

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**3,4-(metilenodioxi)anilina como precursor para a síntese de  
tiazolidinonas**

**Hellen Guasso Masteloto**

Pelotas, 2014

**Hellen Guasso Masteloto**

**Dissertação de Mestrado**

3,4-(metilendioxi)anilina como precursor para a síntese de tiazolidinonas

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

Orientador: Prof. Dr. Wilson Cunico

Pelotas, 2014

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

M4233 Masteloto, Hellen Guasso

3,4-(metilenodioxo)anilina como precursor para a síntese de tiazolidinonas / Hellen Guasso Masteloto ; Wilson Cunico, orientador. — Pelotas, 2014.

119 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2014.

1. Tiazolidinona. 2. 3,4-(metilenodioxo)anilina. 3. Reação one-pot. I. Cunico, Wilson, orient. II. Título.

CDD : 547

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

Universidade Federal de Pelotas  
Centro de Ciências Químicas, Farmacêutica e de Alimentos  
Programa de Pós-Graduação em Química

A comissão examinadora abaixo assinada aprova a Dissertação de Mestrado

3,4-(metilenodioxo)anilina como precursor para a síntese de tiazolidinonas

Elaborada por:

Hellen Guasso Masteloto

Requisito para a obtenção de Título de Mestre em Química

Comissão Examinadora

---

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

---

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFPel

---

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores - FURG

Pelotas, 2014

*Ao Prof. Dr. Wilson Cunico, pela oportunidade, ensinamentos, dedicação e pelo incentivo e apoio no decorrer desta jornada.*

## Agradecimentos

Inicio meus agradecimentos a Deus, por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e por ter colocado pessoas tão especiais ao meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta.

Aos meus pais, Wilson e Claudete e minhas irmãs Sionelli e Isabelli, que amo muito, vocês são minha base, meu refúgio e minha alegria, meu eterno agradecimento por todo o carinho, pelas palavras de apoio e incentivo e pelas orações feitas durante todo este caminho.

Ao meu marido, Paulo, por ser tão importante na minha vida. Sempre ao meu lado, me apoiando, incentivando, dando força. Por sua paciência, companheirismo, compreensão e abdicção de muitas coisas em prol dos meus estudos. Parceiro em todas as situações.

Ao restante da família, cunhados, tios, avós, sogros, primos, D. Maria, obrigada por todo o carinho e força.

Ao meu orientador Wilson Cunico, expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio que muito elevaram os meus conhecimentos. Agradeço também a oportunidade que me deu em integrar no seu Grupo de Pesquisa. Reconheço, com gratidão, não só a confiança que em mim depositou, mas sua generosidade, compreensão e paciência. Assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação.

A minha amiga e colega de laboratório Bruna Drawanz, pela sua amizade, ensinamentos e paciência, você foi sem dúvida o meu ponto de apoio, qualquer coisa era a ti que eu recorria, me ensinou e me ajudou muito durante este tempo, com certeza sem sua ajuda eu não chegaria aqui. Agradeço-lhe imensamente por tudo.

A minha colega Adriana Neves, pela parceria nos estudos das disciplinas, sempre pronta a ajudar, juntamente com os colegas do nosso grupo de estudos Camila Pereira, Alexander Souza e Helen Oliveira, valeu por nosso esforço e dedicação.

A Gabrieli que me ajudou muito, nos momentos que precisei para a realização final dos trabalhos experimentais. Agradeço pela compreensão, amizade e bons trabalhos.

Aos demais colegas de laboratório, Daniela, Juliano, Camila, Liane, Roberta, Carolina, Andressa, Daniel, Silvana, José Campos, Auri, Marisani, Alice e Valéria meu muito obrigada pela amizade, companheirismo e ajuda. Agradeço a partilha de bons momentos.

Aos colegas do laboratório vizinho, pela amizade, ajuda, parceria na troca de equipamentos, reagentes, café e açúcar quando necessitamos. Grande parceria.

Ao prof. Geonir Siqueira, sempre muito atencioso, disposto a auxiliar nas dúvidas corriqueiras, parceria para o cafezinho, um grande amigo.

Aos professores do PPGQ que contribuíram na minha formação com as aulas ministradas. Muito obrigada pelos ensinamentos.

A Universidade Federal de Santa Catarina, em especial a Patrícia Neuenfeldt, pela parceria neste trabalho, com a realização dos espectros de RMN.

A CAPES e a FAPERGS pelo apoio financeiro.

*“Perco a noção do tempo, mas nunca o sentido da vida... Perco as pessoas que amo, mas nunca o amor por elas... Perco vários colegas, mas nunca os verdadeiros amigos... Perco a coragem, mas nunca perco a fé... E mesmo que eu perca tudo, nunca perco a esperança de ter tudo outra vez!”*

## RESUMO

MASTELOTO, Hellen Guasso. **3,4-(metilenodioxi)anilina como precursor para a síntese de tiazolidinonas**. 2014, 119f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Esta dissertação relata e discute a síntese de uma série de vinte e duas 2-aril-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)tiazolidin-4-onas por meio da metodologia por aquecimento térmico convencional. A obtenção dos compostos ocorreu através de uma reação *one-pot* entre a 3,4-(metilenodioxi)anilina, benzaldeídos mono e dissustituídos nas posições *orto*, *meta* e *para* por grupos doadores de elétrons (OCH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>3</sub>) ou retiradores de elétrons (NO<sub>2</sub>, F, Cl) e o ácido mercaptoacético. A reação ocorreu em refluxo de tolueno por 22 horas utilizando um aparelho *Dean-Stark*. Nestas condições, os produtos foram obtidos em sua maioria na forma de sólidos ou óleos densos, apresentando rendimentos de 47-90% após purificação. Através desta metodologia, também foi sintetizada uma espirotiazolidinona derivada da ciclohexanona com um rendimento de 68%. Todas as tiazolidinonas obtidas foram identificadas e caracterizadas por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono.

Palavra-chave: Tiazolidinona, 3,4-(metilenodioxi)anilina, reação *one-pot*.

## ABSTRACT

MASTELOTO, Hellen Guasso. **3,4-(methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones**. 2014, 119f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

This work describes and discusses the synthesis of novel twenty two 2-aryl-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)thiazolidin-4-ones by conventional heating method. The compounds were obtained through a one-pot reaction of 3,4-(methylenedioxy)aniline, mono and disubstituted (*o*, *m*, *p*) arenaldehydes with electron donating (OCH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>3</sub>) or electron withdrawing (NO<sub>2</sub>, F, Cl) groups and the mercaptoacetic acid. The reaction was carried out refluxing toluene for 22 hours in a Dean-Stark trap. Under these conditions, the products were obtained as solids or dense oils with 47-90% yields after purification. Using this methodology, the spirothiazolidinone from cyclohexanone was synthesized in 68% yield. All thiazolidinones were fully identified and characterized by Mass Spectrometry and Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen and Carbon.

Key-word: Thiazolidinone, 3,4-(methylenedioxy)aniline, *one-pot* reaction

## Lista de Figuras

Figura 1	Estruturas de tiazolidinonas contendo o núcleo tiazolidina.....	17
Figura 2	Estruturas contendo o anel 1,3-benzodioxol.....	18
Figura 3	Candidato a fármaco cardioprotetor CP-060S.....	18
Figura 4	Estruturas de 4-tiazolidinonas e substituições no anel.....	20
Figura 5	Principais reações do anel 4-tiazolidinona.....	21
Figura 6	Tautomerismo de 2-imino-4-tiazolidinona.....	24
Figura 7	Estereoquímica de 4-tiazolidinona.....	24
Figura 8	Mecanismo proposto por Thakare e colaboradores.....	29
Figura 9	Mecanismo proposto por Pratap e colaboradores.....	31
Figura 10	Novos derivados da Rosiglitazona.....	32
Figura 11	Espectro de CG/EM da imina <b>Iv</b> .....	44
Figura 12	Espectro de CG/EM da molécula <b>4i</b> .....	47
Figura 13	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da molécula <b>4i</b> .....	48
Figura 14	Expansão do Espectro de RMN de <sup>1</sup> H na região aromática Ar B da molécula <b>4i</b> .....	49
Figura 15	Expansão do Espectro de RMN de <sup>1</sup> H dos sinais H9 e H2 da molécula <b>4i</b> .....	50
Figura 16	Expansão do Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da região 3,80-4,10 ppm da molécula <b>4i</b> .....	51
Figura 17	Espectro bidimensional de NOESY da molécula <b>4i</b> .....	57
Figura 18	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da molécula <b>4i</b> .....	58
Figura 19	Proposta de mecanismo para a síntese das tiazolidinonas <b>4a-u</b> ....	65
Figura 20	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4a</b> .....	75
Figura 21	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4b</b> .....	76
Figura 22	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4c</b> .....	77
Figura 23	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4d</b> .....	78

Figura 24	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4e</b> .....	79
Figura 25	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4f</b> .....	80
Figura 26	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4g</b> .....	81
Figura 27	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4h</b> .....	82
Figura 28	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4i</b> .....	83
Figura 29	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4j</b> .....	84
Figura 30	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4k</b> .....	85
Figura 31	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4l</b> .....	86
Figura 32	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2- <i>p</i> -toluil tiazolidin-4-ona <b>4m</b> .....	87
Figura 33	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4n</b> .....	88
Figura 34	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4o</b> .....	89
Figura 35	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,6-diclorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4p</b> .....	90
Figura 36	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4q</b> .....	91
Figura 37	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,3-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4r</b> .....	92
Figura 38	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,4-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4s</b> .....	93
Figura 39	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil) tiazolidin-4-ona <b>4t</b> .....	94

Figura 40	Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4u</b> .....	95
Figura 41	Espectro de CG/EM da 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il))-1-tia-4-azaspiro[4,5]decan-3-ona <b>6</b> .....	96
Figura 42	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4a</b> .....	98
Figura 43	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4a</b> .....	98
Figura 44	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4b</b> .....	99
Figura 45	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4b</b> .....	99
Figura 46	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4c</b> .....	100
Figura 47	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-clorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4c</b> .....	100
Figura 48	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4d</b> .....	101
Figura 49	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4d</b> .....	101
Figura 50	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4e</b> .....	102
Figura 51	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4e</b> .....	102
Figura 52	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4f</b> .....	103
Figura 53	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4f</b> .....	103
Figura 54	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4g</b> .....	104
Figura 55	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4g</b> .....	104

Figura 56	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4h</b> .....	105
Figura 57	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4h</b> .....	105
Figura 58	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4i</b> .....	106
Figura 59	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-ona <b>4i</b> .....	106
Figura 60	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5il)-2-(2-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4j</b> .....	107
Figura 61	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5il)-2-(2-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4j</b> .....	107
Figura 62	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5il)-2-(3-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4k</b> .....	108
Figura 63	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5il)-2-(3-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4k</b> .....	108
Figura 64	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5il)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4l</b> .....	109
Figura 65	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5il)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4l</b> .....	109
Figura 66	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2- <i>p</i> -toluilitiazolidin-4-ona <b>4m</b> .....	110
Figura 67	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2- <i>p</i> -toluilitiazolidin-4-ona <b>4m</b> .....	110
Figura 68	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4n</b> .....	111
Figura 69	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4n</b> .....	111
Figura 70	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4o</b> .....	112
Figura 71	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4o</b> .....	112

Figura 72	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,6-dicloro-6-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4p</b> .....	113
Figura 73	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,6-dicloro-6-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4p</b> .....	113
Figura 74	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4q</b> .....	114
Figura 75	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiazolidin-4-ona <b>4q</b> .....	114
Figura 76	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,3-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4r</b> .....	115
Figura 77	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,3-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4r</b> .....	115
Figura 78	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,4-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4s</b> .....	116
Figura 79	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,4-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4s</b> .....	116
Figura 80	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4t</b> .....	117
Figura 81	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4t</b> .....	117
Figura 82	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4u</b> .....	118
Figura 83	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona <b>4u</b> .....	118
Figura 84	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 4-(3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il))-1-tia-4-azaspiro[4,5]decan-3-ona <b>6</b> .....	119
Figura 85	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da 4-(3-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il))-1-tia-4-azaspiro[4,5]decan-3-ona <b>6</b> .....	119

### Lista de Tabelas

Tabela 1	Condições reacionais testadas para obtenção do composto <b>4a</b> .....	37
Tabela 2	Nomenclatura, ponto de fusão e rendimento dos compostos sintetizados <b>4a-u</b> .....	39
Tabela 3	Dados de CG/EM das moléculas <b>4a-u</b> .....	45
Tabela 4	Dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ das tiazolidinonas <b>4a-u</b> .....	52
Tabela 5	Dados espectrais de RMN de $^{13}\text{C}$ das tiazolidinonas <b>4a-u</b> .....	59
Tabela 6	Rendimentos e pontos de fusão do composto sintetizado <b>6</b> .....	63
Tabela 7	Dados de CG/EM da molécula <b>6</b> .....	64
Tabela 8	Dados espectrais de RMN de $^1\text{H}$ da molécula <b>6</b> .....	64
Tabela 9	Dados espectrais de RMN de $^{13}\text{C}$ da molécula <b>6</b> .....	64

## Sumário

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	20
2.1. Heterociclo 4-Tiazolidinona.....	20
2.2. Estereoquímica de 4-Tiazolidinona.....	23
2.3 Síntese de 4-tiazolidinonas contendo o heterociclo 1,3-benzodioxol.....	25
2.4 Síntese de 4-tiazolidinonas 2,3-dissubstituídas .....	29
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
3.1 Aparelhos utilizados .....	35
3.1.1 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear .....	35
3.1.2 Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas .....	35
3.1.3 Ponto de Fusão.....	35
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	36
4.1. Estudo das Condições Reacionais.....	36
4.2 Síntese de tiazolidinonas 4a-u .....	38
4.3 Caracterização das Moléculas .....	45
4.3.1. Caracterização pelos Dados de Espectrometria de Massas (CG/EM)....	45
4.3.2 Caracterização pelos Dados de Ressonância Magnética Nuclear.....	48
4.3.2.1 Caracterização por RMN <sup>1</sup> H .....	48
4.3.2.2 Caracterização pelos dados de NOESY .....	57
4.3.2.3 Caracterização pelos Dados de RMN <sup>13</sup> C .....	58
4.4 Síntese da Espiro-tiazolidinona .....	63
4.5 Proposta de mecanismo para a síntese das tiazolidinonas 4a-u .....	64
5. CONCLUSÕES .....	66
6. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DOS ESTUDOS.....	67
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	68
ANEXO I: Espectros de Massas (CG/EM).....	74
ANEXO II: Espectros de RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C.....	97

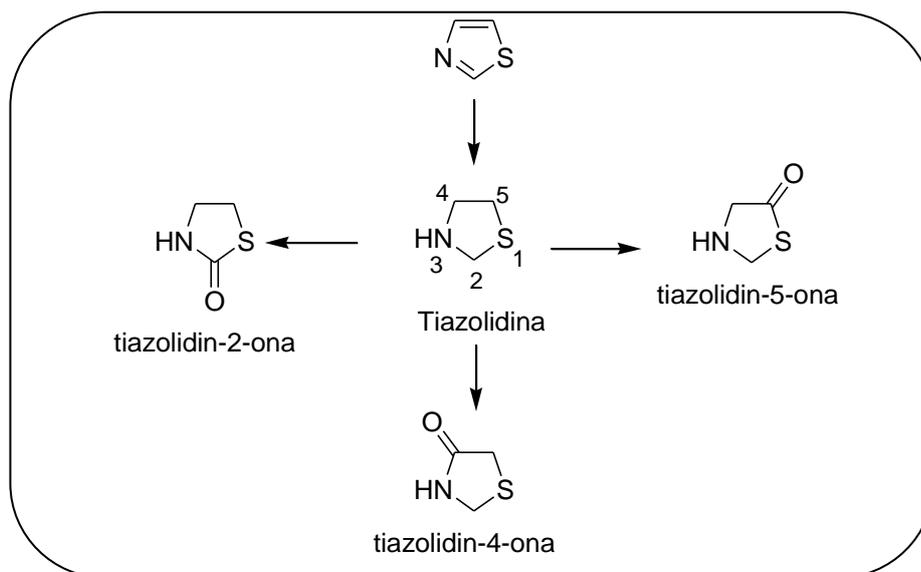
## 1. Introdução e Objetivos

Um dos principais objetivos da química orgânica medicinal é o desenvolvimento e a síntese de moléculas com atividades terapêuticas (VERMA et al., 2008). A síntese orgânica ocupa um lugar de destaque na química, pois exerce um papel de fundamental importância na vida moderna, sendo responsável pelo desenvolvimento de novas moléculas de origem sintética e semissintética. A síntese orgânica também é importante pela obtenção de compostos de origem natural em laboratório (DE SOUZA, 2010).

A química medicinal utiliza-se da síntese orgânica para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas no intuito de descobrir candidatos a fármacos. Observa-se um crescimento considerável do número de compostos sintéticos estudados na literatura, os quais são empregados no combate de diversas doenças que prejudicam o ser humano (VINAY et al., 2011).

Neste âmbito, os compostos heterocíclicos são de grande importância do ponto de vista da síntese orgânica, devido a sua vasta aplicação no campo medicinal em virtude de seus potenciais biológicos. Os heterociclos compreendem o núcleo farmacofórico e/ou auxofóricos de muitas moléculas bioativas e fazem parte da estrutura da maioria dos fármacos em uso clínico atualmente. Devido a isso, crescem exponencialmente os estudos buscando planejar e sintetizar substâncias contendo núcleos heterocíclicos (VINAY et al., 2011; MARTINS et al., 2009).

Dentre os compostos heterocíclicos, destacam-se as tiazolidinonas que são derivadas do anel heterociclístico aromático tiazol. A saturação completa do tiazol leva a formação do tetrahidrotiazol, comumente chamado de tiazolidina. As tiazolidinonas são derivadas das tiazolidinas por possuírem um grupo carbonila podendo ser classificadas como: tiazolidin-2-onas, tiazolidin-4-onas e tiazolidin-5-onas (Figura 1) (VERMA et al., 2008, TRIPATHI et al., 2014).



**Figura 1:** Estruturas de tiazolidinonas contendo o núcleo tiazolidina

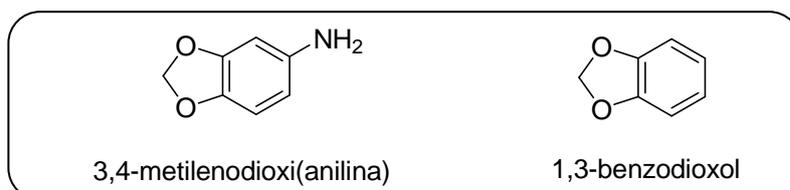
Dentre estes heterociclos destaca-se as 4-tiazolidinonas que são um dos principais focos de estudo do nosso grupo de pesquisa, onde este trabalho foi realizado.

A grande importância deste heterociclo deve-se ao fato do mesmo apresentar promissoras atividades biológicas, como: antituberculosa (MISTRY et al., 2013), anticâncer (ISLOOR et al., 2013), anti-inflamatória (DEEP et al., 2012), antidiabética (OTTANÀ et al., 2011) e outras exploradas pelo nosso grupo de pesquisa como: antioxidante (CAMPOS et al., 2013) e antifúngica (DUVAL et al., 2011; KUNZLER et al., 2013; MARQUES et al., 2013).

Além de explorar as atividades biológicas de 4-tiazolidinonas, o nosso grupo de pesquisa possui experiência na síntese deste heterociclo e vem desenvolvendo rotas sintéticas viáveis para obtenção do mesmo. Dentre elas a metodologia por aquecimento térmico convencional com reações em refluxo de tolueno e utilização do aparelho *dean-stark* (NEUENFELDT et al., 2011<sup>a</sup>; KUNZLER et al., 2013; MARQUES et al., 2013), uso de peneira molecular (CAMPOS et al., 2013), bem como uma metodologia mais limpa, com a síntese realizada em meio livre de solvente (NEUENFELDT et al., 2010). Nosso grupo foi o primeiro a publicar a obtenção de tiazolidinonas em ultrassom, propiciando a redução dos tempos reacionais (NEUENFELDT et al., 2011<sup>b</sup>; GOUVÊA et al., 2012).

