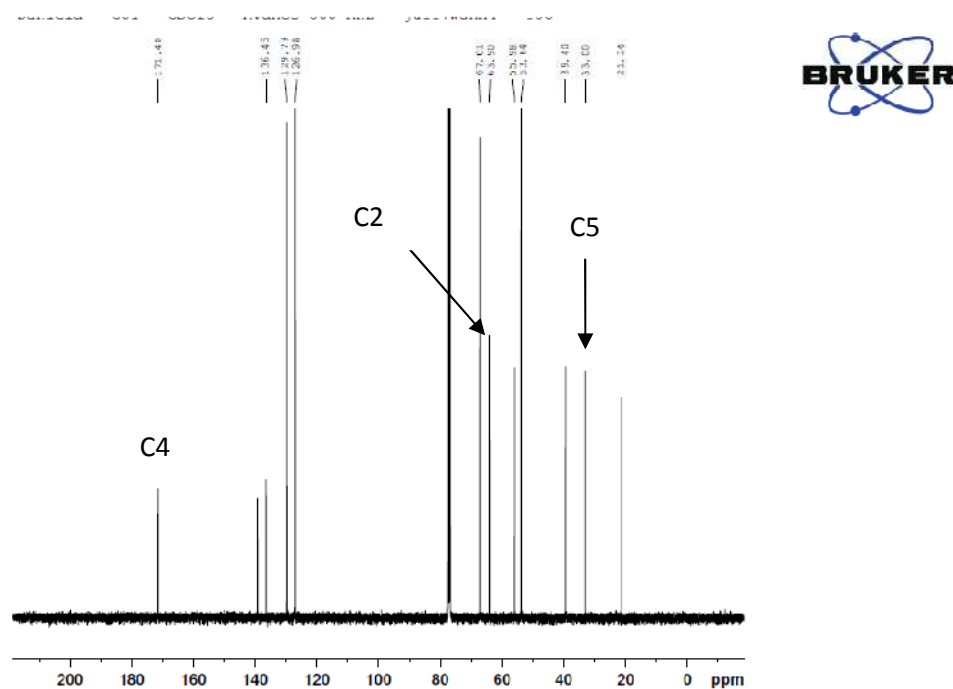
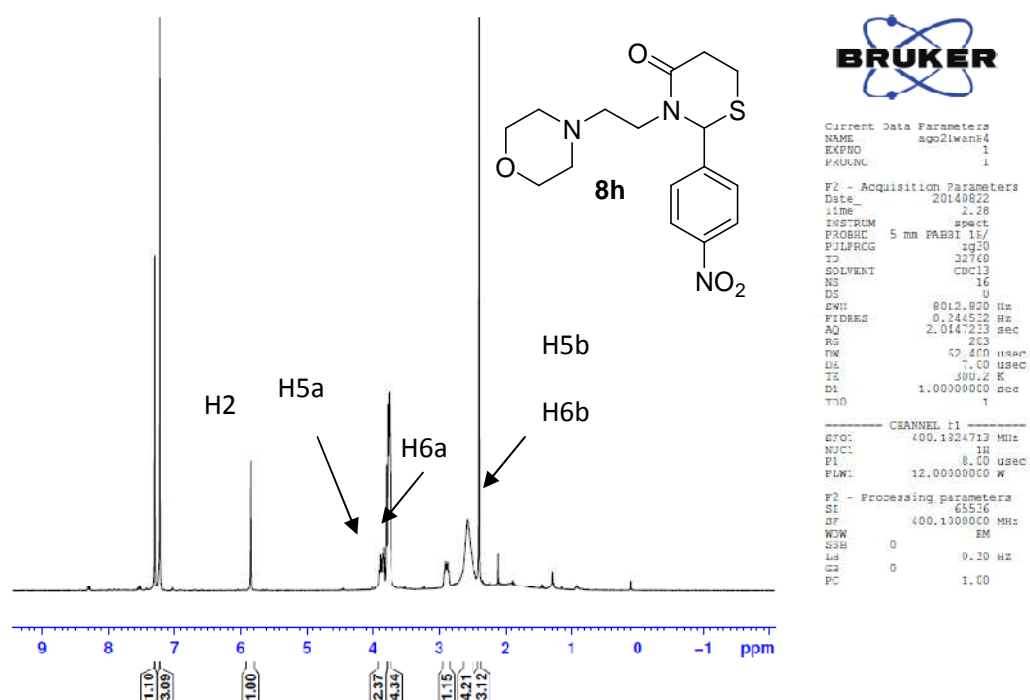


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 3-(2-morfolinoetil)-2-(3-nitrofenil)thiazin-4-ona **8h** em CDCl_3 .

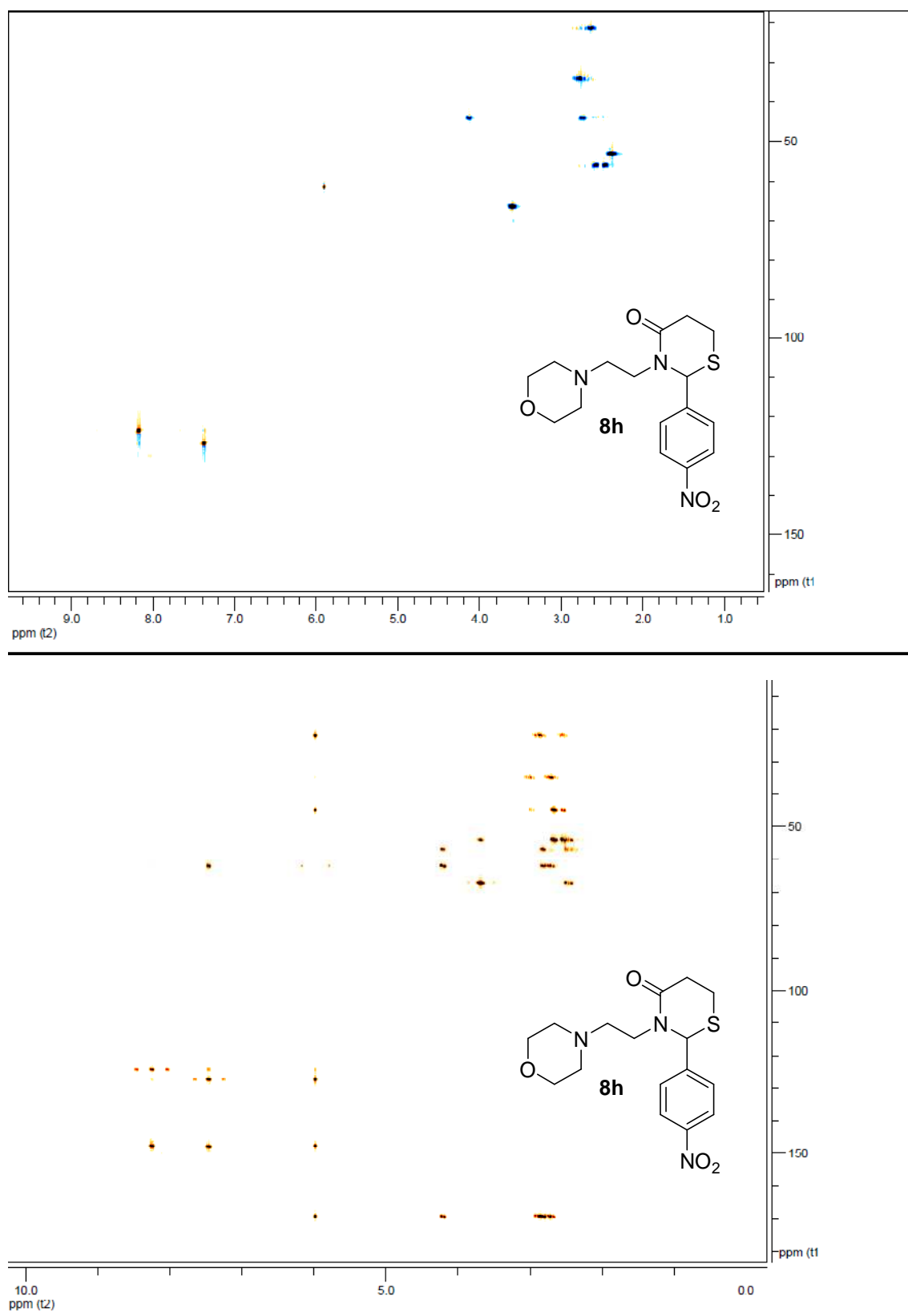


Figura 96. Espectro de RMN de 2D da 2-(4- nitrofenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8h**.

Daniela - DD86 - CDC13 - Av 600MHz - mai07dpgH2

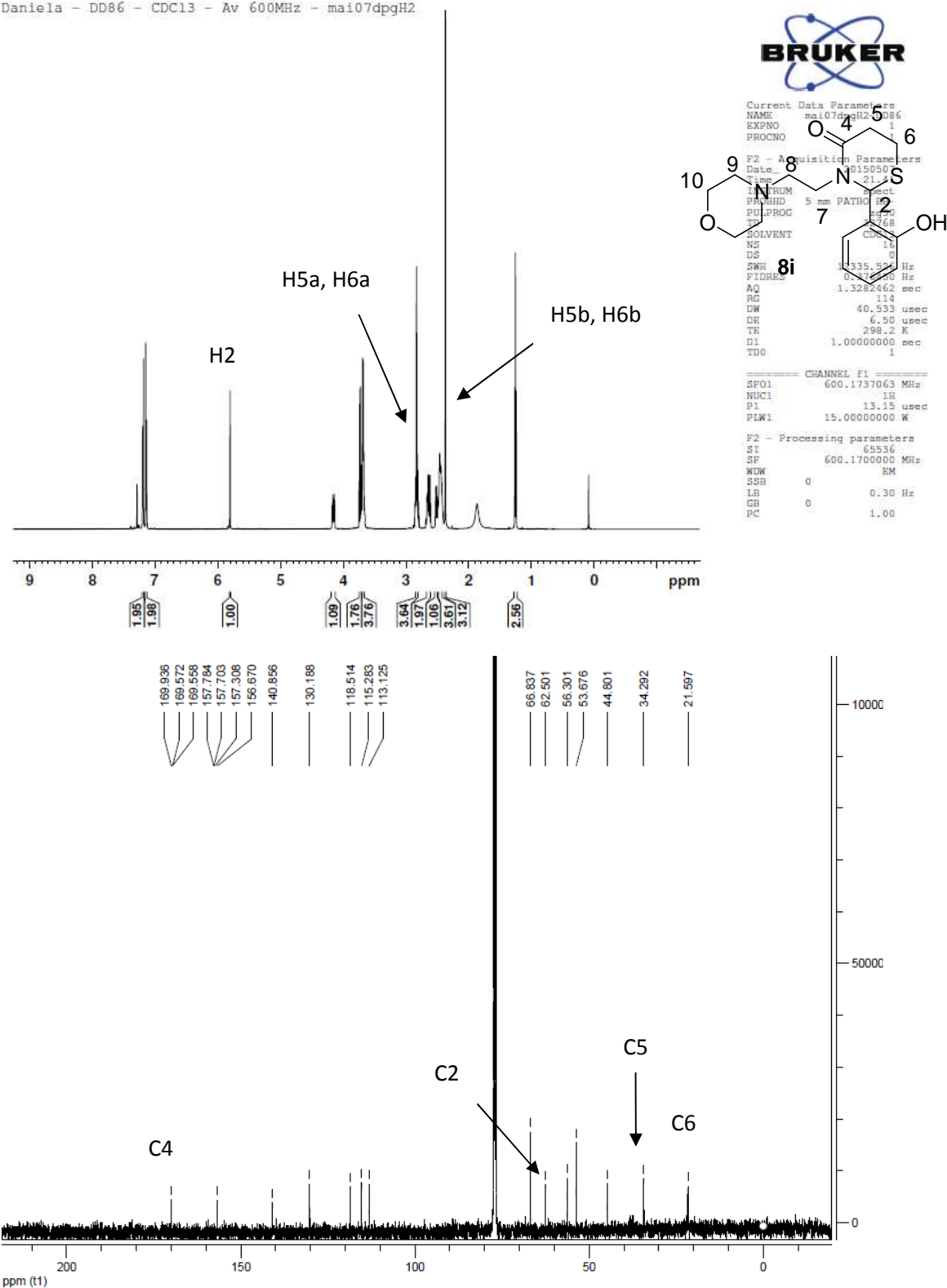


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8i** em CDCl_3 .

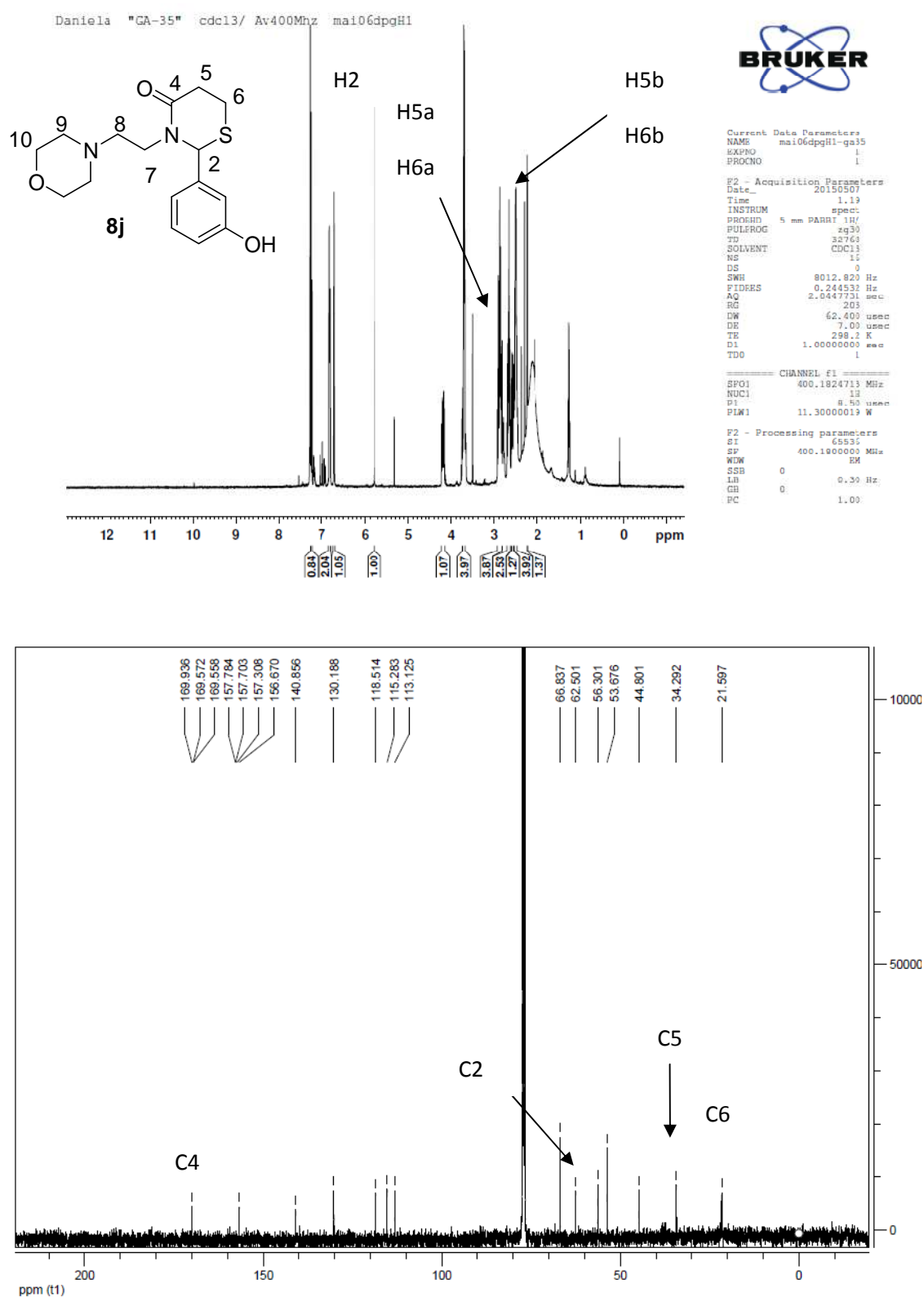


Figura 98. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(3-hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8j** em CDCl_3 .

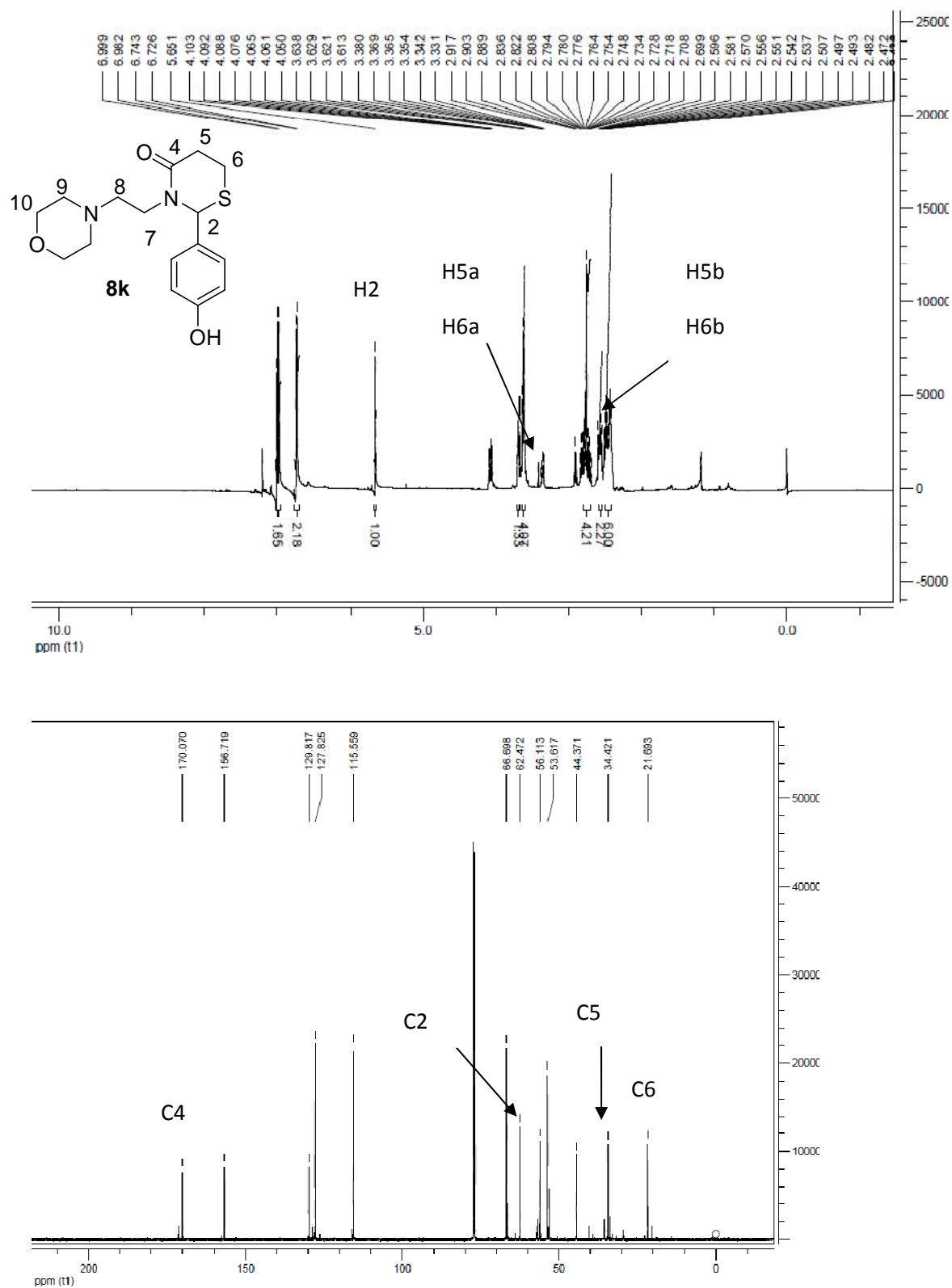


Figura 99. Espectro de RMN de H e ¹³C da 2-(4-hidroxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8k** em CDCl₃.

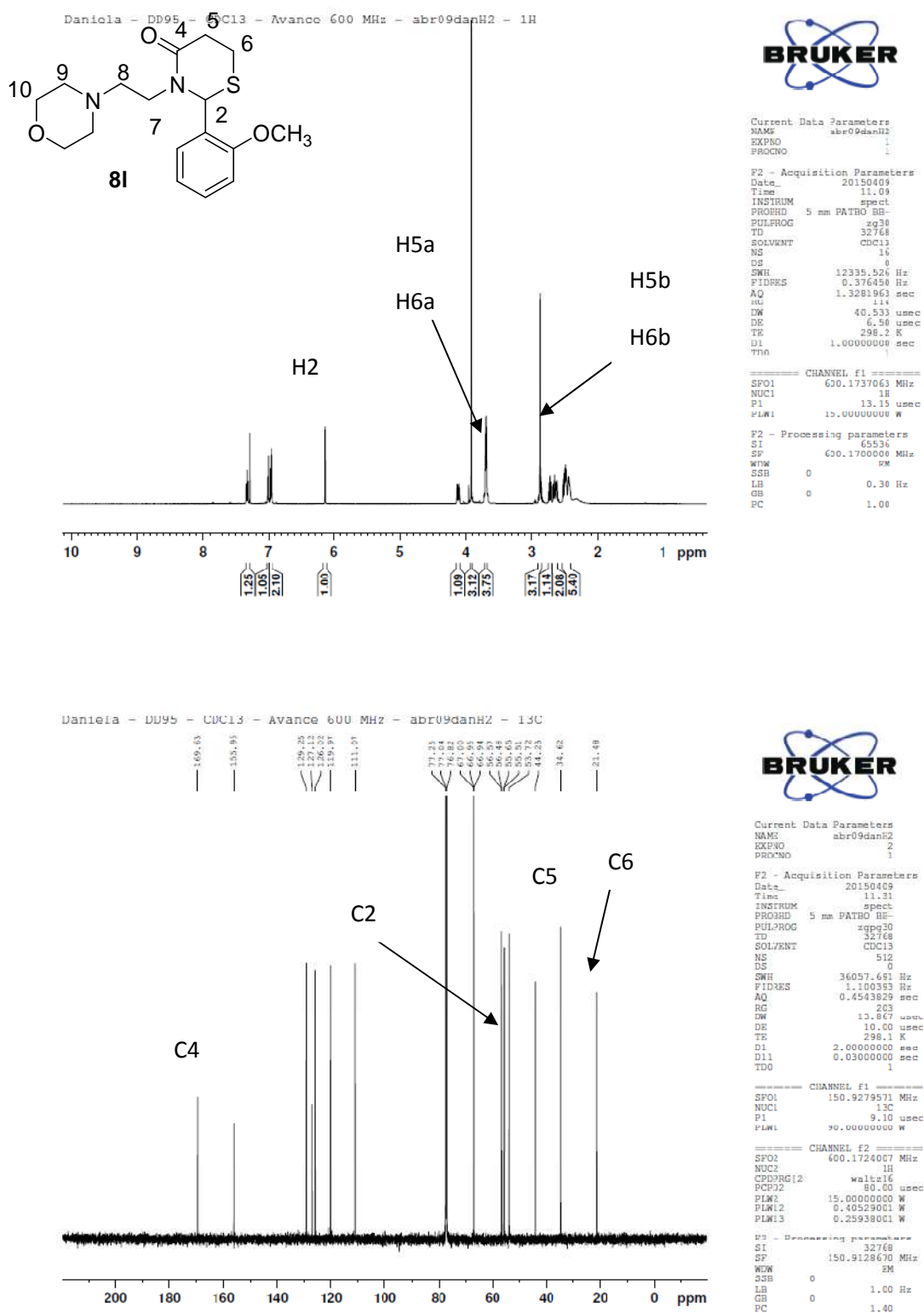


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(2-metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8I** em CDCl_3 .

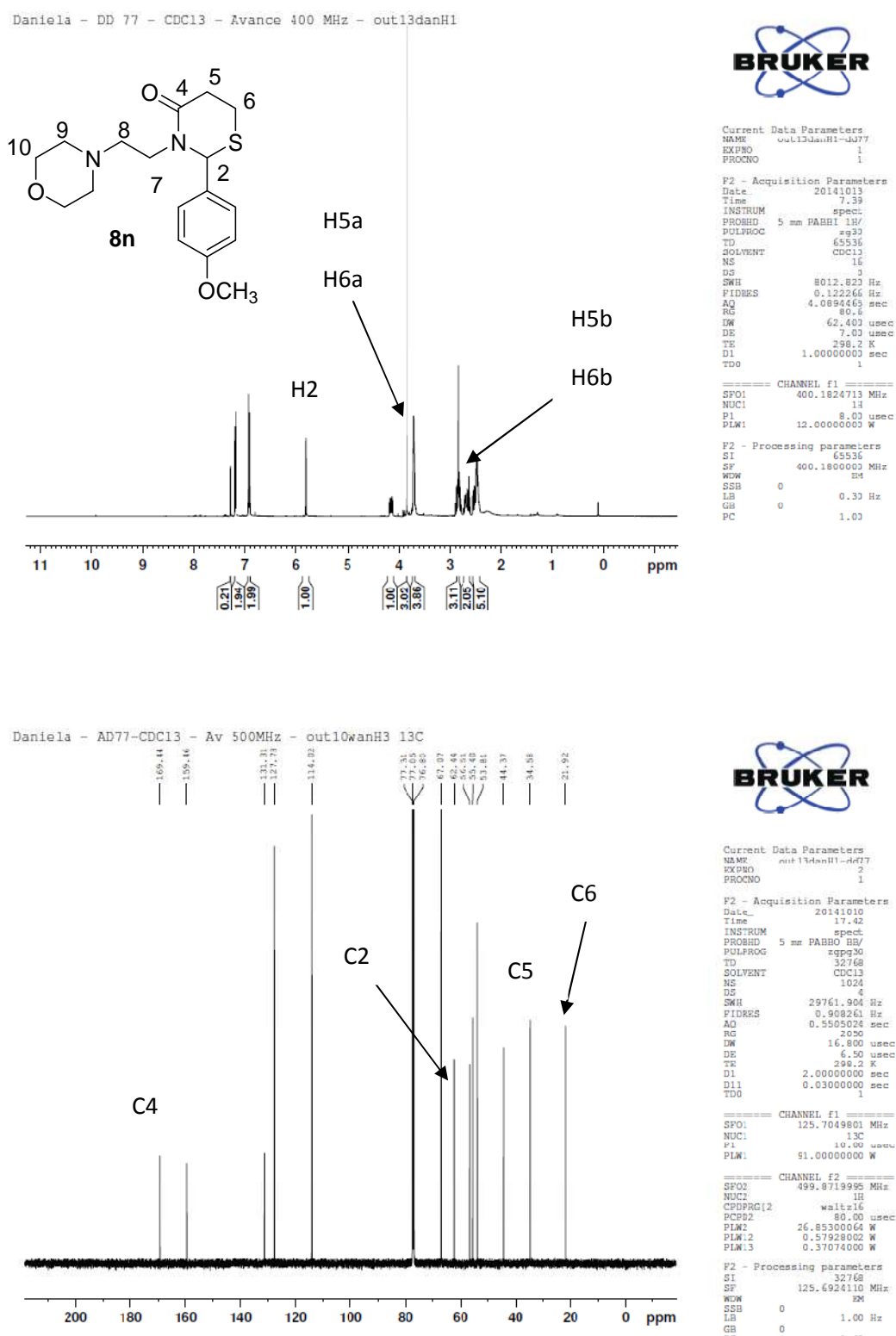


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da 2-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8n** em CDCl_3 .