Em continuação aos trabalhos desenvolvidos em nossos laboratórios, um outro estudo para obtenção de 4-tiazolidinonas está sendo proposto utilizando o

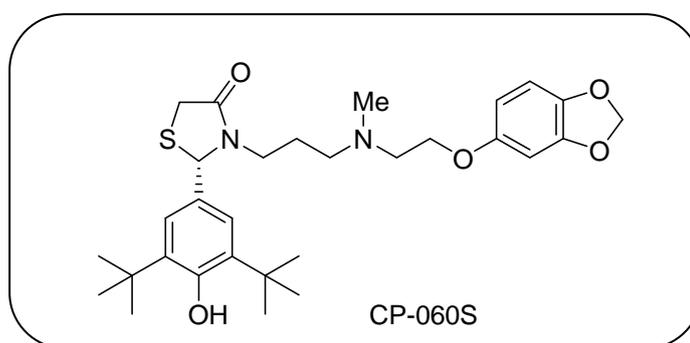
reagente 3,4-(metilenodioxo)anilina, que possui o heterociclo 1,3-benzodioxol (Figura 2). Assim como o heterociclo tiazolidinona, o 1,3-benzodioxol também possui importância química e biológica, como atividades farmacológicas anticâncer (LEITE et al., 2004), anticonvulsivante (ABOUL-ENEIN et al., 2012), anti-inflamatória (LOPES et al., 2012), antioxidante (HIMAJA et al., 2011), entre outras.



**Figura 2:** Estruturas contendo o anel 1,3-benzodioxol

O desenvolvimento de novos métodos de síntese e obtenção de estruturas moleculares que incorporam várias porções biologicamente ativas numa única molécula tem atraído muita atenção em síntese orgânica e química medicinal. Em particular, a união de diferentes heterociclos, pois constituem a maioria dos produtos farmacologicamente ativos. Logo, o desenvolvimento de metodologias sintéticas simples e eficiente para a incorporação de vários anéis heterocíclicos é uma importante via de descoberta de novos fármacos (SHELKE et al., 2012).

Nesta perspectiva, o candidato a fármaco CP-060S (Figura 3) mostra a importância da união dos heterociclos 4-tiazolidinona e 1,3-benzodioxol, resultando em um promissor bioativo com função cardioprotetora (KATO et al., 1998).



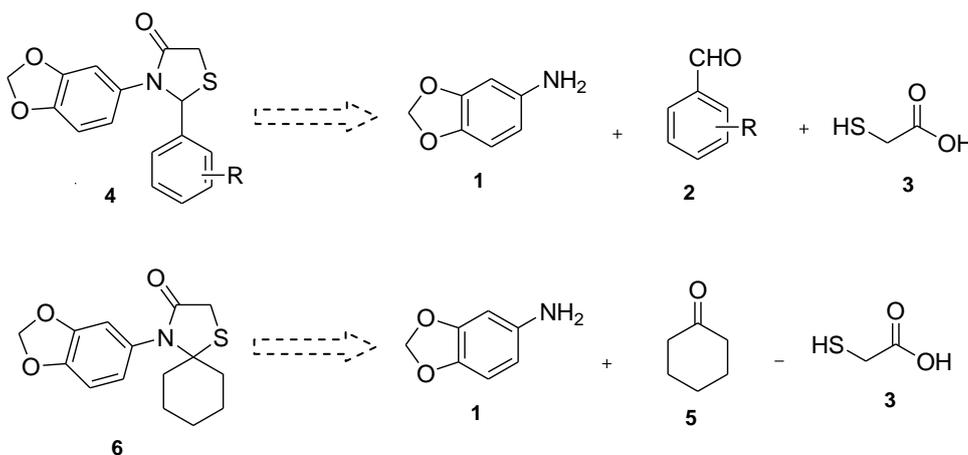
**Figura 3:** Candidato a fármaco cardioprotetor CP-060S

Diante do exposto, devido à importância da união destes dois heterociclos e visando a possibilidade de síntese a partir da incorporação dos heterociclos 4-tiazolidinona e 1,3-benzodioxol para obtenção dos produtos **4** e **6** (Esquema 1), que

possuem grande relevância biológica e considerando ainda que não há relatos na literatura sobre a obtenção destes produtos, o objetivo geral desta dissertação é sintetizar 1,3-tiazolidin-4-ona derivadas da 3,4-(metilenodioxil)anilina através da metodologia por aquecimento térmico convencional. Por sua vez, os objetivos específicos são:

- Sintetizar as 4-tiazolidinonas **4** com o maior grau de pureza possível, em metodologia por aquecimento térmico convencional, utilizando como material de partida 3,4-(metilenodioxil)anilina **1**, diversos benzaldeídos **2** mono e dissubstituídos por grupos doadores ou retiradores de elétrons e o ácido mercaptoacético **3** (Esquema 1);
- Utilizando a mesma metodologia, sintetizar a tiazolidinona **6** através da reação entre 3,4-(metilenodioxil)anilina **1** com cicloexanona **5** e o ácido mercaptoacético **3** (Esquema 1);
- Caracterizar os produtos **4** e **6**, através de análises de Espectrometria de Massas e de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e Carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ).

### Esquema 1:



R= grupos doadores de elétrons (OCH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>3</sub>) ou retiradores de elétrons (NO<sub>2</sub>, F, Cl), mono e dissubstituídos

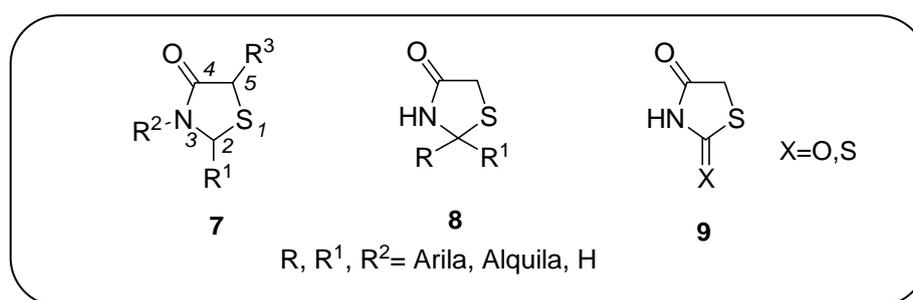
## 2. Revisão da Literatura

Nesta revisão da literatura são relatadas algumas propriedades químicas do heterociclo 4-tiazolidinona, bem como sua estereoquímica. São demonstradas também algumas metodologias encontradas na literatura para a síntese de 4-tiazolidinonas contendo o heterociclo 1,3-benzodioxol. Por fim são apresentados métodos sobre a obtenção de 4-tiazolidinonas 2,3-dissubstituídas, considerando alguns exemplos clássicos para a síntese, outros utilizando uma metodologia mais limpa e ainda as que proporcionam a diminuição do tempo reacional.

### 2.1. Heterociclo 4-Tiazolidinona

A estrutura química da 4-tiazolidinona **7**, consiste em um anel de cinco membros contendo dois heteroátomos, um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e um grupo carbonila na posição 4 (Figura 4).

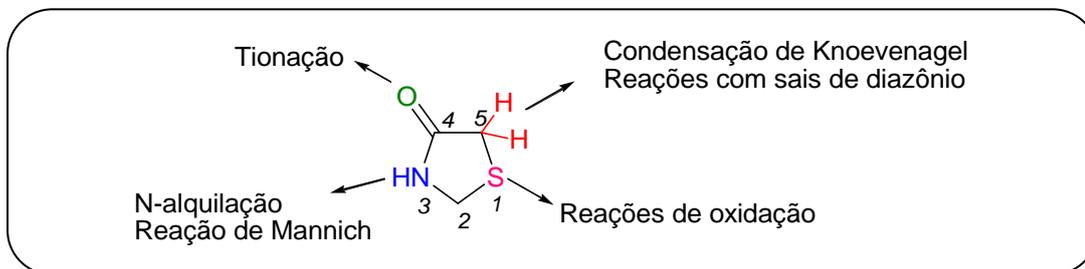
Derivados de 4-tiazolidinonas podem ser obtidos por modificações estruturais, como substituições nas posições 2, 3, e 5, sendo responsáveis pelas diferentes atividades biológicas atribuídas a este heterociclo, promovendo dessa forma, modificações nos parâmetros físico-químicos e estruturais (solubilidade, eletrônicos, polares e estéricos) das moléculas (Figura 4) (BROWN et al., 1961; LIESEN et al., 2008).



**Figura 4:** Estruturas de 4-tiazolidinonas e substituições no anel.

Devido aos pontos de reatividade do anel 4-tiazolidinona destacam-se as modificações químicas nas posições: 1 com reações de oxidação; 3 em reações de *N*-alquilação (COLOMBO et al., 2008) e reações de Mannich (SEELAM et al., 2012); 4 em reações de tionação via reagente de Lawesson (PELLETIER et al., 2013) e 5

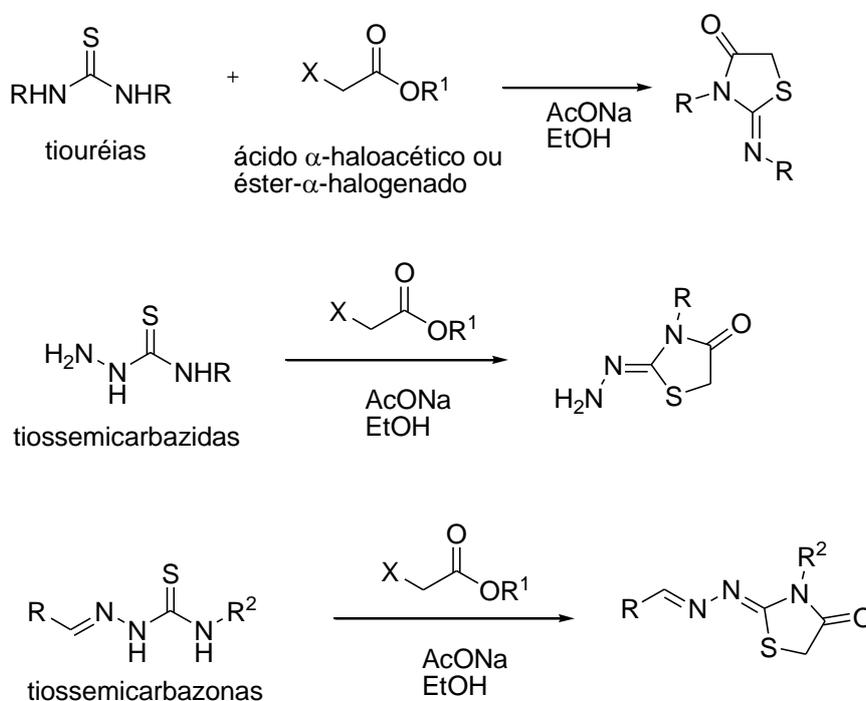
através de reação de condensação com aldeídos e cetonas em reação do tipo Knoevenagel ou com sais de diazônio (VICINI et al., 2006) (Figura 5).



**Figura 5:** Principais reações do anel 4-tiazolidinona

Conforme descrito na literatura 4-tiazolidinonas podem ser obtidas através de reações de ciclização envolvendo ácidos  $\alpha$ -haloacéticos ou derivados destes com tiouréias (LAURENT et al., 2004), tiossemicarbazidas (KÜÇÜKGÜZEL et al., 2006) e tiossemicarbazonas (BENMOHAMMED et al., 2014) (Esquema 2).

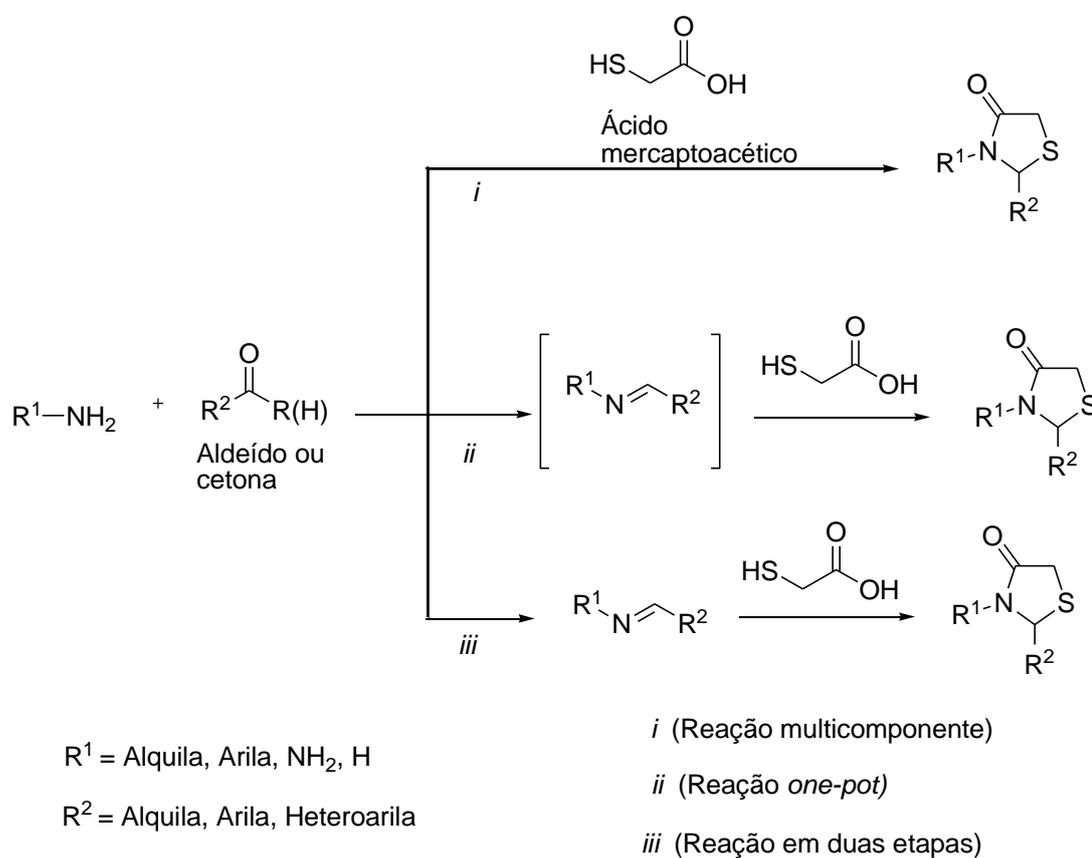
### Esquema 2:



R = Alquila, Arila ou Heteroarila    R<sup>1</sup> = H, alquila    R<sup>2</sup> = alquila    X = Br ou Cl

Por sua vez, as 1,3-tiazolidin-4-onas podem ser obtidas por ciclocondensação através da reação multicomponente entre uma amina primária ou hidrazina, aldeído ou cetona e ácido mercaptoacético (THAKARE et al., 2014; NEUENFELDT et al., 2011<sup>a</sup>). A reação pode ser *one-pot*, onde ocorre primeiramente a formação do intermediário imina, com posterior adição do ácido mercaptoacético, no mesmo meio reacional (SHELKE et al., 2012). Ainda, a síntese desses heterociclos pode ser realizada em duas etapas, com o isolamento do intermediário imina (NEUENFELDT et al., 2010; MESHRAM et al., 2010) (Esquema 3).

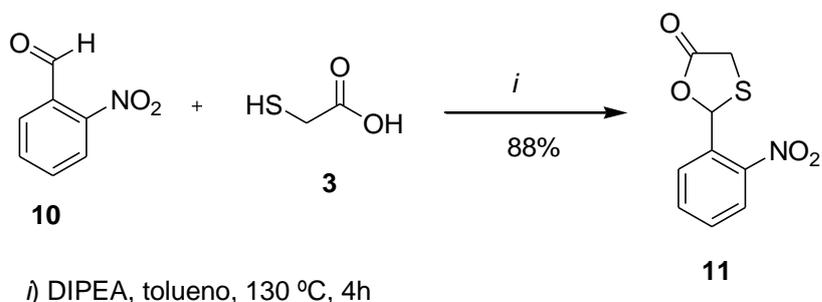
### Esquema 3:



É comum na síntese de tiazolidinonas em uma reação multicomponente, que além da tiazolidinona desejada à ocorrência da formação do subproduto oxatiolona oriundo da reação direta entre o aldeído utilizado e o ácido mercaptoacético. 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., 2006) o subproduto **11** foi sintetizado em refluxo de tolueno por 4 horas para ser utilizado como padrão de comparação (Esquema 4).

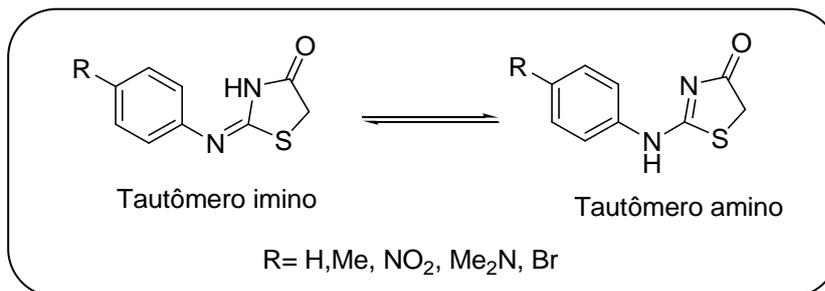
#### Esquema 4:



Durante o processo de síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas, duas moléculas de água são geradas na reação para cada molécula de tiazolidinona formada, uma resultante da formação da imina e outra da ciclocondensação (CUNICO et al., 2008). É de grande importância a remoção da água formada no meio reacional para favorecer o deslocamento do equilíbrio no sentido dos produtos, evitando a volta para os materiais de partida. O procedimento mais comum para remover a água no decorrer da reação é por meio de destilação azeotrópica, utilizando o aparelho *Dean Stark*. Entretanto outros procedimentos são usados, dentre eles: agentes dessecantes como 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC) (MA et al., 2014), Cloreto de Zinco ( $ZnCl_2$ ) (SHAH et al., 2011),  $\delta$ -ferrita (SHRIVASTAVA et al., 2012) e peneira molecular (CAMPOS et al., 2013).

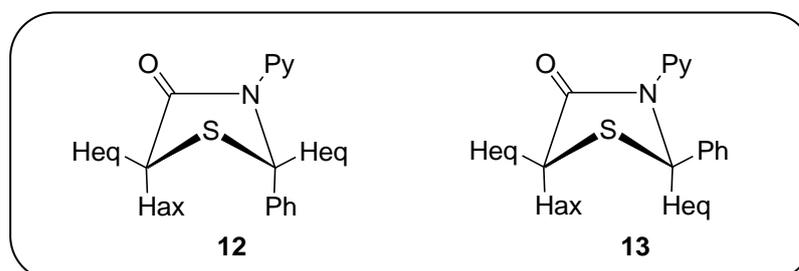
## 2.2. Estereoquímica de 4-Tiazolidinona

Há relatos na literatura de isômeros ópticos, geométricos e regiosseletivos derivados de 4-tiazolidinonas (KNOTT et al., 1954; LAURENT et al., 2004; GURSOY et al., 2005). Conforme Ramsh e colaboradores (RAMSH et al., 1985), 2-imino-4-tiazolidinonas existem no estado de cristal como tautômeros imino (Figura 6). Dados de espectrometria de infravermelho mostraram que no estado cristalino, o isômero imino é predominante, enquanto que em solução, o isômero amino predomina (AKERBLOM, 1967; VERMA et al., 2008).



**Figura 6:** Tautomerismo de 2-imino-4-tiazolidinona

Teoricamente, no caso de 4-tiazolidinonas 2,3-dissubstituídas, são possíveis dois diastereoisômeros **12** e **13** (Figura 7). Vigorita e colaboradores (VIGORITA et al., 1979) realizaram estudos conformacionais em vários 2-aryl-3-(2-piridil)-4-tiazolidinonas e verificaram que a configuração preferencial foi a **12**, em que um dos hidrogênios do C2 e um dos hidrogênios do metileno tem configuração cis-1,3 diequatorial. Isto ocorre devido o grupo fenila preferir a orientação axial para evitar o impedimento estérico com o grupo piridil (VERMA et al., 2008).