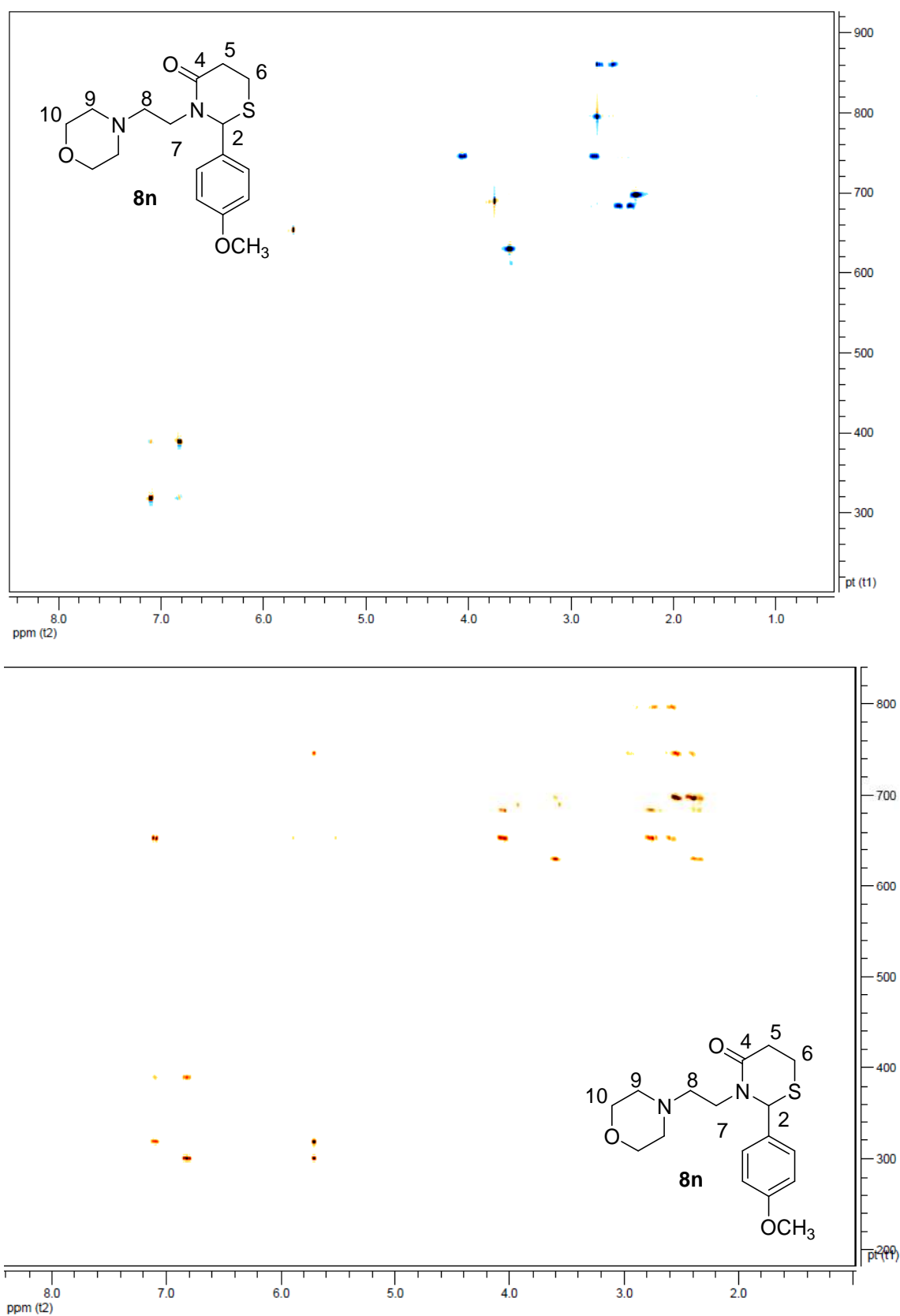


Figura 103. Espectro de RMN de 2D da 2-(4-metoxifenil)-3-(morfolin-1-il)etil-tiazin-4-ona **8n**.

ANEXO III – Espectros de CG-EM e EMAR

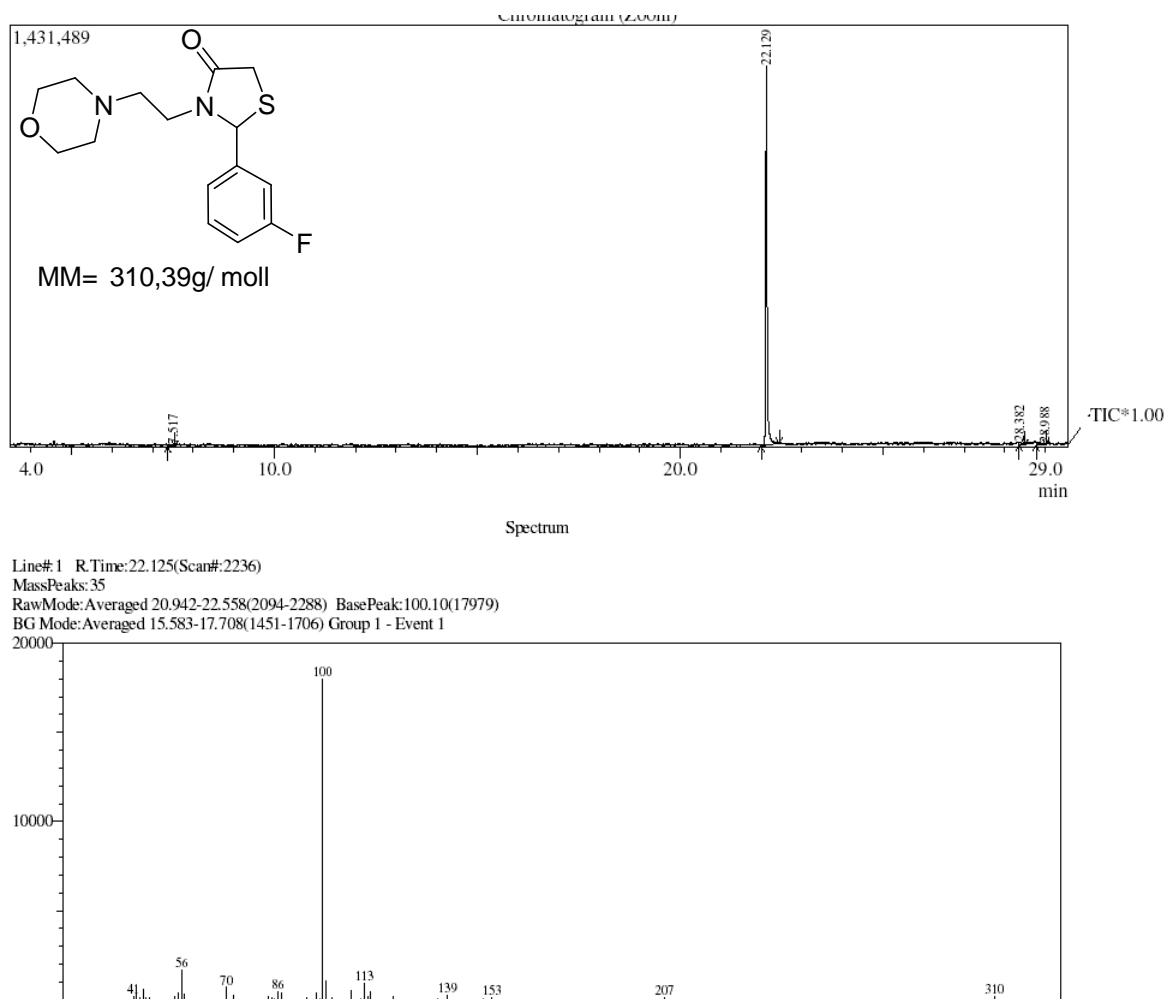


Figura 104. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5b**.

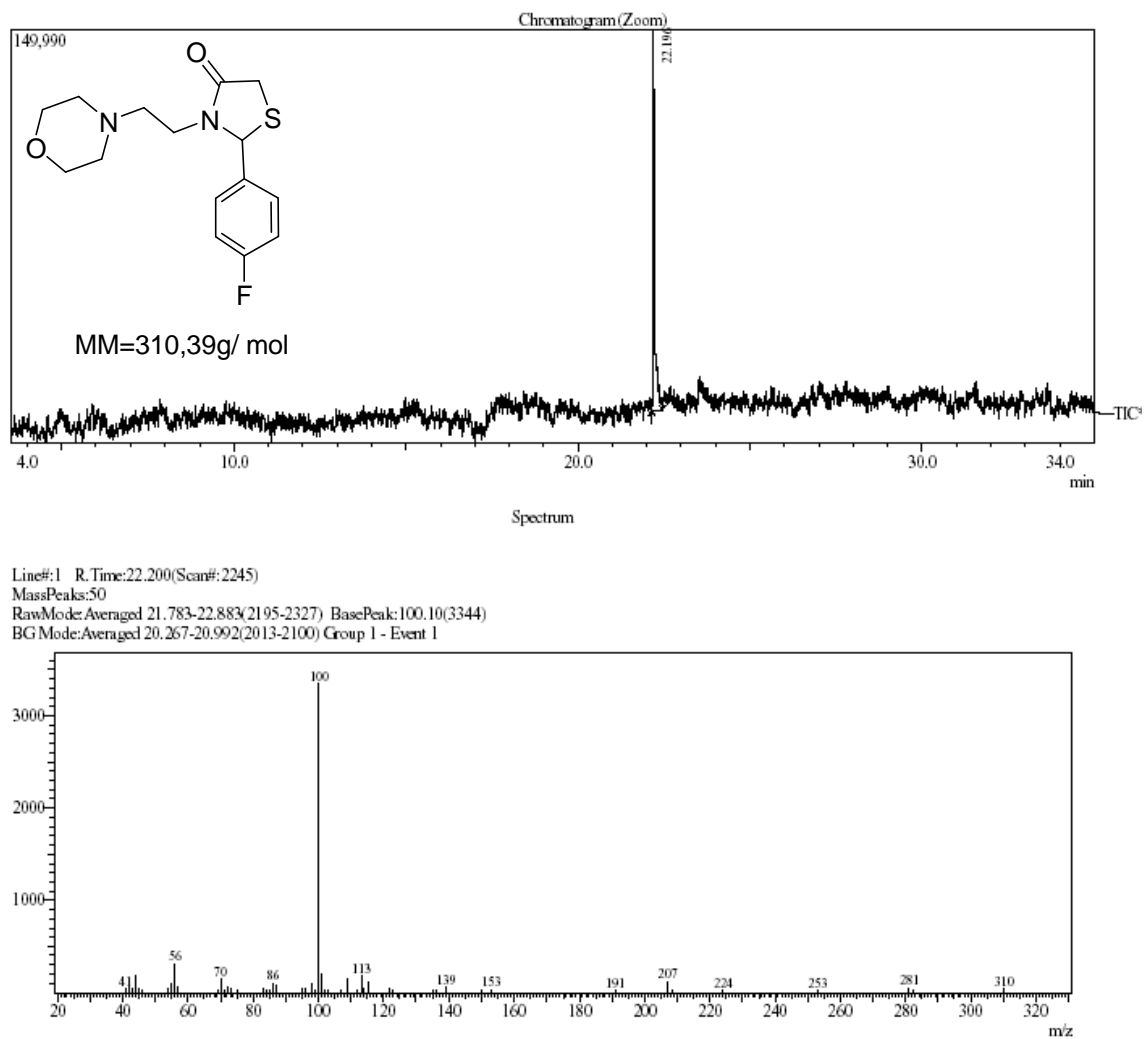


Figura 105. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5c**.

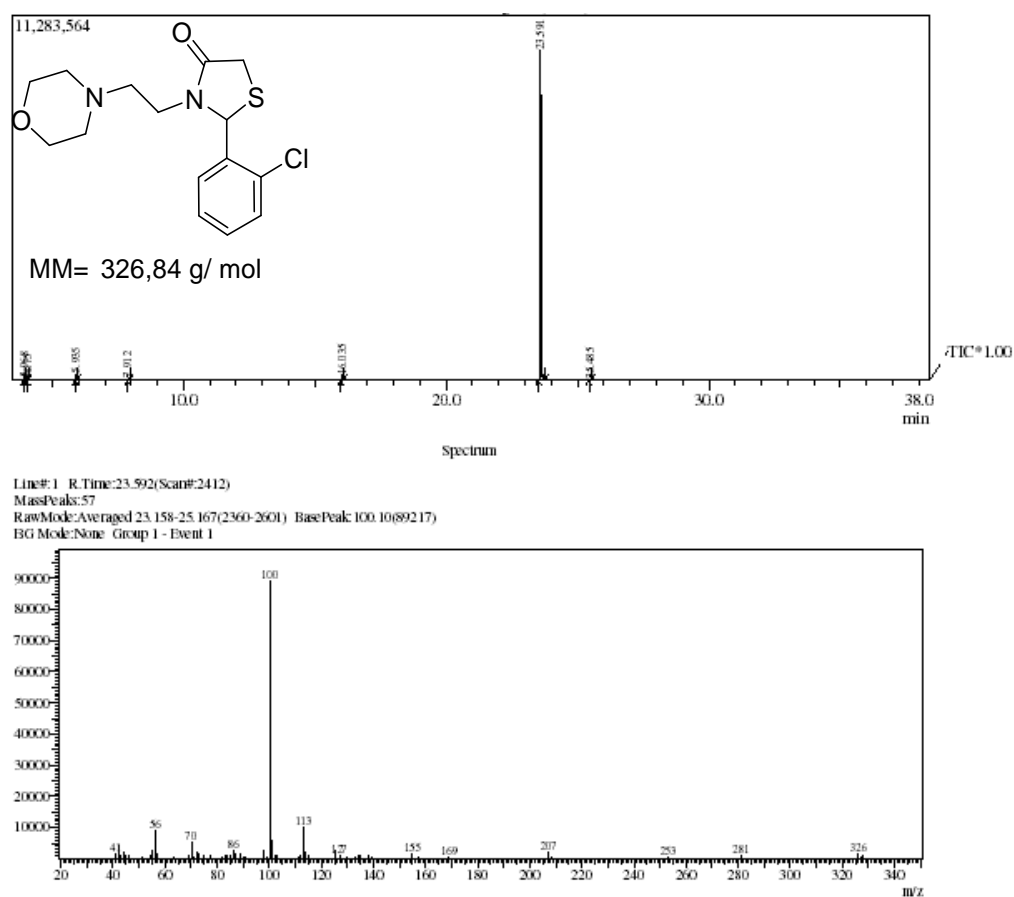


Figura 106. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5d**.

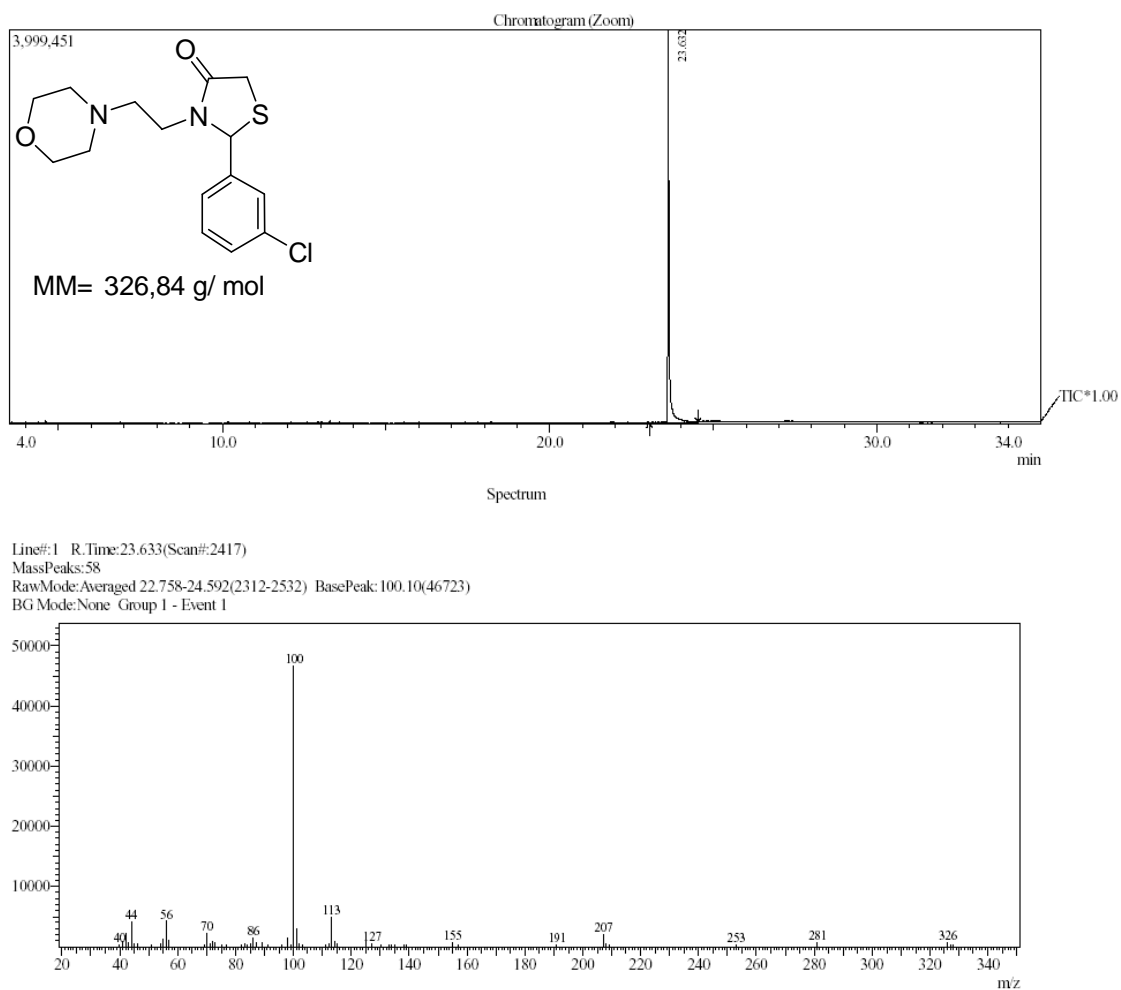


Figura 107. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5e**.

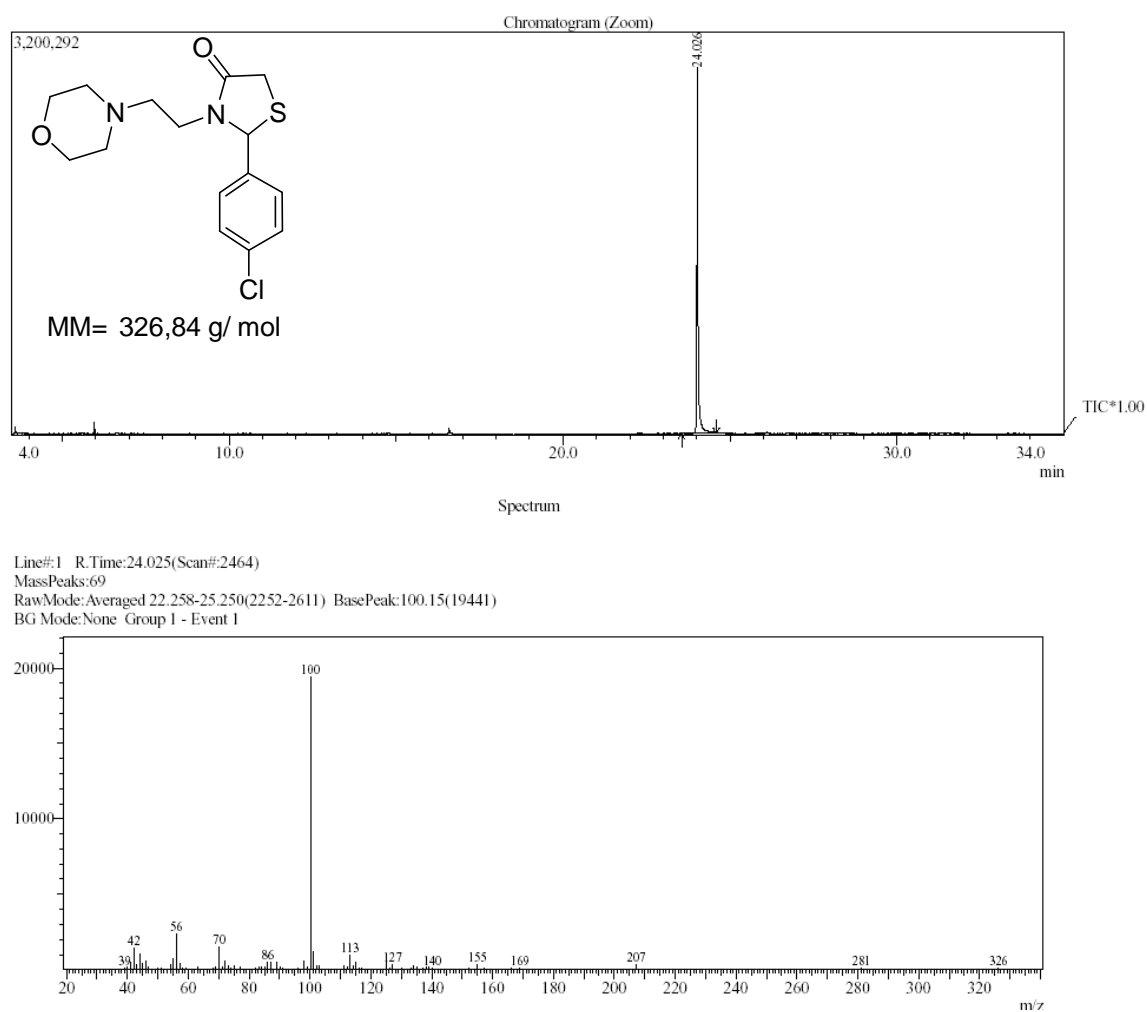


Figura 108. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5f** .

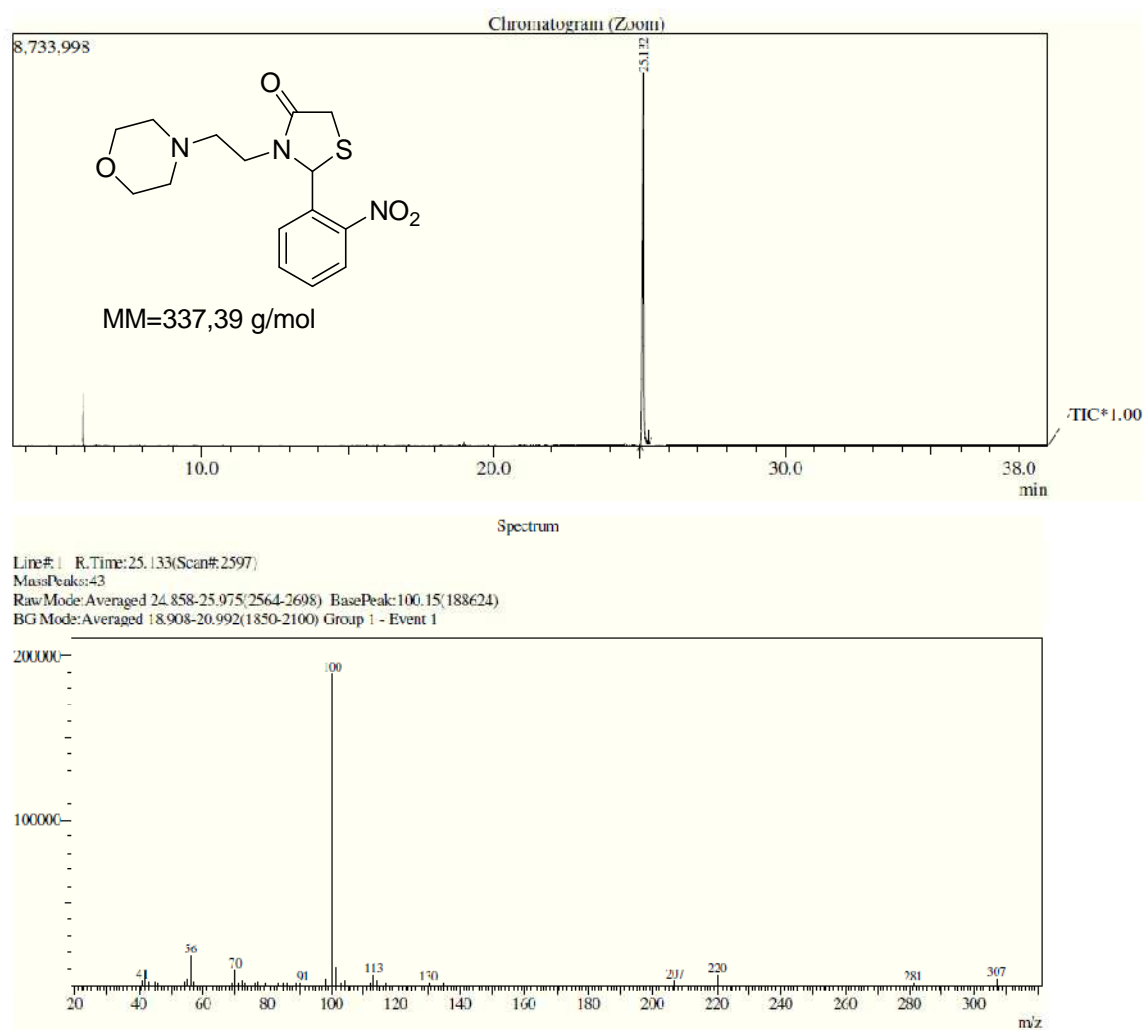


Figura 109. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5g**.

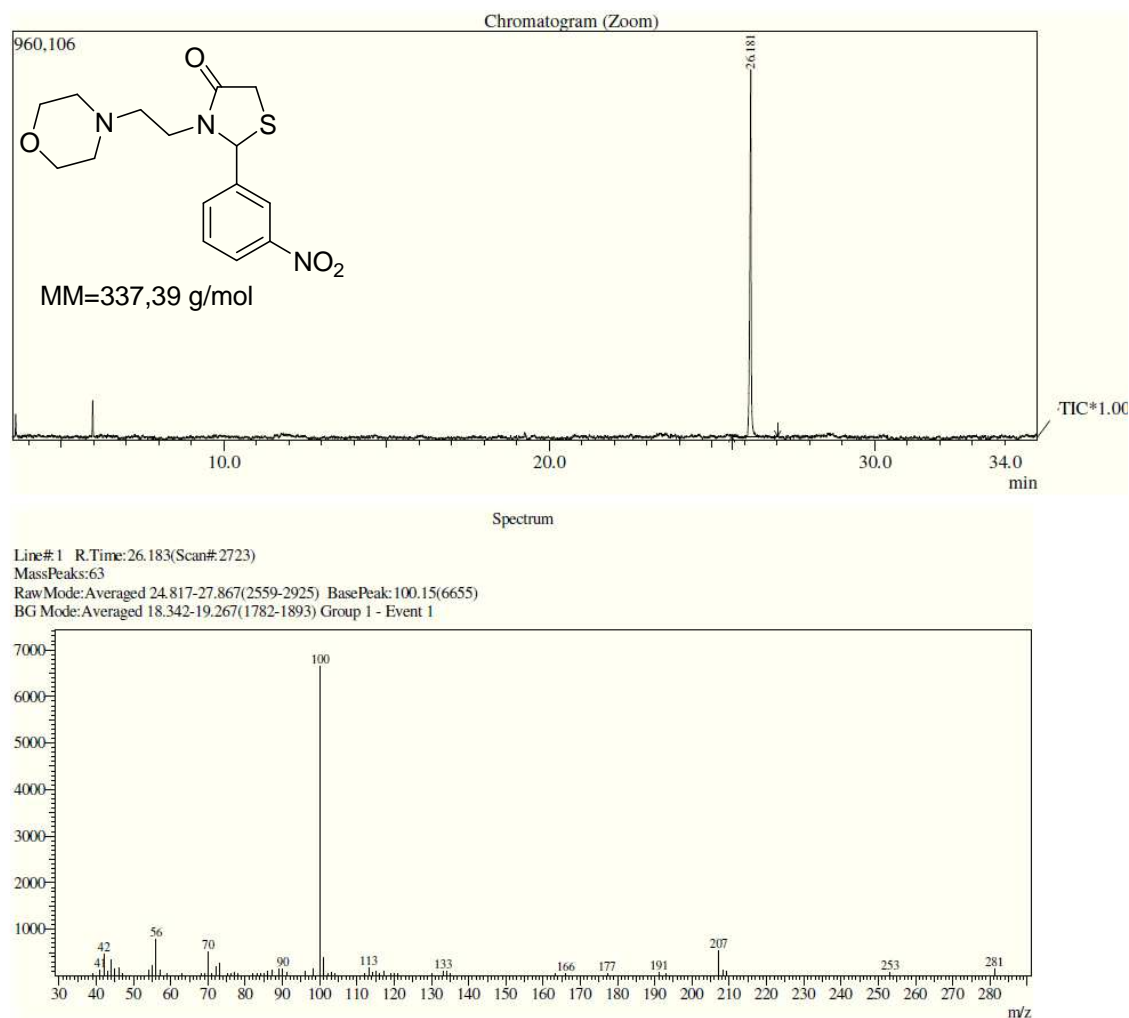


Figura 110. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5h**.

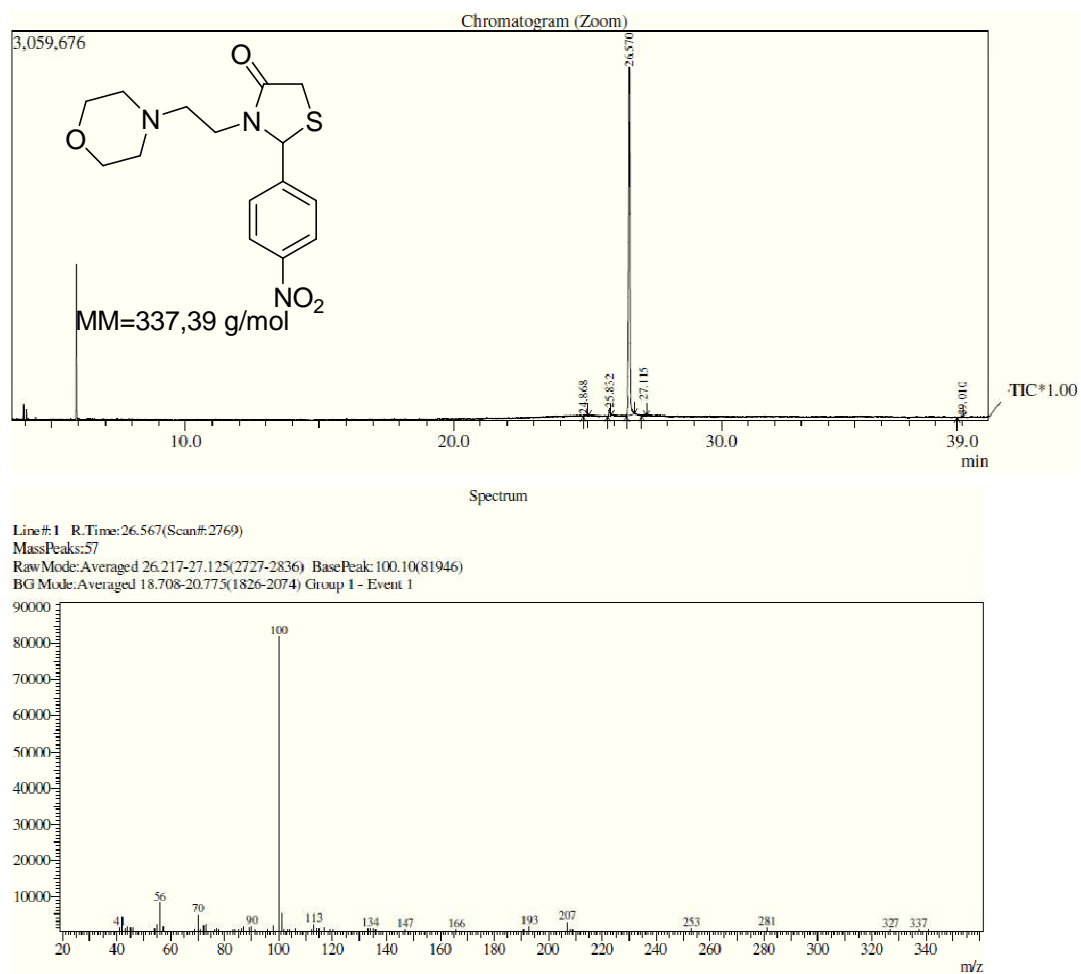


Figura 111. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5i**.

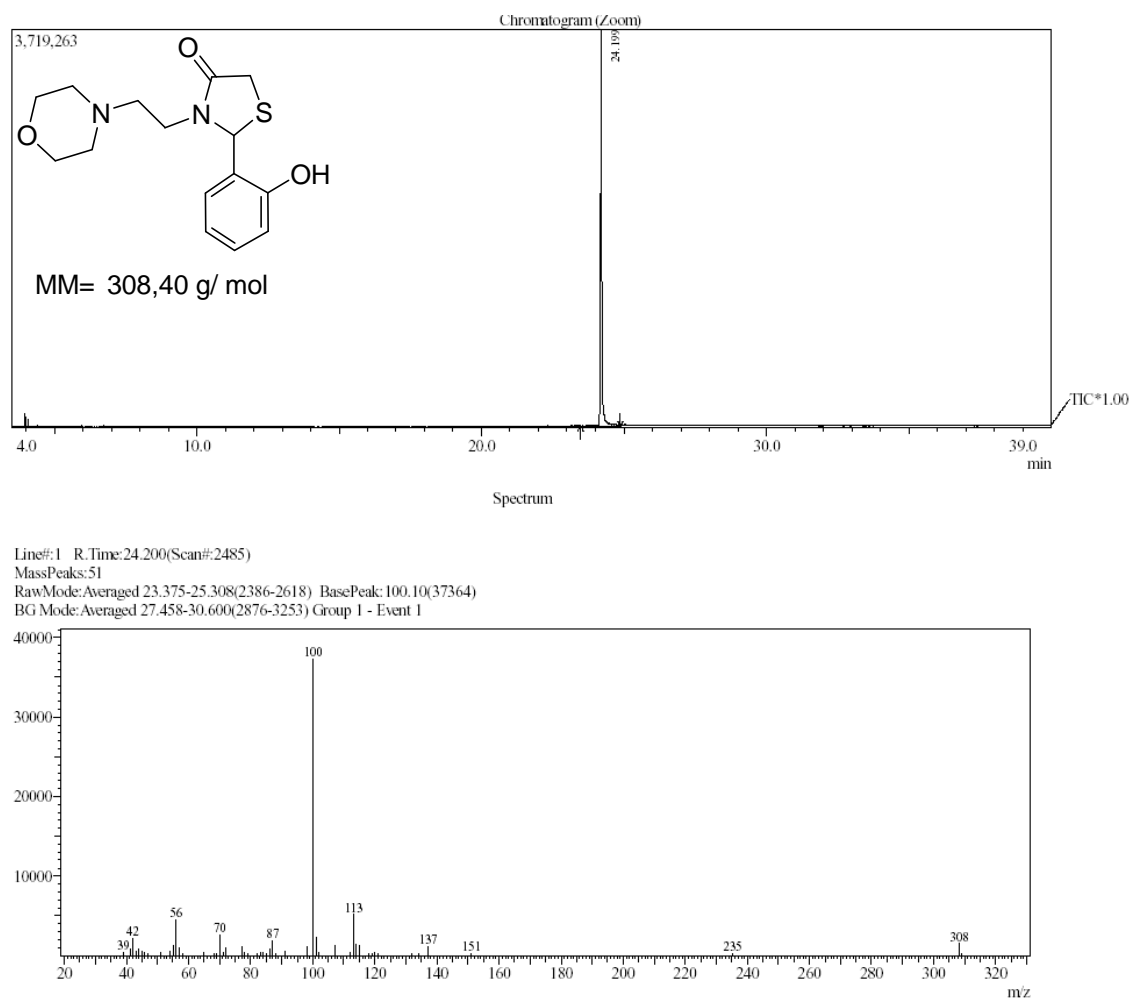


Figura 112. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5j**.

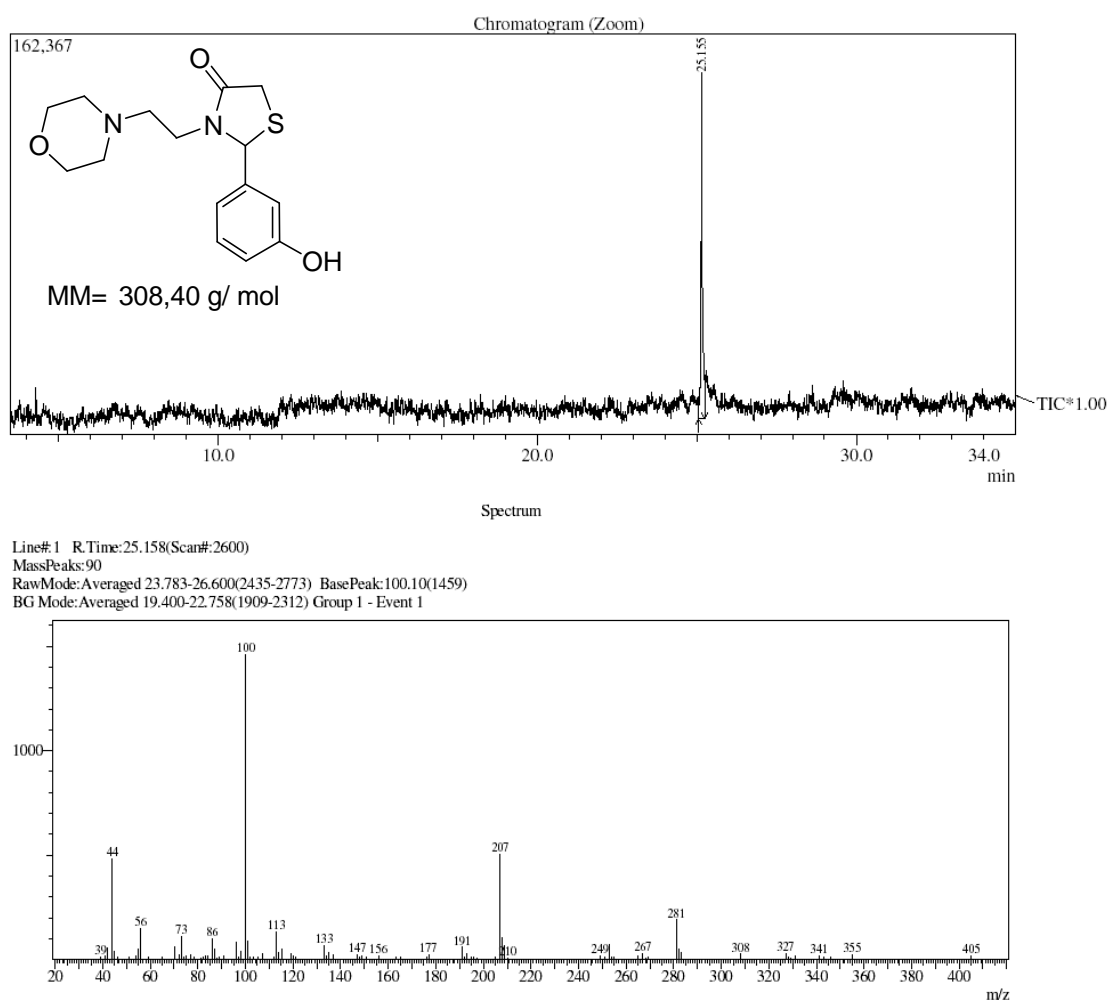


Figura 113. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5k**.

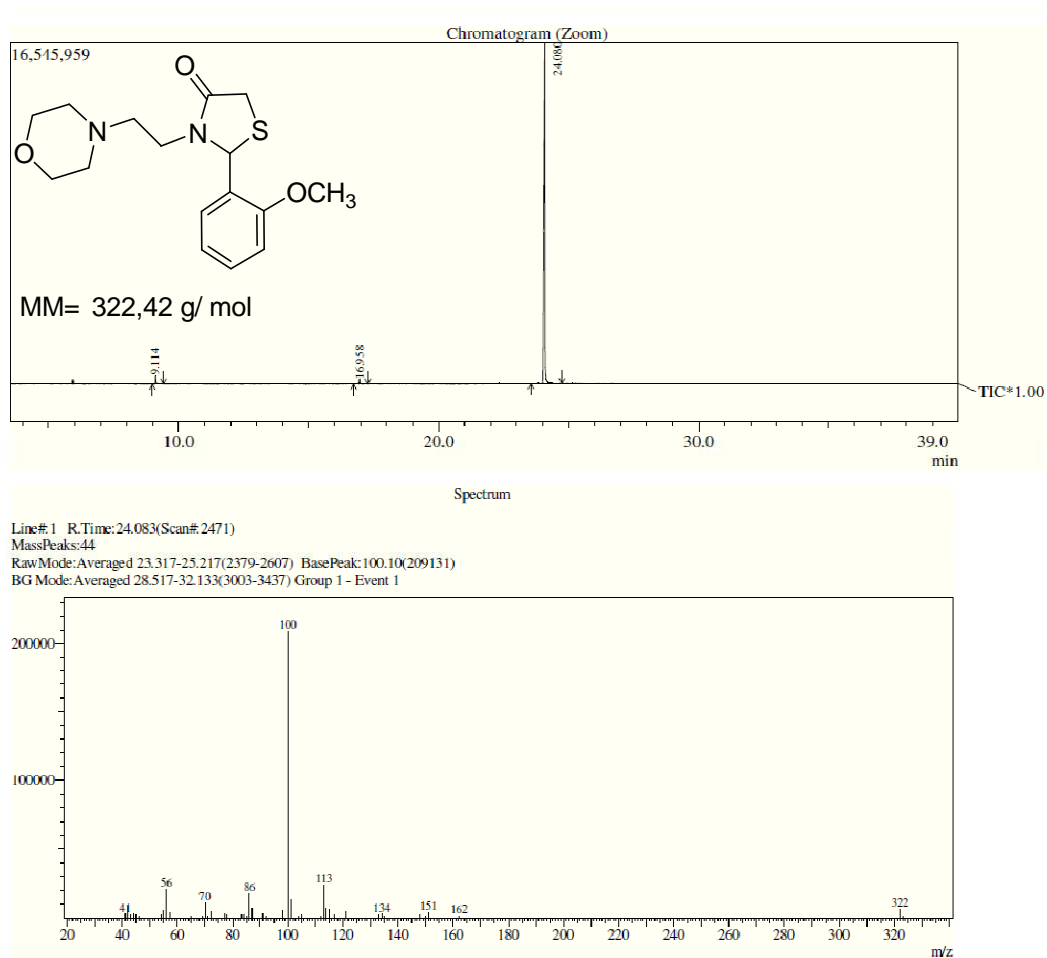


Figura 114. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5m**.

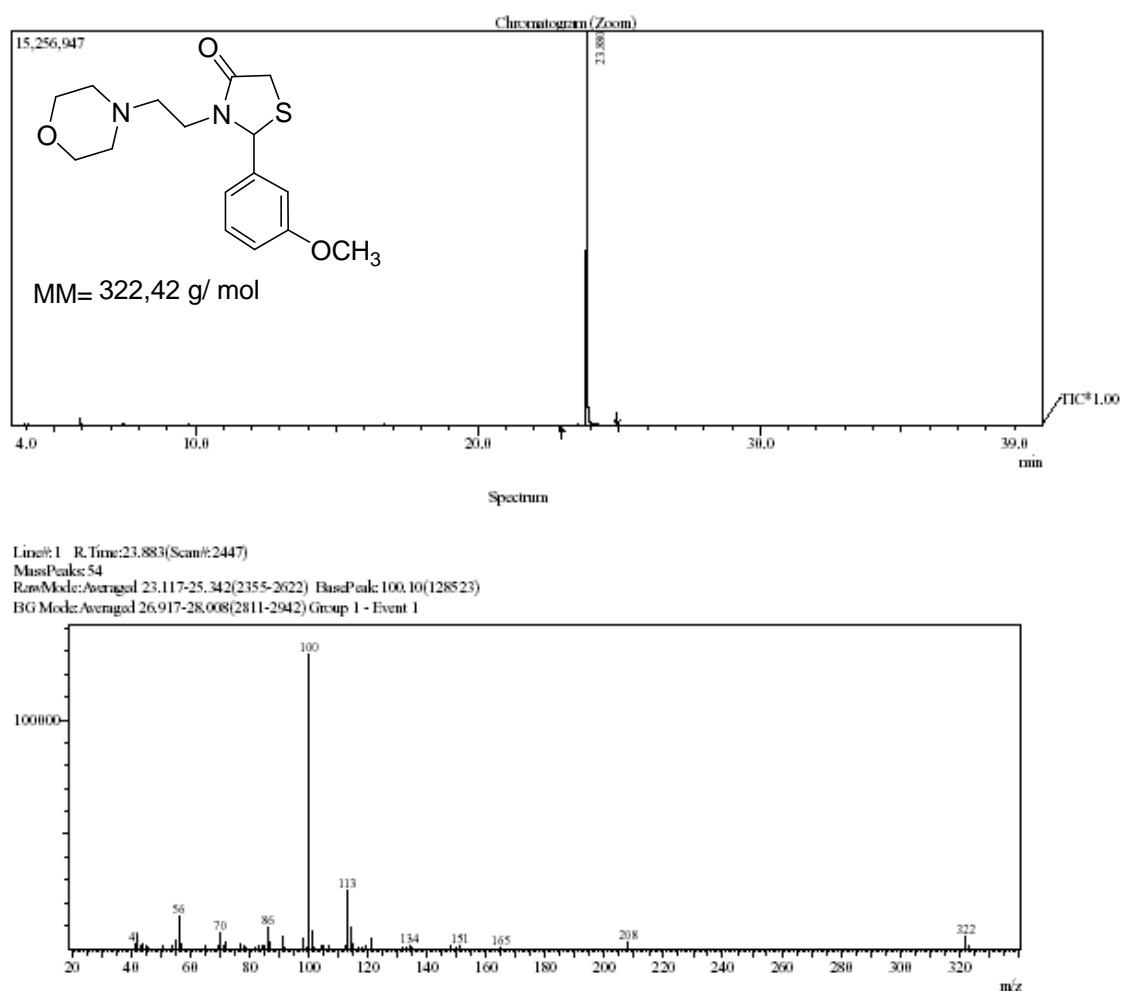


Figura 115. Espectro de CG-EM tiazolidinona **5n**.

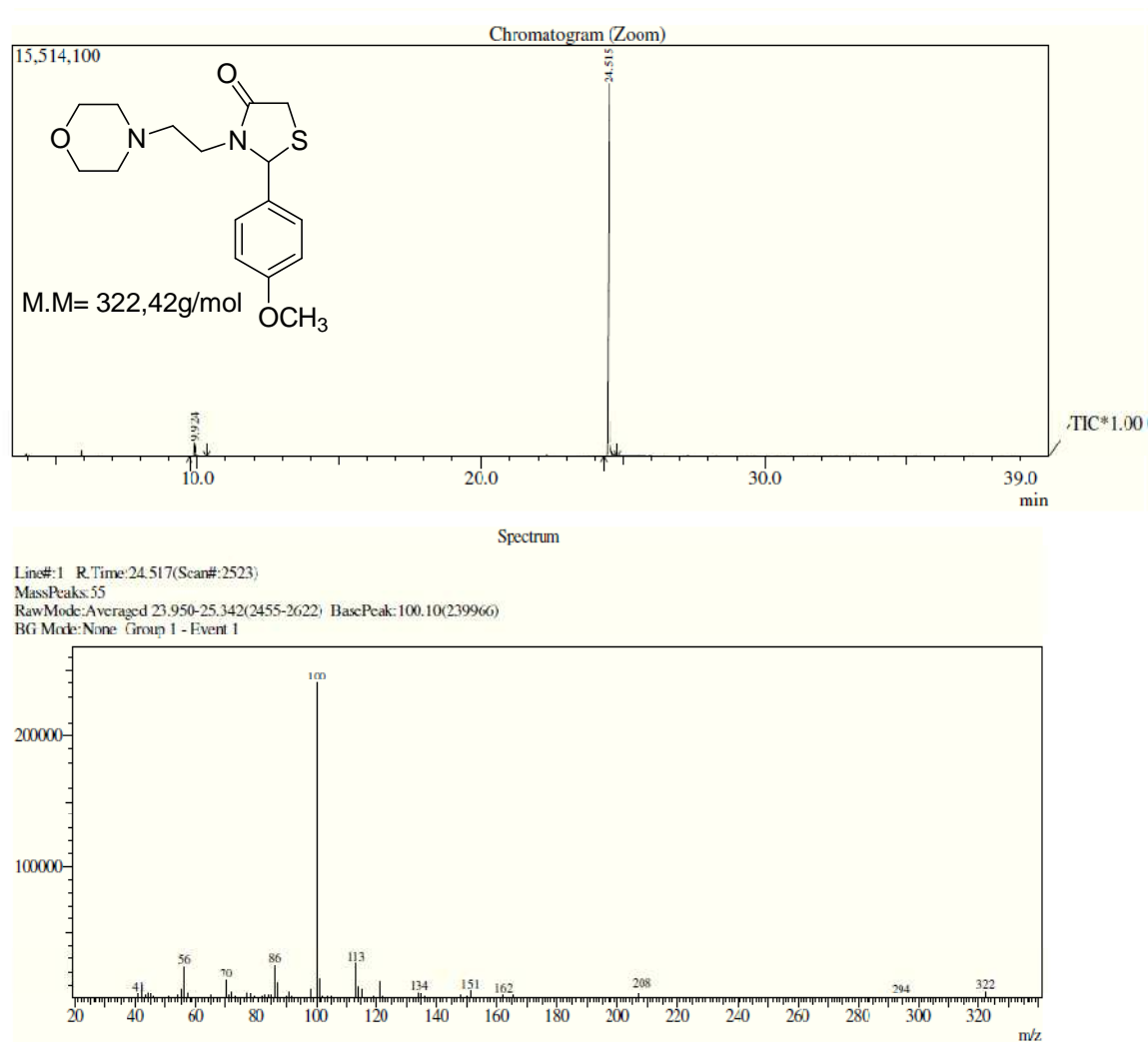


Figura 116. Espectro de CG-EM tiazolidinona **50**.