**Figura 7:** Estereoquímica de 4-tiazolidinona

As metodologias de obtenção de 4-tiazolidinonas são variadas. Na literatura são encontrados desde procedimentos clássicos (utilização de calor como fonte de energia ao sistema) e técnicas verdes, como reações livres de solventes, utilização de líquidos iônicos, novas metodologias utilizando biocatalisadores, até métodos mais modernos como, por exemplo, o uso da radiação ultrassônica e micro-ondas como alternativas de energia reacional. Portanto, nos próximos tópicos são relatadas algumas metodologias sintéticas descritas na literatura para obtenção destas estruturas.

### 2.3 Síntese de 4-tiazolidinonas contendo o heterociclo 1,3-benzodioxol

Em 1998, Kato e colaboradores (KATO et al., 1998) realizaram a síntese de uma série de tiazolidinonas, com intuito de explorar a atividade antagonista de  $\text{Ca}^{2+}$  e atividade antioxidante da sua série de compostos.

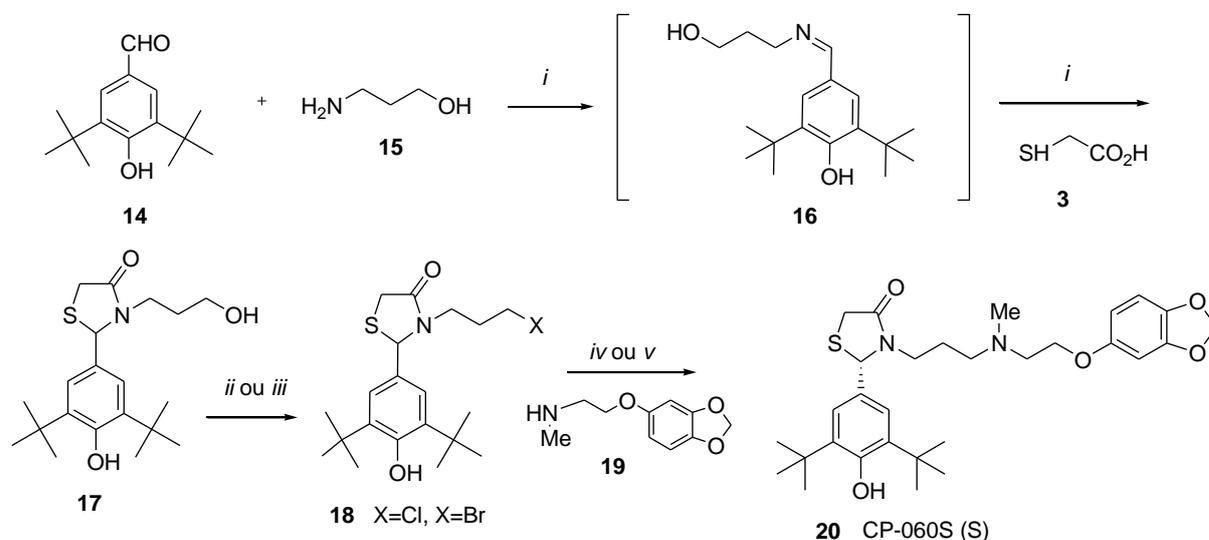
Para obtenção do composto **20**, inicialmente ocorreu a reação entre o aldeído **14** e 3-aminopropanol **15**, formando o intermediário imina **16**, com posterior adição do ácido mercaptoacético **3**, que através de uma ciclização intramolecular formou a tiazolidinona **17**. O composto **17** reagiu com cloreto de tionila ou tribrometo de fósforo obtendo assim os halogenetos **18**. Posteriormente, estes reagem com a amina **19**, que contém o heterociclo 1,3-benzodioxol, formando assim o produto **20** como uma mistura racêmica (Esquema 5).

Além da amina **19**, aminas primárias e secundárias alifáticas e aromáticas também foram utilizadas para a realização desta síntese.

Em estudos posteriores realizados pelos autores a mistura racêmica foi separada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) e o isômero (S) apresentou melhor atividade biológica (KATO et al., 1999; KATO et al., 2001).

Muitos estudos de atividade cardioprotetora e antioxidante estão sendo realizados nesta molécula **20** (CP-060S), sendo um promissor candidato a fármaco (KOGA et al., 1998; SUZUKI et al., 1998; FUKAZAWA et al., 2001).

### Esquema 5:



*i*) benzeno, refluxo; *ii*) X=Cl, SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo; *iii*) X=Br, PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, refluxo; *iv*) X=Cl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaI, DMF, 80 °C; *v*) X=Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo.

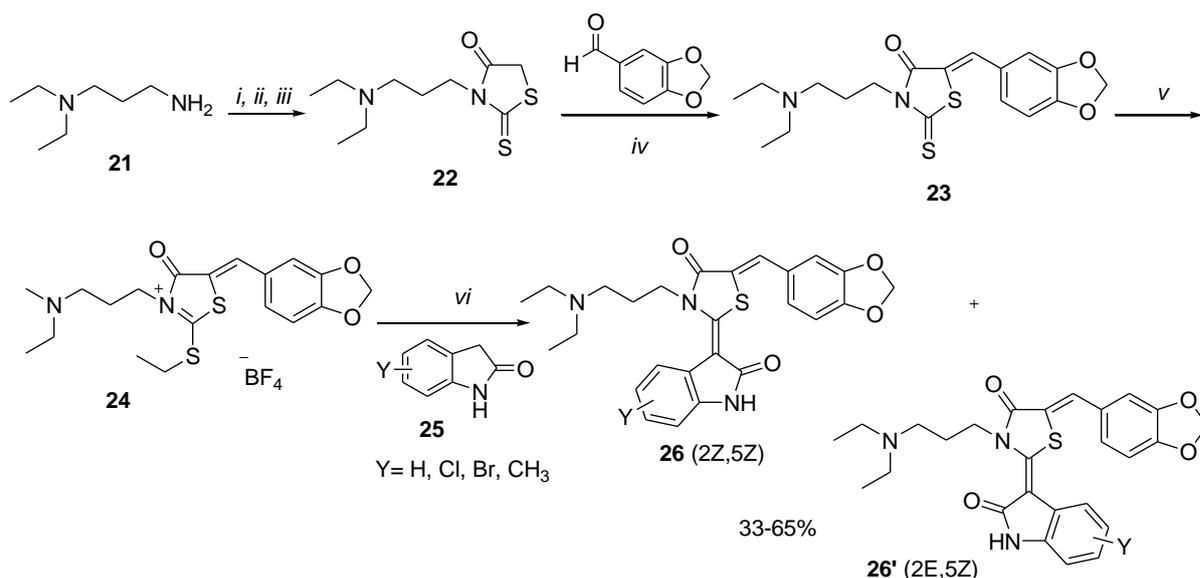
Wang e colaboradores em 2011 (WANG et al., 2011) sintetizaram uma série de 4-tiazolidinonas que foram avaliadas quanto a atividade citotóxica *in vitro* contra alguns tipos de células humanas de câncer.

A síntese ocorreu através da reação entre amina primária **21**, éter dietílico, trietilamina e dissulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), resultando em um sal de ditiocarbamato. Uma solução de ácido cloroacético e carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) foi adicionada a reação, a mistura foi acidificada com ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para formar o produto ciclizado **22**.

A incorporação do anel 1,3-benzodioxol ocorre através da reação de condensação de Knoevenagel com o intermediário **22**, formando o composto **23**, que em reação com 1,4-dioxano, ortoformiato de trietila [HC(OEt)<sub>3</sub>] e BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, resultou no composto **24**. Estes foram condensados com indolin-2-ona **25** na presença de trietilamina formando os produtos **26** (2Z,5Z) e **26'** (2E,5Z) com rendimentos de 33% a 65% (Esquema 6).

Esta síntese foi realizada com diferentes benzaldeídos substituídos e dissustituídos e exibiram atividades antitumorais significativas contra diferentes linhagens de células de câncer humano. Porém, o composto **26** com o substituinte 1,3-benzodioxol foi 3,3 vezes mais ativo do que o fármaco de referência Sunitinib para todas as linhagens de células cancerosas testadas.

## Esquema 6:

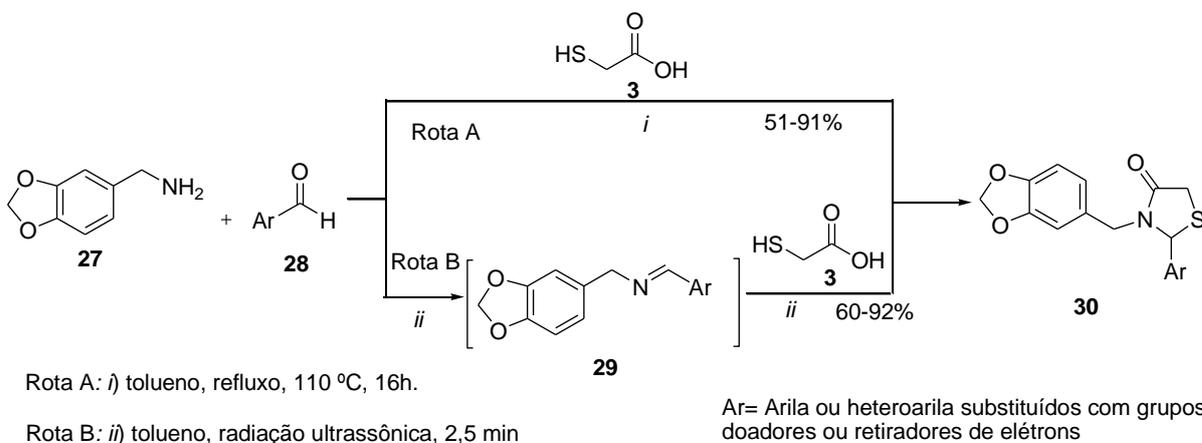


i) CS<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, 25 °C, 0.5 h; ii) ClCH<sub>2</sub>COOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 7-8 h; iii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, pH=4.0, 35-40 °C, 12 h  
 iv) piperidina, EtOH, refluxo 3-4 h; v) BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, HC(OEt)<sub>3</sub>, 1,4-dioxano, 80 °C; vi) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>CN, 25 °C, 4 h.

Diferente do trabalho anterior Gomes e colaboradores (GOMES et al., 2010) utilizaram a amina contendo o anel 1,3-benzodioxol para a realização da síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas **30** através da reação multicomponente entre piperonilamina **27**, diferentes benzaldeídos **28** e ácido mercaptoacético **3**, em refluxo de tolueno, utilizando *dean-stark*, por um tempo reacional de 16 h. Os produtos puros foram obtidos com rendimentos entre (51 e 91%), conforme esquema reacional 7 (rota A).

Utilizando os mesmos reagentes, Neuenfeldt e colaboradores em 2011 (NEUENFELDT et al., 2011<sup>b</sup>) através de uma metodologia *one-pot* em ultrassom, propuseram a obtenção dos produtos **30**, conseguindo os mesmos com bons rendimentos (60-92%), o que mostrou-se mais vantajoso em comparação com Gomes e colaboradores pois houve uma redução do tempo de reação de 16 horas para 5 minutos utilizando irradiação ultrassônica (Esquema 7- rota B).

### Esquema 7:

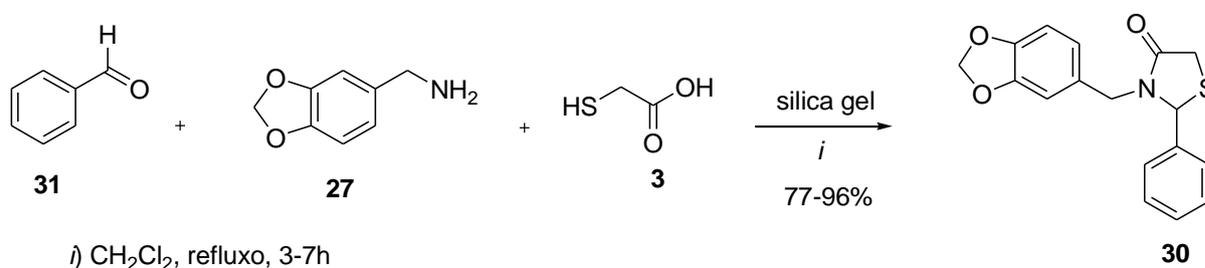


Ainda estas mesmas moléculas também foram obtidas por outra metodologia, conforme Thakare e colaboradores em 2014 (THAKARE et al, 2014). Estes autores utilizaram a sílica gel como agente dessecante nesta síntese, devido sua disponibilidade, por ser um produto não tóxico, barato e ser facilmente separado do produto, pois é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos.

A síntese ocorreu através da reação do benzaldeído **31**, piperonilamina **27** e ácido mercaptoacético **3**, seguido de adição de sílica gel em refluxo de diclorometano por 3-7 h e formando o produto **30** (Esquema 8).

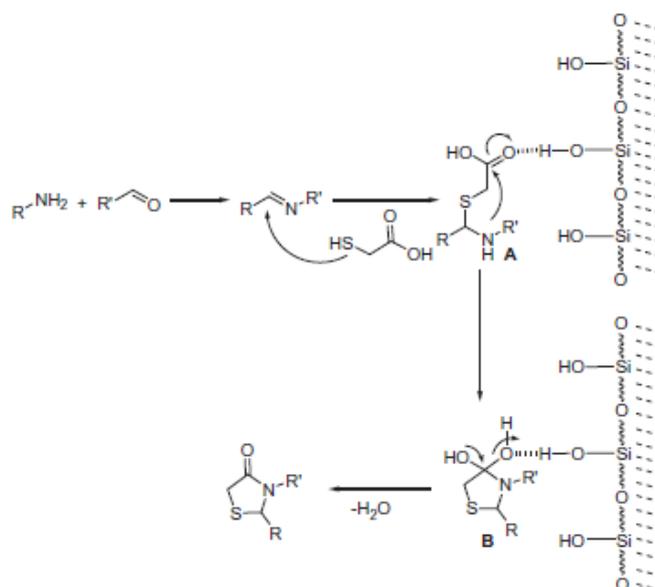
Essa condição de reação foi eficiente para outras aminas aromáticas e alifáticas obtendo rendimentos de 77% a 96%.

### Esquema 8:



Portanto este método é bastante eficaz, pois fornece um acesso fácil e rápido à tiazolidinonas farmacologicamente importantes, não detendo de um tempo reacional muito longo e obtendo os produtos com ótimos rendimentos.

Conforme a Figura 8, os autores propuseram um mecanismo de reação mostrando que a sílica gel ativa o grupo ácido, assim gerando um carbono deficiente de elétrons, facilitando a adição intramolecular de amina para formar o intermediário B. Finalmente, a perda de H<sub>2</sub>O a partir do intermediário B proporciona as tiazolidinonas.



**Figura 8:** Mecanismo proposto por Thakare e colaboradores.  
Fonte: THAKARE et al., 2014.

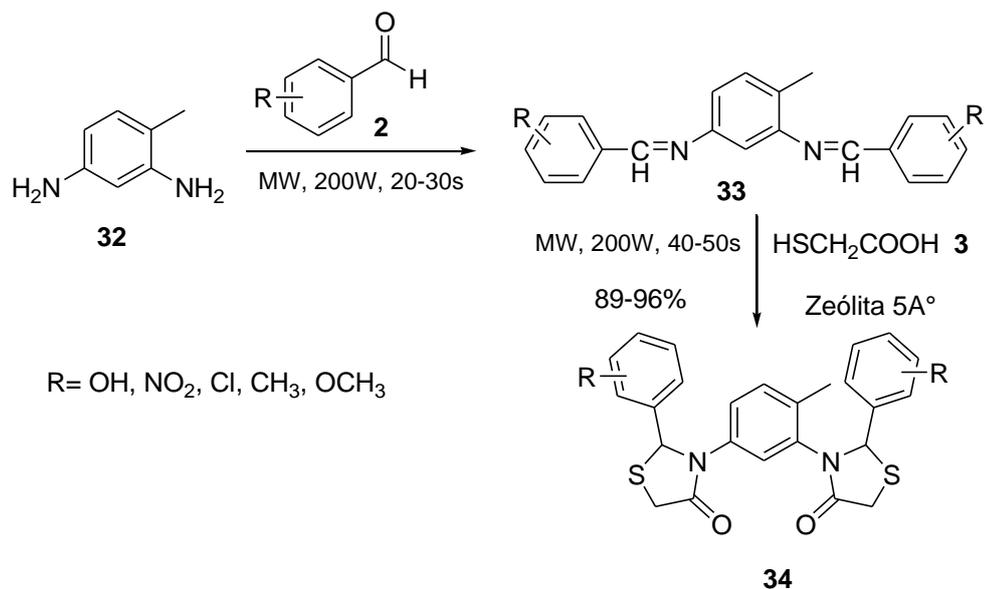
#### 2.4 Síntese de 4-tiazolidinonas 2,3-dissubstituídas

Meshram e colaboradores em 2010 (MESHRAM et al., 2010) realizaram a síntese de bis-tiazolidinonas usando zeólita como catalisador. A síntese foi realizada através da reação entre diaminas **32** e os benzaldeídos substituídos **2**, formando o intermediário bis-imina **33** que reagindo com o ácido mercaptoacético **3** e o catalisador zeólita 5A° por meio de uma ciclização intramolecular formou a bis-tiazolidinona **34**, com ótimos rendimentos (89-96%) (Esquema 9).

Utilizando os princípios da química verde, as reações foram realizadas sob irradiação de microondas, com baixos tempos de reação e em condições livres de

solvente. Além dessas vantagens, o catalisador usado na reação pode ser recuperado e utilizado pelo menos sete vezes sem reduzir sua atividade.

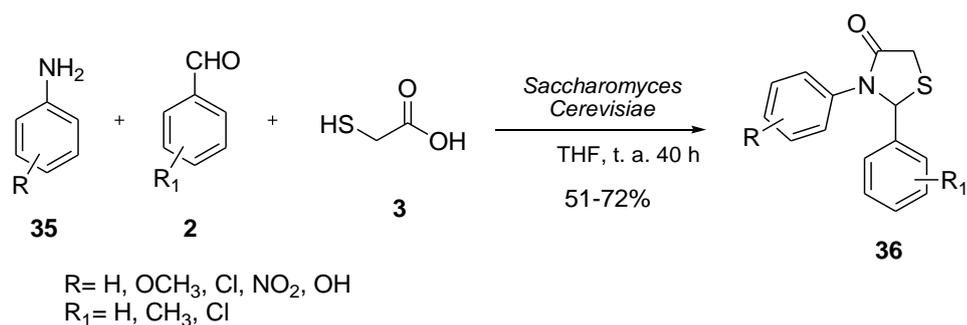
### Esquema 9:



Um outro tipo de catalisador foi proposto por Pratap e colaboradores (PRATAP et al., 2011). Os autores propuseram a síntese de 4-tiazolidinonas empregando fermento de pão como biocatalisador.

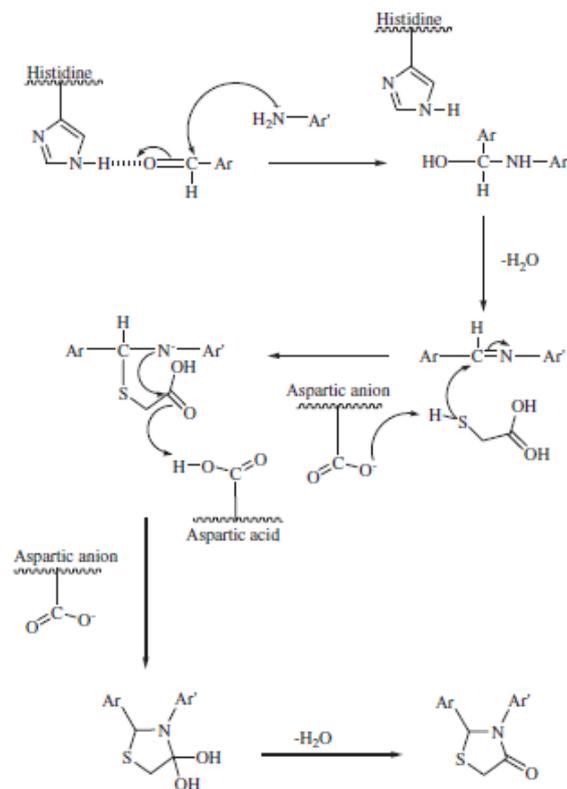
A síntese ocorreu através da ciclocondensação de diversas aminas (10 mmol) **35** com benzaldeídos (10 mmol) **2** e ácido mercaptoacético **3** usando fermento de pão (2 g) (*Saccharomyces cerevisiae*) em tetraidrofurano (THF), por 40 h (Esquema 10). Os produtos obtidos **36** foram purificados através de recristalização com etanol, obtendo os mesmos com rendimentos de 51-72%.