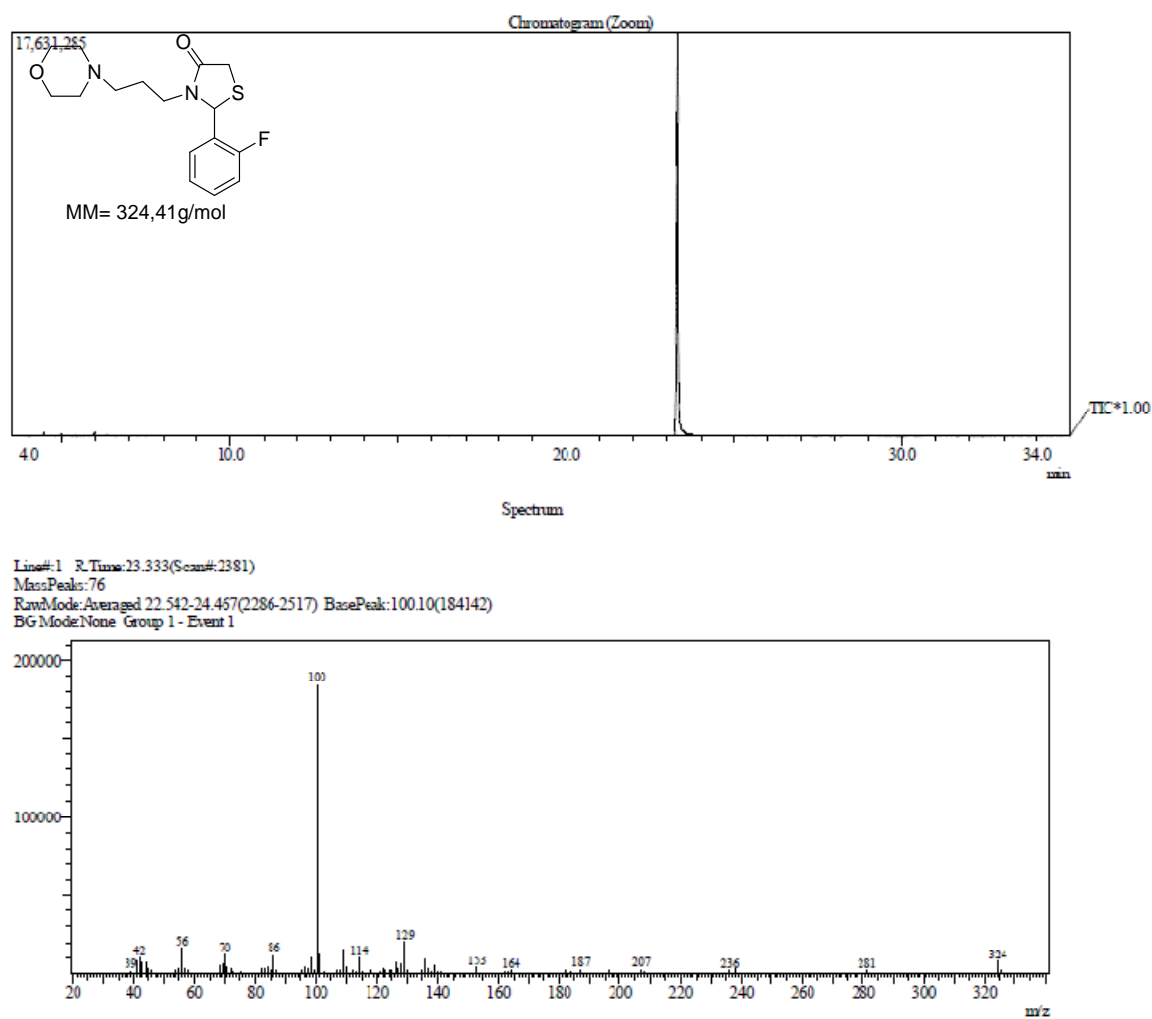


Figura 117. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6a**.

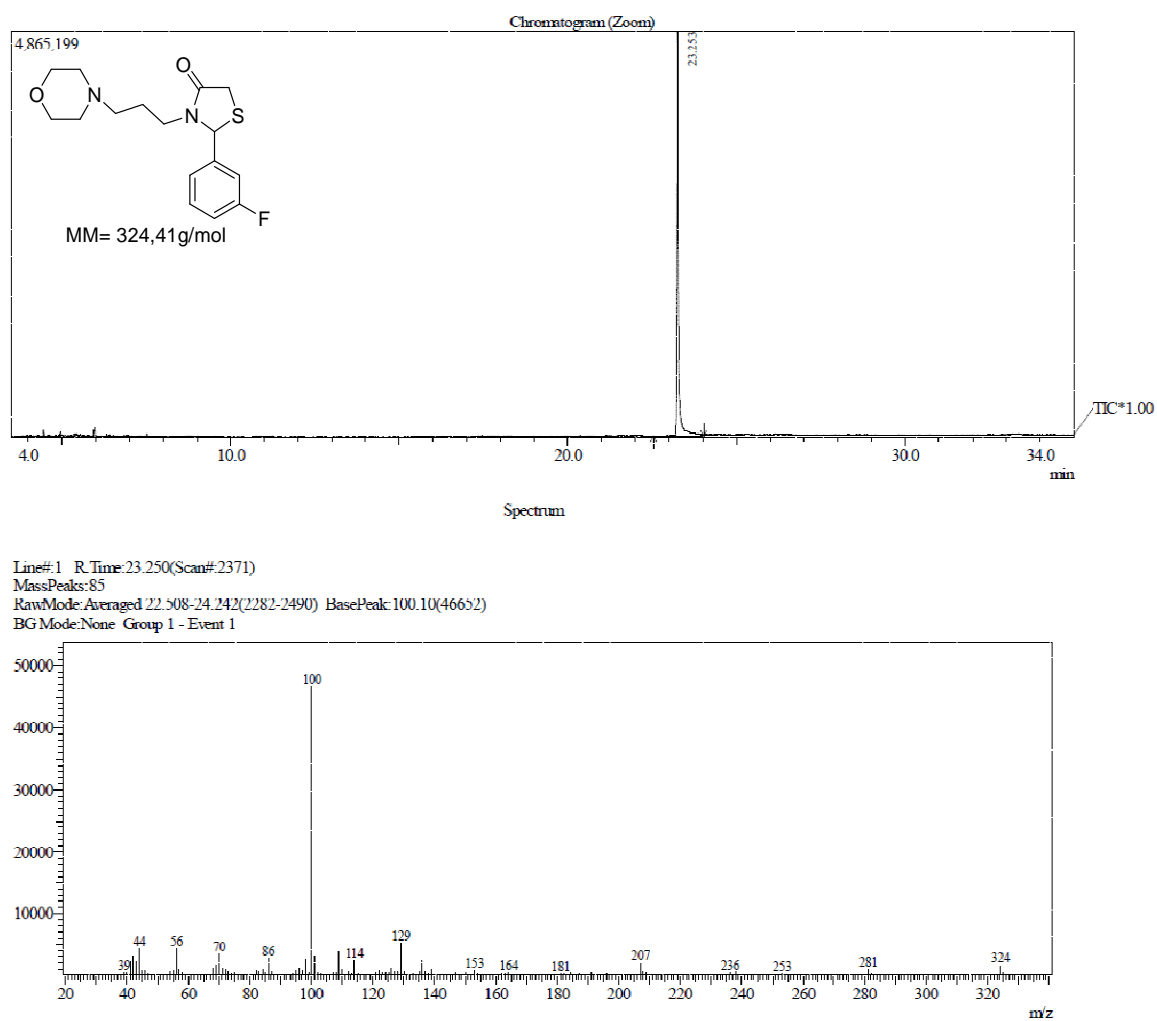


Figura 118. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6b**.

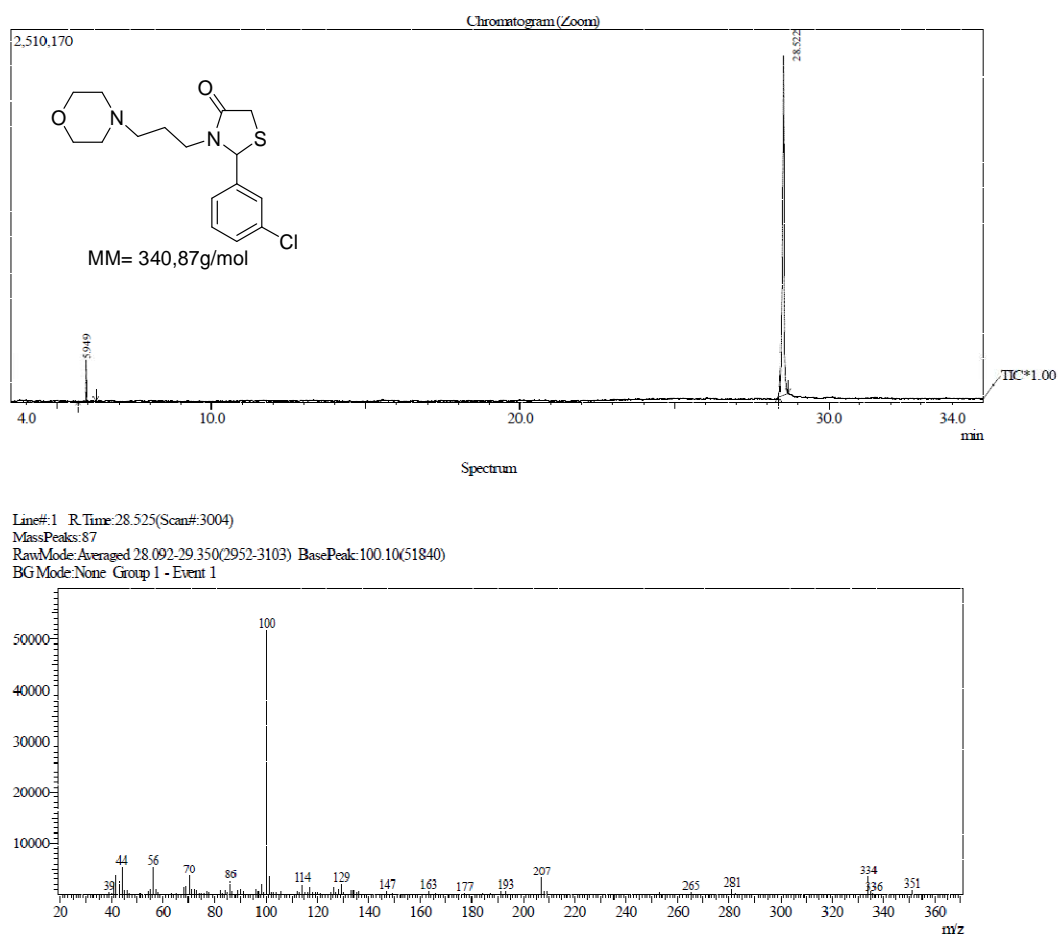


Figura 119. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6e**.

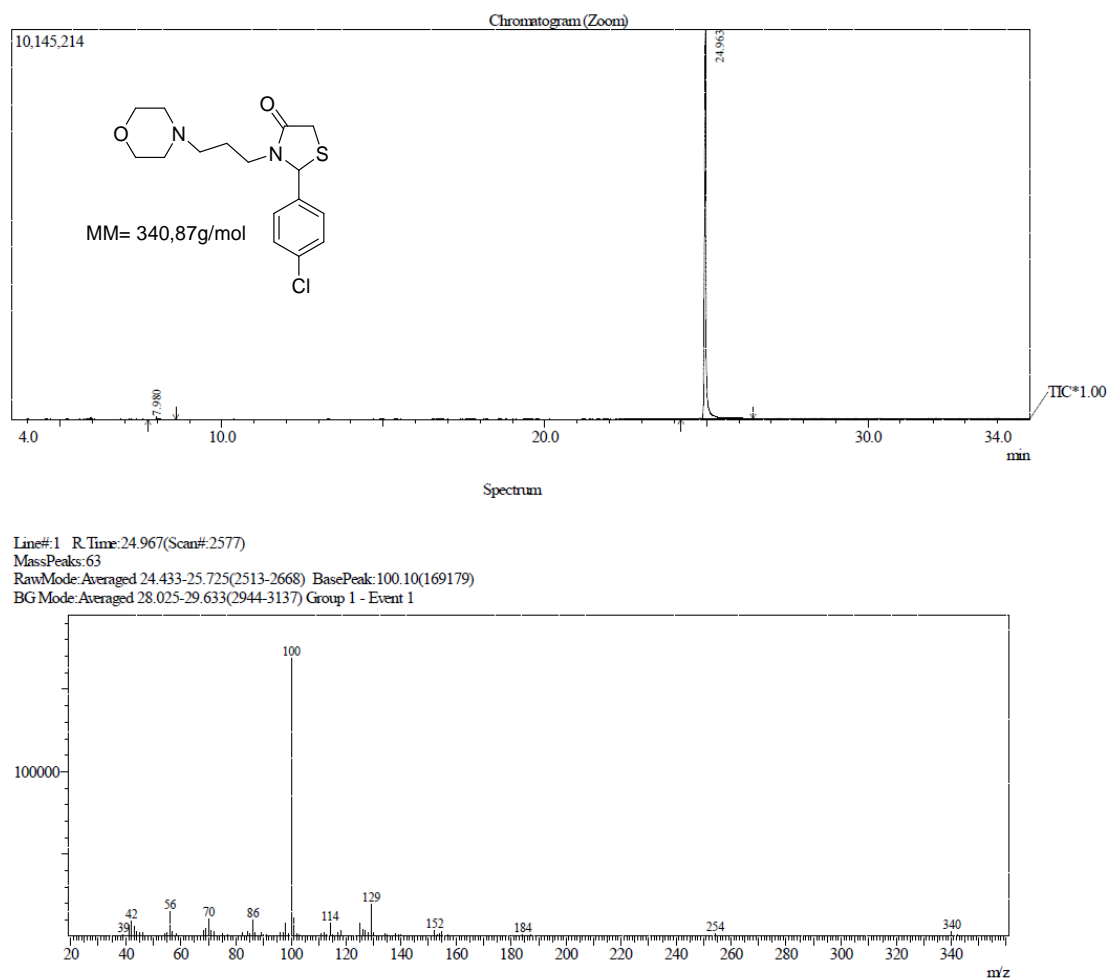


Figura 120. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6f**.

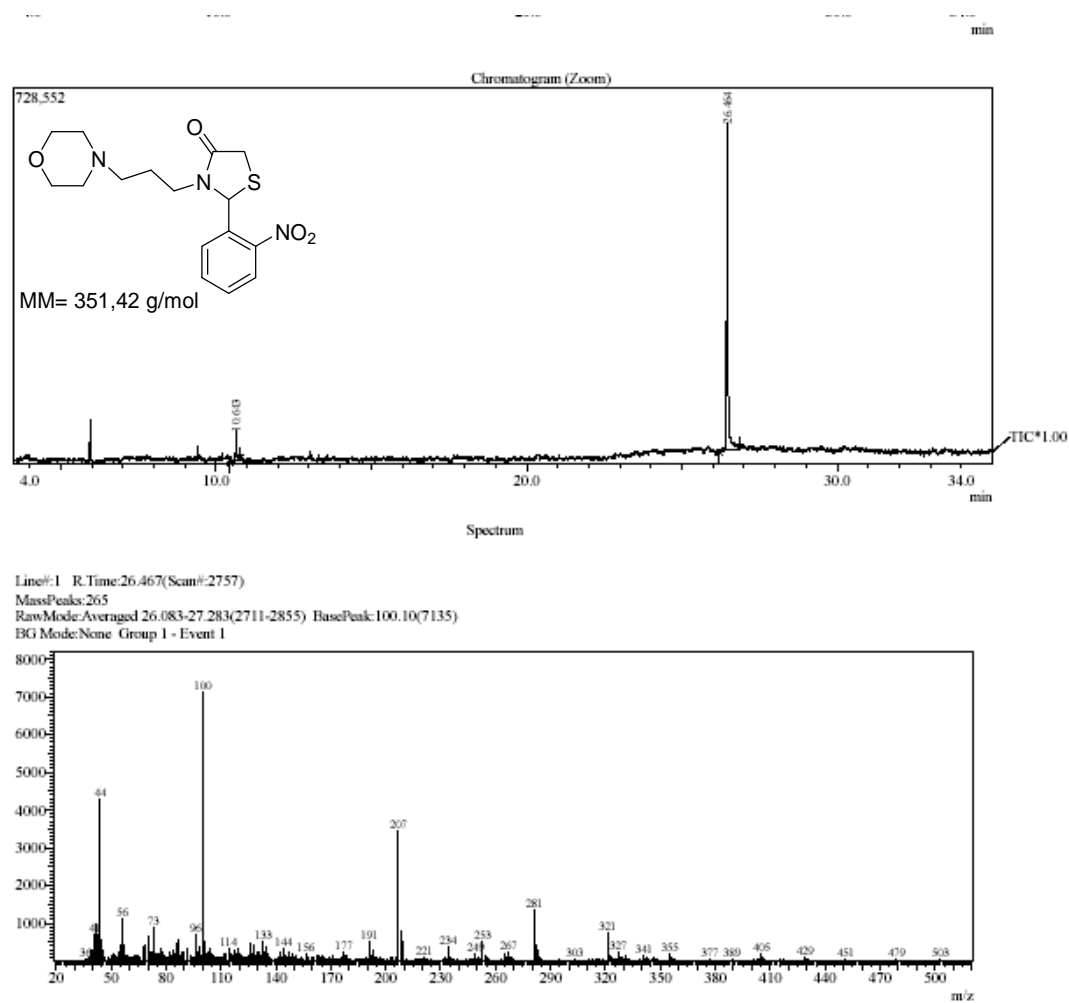


Figura 121. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6g**.

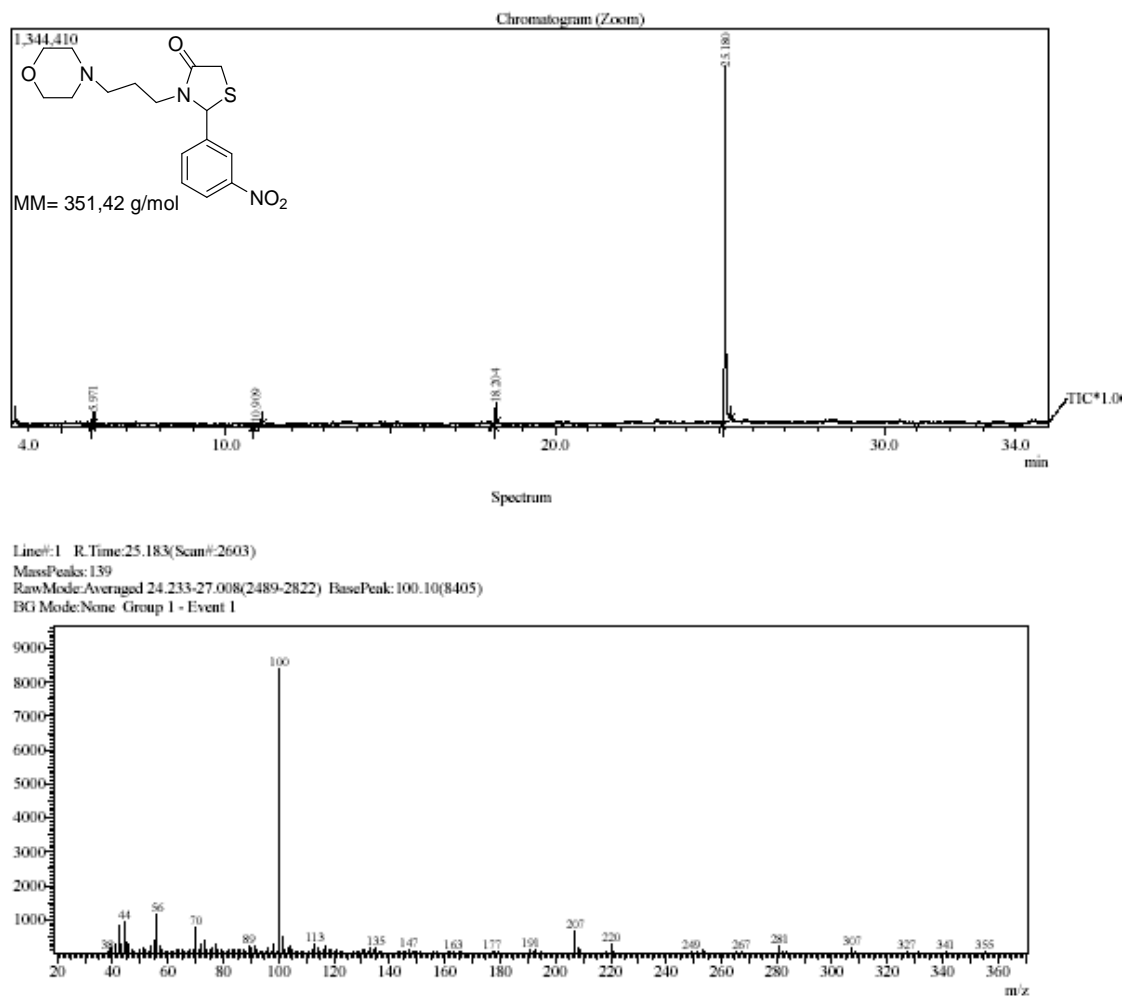
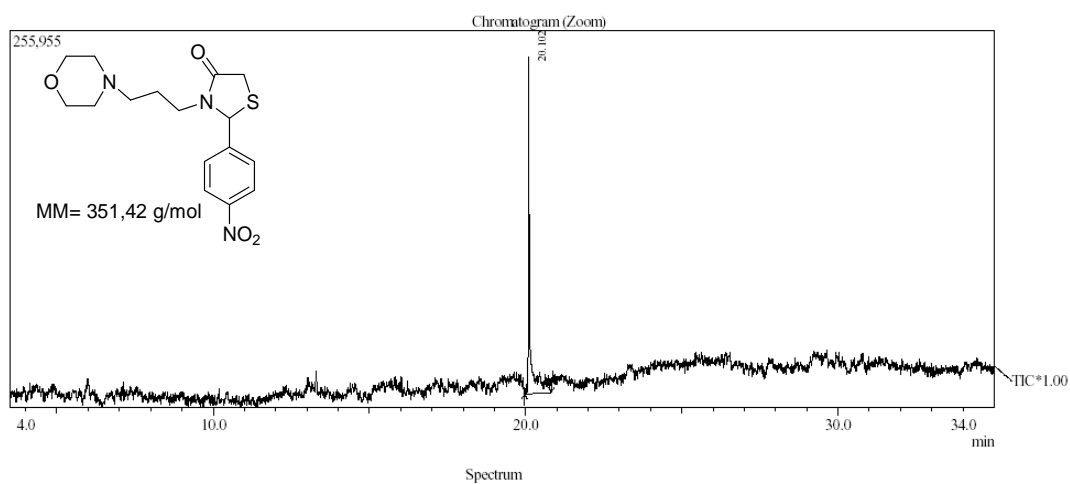


Figura 122. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6h**.



Line#: 1 R.Time: 20.100 (Scan#: 1993)
 MassPeaks: 666
 RawMode: Averaged 19.608-20.492 (1934-2040) BasePeak: 44.00 (2542)
 BG Mode: None Group 1 - Event 1

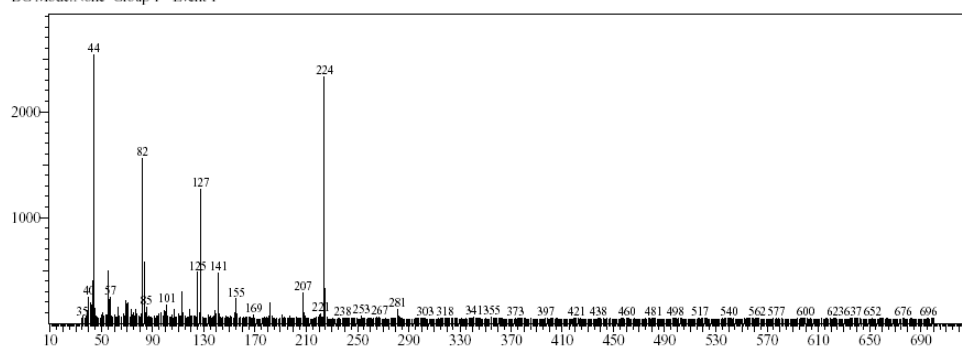


Figura 123. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6i**.

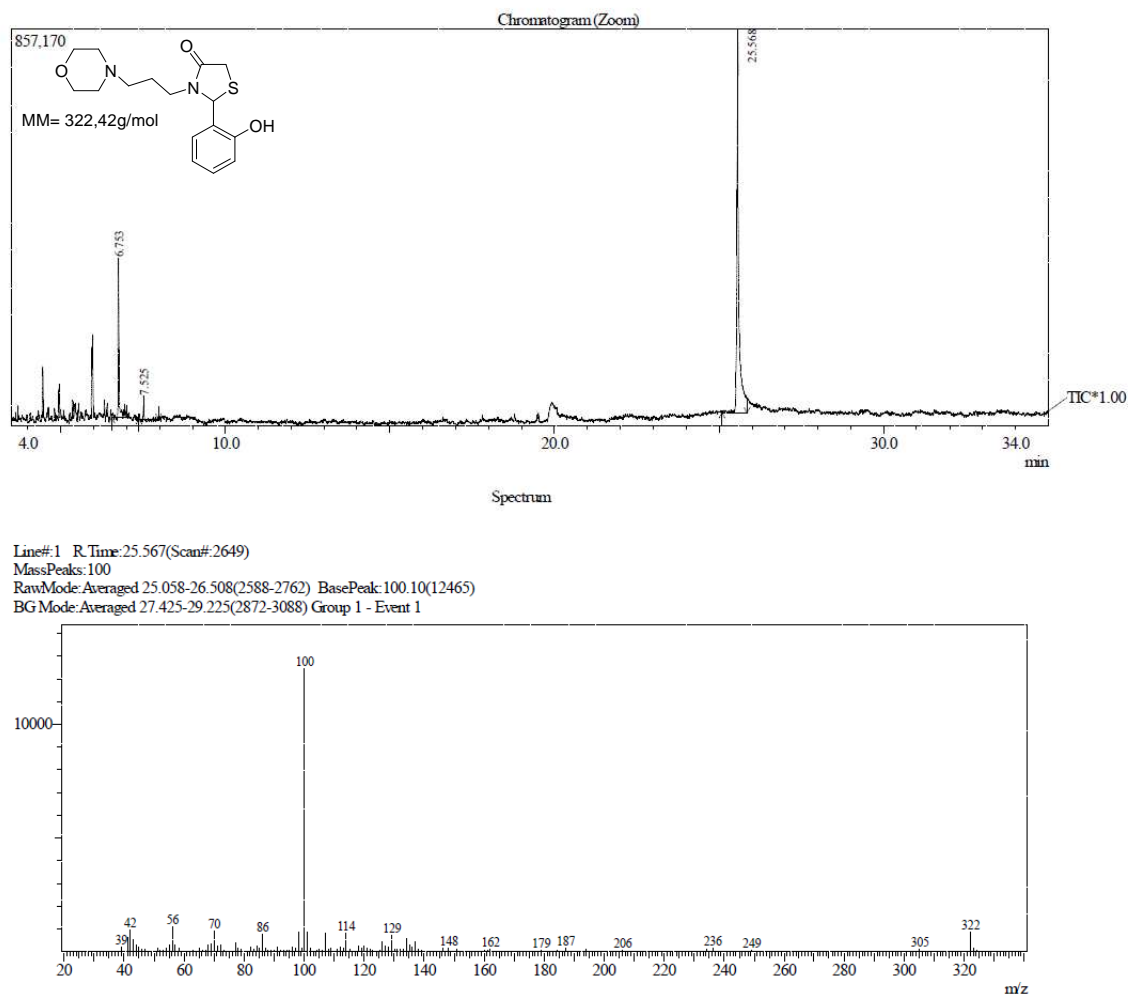


Figura 124. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6j**.