### Esquema 10:



A *Saccharomyces cerevisiae* é uma levedura utilizada na produção de pão. Nestas leveduras são encontradas lipases, que são proteínas funcionais, que possuem resíduos de aminoácidos com funcionalidades variadas em determinados locais. Os resíduos provenientes de aminoácidos histidina, serina e ácido aspártico podem estar participando desta condensação. Como pode ser verificado na Figura 9, o hidrogênio do grupo amina da histidina pode formar ligações de hidrogênio com o oxigênio do aldeído, deixando assim o carbono do aldeído mais eletrofílico, facilitando o ataque das aminas arílicas. Assim como outro resíduo de aminoácido o anion aspártico pode ser responsável por aumentar a nucleofilicidade do grupo mercapto do ácido mercaptoacético, facilitando a sua adição no intermediário imínico gerado *in situ*. Estes fatores são, provavelmente, responsáveis pela ciclocondensação à temperatura ambiente, em etapas sucessivas, formando o produto 4-tiazolidinonas.

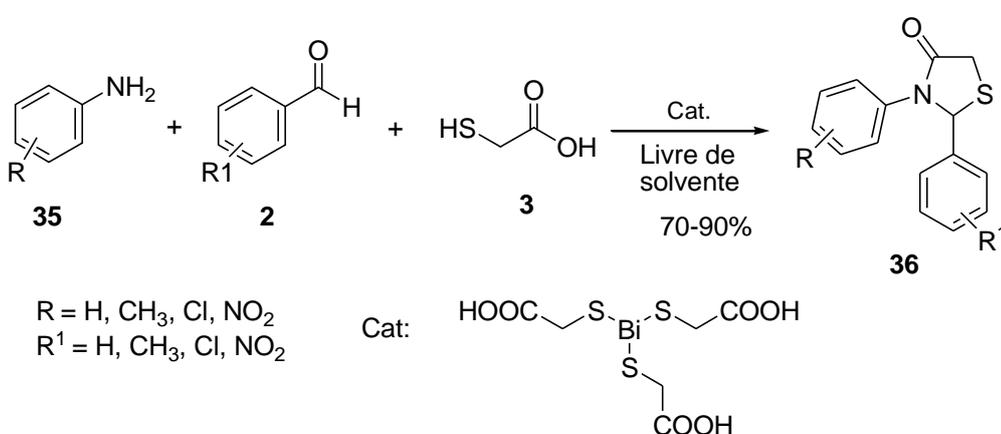
Portanto os autores sintetizaram pela primeira vez 4-tiazolidinonas, utilizando fermento de pão como catalisador, sendo facilmente disponível, de baixo custo e eficaz para obtenção dos produtos com bons rendimentos.



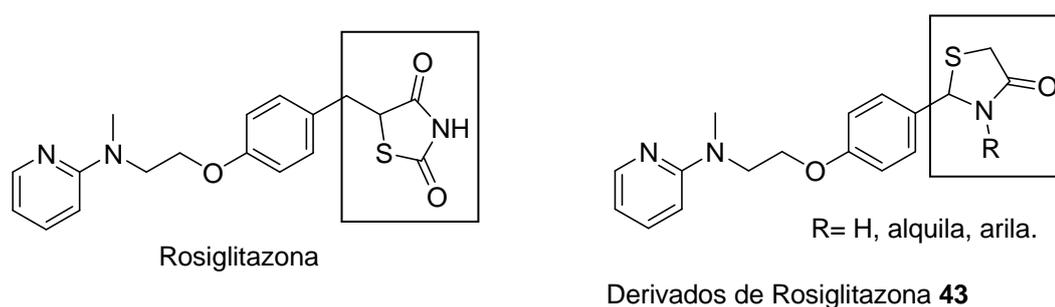
**Figura 9:** Mecanismo proposto por Pratap e colaboradores.  
Fonte: PRATAP, et al., 2011.

Estas mesmas moléculas também foram obtidas por outra metodologia, conforme Foroughifar e colaboradores em 2013 (FOROUGHIFAR et al., 2013), utilizando 2,2',2''-bismutinotriiltris(sulfanodil)triacético [Bi(SCH<sub>2</sub>COOH)<sub>3</sub>] como catalisador (10 mol %) (Esquema 11). A reação ocorreu na ausência de solvente a uma temperatura de 70 °C durante 2 h. Os produtos formados **36** foram purificados através de recristalização obtendo os mesmos com rendimentos de 70-90%.

**Esquema 11:**



Raza e colaboradores (RAZA et al., 2013), sintetizaram uma série de derivados de 4-tiazolidinonas análogos da Rosiglitazona como uma nova classe de agentes anti-hiperglicêmicos (Figura 10).



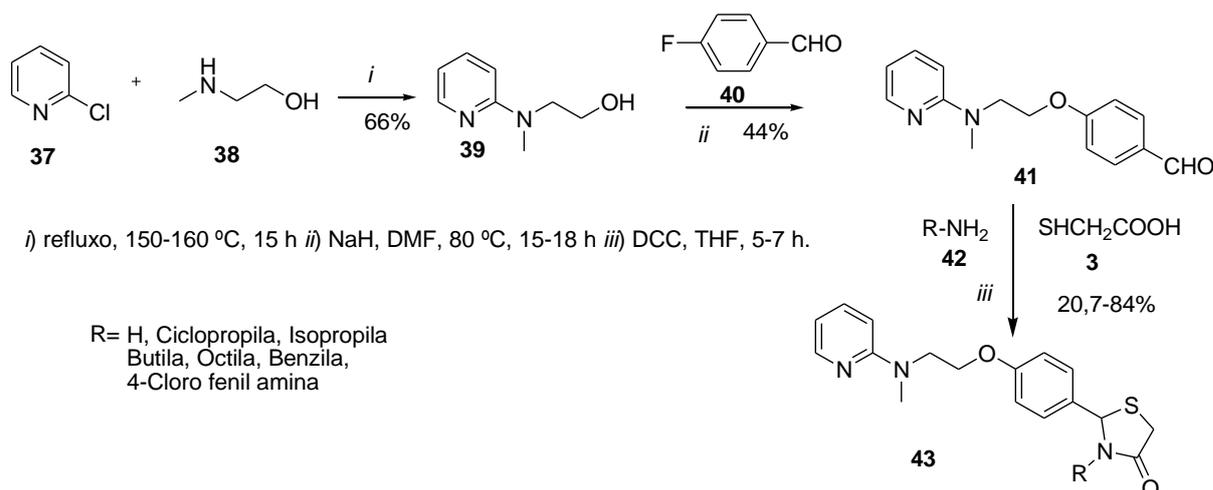
**Figura 10:** Novos derivados de Rosiglitazona

Conforme Esquema 12, o intermediário **41** foi obtido através de um processo de duas etapas. No primeiro passo o álcool derivado da piridina **39** foi preparado através da reação de 2-cloropiridina **37**, com *N*-metil-amino etanol **38**, obtendo 66% de rendimento. Na segunda etapa o composto **39** reagiu com 4-fluorobenzaldeído

**40**, na presença de Hidreto de sódio (NaH), obtendo o aldeído **41** com 44% de rendimento. Este benzaldeído **41** reagiu com diferentes aminas **42** e o ácido mercaptoacético **3** na presença de DCC, formando as 4-tiazolidinonas **43**, com rendimentos de 20,7-84%.

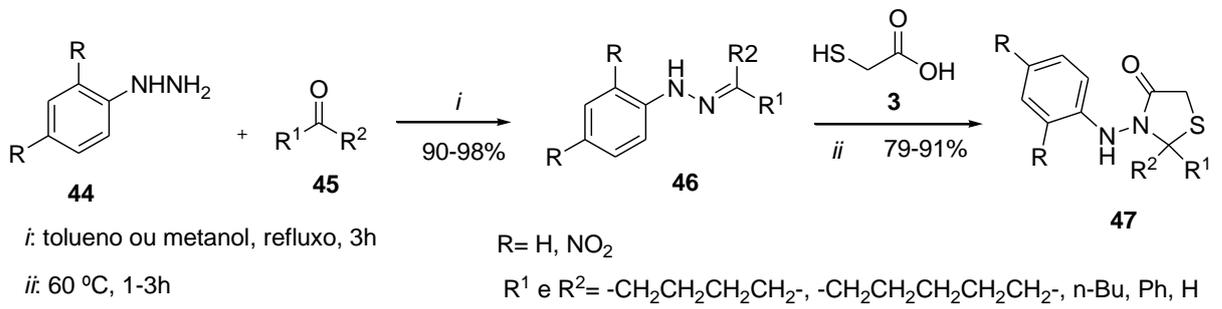
Estes compostos foram avaliados para atividade anti-hiperglicêmica *in vitro* e sistemas de ensaio *in vivo* em camundongos. Sendo que os compostos, com substituinte hidrogênio (H) e ciclopropila mostraram melhor atividade comparada ao fármaco de referência Rosiglitazona. Assim, as 4-tiazolidinonas obtidas por Raza e colaboradores são possíveis candidatos a fármacos anti-diabéticos.

### Esquema 12:



Neuenfeldt e colaboradores (NEUENFELDT et al., 2010), realizaram a síntese de 4-tiazolidinonas através de reação livre de solvente. Para esta metodologia inicialmente os intermediários hidrazonas **46**, foram sintetizados através da reação das hidrazinas **44** com compostos carbonílicos **45**, em refluxo de tolueno, utilizando um aparelho de *Dean-Stark* por 3 h. Obtendo rendimentos quantitativos próximos de (90-98%). Os produtos **47**, foram sintetizados a partir de reações de ciclocondensação com os intermediários **46** usando um grande excesso de ácido mercaptoacético **3**, sem qualquer solvente adicional a 60 °C, por mais 3 hs. (Esquema 13). Os produtos formados foram purificados por cromatografia em coluna, obtendo os mesmos com rendimentos de 79-91%.

## Esquema 13:



### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1 Aparelhos utilizados

##### 3.1.1 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram registrados por um espectrômetro Bruker Ac-200F ( $^1\text{H}$  em 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  em 50 MHz) em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) contendo tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno e em Dimetilsulfóxido (DMSO). Realizados em parceria com a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). O processamento dos espectros ocorreu por meio do arquivo FID utilizando o *Program Magnetic Resonance Companion* (MestRe-C).

O espectro bidimensional foi registrado por um espectrômetro Bruker (250 MHz), em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Realizado em parceria com a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Sendo processado através do programa *Advanced Chemistry Development* (ACD).

##### 3.1.2 Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás da marca Shimadzu Gas Chromatograph CG-2010. Coluna D. I., 0,25 mm; comprimento da coluna 30 m; Pressão da Coluna, 14 psi. Programa:  $T_0 = 50\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $a = 2,0\text{ min}$ ; taxa de  $16,0\text{ }^\circ\text{C/min}$ ;  $T_f = 250\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $t_f = 10,0\text{ min}$ ; Inj. =  $250\text{ }^\circ\text{C}$ ; Det. =  $270\text{ }^\circ\text{C}$ . Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de CG-2010-plus.

##### 3.1.3 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão apresentados neste trabalho foram determinados em um aparelho Fisatom, com três tubos capilares, 430, 230 V, 60 Hz, 50 W. O termômetro utilizado media até  $360\text{ }^\circ\text{C}$ .

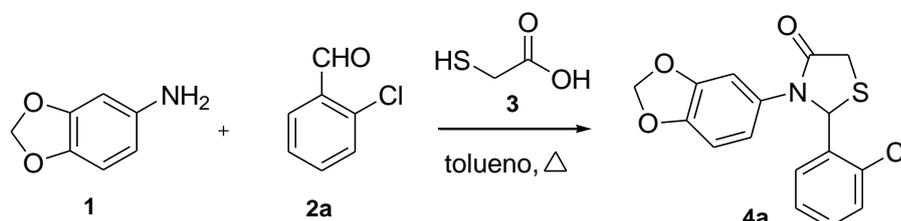
## 4. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste item inicialmente são abordados os estudos das condições reacionais, a metodologia sintética realizada para a obtenção de toda série reacional. Logo, o seguinte tópico é referente à caracterização das moléculas sintetizadas, no qual são relatados os dados que confirmam a formação das moléculas e por fim apresentar-se-á uma proposta de mecanismo para a formação dos compostos.

### 4.1. Estudo das Condições Reacionais

Visando encontrar a melhor condição reacional para obtenção da série de compostos tiazolidinônicos **4a-u**, foram utilizados os reagentes 3,4-(metilenodioxi)anilina **1**, o ácido mercaptoacético **3** e dentre os benzaldeídos disponíveis foi escolhido o 2-clorobenzaldeído **2a** (Esquema 14).

**Esquema 14:**



Para este estudo foram avaliados: a proporção equimolar ideal entre os reagentes, o tempo de reação, os melhores rendimentos e as condições reacionais *one-pot* e multicomponente.

Conforme mencionado anteriormente na revisão da literatura, a condição *one-pot* ocorre através de uma reação entre a amina **1** e o 2-clorobenzaldeído **2a** para a formação do intermediário imina, com posterior adição do ácido mercaptoacético **3** no mesmo meio reacional.

A outra condição abordada é a reação multicomponente, onde todos os reagentes (amina, aldeído e ácido mercaptoacético) são adicionados juntos no início da reação, ocorrendo também a formação da imina e a ciclização com o ácido mercaptoacético. Todavia, nas reações multicomponentes é mais provável ocorrer a

formação do subproduto oxatolona oriundo da reação direta entre o aldeído utilizado e o ácido mercaptoacético, por estarem no mesmo meio reacional, levando a uma competição nucleofílica entre o enxofre do ácido e o nitrogênio da amina, onde a formação do subproduto se dá pelo ataque do enxofre nucleofílico à carbonila do benzaldeído, seguido por uma ciclização intramolecular (CUNICO et al., 2006).

Desta forma, foram estudadas cinco condições reacionais para a síntese do composto **4a**. Em todos os estudos de condição os compostos foram sintetizados através da metodologia por aquecimento térmico convencional em refluxo de tolueno a 110 °C com o uso do aparelho *Dean Stark*, para a remoção da água formada durante a reação.

Ao fim do tempo de reação de cada estudo houve o isolamento do produto. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) à fim de remover o excesso de ácido, ocorrendo a formação de uma fase orgânica e outra aquosa. A fase orgânica passou pelo processo de secagem com Sulfato de Magnésio seco (MgSO<sub>4</sub>), filtragem, com posterior remoção do solvente por meio da utilização de um evaporador rotativo. Finalizando o isolamento com a purificação dos produtos por lavagem à quente com uma solução de hexano/acetato de etila na proporção de 9:1.

O progresso das reações foi acompanhado por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) utilizando hexano/acetato de etila (3:1) como eluente e por Cromatografia Gasosa (CG), sendo analisados nos produtos isolados. Os resultados desses estudos estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Condições reacionais testadas<sup>a</sup> para obtenção do composto **4a**.

Condição	Proporção Equimolar		Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
	amina 1:	aldeído 2a: ácido 3		
<b>A</b> <sup>c</sup>	1:1	+3 <sup>e</sup>	6	65
<b>B</b> <sup>c</sup>	1:1	+3	22	82
<b>C</b> <sup>c</sup>	1:2	+3	22	92
<b>D</b> <sup>d</sup>	1:1	:3	22	61
<b>E</b> <sup>d</sup>	1:2	:3	22	90

<sup>a</sup>- Reações em refluxo de tolueno em sistema *Dean-stark*; <sup>b</sup>- rendimento do produto purificado; <sup>c</sup>- reação *one-pot*; <sup>d</sup>- reação multicomponente; <sup>e</sup>- o sinal + indica que o ácido foi adicionado após 3 h.

O estudo das condições reacionais iniciou com testes da reação *one-pot*, reagindo 1 mmol de 3,4-(metilendioxi)anilina **1** com 1 mmol de 2-clorobenzaldeído **2a** em refluxo de tolueno e adição de 3 mmol de ácido mercaptoacético **3** após 3h, permanecendo em refluxo por mais 3 horas. Em um tempo total de 6 horas (condição A), foi verificada a presença do intermediário imina, constatando assim que não houve a formação completa do produto, proporcionando um baixo rendimento após a purificação.

Logo, percebeu-se que a reação necessitava de um tempo maior de refluxo para que ocorresse a formação completa do produto. Por isso, testou-se a reação *over-night* (22h) (condição B), que resultou na formação completa do produto **4a**, sem a formação do intermediário imina e observando um melhor rendimento.

Através destas primeiras análises, verificou-se que para a formação completa do produto **4a** foi necessário um tempo reacional maior, por isso estabeleceu-se o tempo da reação de 22 horas.

Com o tempo reacional estabelecido, testou-se a condição *one-pot* aumentando a proporção equimolar do aldeído para 2 mmol (condição C). Porém, foi observada a presença de uma pequena quantidade de aldeído após a neutralização, mas que foi eliminado após a purificação obtendo o produto isolado em um bom rendimento.

Para uma das reações multicomponente (condição D), com proporção de 1:1:3, obteve-se um baixo rendimento. Na outra reação aumentando a proporção equimolar do aldeído para 2 mmol (condição E) verificou-se a presença de aldeído e o subproduto oxatiolona, porém obteve-se um bom rendimento.

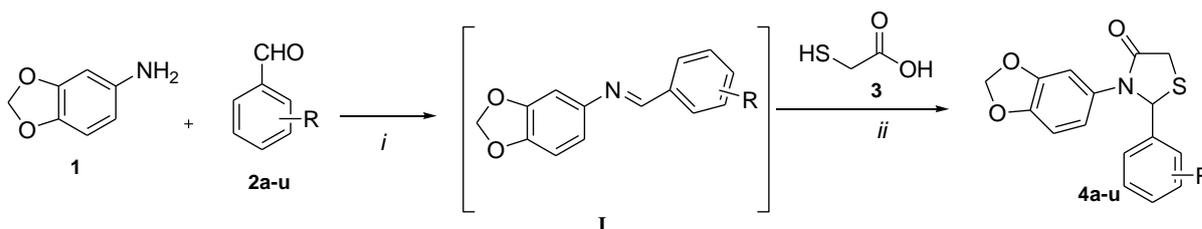
Dessa forma, através destes estudos escolheu-se a condição B como ideal, embora as condições C e E tenham mostrado maiores rendimentos, pois se levou em consideração que na condição B foi utilizado apenas um equivalente de aldeído e houve a formação completa do produto, sem a formação de subproduto. Portanto, essa condição foi adotada para a síntese das moléculas **4a-u**.

## 4.2 Síntese de tiazolidinonas **4a-u**

Após ser determinada a condição reacional, as tiazolidinonas **4a-u** foram sintetizadas através da reação *one-pot* reagindo 1 mmol de 3,4-(metilendioxi)anilina **1** com 1 mmol de benzaldeídos substituídos e dissubstituídos **2a-u** para a formação

*in situ* da imina **I** e após 3 horas foi adicionado 3 mmol de ácido mercaptoacético **3**, mantendo a reação em sistema de refluxo de tolueno a 110 °C com o uso do aparelho *Dean Stark* por mais 19h (Esquema 15).

### Esquema 15:



*i.* refluxo tolueno, 110 °C, 3h; *ii.* 110 °C, 19h

O isolamento do produto e a purificação ocorreram conforme mencionados anteriormente. Contudo os compostos **4n-u** necessitaram de uma purificação adicional, uma vez que ainda foi identificada a presença do respectivo aldeído, sendo utilizada a mesma mistura de solventes hexano/acetato de etila, na proporção de 8:2, para obtenção assim dos produtos puros.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, as tiazolidinonas **4a-u** sintetizadas por meio da metodologia por aquecimento térmico convencional apresentaram bons a excelentes rendimentos (47 a 90%). Pode-se verificar que dentre as tiazolidinonas obtidas, os substituintes dos benzaldeídos doadores e retiradores de elétrons, mono e dissustituídos, não interferiram nos rendimentos das reações.

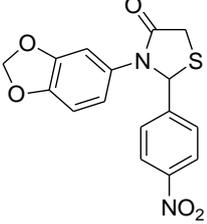
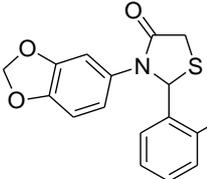
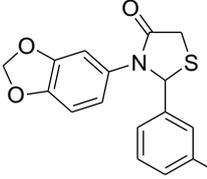
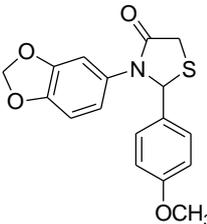
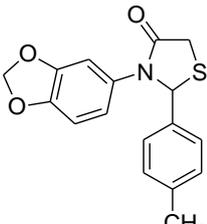
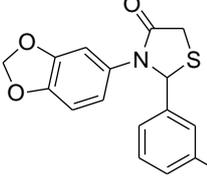
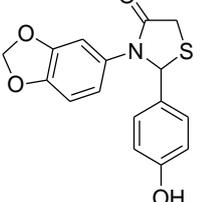
**Tabela 2:** Nomenclatura, ponto de fusão e rendimento dos compostos sintetizados **4a-u**.

	Estrutura	Nomenclatura	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>4a</b>		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-clorofenil)tiazolidin-4-ona	120-121	82

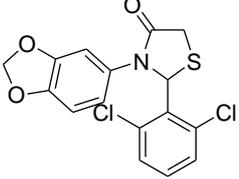
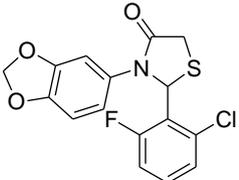
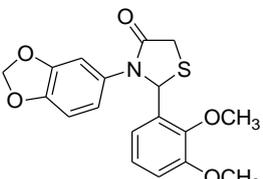
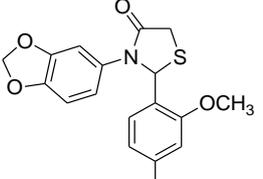
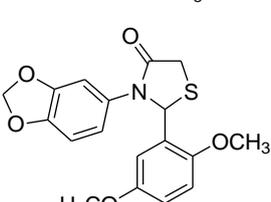
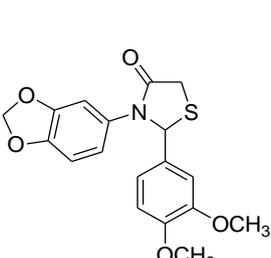
**Tabela 2:** Nomenclatura, ponto de fusão e rendimento dos compostos sintetizados 4a-u.

4b		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-clorofenil)tiiazolidin-4-ona	131-134	75
4c		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-clorofenil)tiiazolidin-4-ona	156-158	75
4d		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-fluorofenil)tiiazolidin-4-ona	120-122	73
4e		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-fluorofenil)tiiazolidin-4-ona	142-145	74
4f		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluorofenil)tiiazolidin-4-ona	153-155	76
4g		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-nitrofenil)tiiazolidin-4-ona	166-168	76
4h		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-nitrofenil)tiiazolidin-4-ona	147-150	85

**Tabela 2:** Nomenclatura, ponto de fusão e rendimento dos compostos sintetizados 4a-u.

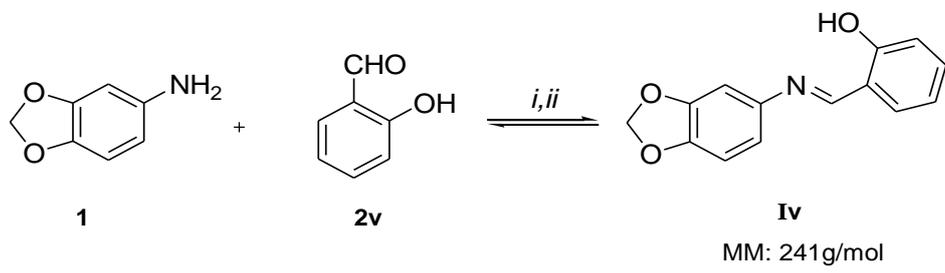
4i		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-nitrofenil)tiazolidin-4-ona	99-101	90
4j		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5il)-2-(2-metoxifenil)tiazolidin-4-ona	127-130	84
4k		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5il)-2-(3-metoxifenil)tiazolidin-4-ona	118-120	81
4l		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5il)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-ona	142-144	80
4m		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2- <i>p</i> -toluilitiazolidin-4-ona	156-159	77
4n		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona	157-160	74
4o		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona	183-186	65

**Tabela 2:** Nomenclatura, ponto de fusão e rendimento dos compostos sintetizados 4a-u.

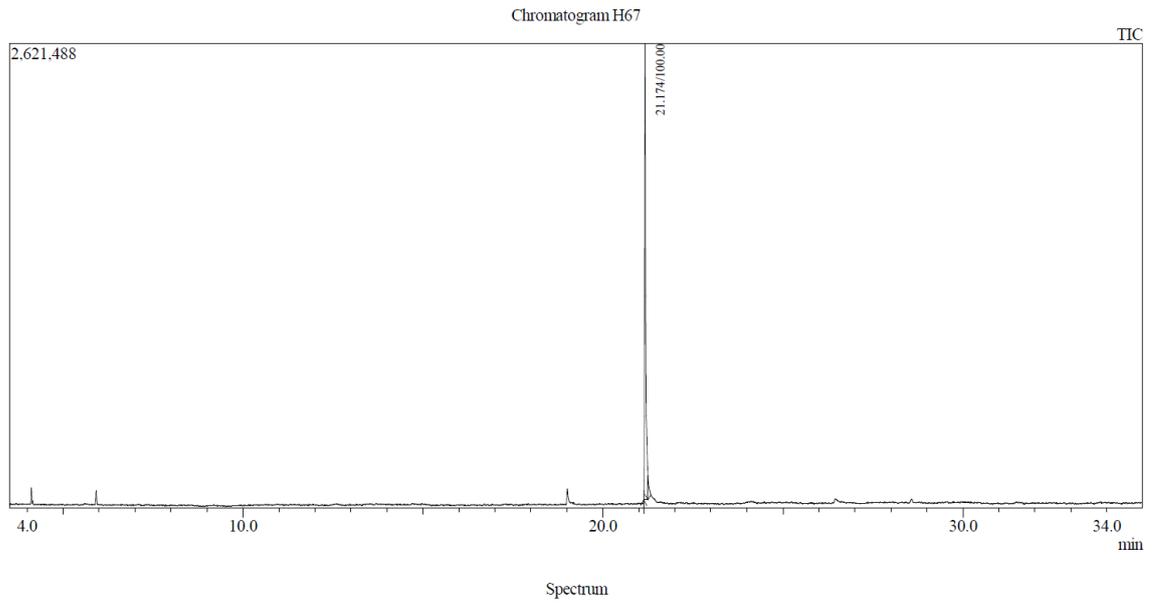
4p		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,6-diclorofenil)thiazolidin-4-ona	122-124	73
4q		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)thiazolidin-4-ona	Óleo	70
4r		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,3-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona	93-95	60
4s		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,4-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona	Óleo	47
4t		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona	Óleo	58
4u		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona	72-75	74

<sup>a</sup> Rendimento dos produtos purificados

É importante salientar que a reação com 2-hidroxibenzaldeído, não formou o produto esperado, mesmo com um tempo reacional de 48h. Realizado o isolamento do produto e após análise por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG/EM) (Figura 11) foi verificada a formação apenas da imina **IV** (Esquema 16) através do pico de razão massa/carga ( $m/z$ ) igual a 241.

**Esquema 16:**

*i.* refluxo tolueno, 110 °C, 3h *ii.* HSCH<sub>2</sub>COOH, 110 °C, 45h



Peak#:1 R.Time:21.174(Scan#:2122)  
MassPeaks:79  
RawMode:Averaged 21.133-21.250(2117-2131)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

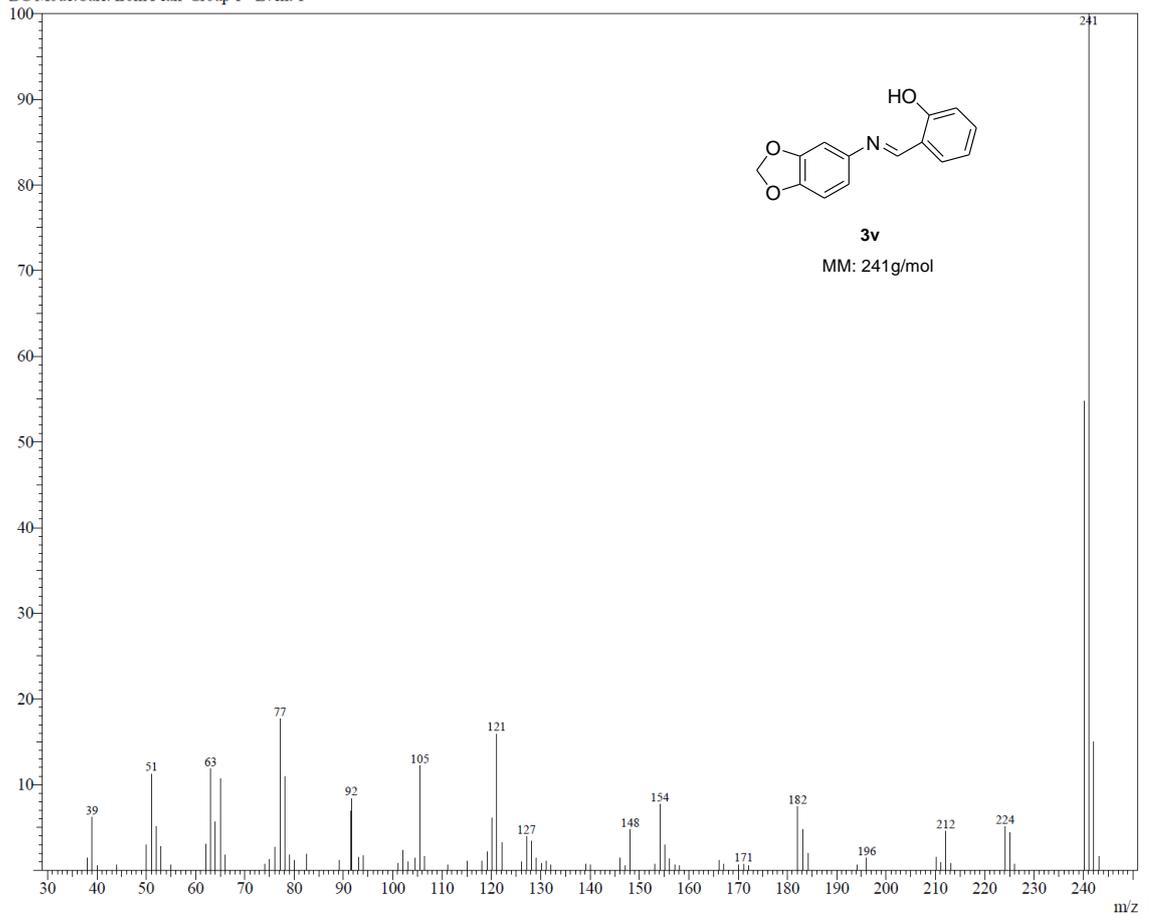


Figura 11: Espectro de CG/EM da imina **IV**

### 4.3 Caracterização das Moléculas

Todas as tiazolidinonas **4a-u** derivadas da 3,4-metilenodioxo(anilina) **1** tiveram sua formação confirmada por meio da análise de CG/EM, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Para discutir essas análises toma-se o composto **4i** ( $\text{R} = 4\text{-NO}_2$ ) para representar os demais compostos sintetizados.

#### 4.3.1. Caracterização pelos Dados de Espectrometria de Massas (CG/EM)

Nas análises realizadas foram encontrados os respectivos íons moleculares de todas as moléculas **4a-u**, sendo as fragmentações moleculares semelhantes para todos os compostos da série (Tabela 3).

**Tabela 3:** Dados de CG/EM das moléculas **4a-u**.

Molécula	R	CG/EM m/z(%)
<b>4a</b>	2-Cl	333 ( $\text{M}^+$ , 65), 259 (11), 167 (90), 135 (100), 121 (15)
<b>4b</b>	3-Cl	333 ( $\text{M}^+$ , 45), 259 (25), 167 (95), 135 (100), 121 (20)
<b>4c</b>	4-Cl	333 ( $\text{M}^+$ , 40), 259 (15), 167 (95), 135 (100), 121 (15)
<b>4d</b>	2-F	317 ( $\text{M}^+$ , 85), 243 (30), 167 (80), 153 (100), 135 (15)
<b>4e</b>	3-F	317 ( $\text{M}^+$ , 75), 243 (30), 167 (80), 153 (100), 135 (10)
<b>4f</b>	4-F	317 ( $\text{M}^+$ , 65), 243 (25), 167 (85), 153 (100), 135 (5)
<b>4g</b>	2- $\text{NO}_2$	344 ( $\text{M}^+$ , 50), 255 (10), 167 (95), 136 (100), 121 (40)
<b>4h</b>	3- $\text{NO}_2$	344 ( $\text{M}^+$ , 50), 270 (25), 167 (100), 134 (53), 121 (35)
<b>4i</b>	4- $\text{NO}_2$	344 ( $\text{M}^+$ , 72), 270 (30), 167 (100), 134 (65), 121 (20)
<b>4j</b>	2- $\text{OCH}_3$	329 ( $\text{M}^+$ , 85), 167 (60), 162 (60), 135 (100), 121 (30)
<b>4k</b>	3- $\text{OCH}_3$	329 ( $\text{M}^+$ , 60), 167 (100), 162 (10), 135 (60), 121 (25)
<b>4l</b>	4- $\text{OCH}_3$	329 ( $\text{M}^+$ , 38), 167 (15), 162 (100), 135 (46), 121 (30)
<b>4m</b>	4- $\text{CH}_3$	313 ( $\text{M}^+$ , 70), 167 (80), 146 (20), 135 (100), 121 (9)
<b>4n</b>	3-OH	315 ( $\text{M}^+$ , 75), 241, (30), 167 (100), 151 (70), 135 (40)
<b>4o</b>	4-OH	315 ( $\text{M}^+$ , 60), 241, (30), 167 (50), 151 (100), 135 (30)
<b>4p</b>	2,6-Cl	367 ( $\text{M}^+$ , 70), 294, (15), 170 (75), 168 (100), 134 (30)
<b>4q</b>	2-Cl,6-F	351 ( $\text{M}^+$ , 50), 278, (15), 167 (70), 153 (100), 121 (15)
<b>4r</b>	2,3- $\text{OCH}_3$	359 ( $\text{M}^+$ , 80), 192, (60), 181 (15), 165 (100), 121 (35)

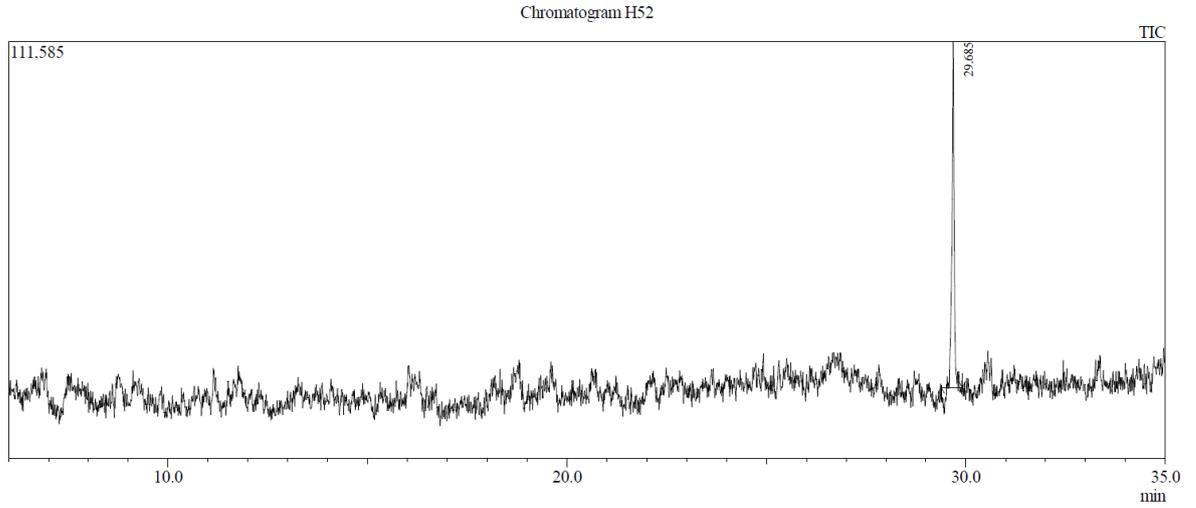
**Tabela 3:** Dados de CG/EM das moléculas **4a-u**. Cont.

<b>4s</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	359 (M <sup>+</sup> , 30), 192, (100), 181 (20), 165 (30), 121 (35)
<b>4t</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	359 (M <sup>+</sup> , 70), 192, (85), 181 (15), 165 (100), 121 (35)
<b>4u</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	359 (M <sup>+</sup> , 30), 192, (100), 181 (15), 165 (60), 121 (15)

O Cromatograma da molécula **4i** (Figura 12) demonstra a pureza do produto obtido com um pico de 100%.

No espectro de massas do composto **4i**, o íon molecular de razão massa/carga (m/z) igual a 344, correspondente a massa molecular do composto **4i**. Nota-se que o fragmento que gerou o pico base tem m/z= 167, referente a uma quebra no anel da tiazolidinona correspondente a porção do benzaldeído. Outros picos gerados com quebras neste anel são m/z= 270 referente a porção imina e m/z= 134 referente a fragmentação na região da amina. O fragmento m/z 121 é referente à quebra no anel 1,3-benzodioxol (Figura 12). Entretanto, algumas moléculas, **4a** (R=2-Cl), **4b** (R=3-Cl), **4c** (R=4-Cl), **4j** (R=2-OCH<sub>3</sub>) e **4m** (R=4-CH<sub>3</sub>), apresentam o pico base m/z 135 (referente a amina).

Os espectros de massas das demais moléculas sintetizadas encontram-se no anexo 1 desta dissertação.