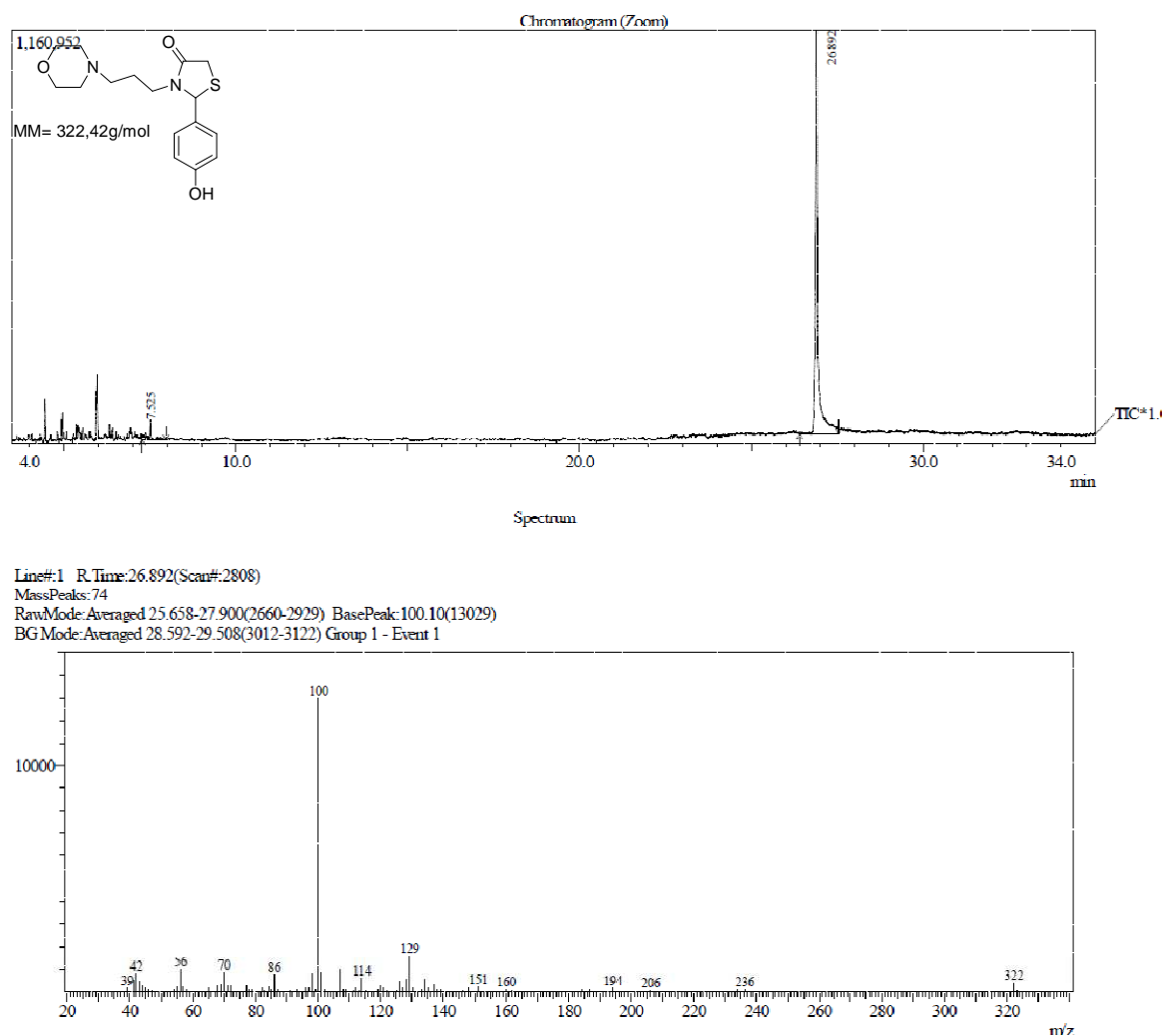


Figura 125. Espectro de CG-EM tiazolidinona **61**.

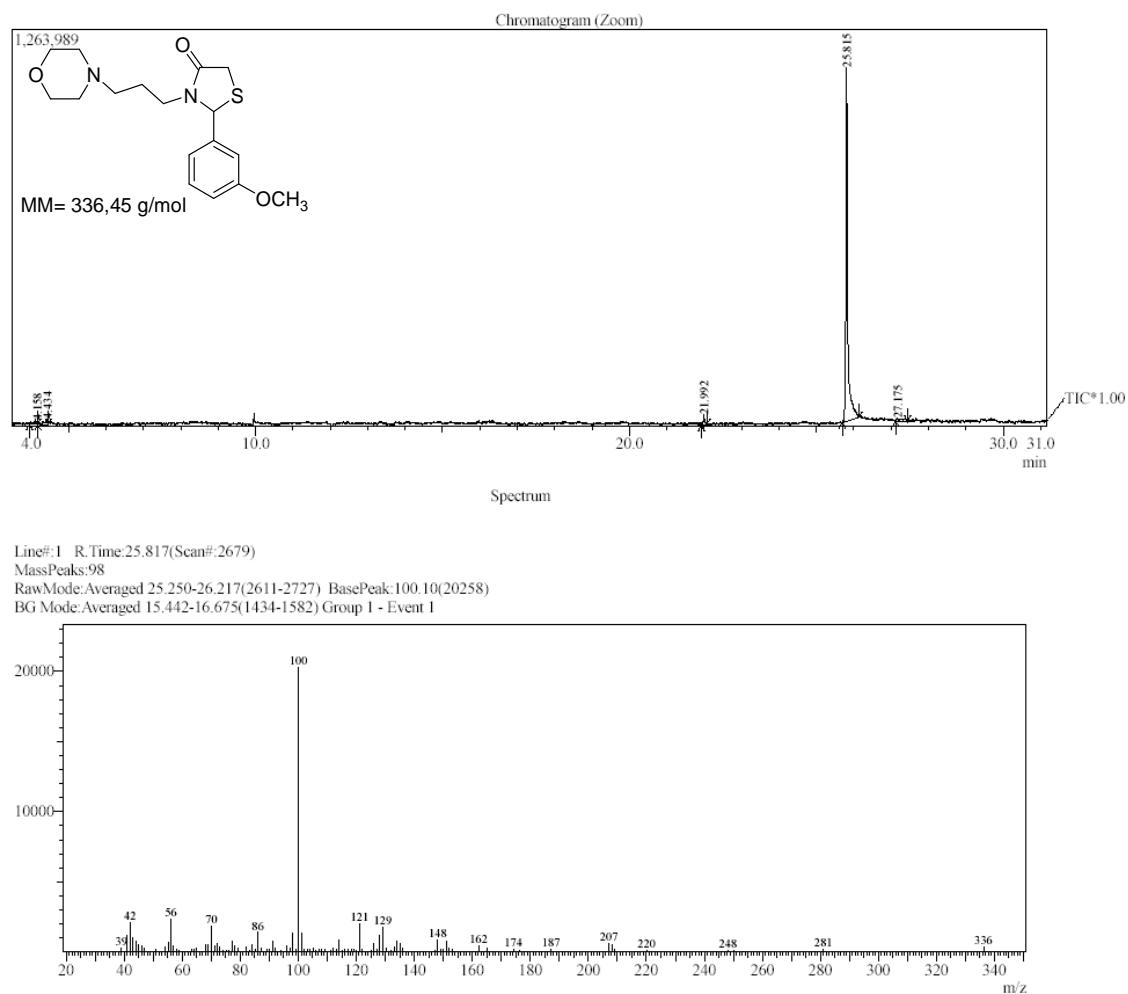


Figura 126. Espectro de CG-EM tiazolidinona **6n**.

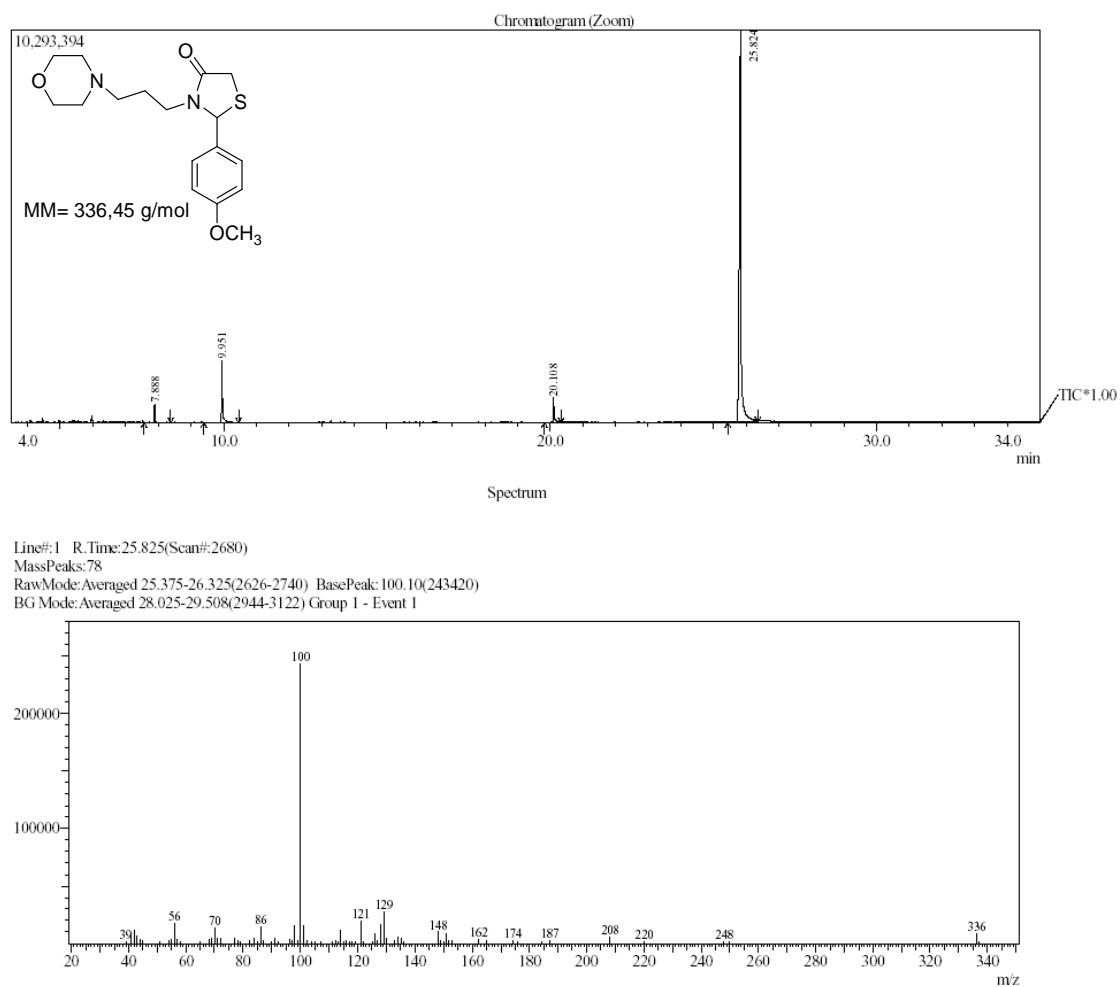


Figura 127. Espectro de CG-EM tiazolidinona **60**.

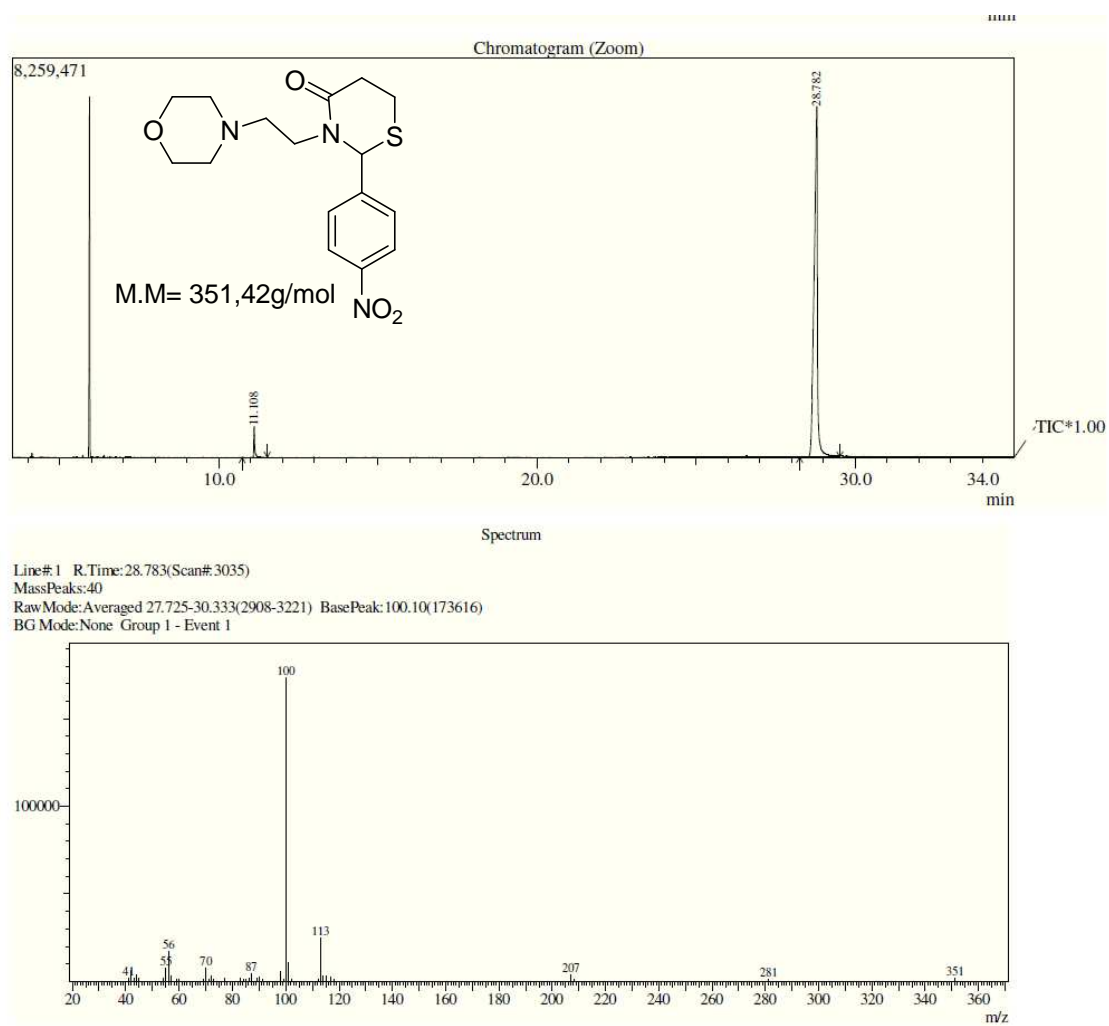


Figura 128. Espectro de CG-EM tiazinanona **8i**.

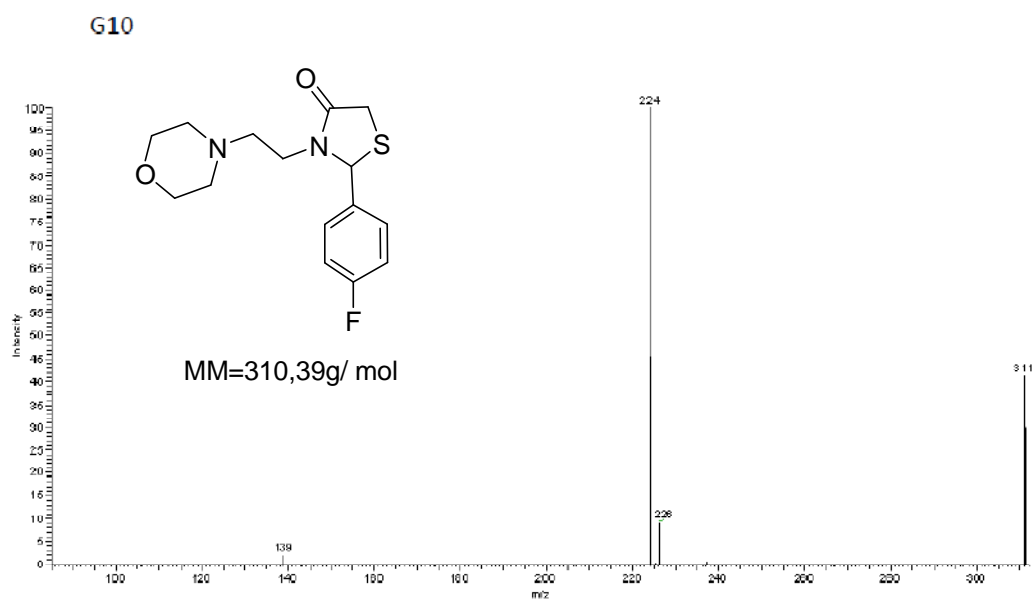


Figura 129. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **5c**.

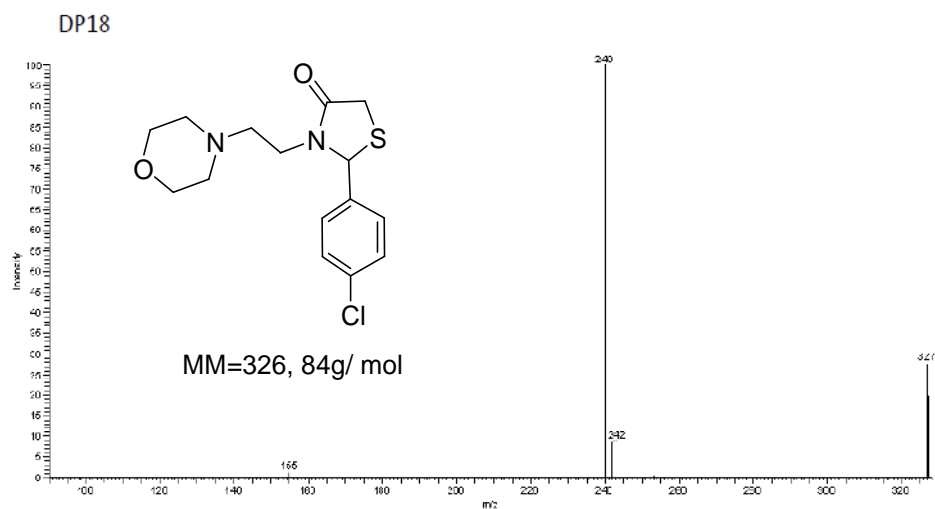


Figura 130. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **5g**.

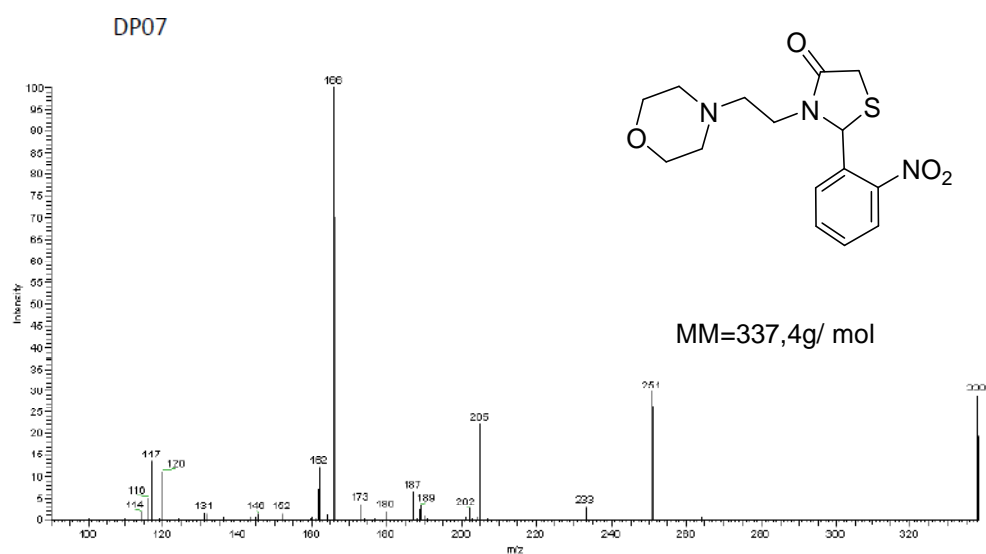


Figura 131. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **5h**.

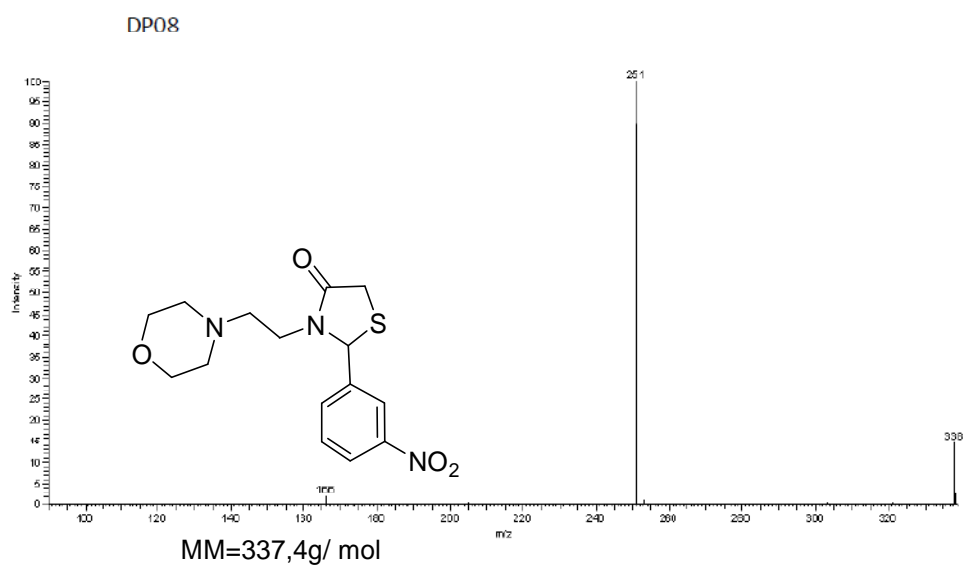


Figura 132. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **5i**.

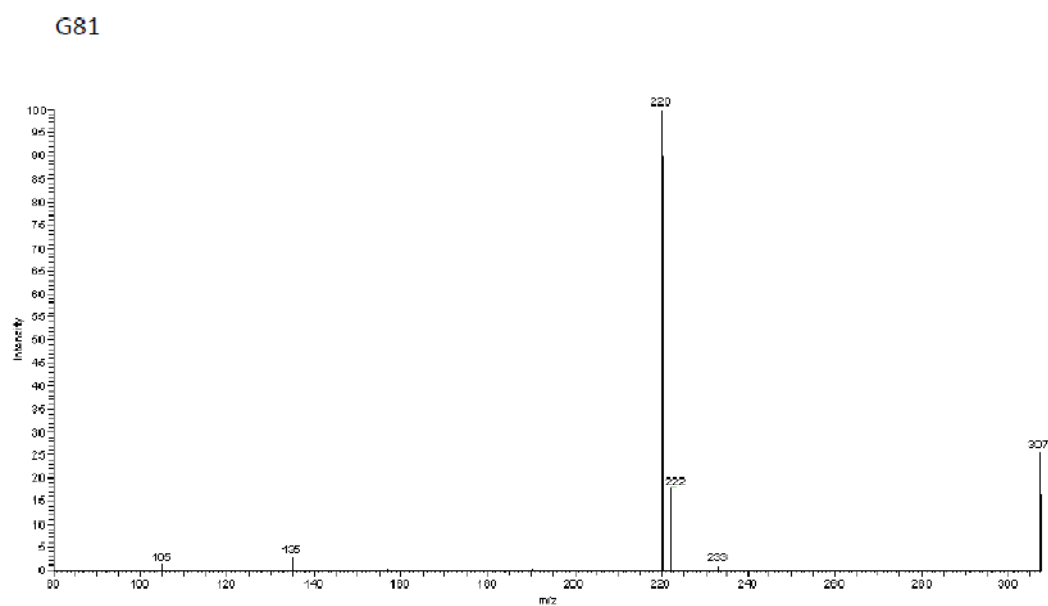


Figura 133. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **5p**.

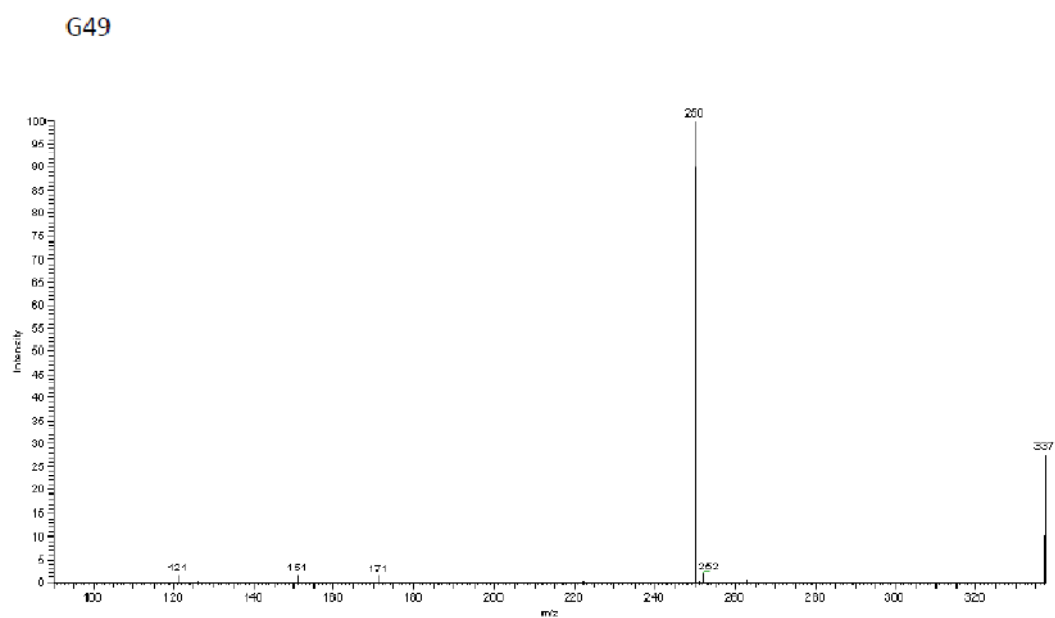


Figura 134. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6k**.

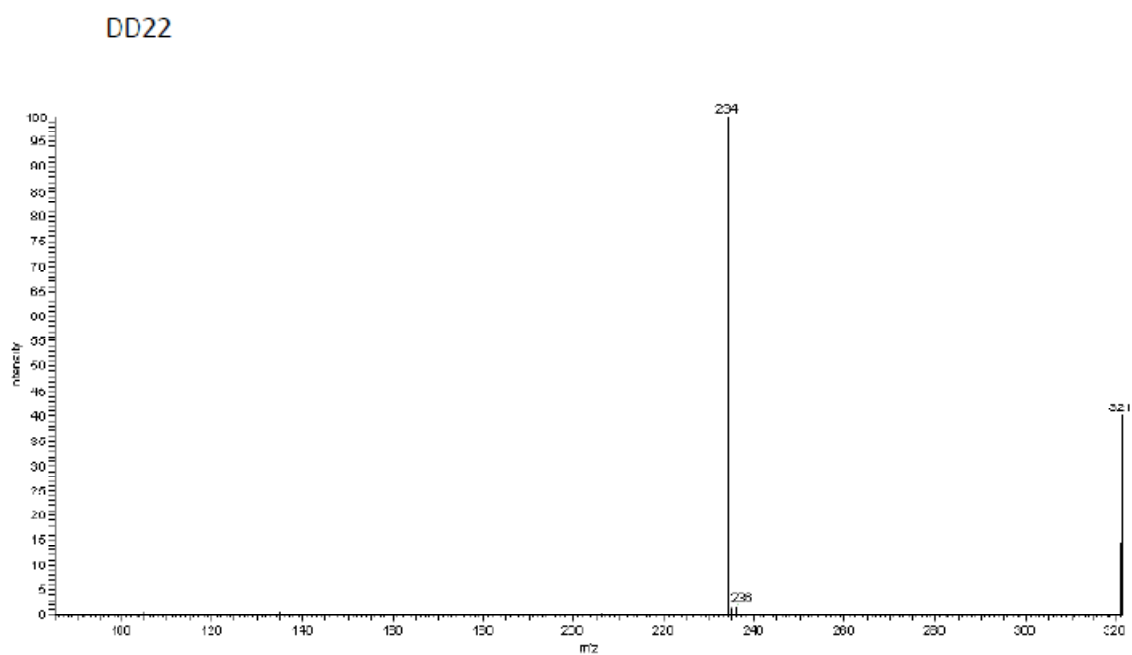


Figura 135. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6m**.

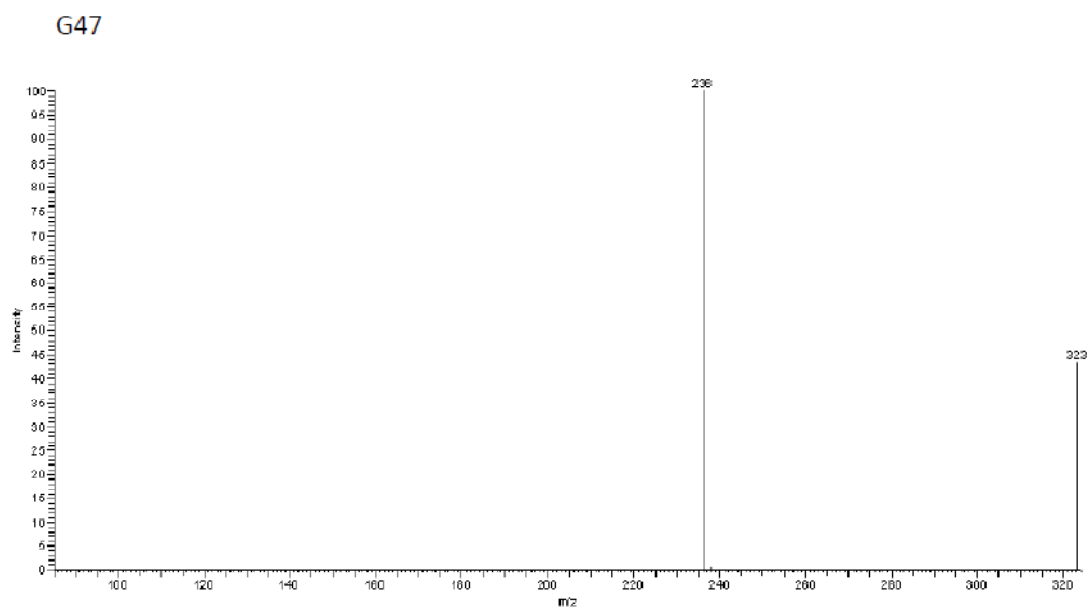


Figura 136. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6n**.

G52

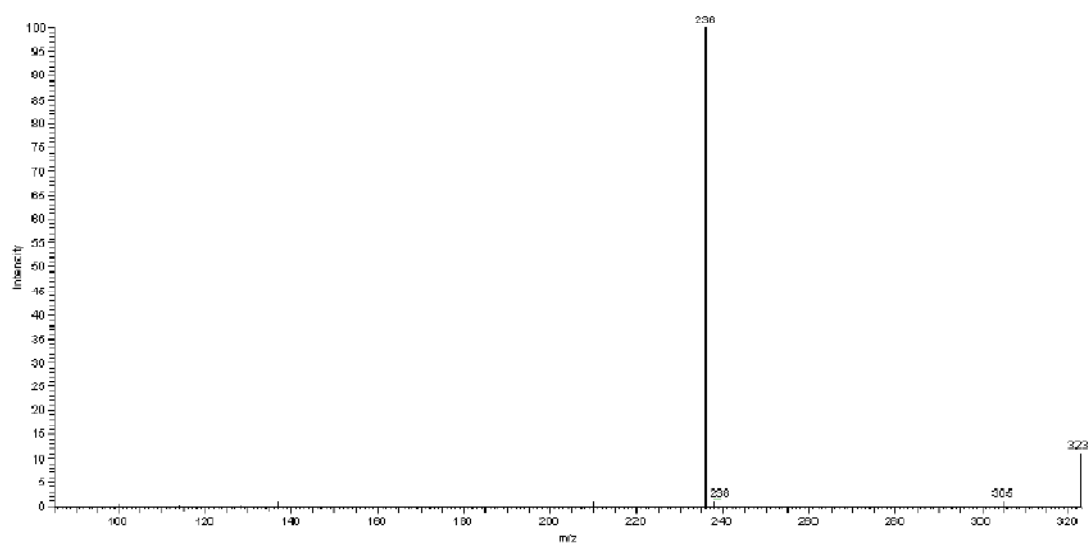


Figura 137. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **50**.

G32

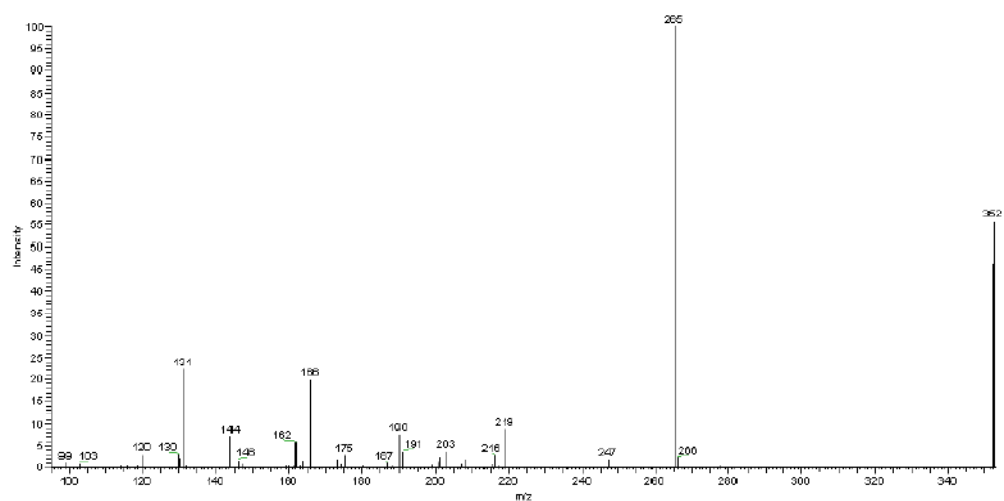


Figura 138. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6g**.

DD31

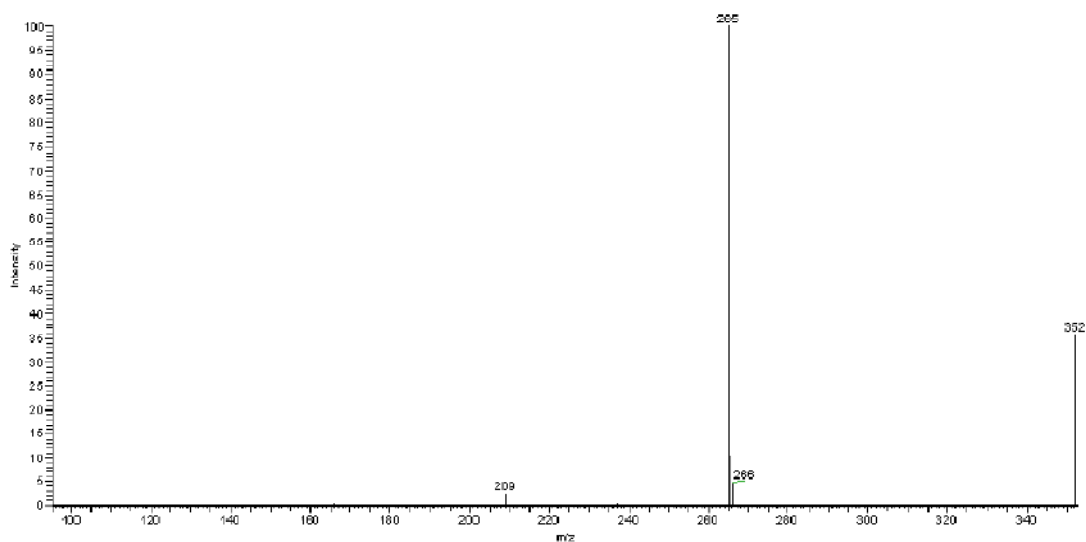


Figura 139. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6h**.

DP86

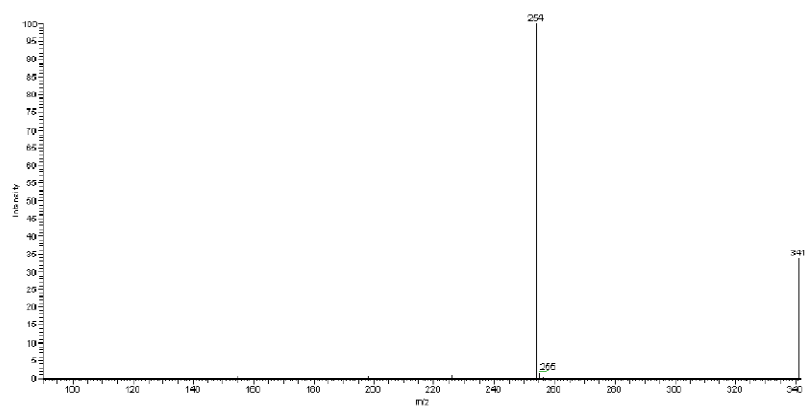


Figura 140. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6h**.

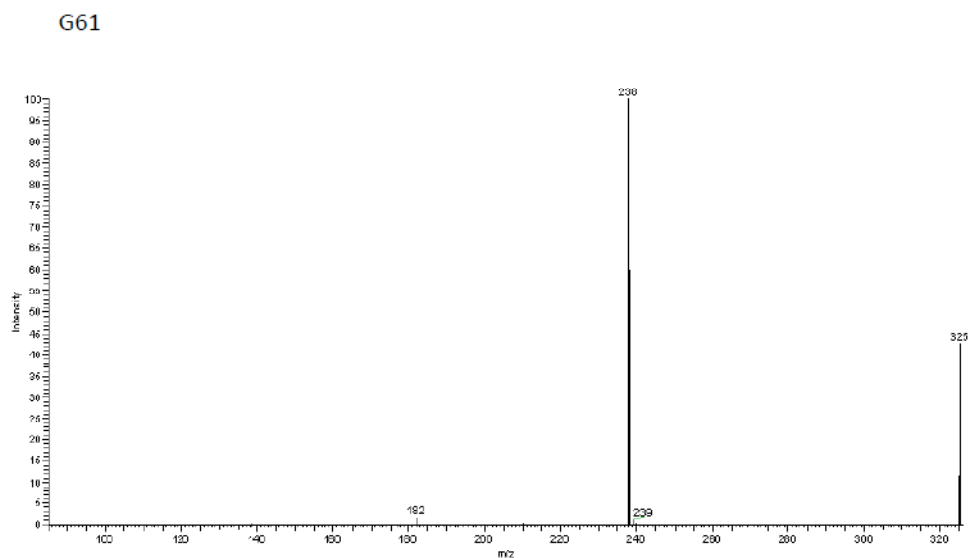


Figura 141. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6j**.

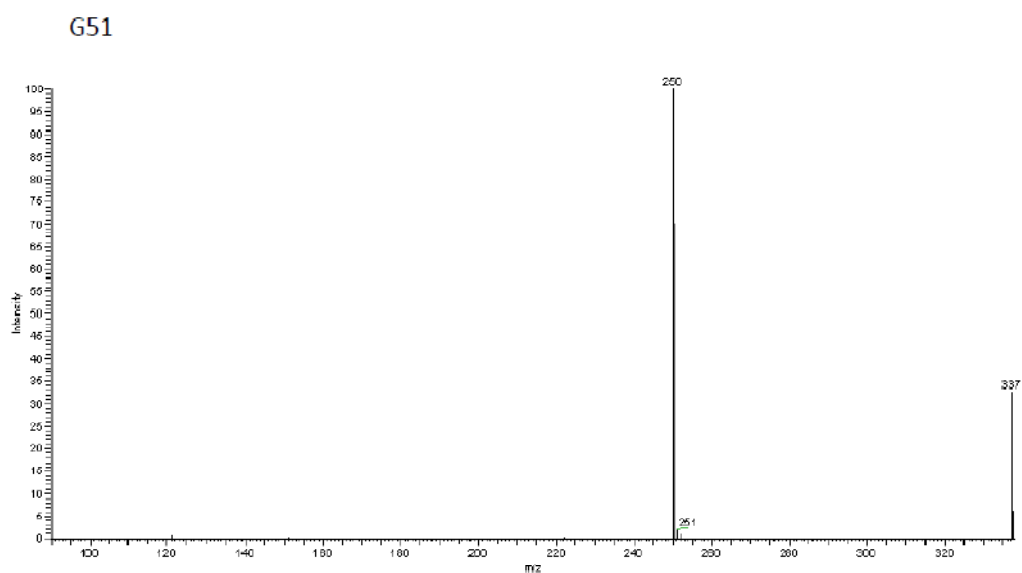
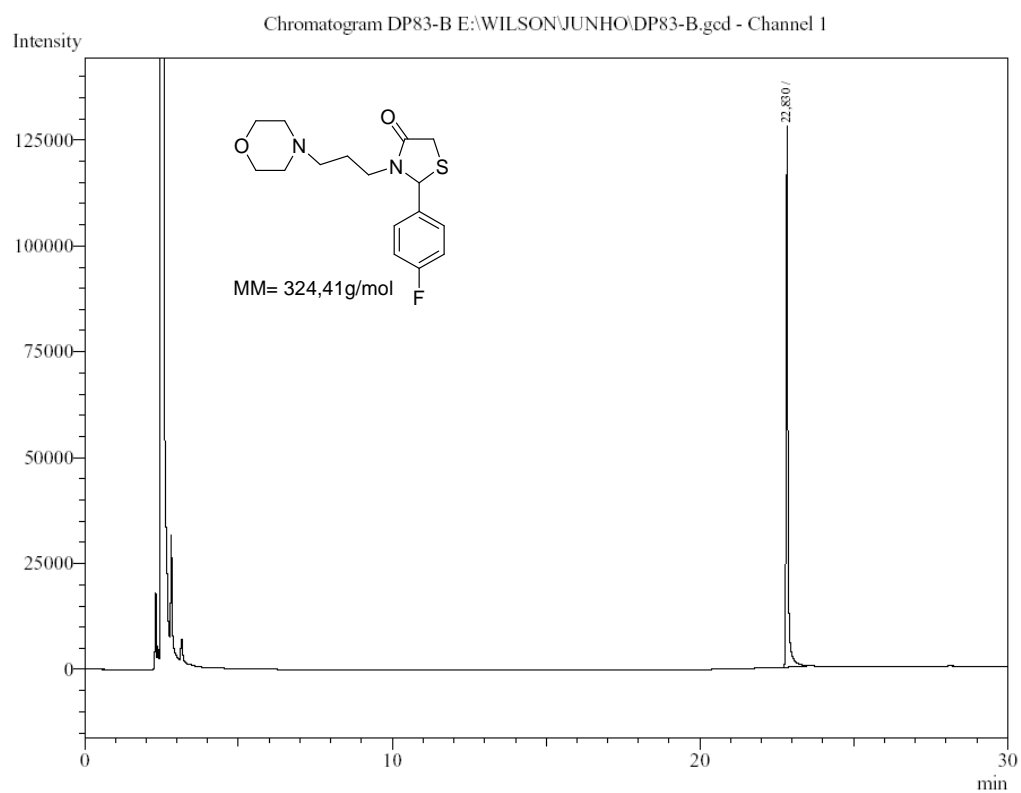


Figura 142. Espectro de massas de alta resolução (EMAR) da substância **6l**.

ANEXO III- Espectros de Cromatografía Gasosa.

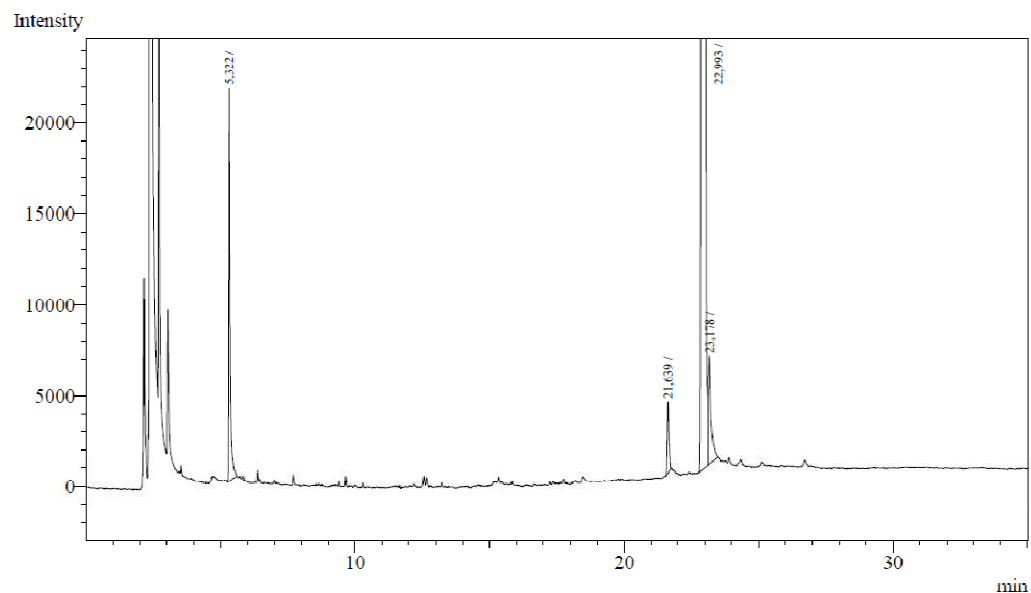


Peak Table - Channel 1							
Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Units	Mark	Name
1	22,830	556010	127015	100,000			
Total		556010	127015				

Figura 143. Espectro de CG/ CG-EM tiazolidinona **6d**.

Analysis Date & Time : 18/12/2013 23:43:29
 User Name : Admin
 Vial# : 6
 Sample Name : WC_DD80
 Sample ID : WC_DD80
 Sample Type : Unknown
 Injection Volume : 1,00
 ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_DD80.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm

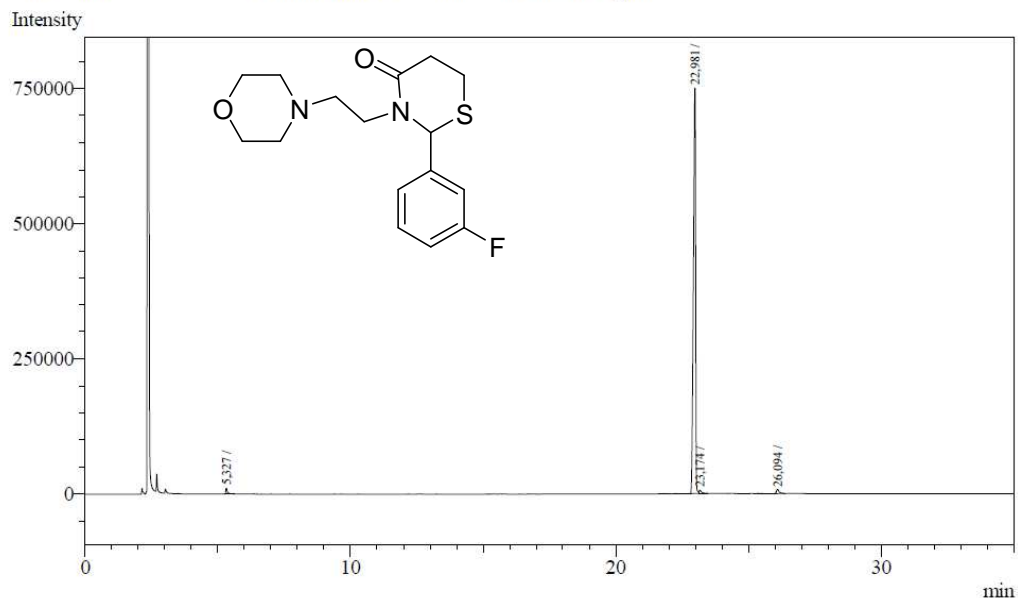


Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	5.322	76321	21494	1,597				
2	21.639	15958	3948	0,334				
3	22.993	4643987	770096	97,168				
4	23.178	43094	5979	0,902		V		
Total		4779360	801517					

Figura 144. Espectro de CG-EM tiazinanona **8a**.

Analysis Date & Time : 19/12/2013 01:04:44
 User Name : Admin
 Vial# : 8
 Sample Name : WC_DD81
 Sample ID : WC_DD81
 Sample Type : Unknown
 Injection Volume : 1,00
 ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_DD81.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	5.327	45721	10956	1.068				
2	22.981	4143235	748805	96.746				
3	23.174	40676	5916	0.950		V		
4	26.094	52953	7532	1.236				
Total		4282585	773209					

Figura 145. Espectro de CG-EM tiazinanona **8b**.

Analysis Date & Time : 18/12/2013 16:03:12
 User Name : Admin
 Vial# : 7
 Sample Name : WC_DD77
 Sample ID : WC_DD77
 Sample Type : Unknown
 Injection Volume : 1,00
 ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_DD77.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm

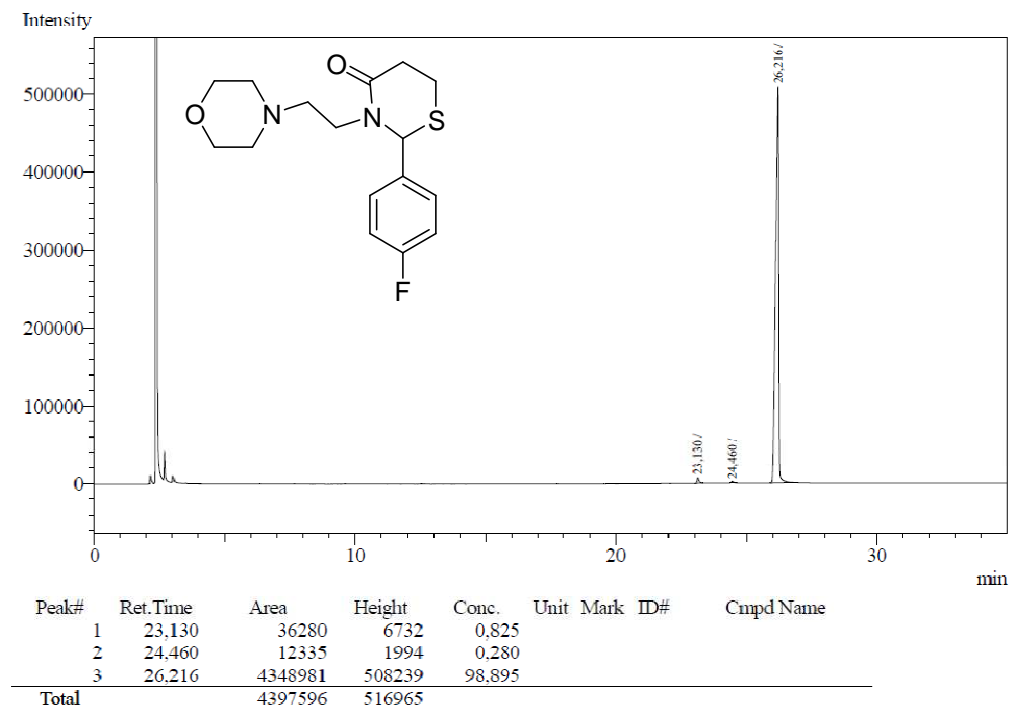


Figura 146. Espectro de CG/ CG-EM tiazinanona **8c**.