Spectrum

Peak#:1 R.Time:29.685(Scan#:3143)  
 MassPeaks:293  
 RawMode:Averaged 29.383-29.908(3107-3170)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

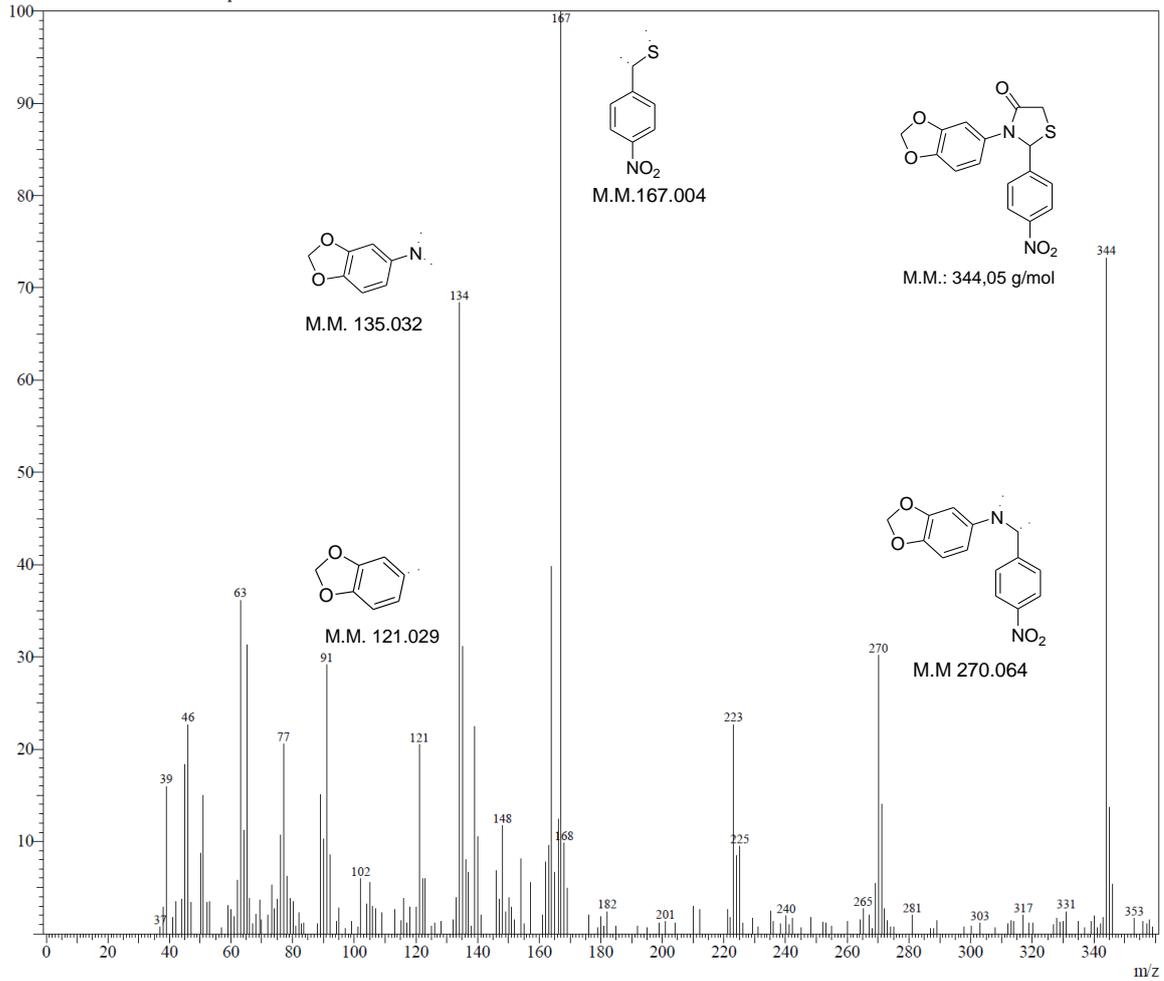


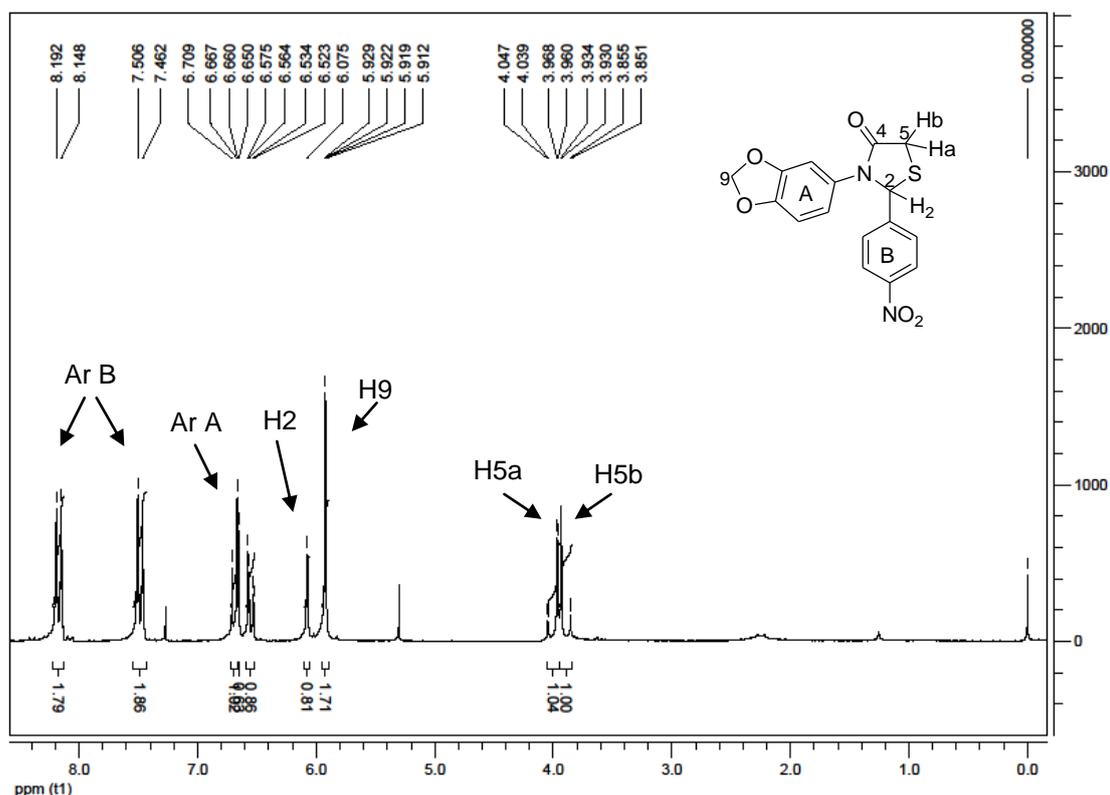
Figura 12: Espectro de CG/EM da molécula 4i

### 4.3.2 Caracterização pelos Dados de Ressonância Magnética Nuclear

#### 4.3.2.1 Caracterização por RMN $^1\text{H}$

Para a discussão desta caracterização escolheu-se o espectro do composto **4i**, por mostrar todos os sinais com clareza, permitindo uma melhor visualização e identificação dos sinais, inclusive os característicos das tiazolidinonas **4a-u** (Figura 13).

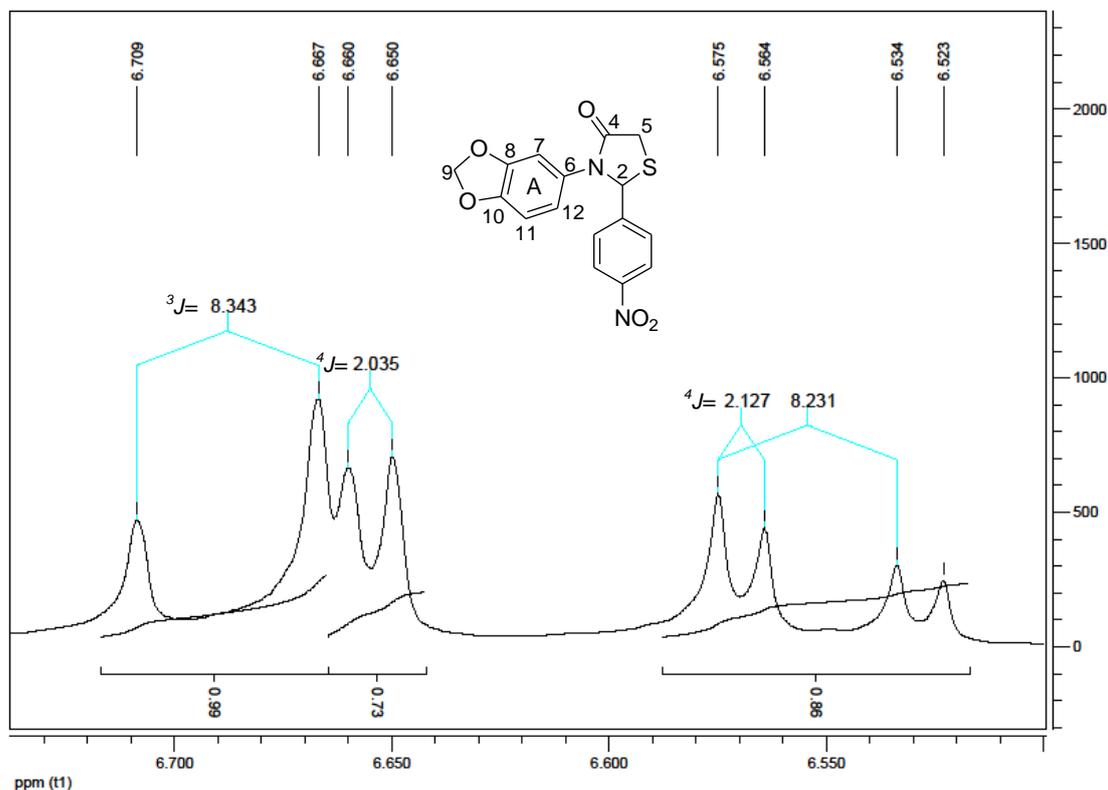
O sinal mais desblindado do espectro refere-se aos dois hidrogênios de Ar B mais próximos do grupo  $\text{NO}_2$ , aparecendo como um duplete de  $^3J = 8,8$  Hz em 8,17 ppm. Os outros dois hidrogênios de Ar B também são observados como um duplete de mesma constante de acoplamento em 7,48 ppm.



**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da molécula **4i**

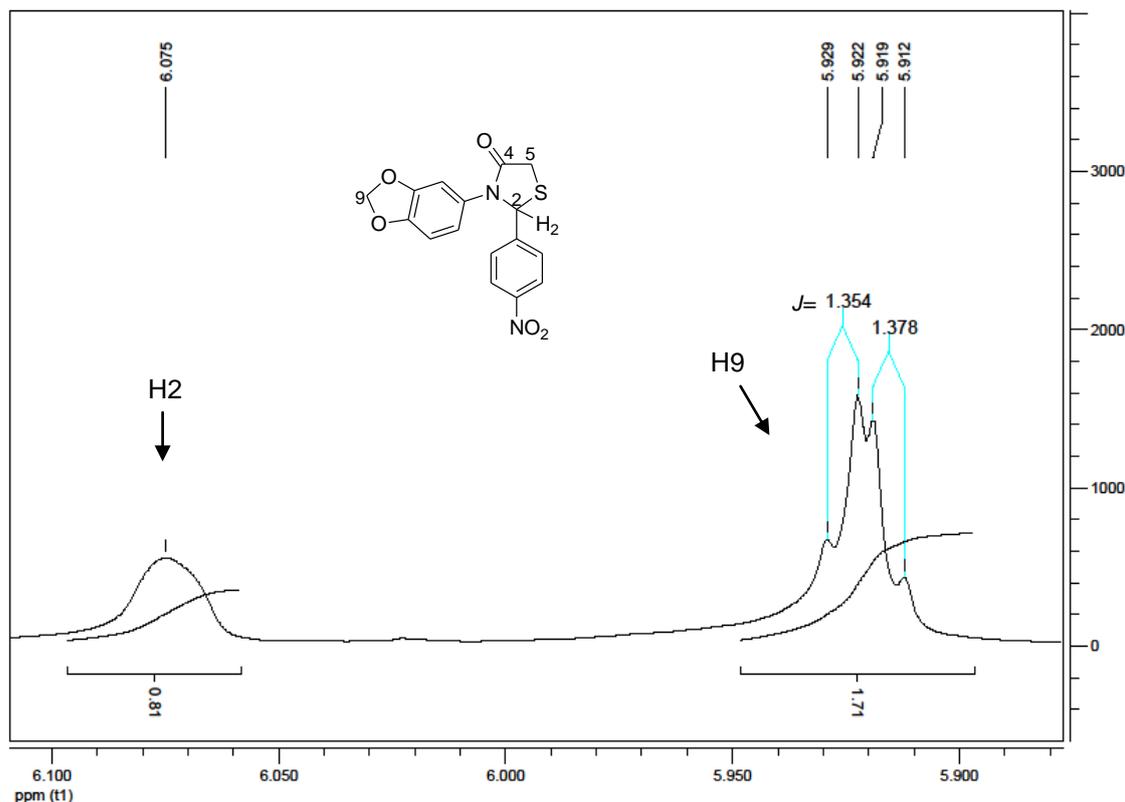
Os sinais dos três hidrogênios aromáticos característicos do anel 1,3-benzodioxol (Ar A) podem ser melhor visualizados na expansão do espectro (Figura 14). O sinal de H12 está presente na região de 6,55 ppm na forma de duplo duplete referente ao acoplamento de H12 com o H11 ( $^3J = 8,2$  Hz) e de H12 com o H7 ( $^4J =$

2,1 Hz). Em 6,65 ppm tem-se um duplete correspondente ao H7, que acopla com o H12 ( $^4J = 2,0$  Hz) e na região de 6,69 ppm existe o sinal do H11 na forma de duplete referente ao seu acoplamento com o H12 ( $^3J = 8,3$  Hz).



**Figura 14:** Expansão do Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  na região aromática Ar B da molécula **4i**

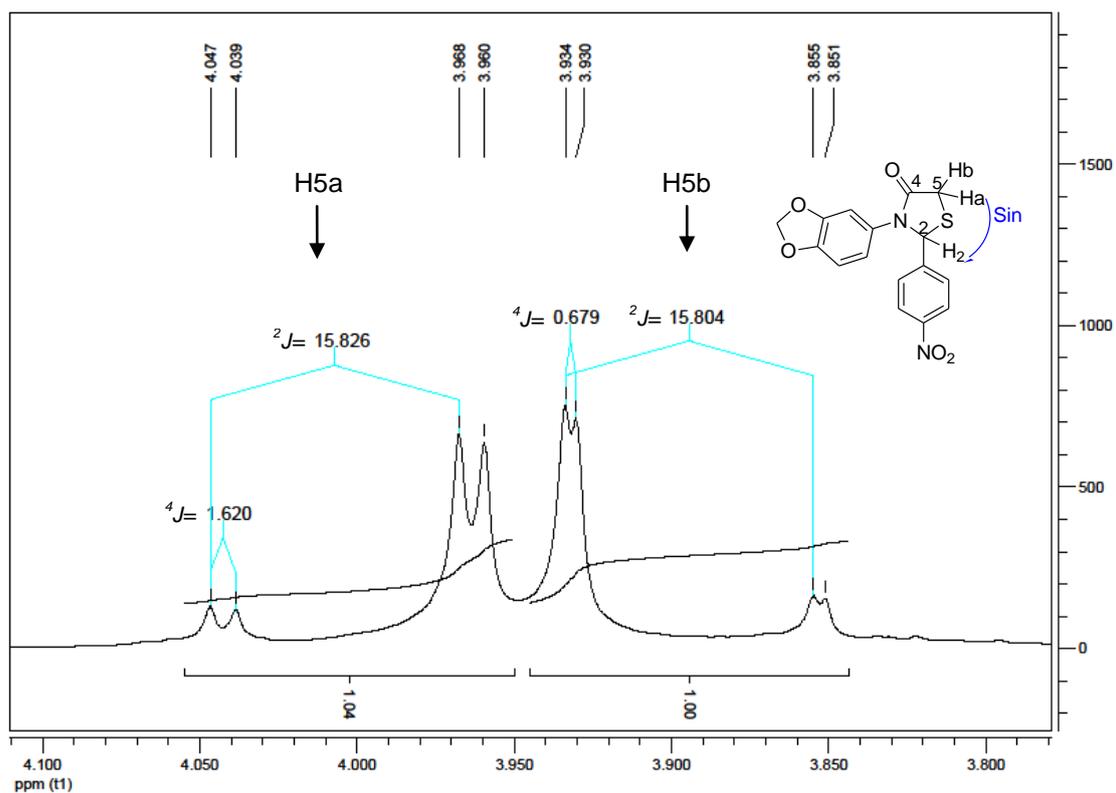
Dentre os demais sinais da molécula, os dois dupletos de  $J = 1,3$  Hz, na região de 5,92-5,91 ppm são referentes aos dois hidrogênios metílicos H9 do anel 1,3-benzodioxol (Figura 15). É importante destacar que estes sinais foram identificados apenas nesta molécula e nas **4h** ( $R = 3\text{-NO}_2$ ) e **4p** ( $R = 2,6\text{-Cl}$ ), sendo que as demais moléculas da série possuem um simpleto como sinal do H9, conforme observado nos trabalhos anteriores do grupo de pesquisa (NEUENFELDT et al., 2011<sup>b</sup> e GOMES et al., 2010) que sintetizaram tiazolidinonas a partir da piperonilamina, a qual contém estes hidrogênios metílicos do anel 1,3-benzodioxol.



**Figura 15:** Expansão do Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos sinais H9 e H2 da molécula **4i**

A formação do anel tiazolidinônico é confirmada com os sinais de H2 e H5. Em 6,07 ppm encontra-se o simpleto largo de um Hidrogênio referente ao H2 (Figura 15). Na expansão dos sinais mais blindados (Figura 16) percebe-se que em 4,00 e 3,90 ppm estão os sinais do H5a e H5b, respectivamente na forma de dois duplos dupletos, sendo um sinal de duplo dupleto para cada um dos hidrogênios diastereotópicos. Logo o H5a acopla com seu hidrogênio geminal H5b com um  $^2J = 15,81$  Hz e também através de um acoplamento espacial *sin* com o H2 ( $^4J = 1,62$  Hz). O H5b acopla com o H5a ( $^2J = 15,80$  Hz) e tem um acoplamento *anti* com o H2, conforme indica a constante de acoplamento pequena de  $^4J = 0,68$  Hz.

Cabe salientar que apenas as moléculas **4b** (R= 3-Cl), **4e** (R= 3-F), **4h** (R= 3-NO<sub>2</sub>), **4i** (R= 4-NO<sub>2</sub>), **4o** (R=4-OH) e **4q** (R=2-Cl,6-F), apresentaram sinal de duplo dupleto para H5b, as demais moléculas da série possuem sinal de dupleto para este hidrogênio, comumente observado nas tiazolidinonas sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa (GOUVÊA et al., 2012; KUNZLER et. al., 2013) referente apenas ao acoplamento do H5b com H5a.



**Figura 16:** Expansão do Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da região 3,80-4,10 ppm da molécula **4i**

Assim como neste caso, em todos os espectros obtidos, foram encontrados os sinais de hidrogênios aromáticos e substituintes. Os dados espectrais destas moléculas são apresentados na Tabela 4. O espectro da molécula **4i** e os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das demais moléculas sintetizadas encontram-se em anexo nesta dissertação (Anexo 2).