Analysis Date & Time : 19/12/2013 04:28:06

User Name : Admin

Vial# : 1

Sample Name : WC_G83

Sample ID : WC_G83

Sample Type : Unknown

Injection Volume : 1.00

ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_G83.gcd

Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm

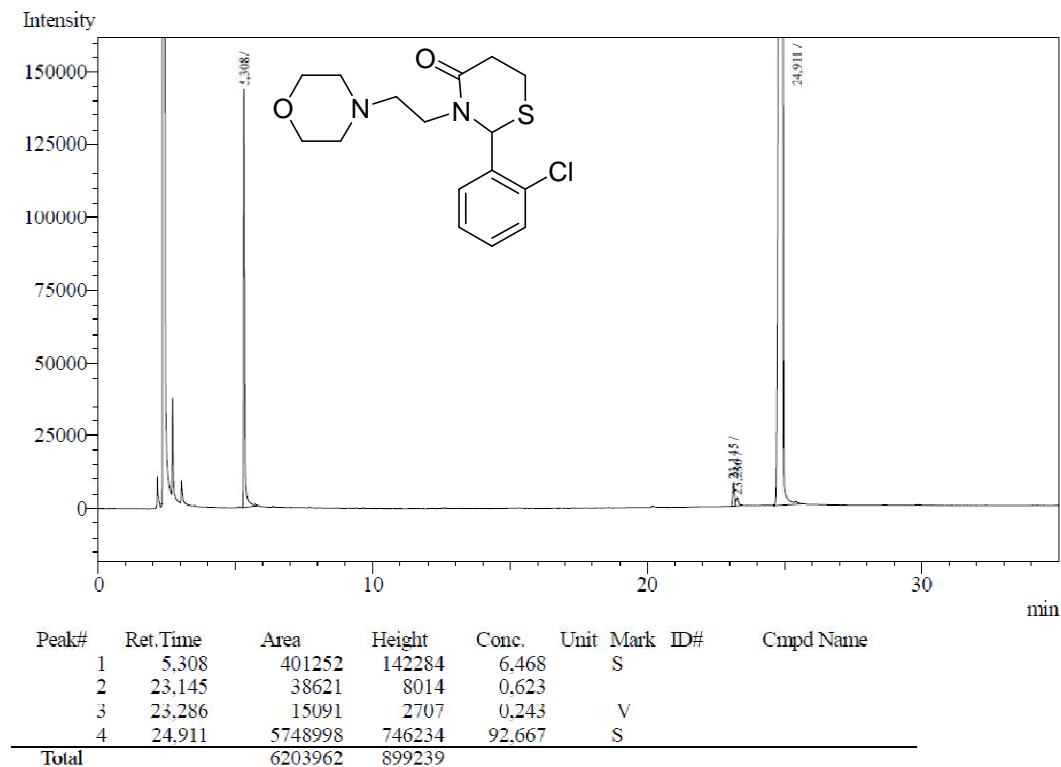


Figura 147. Espectro de CG-EM tiazinanona 8d.

Analysis Date & Time : 17/12/2013 23:59:10
User Name : Admin
Vial# : 1
Sample Name : WC_G84
Sample ID : WC_G84
Sample Type : Unknown
Injection Volume : 1.00
ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_G84.gcd
Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm

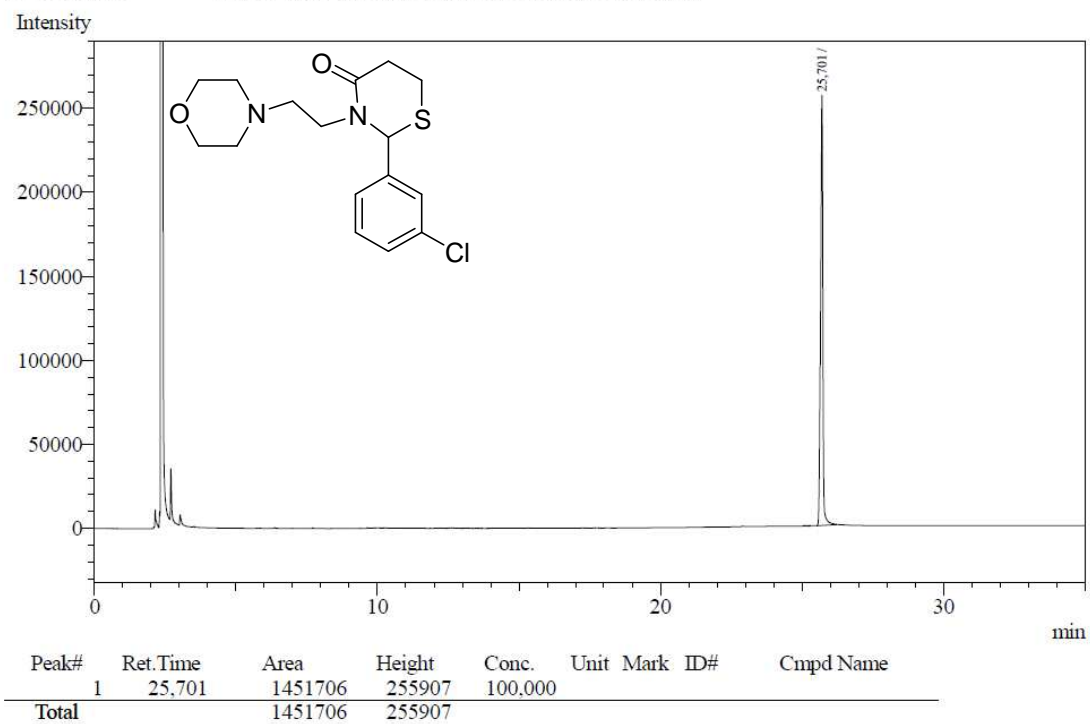
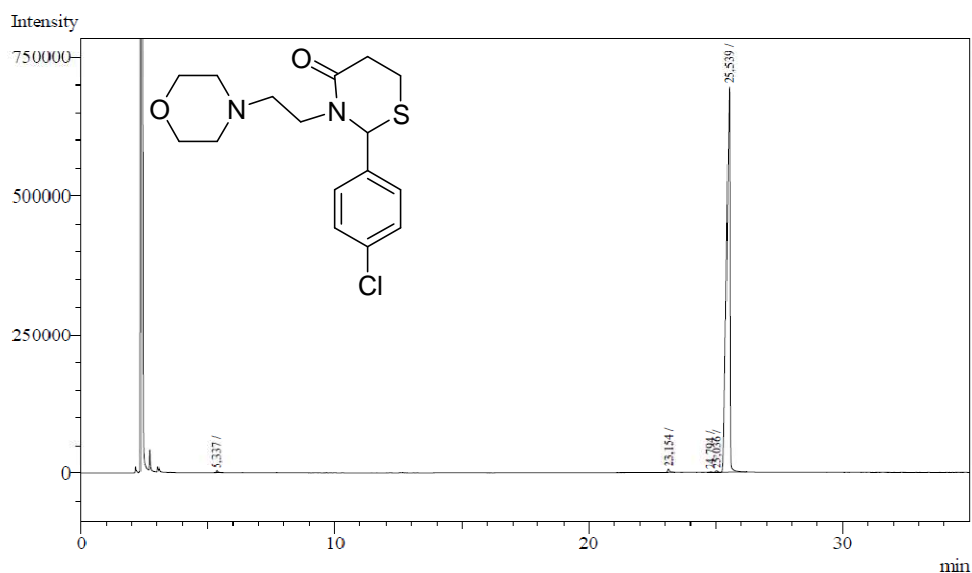


Figura 148. Espectro de CG-EM tiazinanona **8e**.

Analysis Date & Time : 19/12/2013 01:45:21
 User Name : Admin
 Vial# : 9
 Sample Name : WC_DD78
 Sample ID : WC_DD78
 Sample Type : Unknown
 Injection Volume : 1,00
 ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_DD78.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm

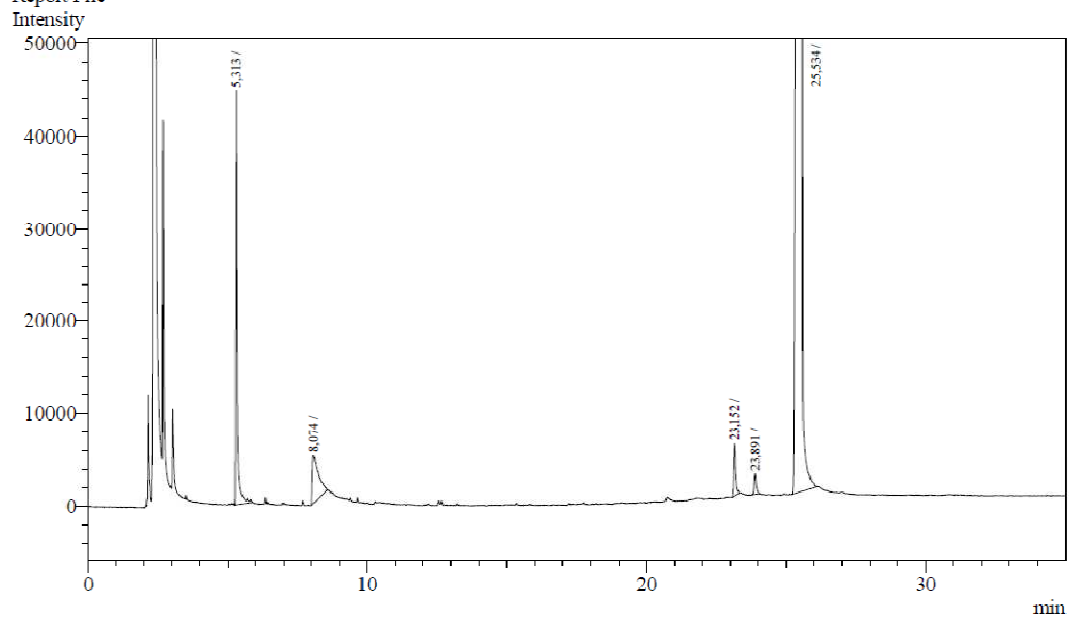


Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	5,337	20633	4276	0,329				
2	23,154	32337	5833	0,515				
3	24,794	6111	1189	0,097				
4	25,036	17942	3021	0,286		V		
5	25,539	6195998	695757	98,772				
Total		6273021	710076					

Figura 149. Espectro de CG-EM tiazinanona **8f**.

Analysis Date & Time : 18/12/2013 18:55:28
User Name : Admin
Vial# : 1
Sample Name : WC_DD84
Sample ID : WC_DD84
Sample Type : Unknown
Injection Volume : 1,00
ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_DD84.gcd
Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm
[Description]
Report File

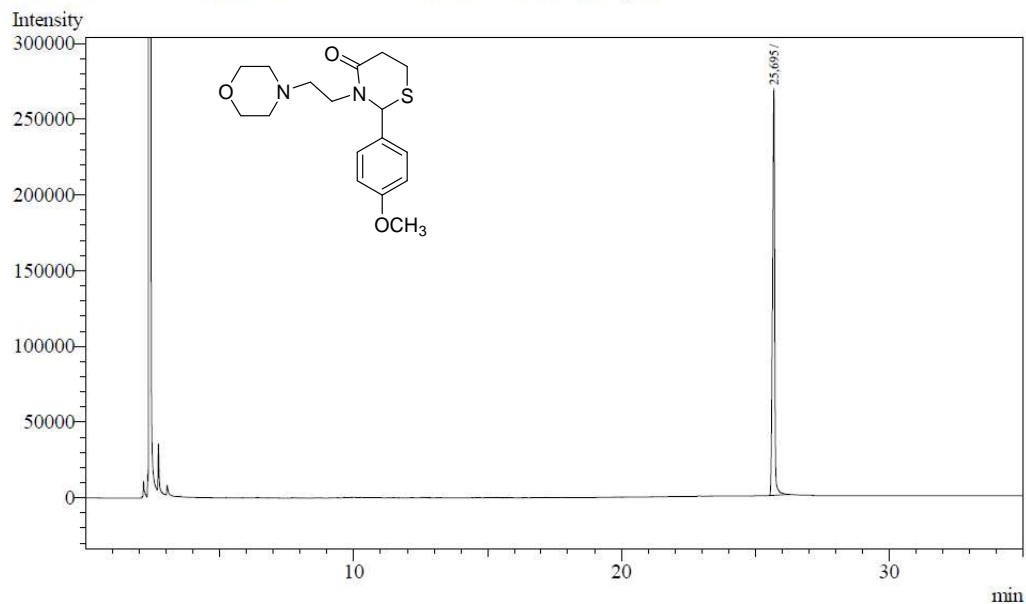


Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	5,313	152812	44657	2,360		S		
2	8,074	79739	5248	1,231				
3	23,152	29134	5638	0,450				
4	23,891	12585	2254	0,194				
5	25,534	6201350	704996	95,765				
Total		6475620	762793					

Figura 150. Espectro de CG-EM tiazinanona **8n**.

Analysis Date & Time : 18/12/2013 02:00:51
 User Name : Admin
 Vial# : 1
 Sample Name : WC_DD74
 Sample ID : WC_DD74
 Sample Type : Unknown
 Injection Volume : 1.00
 ISTD Amount :

Data Name : E:\WILSON\DEZEMBRO\WC_DD74.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\GC\Métodos\Método Síntese.gcm



Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	25.695	1505237	267981	100,000				
Total		1505237	267981					

Figura 151. Espectro de CG-EM tiazinanona **8p**.

ANEXO IV- Espectros de Infravermelho

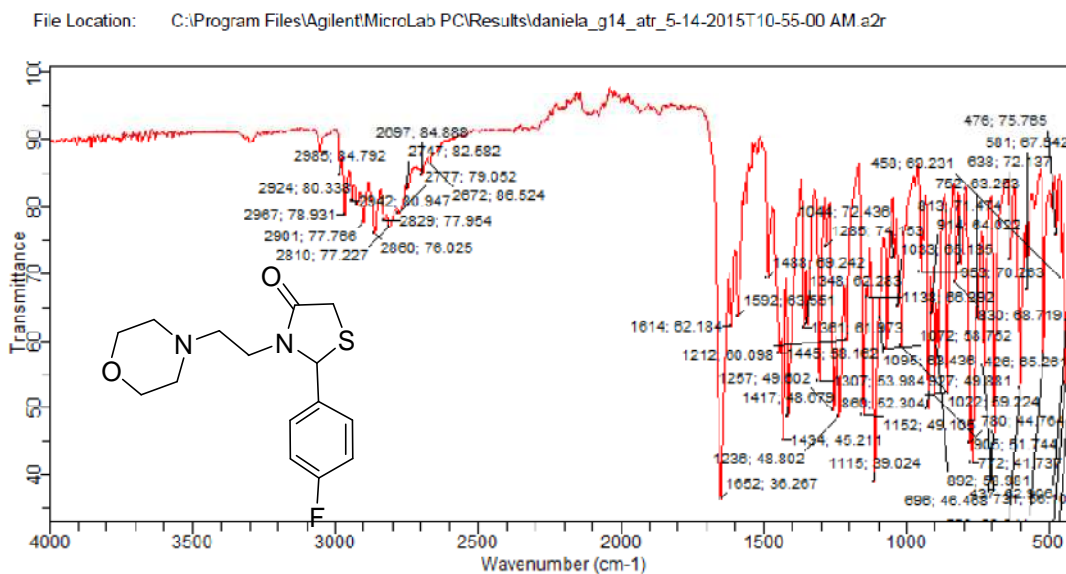


Figura 152. Espectro de infravermelho da tiazolidinona **5a**.

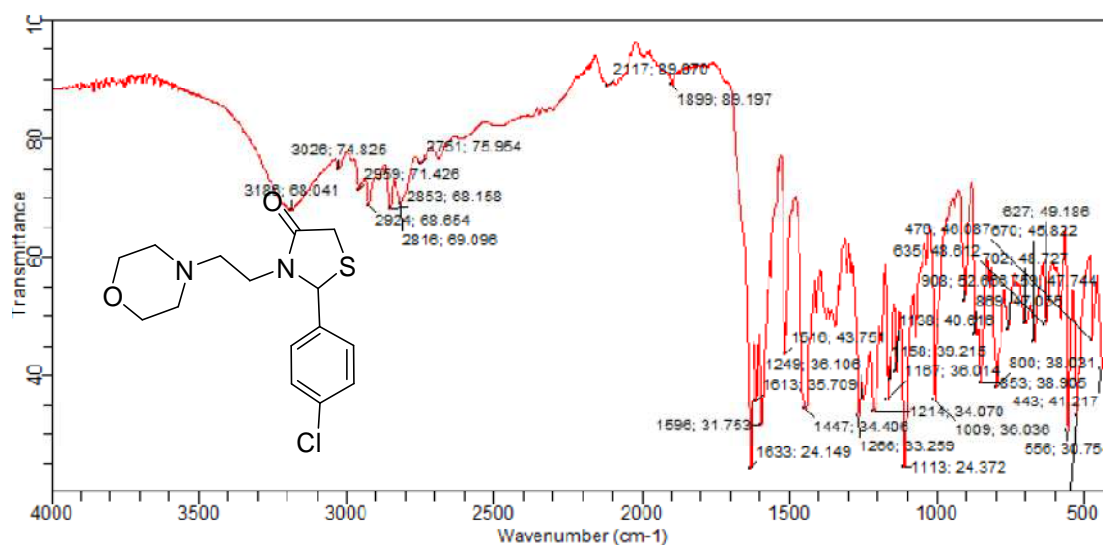


Figura 153. Espectro de infravermelho da tiazolidinona **5d**.

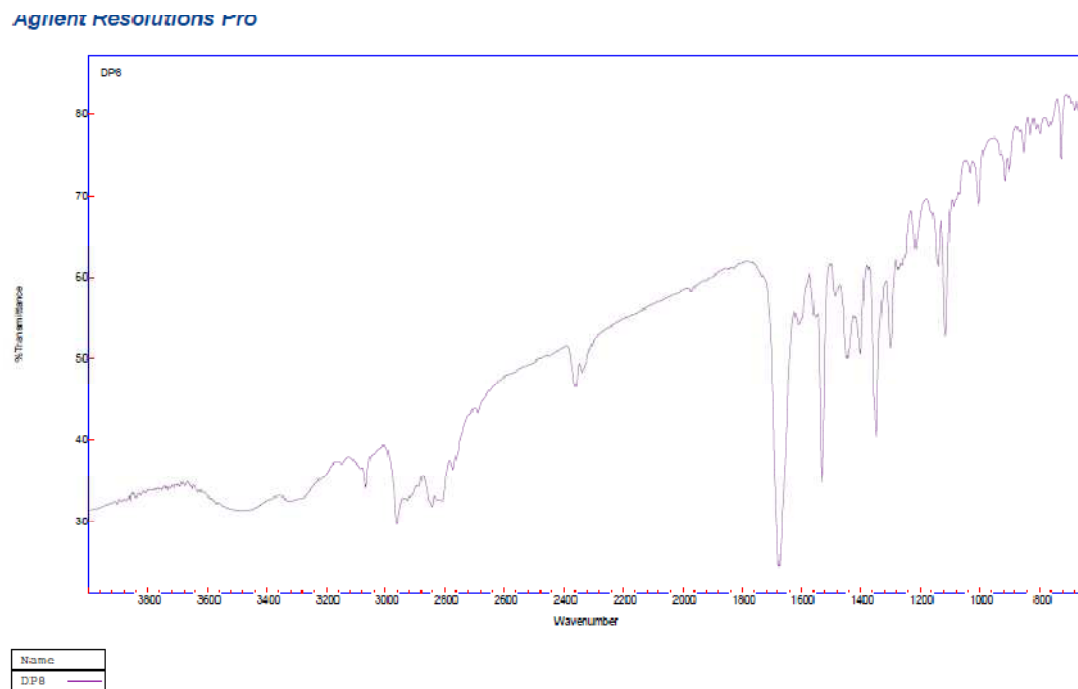


Figura 154. Espectro de infravermelho da tiazolidinona **5h**.

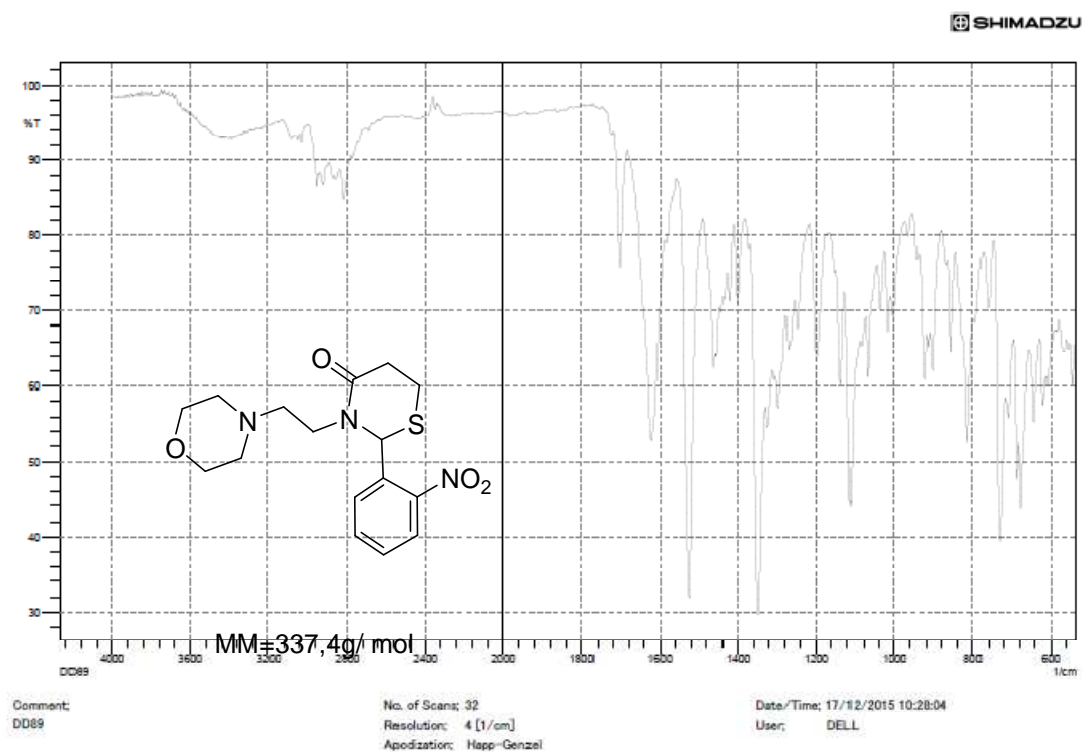


Figura 155. Espectro de infravermelho da substância **8a**.

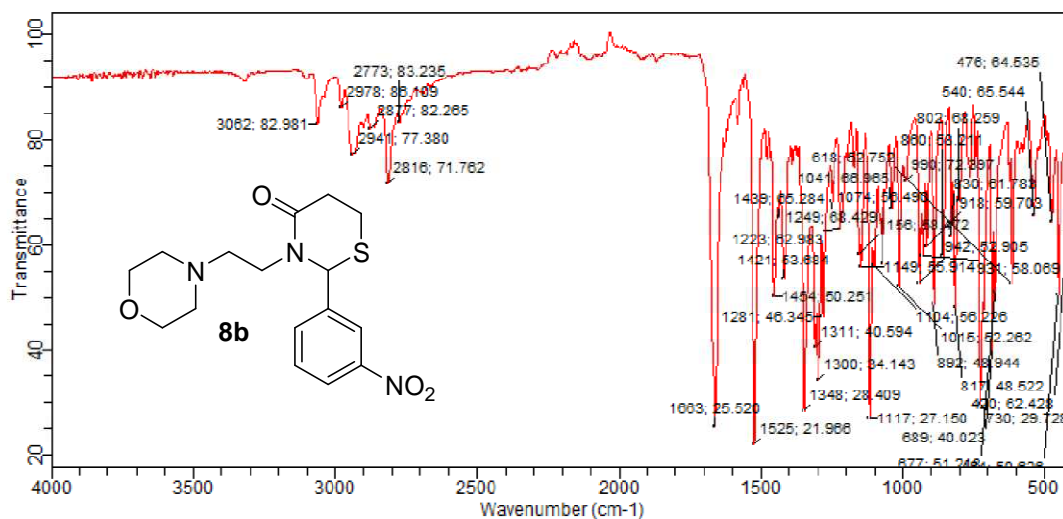


Figura 156. Espectro de infravermelho da substância **8b**.

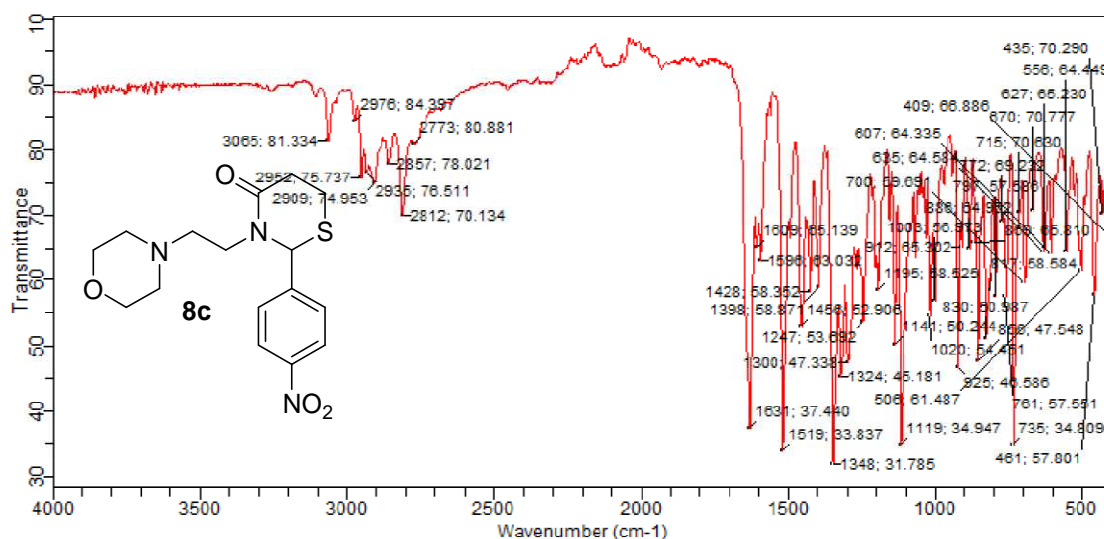


Figura 157. Espectro de infravermelho da substância **8c**.

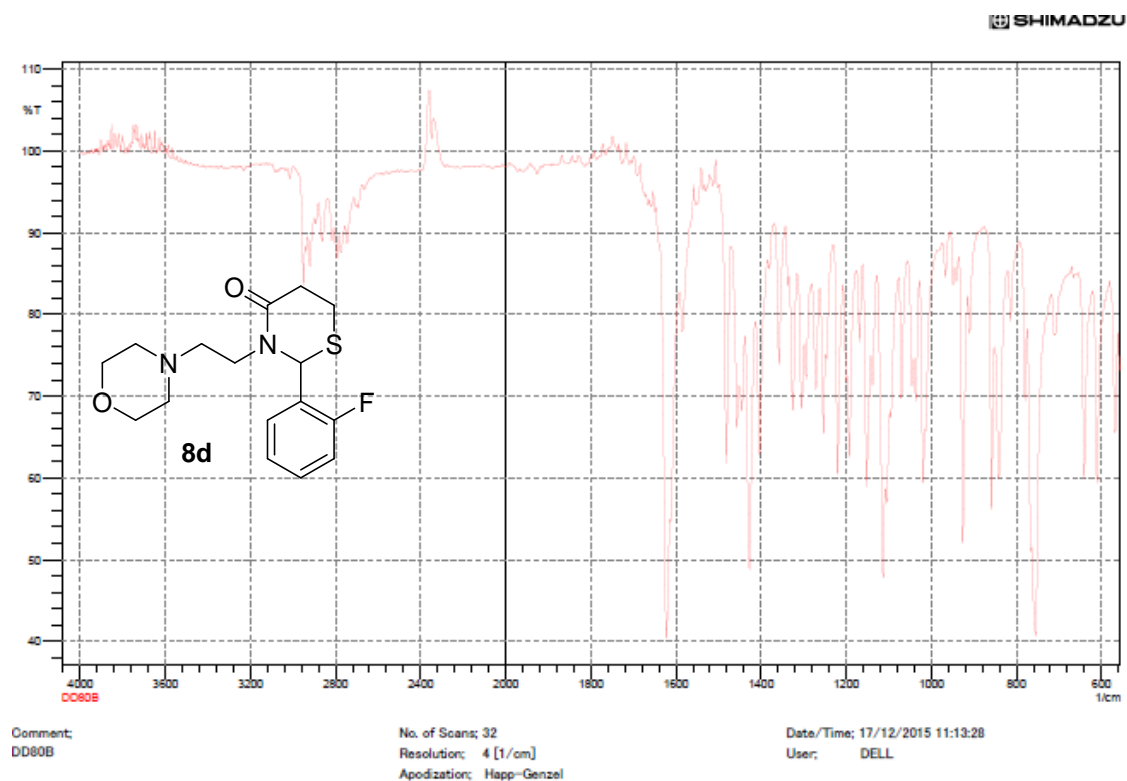


Figura 158. Espectro de infravermelho da substância **8d**.

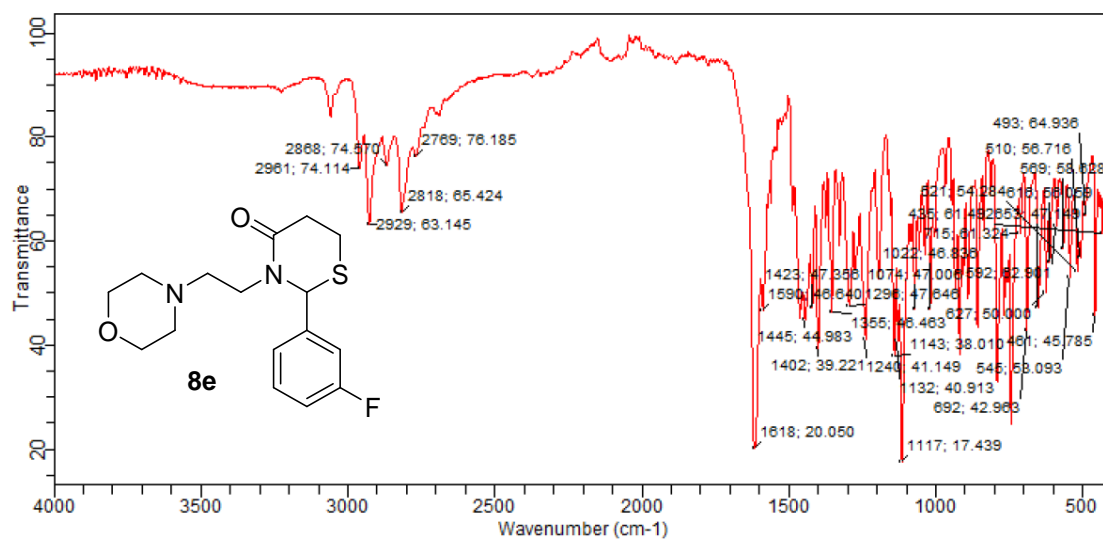


Figura 159. Espectro de infravermelho da substância **8e**.

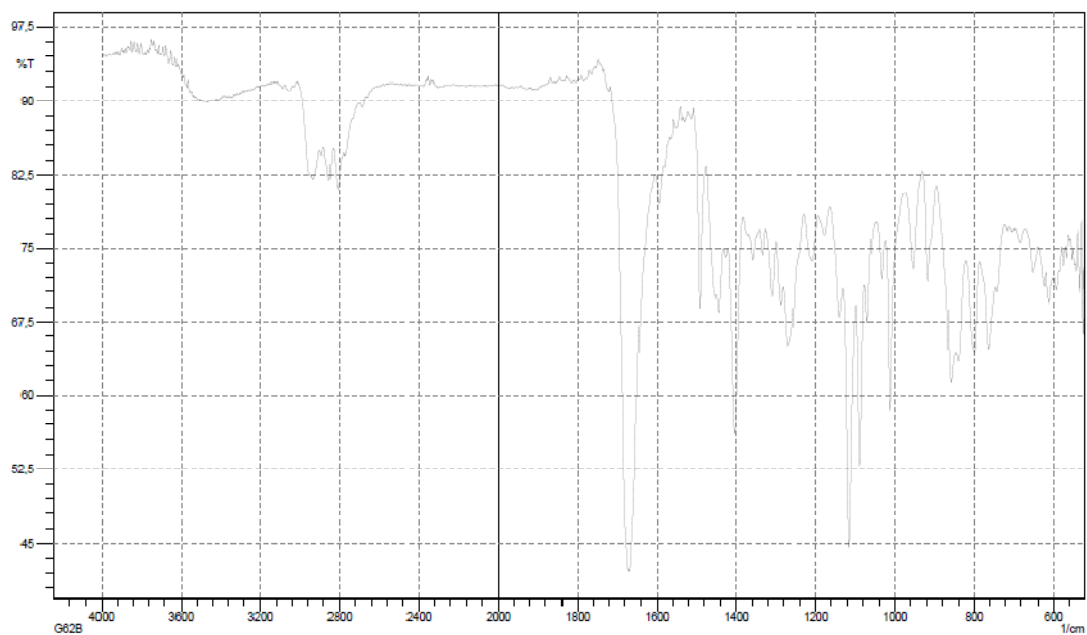


Figura 160. Espectro de infravermelho da substância **8f**.

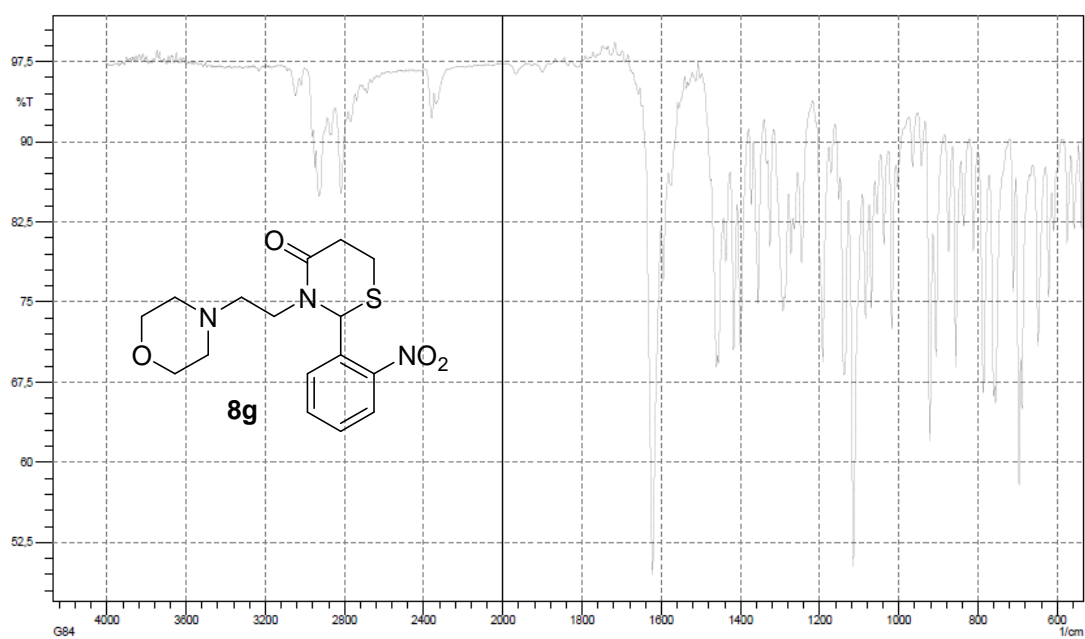


Figura 161. Espectro de infravermelho da substância **8g**.

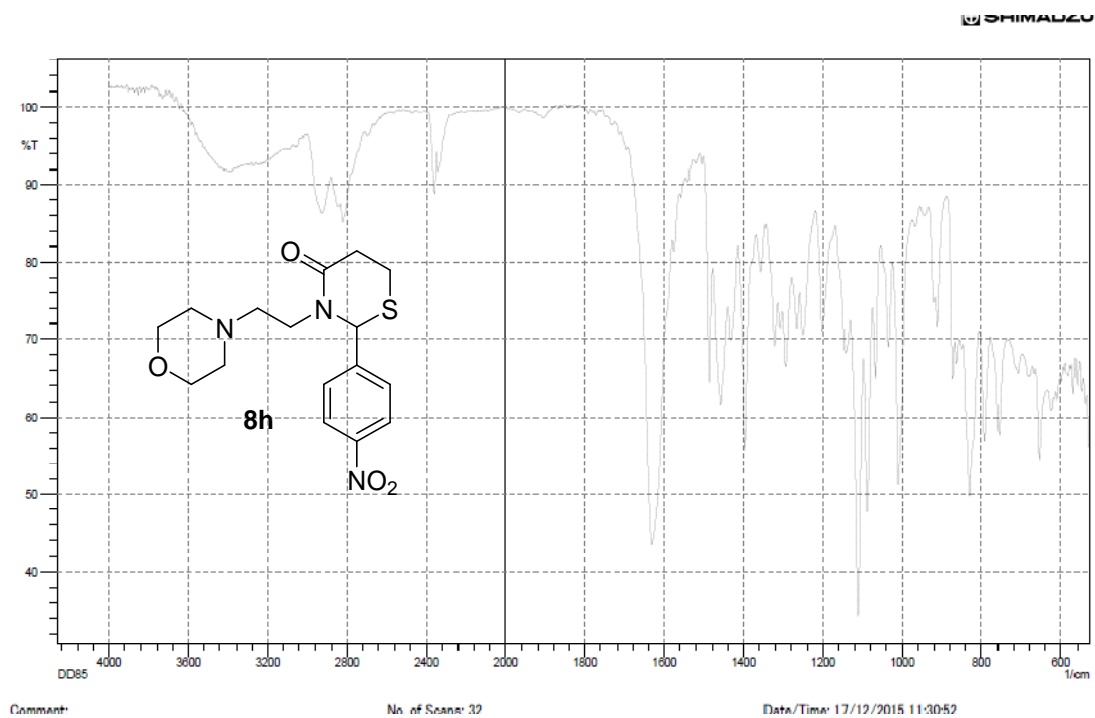


Figura 162. Espectro de infravermelho da substância **8h**.

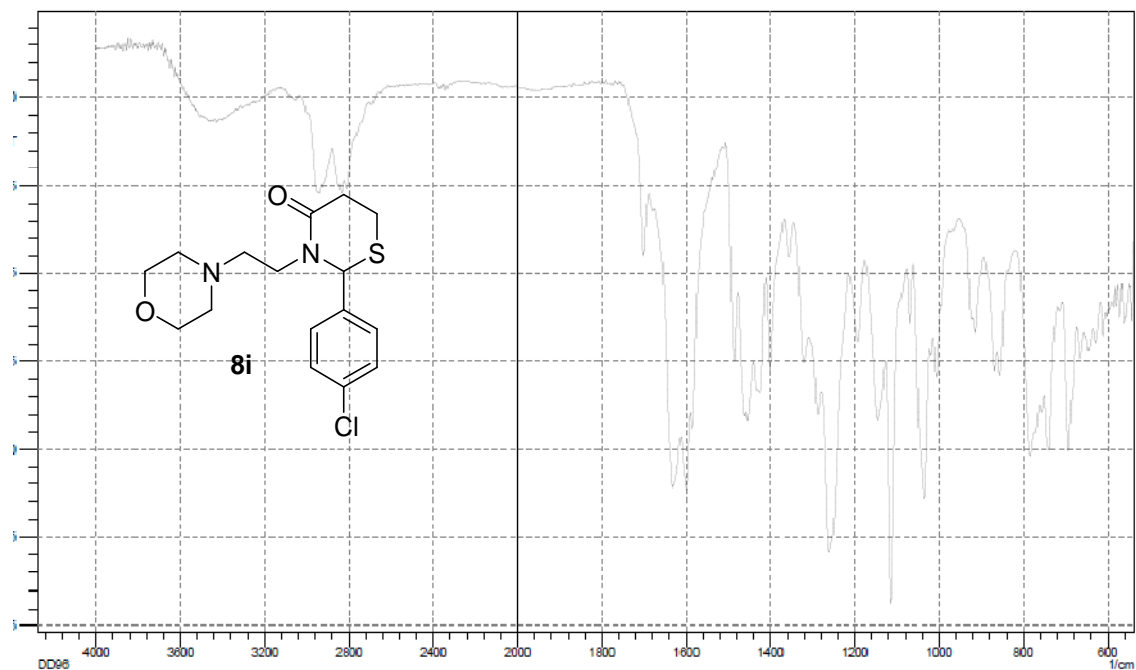


Figura 163. Espectro de infravermelho da substância **8i**.

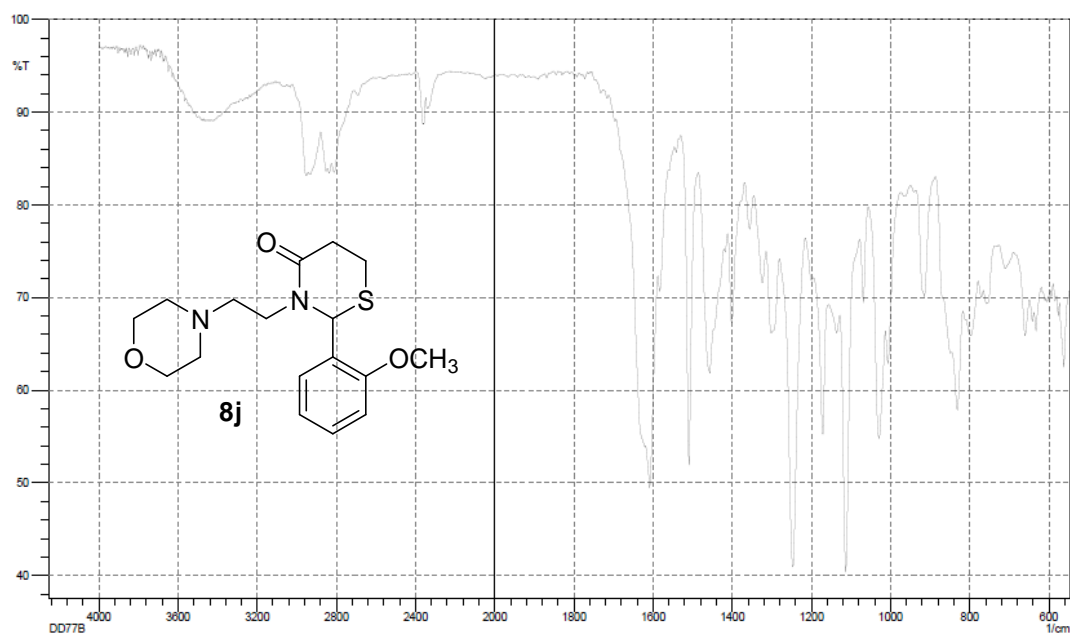


Figura 164. Espectro de infravermelho da substância **8j**.

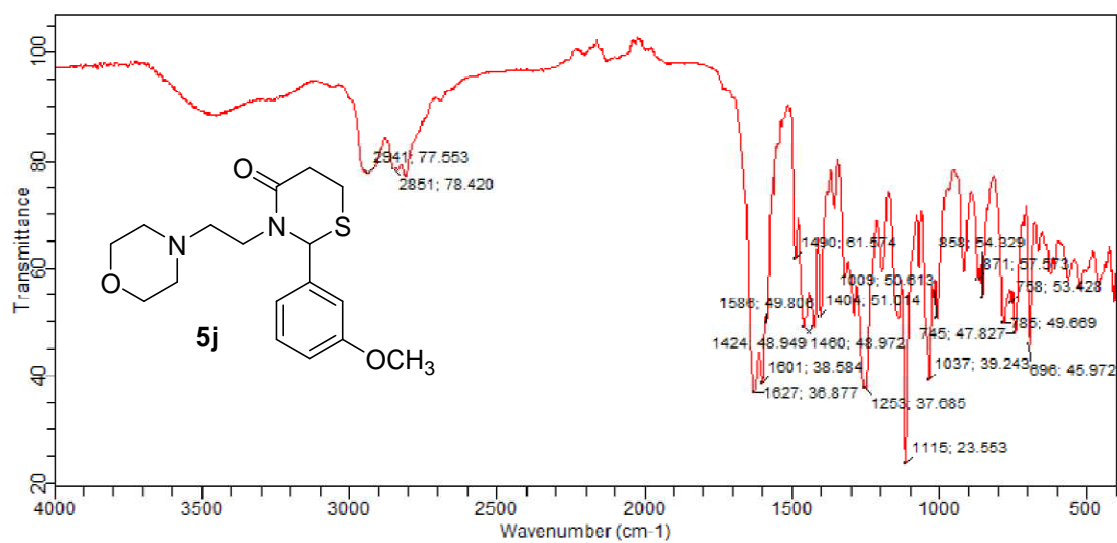


Figura 165. Espectro de infravermelho da substância **8j**.

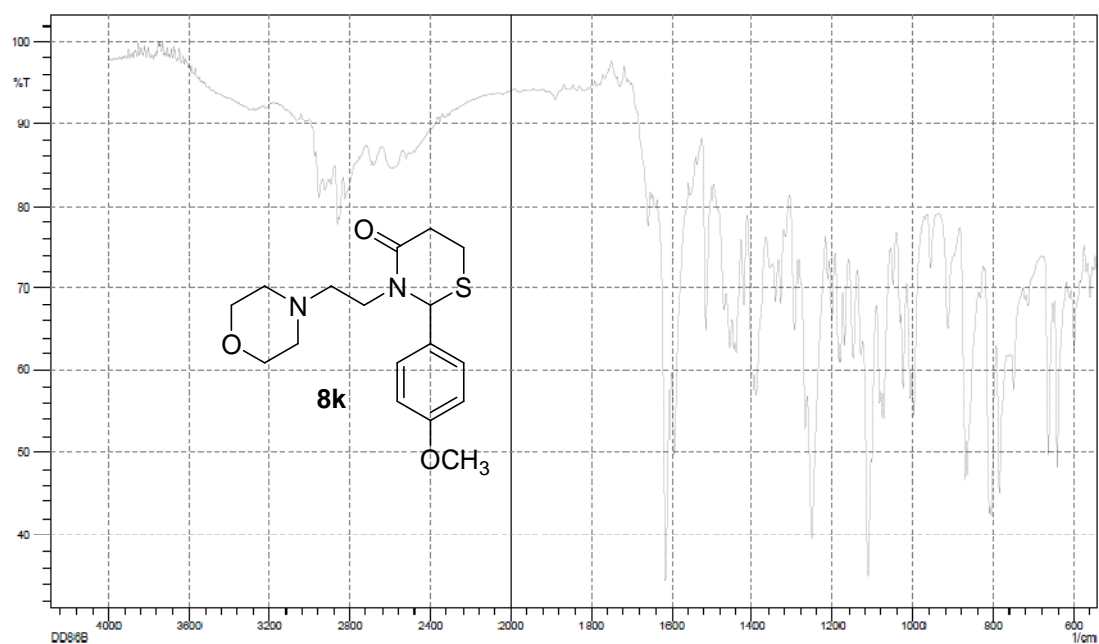


Figura 166. Espectro de infravermelho da substância **8k**.

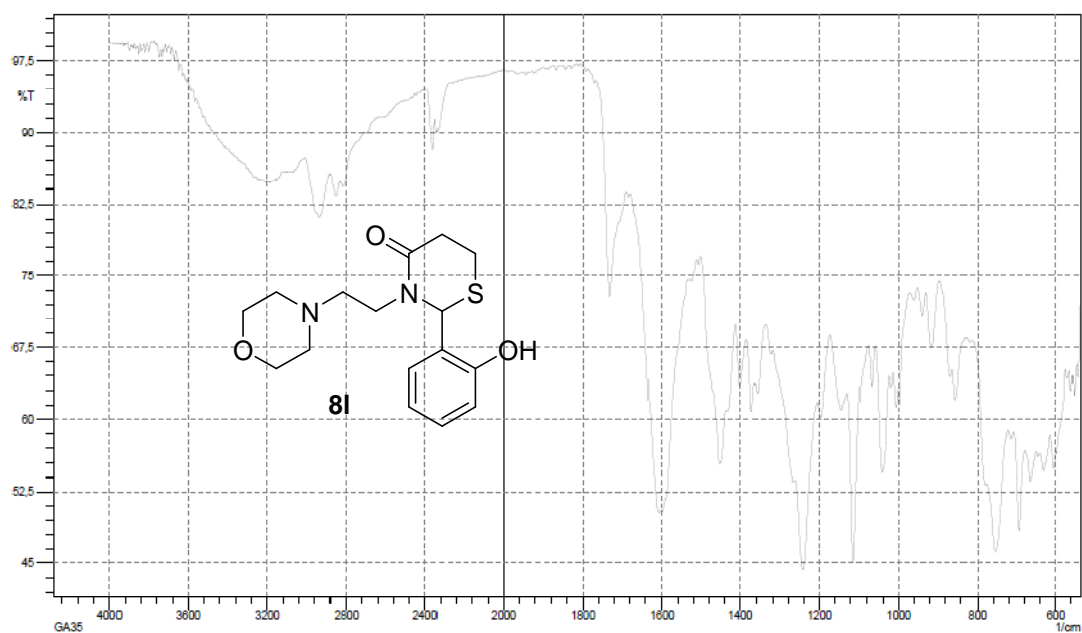


Figura 167. Espectro de infravermelho da substância **8l**.

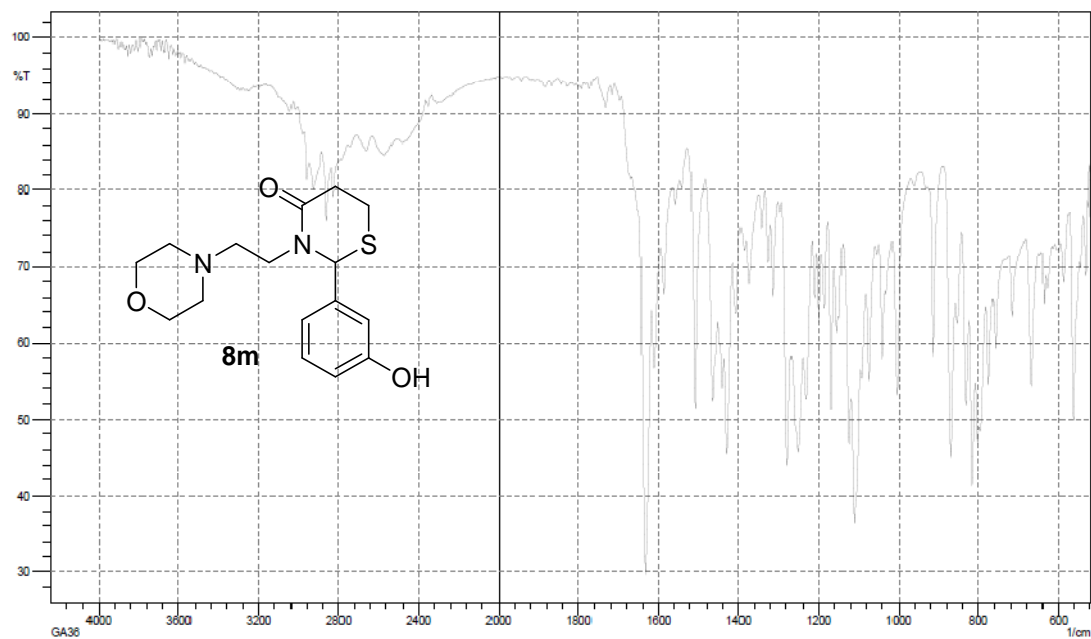


Figura 168. Espectro de infravermelho da substância **8m**.