**Tabela 4:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta$  ppm;  $J_{\text{H-H}}$  Hz) <sup>a</sup>.

	R	H <sub>2</sub>	H5a	H5b	H9	Aromáticos	R
<b>4a</b>	2-Cl	6,45 (sl)	3,93 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=1,4$ )	3,79 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,7$ )	5,91 (s, 2H)	7,20-7,39 (m, 4H) 6,82 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=1,7$ ) 6,62-6,72 (m, 2H)	---
<b>4b</b>	3-Cl	5,90-5,92 (m, 1H- H2 e 2H-H9)	3,98 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=1,7$ )	3,85 (dd, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=0,5$ )	5,90-5,92 (m, 1H- H2 e 2H-H9)	7,16-7,29 (m, 4H) 6,69 (d, 1H, <sup>3</sup> $J=8,3$ ) 6,64 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=2,0$ ) 6,55 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ , <sup>4</sup> $J=2,1$ )	---
<b>4c</b>	4-Cl	5,93 (sl)	3,95 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=1,5$ )	3,84 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ )	5,91 (s, 2H)	7,28 (d, 2H, <sup>3</sup> $J=8,6$ ) 7,22 (d, 2H, <sup>3</sup> $J=8,7$ ) 6,68 (d, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ ) 6,60 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=2,0$ ) 6,51 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ , <sup>4</sup> $J=2,0$ )	---
<b>4d</b>	2-F	6,25 (sl)	4,00 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,7$ , <sup>4</sup> $J=1,6$ )	3,83 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,6$ )	5,90 (s, 2H)	7,33 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=7,3$ , <sup>4</sup> $J=1,7$ ) 7,21-7,28 (m, 1H) 7,10 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=7,5$ , <sup>4</sup> $J=1,0$ ) 6,96-7,05 (m, 1H) 6,67-6,72 (m, 2H) 6,60 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=8,3$ , <sup>4</sup> $J=1,9$ )	---

**Tabela 4:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta$  ppm;  $J_{\text{H-H}}$  Hz)<sup>a</sup>. Cont.

<b>4e</b>	3-F	5,94 (sl)	3,98 (dd, 1H, $^2J=15,8$ , $^4J=1,7$ )	3,85 (dd, 1H, $^2J=15,8$ , $^4J=0,5$ )	5,91 (s, 2H)	7,22-7,33 (m, 1H) 6,92-7,08 (m, 3H) 6,69 (d, 1H, $^3J=8,2$ ) 6,64(d, 1H, $^4J=2,0$ ) 6,55 (dd, 1H, $^3J=8,3$ , $^4J=2,1$ ).	---
<b>4f</b>	4-F	5,94 (sl)	3,96 (dd, 1H, $^2J=15,8$ , $^4J=1,6$ )	3,85 (d, $^2J=15,8$ )	5,91 (s, 2H)	7,25-7,32 (m, 2H) 6,94-7,02 (m, 2H) 6,68 (d, 1H, $^3J=8,2$ ) 6,59(d, 1H, $^4J=2,0$ ) 6,51 (dd, 1H, $^3J=8,2$ , $^4J=2,1$ )	---
<b>4g</b>	2-NO <sub>2</sub>	6,63-6,73 (m, 1H-H2 e 2H- aromático)	3,90 (dd, 1H, $^2J=15,9$ , $^4J=1,3$ )	3,75 (d, $^2J=15,9$ )	5,93 (s, 2H)	8,07 (dd, 1H, $^3J=8,1$ , $^4J=1,2$ ) 7,64-7,72 (m, 1H) 7,59 (dd, 1H, $^3J=7,9$ , $^4J=1,6$ ) 7,45 (td, 1H, $^3J=6,9$ , $^4J=1,5$ ) 6,87 (d, 1H, $^4J=1,8$ ;) 6,63-6,73 (m, 1H-H2 e 2H- aromático)	---
<b>4h</b>	3-NO <sub>2</sub>	6,07 (sl)	4,02 (dd, 1H, $^2J=15,8$ , $^4J=1,7$ )	3,90 (dd, 1H, $^2J=15,8$ , $^4J=0,8$ )	5,92-5,91 (2d, 2H, $J=1,3$ )	8,11-8,17 (m, 2H) 7,66 (dt, 1H, $^3J=7,7$ , $^4J=1,4$ ) 7,51 (td, 1H, $^3J=7,6$ , $^4J=0,8$ ) 6,68 (d, 1H, $^3J=8,3$ ) 6,64(d, 1H, $^4J=1,9$ ) 6,55 (dd, 1H, $^3J=8,2$ , $^4J=2,1$ )	---

**Tabela 4:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta$  ppm;  $J_{\text{H-H}}$  Hz)<sup>a</sup>. Cont.

<b>4i</b>	4-NO <sub>2</sub>	6,07 (sl)	4,00 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=1,6$ )	3,90 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=0,7$ )	5,92-5,91 (2d, 2H, $J=1,3$ )	8,17 (d, 2H, <sup>3</sup> $J=8,8$ ) 7,48 (d, 2H, <sup>3</sup> $J=8,8$ ) 6,69 (d, 1H, <sup>3</sup> $J=8,3$ ) 6,65(d, 1H, <sup>4</sup> $J=2,0$ ) 6,55 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ , <sup>4</sup> $J=2,1$ )	---
<b>4j</b>	2-OCH <sub>3</sub>	6,29 (sl)	3,93 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,6$ , <sup>4</sup> $J=1,5$ )	3,75 (d, <sup>2</sup> $J=15,6$ )	5,89 (s, 2H)	7,16-7,29 (m, 2H) 6,67-6,93 (m, 5H)	3,85 (s, 3H- OCH <sub>3</sub> )
<b>4k</b>	3-OCH <sub>3</sub>	5,90 (sl, 1H-H2 e 2H-H9)	3,97 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=1,6$ )	3,84 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,9$ )	5,90 (sl, – 1H-H2 e 2H-H9)	7,22 (t, 1H, <sup>3</sup> $J=8,4$ ) 6,78-6,88 (m, 3H) 6,83 (d, 2H, <sup>3</sup> $J=8,2$ ) 6,57 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=8,1$ , <sup>4</sup> $J=2,1$ )	3,76 (s, 3H- OCH <sub>3</sub> )
<b>4l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	5,92 (sl)	3,96 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=1,7$ )	3,84 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ )	5,89 (s, 2H)	7,21 (d, 2H, <sup>3</sup> $J=8,7$ ) 6,81 (d, 2H, <sup>3</sup> $J=8,7$ ) 6,67 (d, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ ) 6,59 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=1,9$ ) 6,51 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ , <sup>4</sup> $J=2,1$ )	3,76 (s, 3H- OCH <sub>3</sub> )
<b>4m<sup>b</sup></b>	4-CH <sub>3</sub>	5,84 (s, 1H)	3,90 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,5$ )	3,76 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ )	5,80 (s, 2H)	7,10 (d, 2H, Ar, <sup>3</sup> $J=7,9$ ) 7,02 (d, 2H, Ar, <sup>3</sup> $J=7,8$ ) 6,59 (d, 1H, Ar, <sup>3</sup> $J=8,3$ ) 6,55 (d, 1H, Ar, <sup>4</sup> $J=1,4$ ) 6,47 (dd, 1H, Ar, <sup>3</sup> $J=8,2$ , <sup>4</sup> $J=1,4$ )	2,22 (s, 3H- OCH <sub>3</sub> )

**Tabela 4:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta$  ppm;  $J_{\text{H-H}}$  Hz) <sup>a</sup>. Cont.

<b>4n<sup>c</sup></b>	3-OH	6,12 (s)	3,89 (d, 1H, $^2J=15,5$ )	3,75 (d, 1H, $^2J=15,8$ )	5,92 (s, 2H)	6,60-7,07 (m, 7H- aromático)	9,40 (sl, 1H- OH)
<b>4o</b>	4-OH	5,98 (sl)	3,91 (dd, 1H, $^2J=15,7$ , $^4J=1,5$ )	3,80 (dd, 1H, $^2J=15,7$ , $^4J=0,8$ )	5,91 (s, 2H)	7,12 (dd, 2H, $^3J=6,7$ , $^4J=1,9$ ) 6,65-6,73 (m, 3H- aromático) 6,61 (d, 1H, $^4J=1,9$ ) 6,54 (dd, 1H, $^3J=8,2$ , $^4J=2,1$ )	9,18 (s, 1H- OH)
<b>4p<sup>b</sup></b>	2,6-Cl	7,01 (d, $^4J=1,8$ )	3,96(dd, 1H, $^2J=15,4$ , $^4J=2,3$ )	3,85 (d, 1H, $^2J=15,3$ )	5,80 e 5,82 (2d, 2H, $J=1,3$ )	7,21 (dd, 1H, $^3J=7,8$ , $^4J=1,3$ ) 7,12 (dd, 1H, $^3J=8,1$ , $^4J=1,5$ ) 7,04 (d, 1H, $^3J=7,9$ ) 6,75 (d, 1H, $^4J=1,9$ ) 6,67 (dd, 1H, $^3J=8,3$ , $^4J=1,9$ ) 6,61 (d, 1H, $^3J=8,3$ )	
<b>4q</b>	2-Cl,6-F	6,79-6,70 (m, 1H-H2 e 3H- aromáticos)	4,04 (dt, 1H, $^2J=15,4$ , $^4J=1,8$ )	3,84 (dd, 1H, $^2J=15,4$ , $^4J=2,8$ )	5,91 (d, 2H, $^4J=1,5$ )	7,00-7,26 (m, 3H) 6,70-6,79 (m, 1H-H2 e 3H- aromáticos)	---
<b>4r</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	6,39 (sl)	3,97 (dd, 1H, $^2J=15,7$ $^4J=1,5$ )	3,87 (d, 1H, $^2J=15,3$ )	5,89 (s)	6,99 (d, 1H, $^3J=8,0$ ) 6,91-6,78 (m, 4H) 6,86-6,64 (m, 1H)	3,83 (s, 3H) 3,81 (s, 3H)

**Tabela 4:** Dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta$  ppm;  $J_{\text{H-H}}$  Hz)<sup>a</sup>. Cont

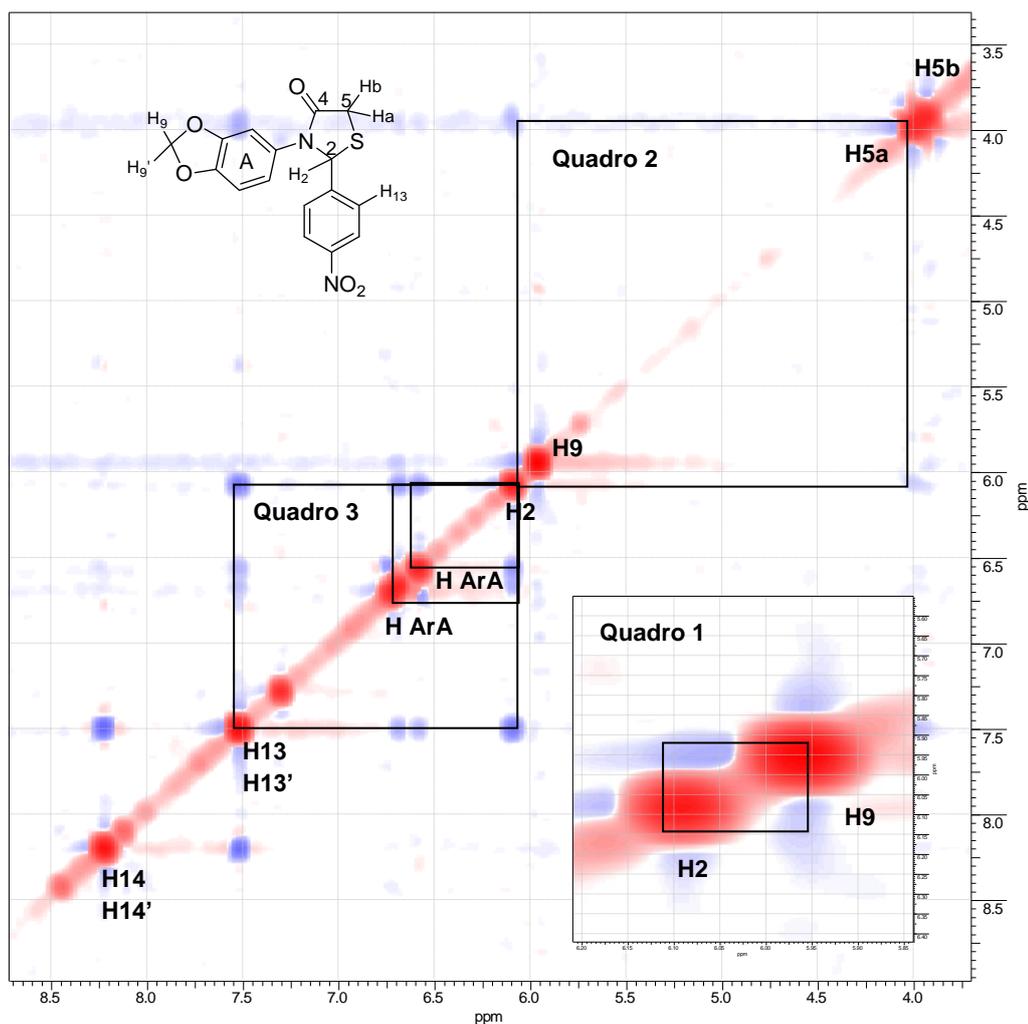
<b>4s</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	6,22 (sl)	3,93 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,5$ , <sup>4</sup> $J=1,5$ )	3,76 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,5$ )	5,90 (s, 2H)	7,09 (d, 1H, <sup>3</sup> $J=8,8$ )	3,83 (s, 3H)
						6,73 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=1,7$ )	
<b>4t</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	6,26 (sl)	3,93 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,6$ , <sup>4</sup> $J=1,5$ )	3,75 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,6$ )	5,91 (s, 2H)	6,69-6,78 (m, 6H)	3,81 (s, 3H)
							3,72 (s, 3H)
<b>4u</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	5,93 (sl)	3,96 (dd, 1H, <sup>2</sup> $J=15,8$ , <sup>4</sup> $J=1,6$ )	3,93 (d, 1H, <sup>2</sup> $J=15,0$ )	5,91 (s, 2H)	6,84 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=1,7$ )	3,85 (s, 3H)
						6,79 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=1,9$ )	
						6,68 (d, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ )	
						6,60 (d, 1H, <sup>4</sup> $J=2,0$ )	
						6,53 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J=8,2$ , <sup>4</sup> $J=2,1$ )	

<sup>a</sup> Frequência de 200 MHz em CDCl<sub>3</sub><sup>b</sup> Frequência de 250 MHz em CDCl<sub>3</sub><sup>c</sup> Frequência de 200 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>

#### 4.3.2.2 Caracterização pelos dados de NOESY

Conforme mencionado anteriormente, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da molécula **4i** mostrou um duplo duplete para o H9, portanto para elucidar com qual hidrogênio da molécula o H9 está acoplado, decidiu-se realizar a análise bidimensional de NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*). Nesta técnica é possível identificar as interações espaciais entre hidrogênios. Após a análise do espectro, foi possível observar que o acoplamento espacial do H9 ocorre somente com o H2 (Quadro 1- Figura 17).

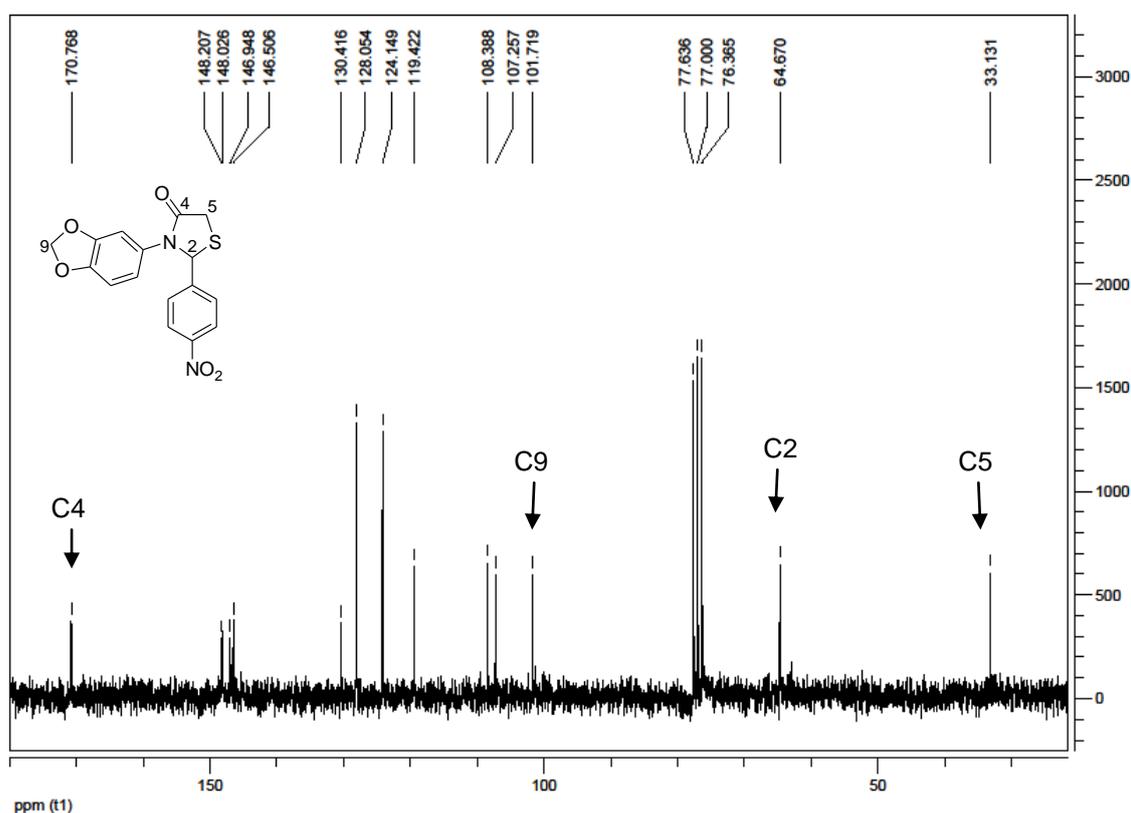
Neste espectro bidimensional também foi possível verificar que o sinal de simpleto largo do H2 é devido aos acoplamentos que este hidrogênio faz com o H5a do heterociclo tiazolidinona (Quadro 2), com os hidrogênios aromáticos do núcleo 1,3-benzodioxol (H ArA) e com os hidrogênios do anel benzênico (H13 e H13') (Quadro 3) (Figura 17).



**Figura 17:** Espectro bidimensional de NOESY da molécula **4i**

### 4.3.2.3 Caracterização pelos Dados de RMN $^{13}\text{C}$

Com a análise dos dados espectrais de RMN  $^{13}\text{C}$  da molécula **4i** (Figura 18), sabe-se que o sinal do carbono mais desblindado em 170,7 ppm é referente a carbonila do anel da tiazolidinona C4. Os deslocamentos de 64,7 ppm e 33,1 ppm, são do carbono quiral C2 e do carbono metilênico C5, respectivamente. Outro sinal de fácil caracterização é do C9 do anel 1,3-benzodioxol em 101,7 ppm, região esta característica de acetal (88 a 112 ppm). Os dois sinais de intensidades equivalentes em 124,1 e 128 ppm referem-se aos 4 carbonos do sistema aromático *p*-substituído. Os demais sinais são referentes aos carbonos aromáticos do composto. Por fim o número de sinais no espectro é equivalente ao número de carbonos da molécula.



**Figura 18:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da molécula **4i**.

Os dados espectrais dos compostos sintetizados são apresentados na Tabela 5. O espectro da molécula **4i** e os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das demais moléculas da série **4a-u** encontram-se em anexo nesta dissertação (Anexo 2).

**Tabela 5:** Dados espectrais de RMN de  $^{13}\text{C}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta\text{ppm}$ ;  $J_{\text{C-F}}$  Hz) <sup>a</sup>.

	R	C4	C9	C2	C5	Aromático	R
<b>4a</b>	2-Cl	171,2	101,5	62,1	32,9	147,9; 146,4; 136,9; 132,6; 131,2; 130,2; 129,7; 127,4; 118,4; 108,2; 106,6; 62,2	---
<b>4b</b>	3-Cl	170,9	101,6	65,3	33,1	148,1; 146,8; 141,7; 134,7; 130,8; 130,1; 129,2; 127,2; 125,2; 119,7; 108,3; 107,5	---
<b>4c</b>	4-Cl	170,9	101,6	65,2	33,2	148,1; 146,8; 137,8; 134,8; 130,8; 129,0 (2C); 128,6 (2C); 119,7; 108,3; 107,6	---
<b>4d</b>	2-F	170,8	101,5	59,7 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3,8$ )	33,2	160,2 (d, $^1J_{\text{C-F}}=248,0$ ); 148,0; 146,7; 130,9; 130,6 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8,6$ ); 128,3 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3,0$ ); 126,8 (d, $^3J_{\text{C-F}}=11,2$ ); 124,5 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3,6$ ); 119,3; 115,9 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21,25$ ); 108,2; 107,3;	---

**Tabela 5:** Dados espectrais de RMN de  $^{13}\text{C}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta\text{ppm}$ ;  $J_{\text{C-F}}$  Hz)<sup>a</sup>. Cont.

<b>4e</b>	3-F	170,9	101,6	65,3 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2,0$ )	33,1	162,8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=247,8$ ); 148,1; 146,8; 142,0 (d, $^3J_{\text{C-F}}=6,9$ ); 130,8; 130,4 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8,2$ ); 122,8 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2,9$ ); 119,7; 116,0 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21,3$ ); 114,1 (d, $^2J_{\text{C-F}}=22,4$ ); 108,3; 107,5;	---
<b>4f</b>	4-F	170,9	101,6	65,3	33,2	162,8 (d, $^1J_{\text{C-F}}=248,8$ ); 148,0; 146,8; 135,0 (d, $^4J_{\text{C-F}}=3,2$ ); 130,9; 129,3 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8,5$ ); 119,9; 115,8 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21,9$ ); 108,3; 107,7;	---
<b>4g</b>	2-NO <sub>2</sub>	171,6	101,7	60,9	32,3	148,2; 146,9; 146,5; 136,5; 134,2; 131,1; 129,3; 126,9; 125,7; 118,2; 108,3; 106,4	---
<b>4h</b>	3-NO <sub>2</sub>	170,7	101,7	64,8	33,2	148,4; 148,3; 147,0; 141,7; 133,1; 130,4; 129,2; 123,7; 122,3; 119,7; 108,4; 107,4	---
<b>4i</b>	4-NO <sub>2</sub>	170,8	101,7	64,7	33,1	148,2; 148,0; 146,9; 146,5; 130,4; 128,0 (2C); 124,1 (2C); 119,4; 108,4; 107,2	---

**Tabela 5:** Dados espectrais de RMN de  $^{13}\text{C}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta\text{ppm}$ ;  $J_{\text{C-F}}$  Hz)<sup>a</sup>. Cont.

<b>4j</b>	2-OCH <sub>3</sub>	171,6	101,4	60,9	33,3	156,6; 147,8; 146,2; 131,6; 129,8; 127,7; 127,0; 120,7; 118,7; 111,0; 108,1; 106,8.	55,5
<b>4k</b>	3-OCH <sub>3</sub>	171,1	101,5	65,8	33,2	159,9; 147,9; 146,6; 141,0; 131,1; 129,9; 119,6; 119,2; 114,2; 112,6; 108,2; 107,5.	55,2
<b>4l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	170,1	101,5	65,7	33,3	159,9; 147,9; 146,7; 131,0; 130,9; 128,7; 119,9; 114,1; 108,2 (2C); 107,8 (2C).	55,2
<b>4m<sup>b</sup></b>	4-CH <sub>3</sub>	171,1	101,5	65,8	33,3	147,9; 146,6; 138,9; 136,2; 131,1; 129,5; 126,9; 119,7; 106,2 (2C); 107,7 (2C);	21,1
<b>4n<sup>c</sup></b>	3-OH	168,8	99,7	62,6	31,0	155,8; 145,5; 144,1; 139,5; 129,6; 127,8; 117,6; 115,9; 113,9; 111,9; 106,0; 105,6.	---
<b>4o</b>	4-OH	169,7	100,4	64,5	32,3	156,9; 146,6; 145,3; 130,2; 128,2; 127,8; 118,9; 114,6; 106,9 (2C); 106,8 (2C).	---
<b>4p<sup>b</sup></b>	2,6-Cl	170,8	101,6	60,1	34,7	147,9; 146,8; 135,5; 135,2; 132,4; 130,9; 130,4; 130,2; 128,6; 118,8; 108,2; 106,9.	

**Tabela 5:** Dados espectrais de RMN de  $^{13}\text{C}$  das tiazolidinonas **4a-u** ( $\delta\text{ppm}$ ;  $J_{\text{C-F}}$  Hz)<sup>a</sup>. Cont.

<b>4q</b>	2-Cl,6-F	170,7	101,6	59,0	33,6	148,0; 146,9; 130,6; 130,4; 125,6; 125,5; 119,3; 118,9; 115,8; 115,3; 108,3; 107,1.	---
<b>4r</b>	2,3-OCH <sub>3</sub>	171,3	101,4	60,9	33,1	152,9; 152,5; 147,8; 146,5; 133,4; 131,4; 124,2; 118,9; 118,6; 112,5; 108,1; 107,1.	59,7; 55,7
<b>4s</b>	2,4-OCH <sub>3</sub>	171,5	101,4	61,1	33,5	161,1; 157,8; 147,7; 146,3; 131,5; 128,3; 119,8; 119,0; 108,1; 107,0; 104,4; 98,9.	55,6; 55,3
<b>4t</b>	2,5-OCH <sub>3</sub>	171,6	101,5	60,8	33,3	153,5; 150,8; 147,8; 146,3; 131,4; 128,8; 118,8; 113,92; 113,2; 112,0; 108,1; 106,8.	56,0; 55,6
<b>4u</b>	3,4-OCH <sub>3</sub>	171,2	101,5	66,1	33,4	149,5; 149,3; 147,9; 146,7; 131,1; 131,0; 120,1; 119,9; 110,7; 109,9; 108,2; 107,7.	55,9; 55,8

<sup>a</sup> Frequência de 50 MHz em CDCl<sub>3</sub><sup>b</sup> Frequência de 75 MHz em CDCl<sub>3</sub><sup>c</sup> Frequência de 50 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>

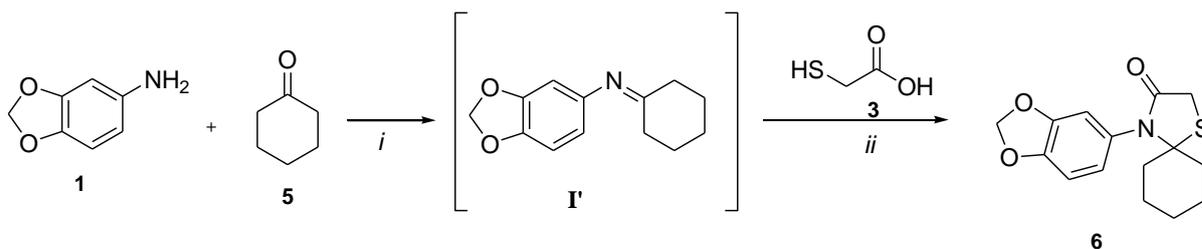
#### 4.4 Síntese da Espirotizolidinona

Com o intuito de ampliar o escopo do estudo das tiazolidinonas e ainda explorar a reatividade da amina **1** frente a um composto carbonílico com diferente reatividade do aldeído, realizou-se uma reação utilizando uma cetona que tem sua carbonila menos reativa devido aos efeitos estéricos e de polaridade. A substância escolhida foi a ciclohexanona. A reação com cetonas forma espirotiazolidinonas.

O composto **6** foi obtido nas mesmas condições reacionais da síntese da série **4a-u**, através da metodologia por aquecimento térmico convencional em refluxo de tolueno (Esquema 17). O produto necessitou de purificação através de lavagem à quente com solução de hexano/acetato de etila na proporção de 9:1. Constatando, portanto, que mesmo com a diferença de reatividade entre as carbonilas (cetona e aldeído), não houve influência na reação, obtendo o produto desejado com bom rendimento (68%) (Tabela 6).

A molécula **6** foi confirmada por meio da análise de CG/EM, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os dados encontram-se nas Tabelas 7, 8 e 9 respectivamente e os espectros de CG/EM estão dispostos no Anexo 1 e os de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  no Anexo 2.

#### Esquema 17:



*i.* refluxo tolueno, 110°C, 3h *ii.* 110°C, 19h

**Tabela 6:** Rendimento e ponto de fusão do composto sintetizado **6**.

	Estrutura	Nomenclatura	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>6</b>		4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il))-1-tia-4-azaspiro[4,5]decan-3-ona	183-185	68

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

**Tabela 7:** Dados de CG/EM da molécula **6**.

Molécula	CG/EM m/z(%)
<b>6</b>	291 (M <sup>+</sup> , 80), 248, (35), 179 (45), 137 (100), 121 (15)

**Tabela 8:** Dados espectrais de RMN de <sup>1</sup>H da molécula **6** (δ ppm; J<sub>H-H</sub> Hz) <sup>a</sup>.

Molécula	H5	H9	Aromático	Ciclohexila
<b>6</b>	3,58 (s, 2H)	5,93 (s, 2H)	6,77 (d, 1H, <sup>3</sup> J=8,7) 6,52-6,55 (m, 2H)	1,55-1,86 (m, 10H)

<sup>a</sup> Frequência de 250 MHz em CDCl<sub>3</sub>

**Tabela 9:** Dados espectrais de RMN de <sup>13</sup>C da molécula **6** (δ ppm; J<sub>H-H</sub> Hz) <sup>a</sup>.

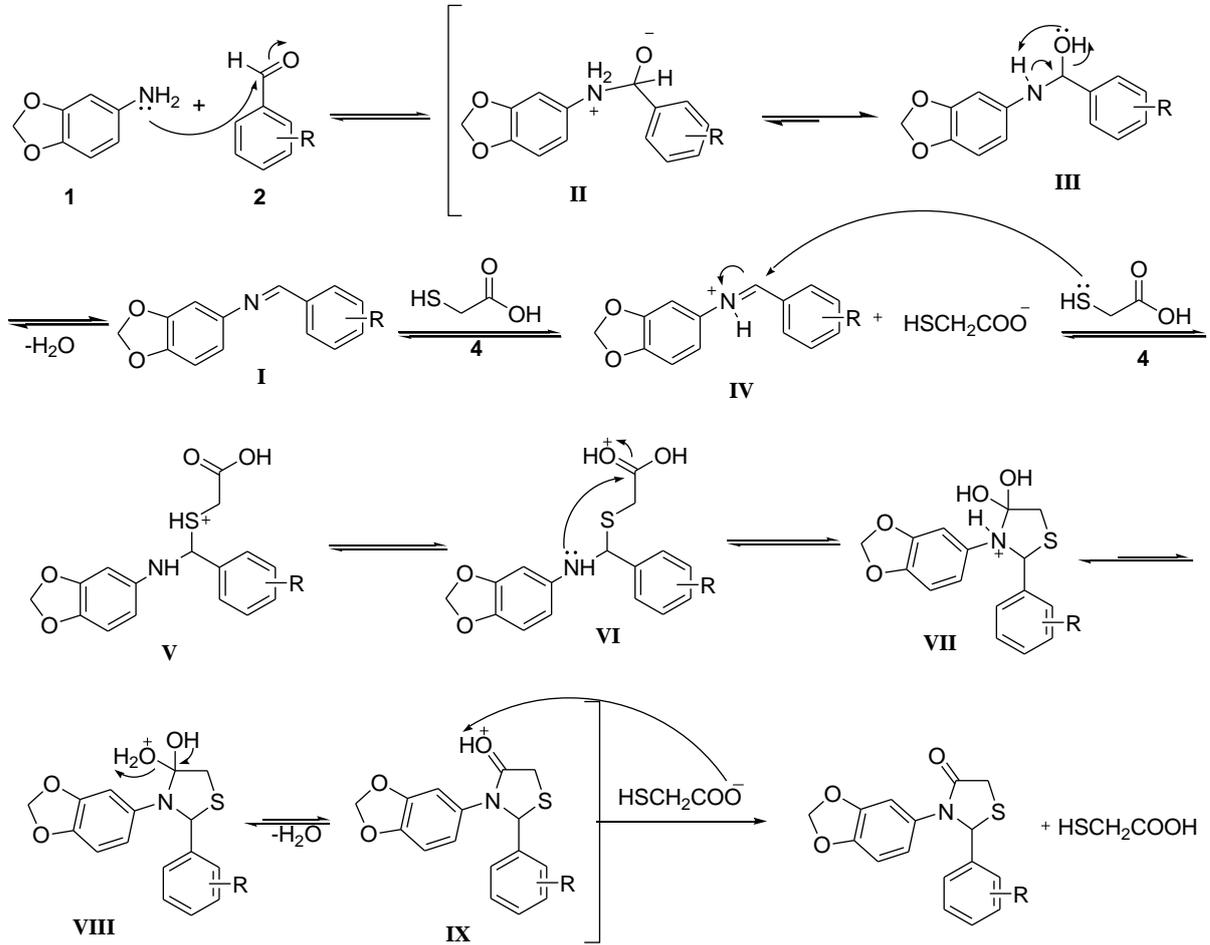
Molécula	C4	C9	C2	C5	Aromático	Ciclohexila
<b>6</b>	172,1	101,7	74,0	31,3	148,1; 147,9; 129,5; 123,7; 110,9; 108,3.	38,9 (2C); 24,1; 23,3 (2C).

<sup>a</sup> Frequência de 75 MHz em CDCl<sub>3</sub>

#### 4.5 Proposta de mecanismo para a síntese das tiazolidinonas 4a-u

A proposta de mecanismo de formação das tiazolidinonas é apresentada na Figura 19. Inicialmente ocorre o ataque do par de elétrons do nitrogênio da amina a carbonila do benzaldeído, ocorrendo um deslocamento dos pares de elétrons da ligação π carbono-oxigênio para o átomo de oxigênio (Intermediário **II**). A seguir ocorre o deslocamento do par de elétrons do nitrogênio para formação da ligação π carbono-nitrogênio com eliminação de uma molécula de água, levando a formação do intermediário imina **I**. Posteriormente, um equivalente do ácido mercaptoacético protona a imina (intermediário **IV**) que reage com outro equivalente do ácido, pois o par de elétrons do enxofre nucleofílico ataca o carbono parcialmente positivo da imina e os elétrons da ligação π C-N, migram para o nitrogênio formando o intermediário tetraédrico **V**. Em seguida o par de elétrons do nitrogênio ataca a carbonila do ácido mercaptoacético realizando uma ciclocondensação formando o

anel tiazolidinônico **IX** que acaba tendo sua carbonila desprotonada pela base conjugada do ácido mercaptoacético.



**Figura 19:** Proposta de mecanismo para a síntese das tiazolidinonas **4a-u**.

## 5. Conclusões

De acordo com os objetivos propostos nesta dissertação, uma série de 1,3-tiazolidin-4-onas contendo o grupo 1,3-benzodioxol foi obtida. A metodologia por aquecimento térmico convencional utilizada permitiu a obtenção de vinte e duas substâncias inéditas na literatura com bons a excelentes rendimentos (47-90%). Este estudo mostrou que a influência dos substituintes dos benzaldeídos não interferiram significativamente nos rendimentos das reações. Entretanto, não foi possível obter a tiazolidinona desejada quando o 2-hidroxibenzaldeído foi o precursor, sendo obtida apenas a imina.

Também foi possível aplicar esta metodologia quando um grupo carbonílico cetônico foi utilizado como precursor. Especificamente a espirotiazolidinona derivada da ciclohexanona foi obtida com 68% de rendimento.

As moléculas sintetizadas foram caracterizadas por Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono, comprovando a formação do heterociclo. Três tiazolidinonas apresentaram perfil distinto no  $^1\text{H}$  RMN, onde o H9 do anel 1,3-benzodioxol destas substâncias mostrou multiplicidade de 2 dupletos com  $J=1,3$  Hz. Foi possível elucidar, através da análise bidimensional de NOESY, o acoplamento espacial deste hidrogênio H9 com o hidrogênio H2 do heterociclo tiazolidinona.

Os resultados desta dissertação foram redigidos na forma de um artigo científico submetido à revista *Journal of Heterocyclic Chemistry*.

## 6. Sugestões para a continuidade dos estudos

Algumas possibilidades viáveis para a continuação dos estudos das 4-tiazolidinonas **4a-u** e **6**, seriam:

- Análise de atividades biológicas, levando em consideração a importância biológica dos heterociclos 4-tiazolidinonas e 1,3-benzodioxol descritos na literatura.
- Estudo de metodologias inovadoras e não convencionais como irradiação ultrassônica e micro-ondas, com o objetivo de obter os produtos com uma redução do tempo reacional.

## 7. Referências Bibliográficas

ABOUL-ENEIN, M. N.; EL-AZZOUNY, A. A.; ATTIA, M. I.; MAKLAD, Y. A.; AMIN, K. M.; ABDEL-REHIM, M.; EL-BEHAIRY, M. F. Design and synthesis of novel stiripentol analogues as potential anticonvulsants. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 360-369, 2012.

AKERBLOM, E. 2-Aminothiazolidine-4-one and 2-Iminothiazolidine-4-one Derivatives. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 21, p. 1437-1442, 1967.

BENMOHAMMED, A.; KHOUMERI, O.; DJAFRI, A.; TERME, T.; VANELLE, T. Synthesis of Novel Highly Functionalized 4-Thiazolidinone Derivatives from 4-Phenyl-3-thiosemicarbazones. **Molecules**, v. 19, p. 3068-3083, 2014.

BROWN, F. C. 4-Thiazolidinones. **Chemical Review**, v. 61, p. 463-521, 1961.

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.

COLOMBO, A.; FERNÁNDEZ, J. C.; FORNER, D. F.; DE LA FIGUERA, N.; ALBERICIO, F.; FORNS, P. Stereomeric studies on the oxidation and alkylation of 4-thiazolidinones. **Tetrahedron Letters**, v. 49, p. 1569-1572, 2008.

CUNICO, W.; CAPRI, L. R.; GOMES, C. R. B.; SIZILIO, R. H.; WARDELL, S. M. S. V. An Unexpected Formation of 2-Aryl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones. **Synthesis**, v. 20, p. 3405-3408, 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.

DE SOUZA, Marcus Vinícius Nora. **Estudo da Síntese Orgânica**: baseado em substâncias bioativas. 1. ed. Campinas: Átomo, 2010. 316p.

DEEP, A.; JAIN, S.; SHARMA, P. C.; PHOGAT, P.; MALHOTRA, M. Synthesis of 2-(aryl)-5-(arylidene)-4-thiazolidinone derivatives with potential analgesic and anti-inflammatory activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, p.1652-1659, 2012.

DUVAL, A. R.; CARVALHO, P. H.; SOARES, M. C.; GOUVÊA, D. P.; SIQUEIRA, G. M.; LUND, R. G.; CUNICO, W. 7-Chloroquinolin-4-yl Arylhydrazone Derivatives: Synthesis and Antifungal Activity. **The Scientific World Journal**, v. 11, p. 1489-1495, 2011.

FOROUGHIFAR, N.; EBRAHIMI, S. One-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one using  $\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{COOH})_3$  as catalyst. **Chinese Chemical Letters**, v. 24, p. 389-391, 2013.

FUKAZAWA, M.; ADACHI, Y.; AKIMA, M.; IMAGAWA, J.; SUZUKI, Y.; KUROMARU, O.; TAMURA, K. Effects of CP-060S, a novel cardioprotective drug, in the methacholine-induced. **Science Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 15, p. 135-142, 2001.

GOMES, C. R. B.; MORETH, M.; FACCHINETTI, V.; DE SOUZA, M. V. N.; VELLASCO JR., W. T.; LOURENÇO, M. C. S.; CUNICO, W. Synthesis and Antimycobacterial Activity of 2-aryl-3-(arylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones. **Letters in Drug Design e Discovery**, v. 7, p. 353-358, 2010.

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, p. 1127-1131, 2012.

GURSOY, A.; TERZIOGLU, N. Synthesis and isolation of new regioisomeric 4-thiazolidinones and their anticonvulsant activity. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 29, p. 247-254, 2005.

HIMAJA, M.; VANDANA, K.; RANJITHA, A.; RAMANA, M. V.; ASIF, K. Synthesis, docking studies and antioxidant activity of 1,3-Benzodioxole-5-carboxyl amino acids and dipeptides. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 2, p. 57-61, 2011.

ISLOOR, M. A.; SUNIL, D.; SHETTY, P.; MALLADI, S.; PAI, K. S. R.; MALIYAKK, N. Synthesis, characterization, anticancer, and antioxidant activity of some new thiazolidin-4-ones in MCF-7 cells. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 758-767, 2013.

KATO, T.; OZAKI, T.; OHI, N. Improved synthetic methods of CP-060S, a novel cardioprotective drug. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, p. 3963-3968, 1999.

KATO, T.; OZAKI, T.; TAMURA, K.; SUZUKI, Y.; AKIMA, M.; OHI, N. Novel Calcium Antagonists with Both Calcium Overload Inhibition and Antioxidant Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 4309-4316, 1998.

KATO, T.; OZAKI, T.; TSUZUKI, K.; OHI, N. Practical Synthesis of Novel Cardioprotective Drug, CP-060S. **Organic Process Research & Development**, v. 5, p.122-126, 2001.

KNOTT, E. B. The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto methylene compounds. **Journal of the Chemical Society**, p. 1482-1490, 1954.

KOGA, T.; FUKAZAWA, M.; SUZUKI, Y.; AKIMA, M.; ADACHI, Y.; TAMURA, K.; KATO, T.; KUROMARU, O. The Protective Effects of CP-060S on Ischaemia and Reperfusion Induced Arrhythmias in Anaesthetized Rats. **British Journal of Pharmacology**, v.123, p. 1409-1417, 1998.

KÜÇÜKGÜZEL, G.; KOCATEPE, A.; DE CLERCQ, E.; ŞAHİN F.; GÜLLÜCE, M.; Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 353-359, 2006.

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.

LAURENT, D. R.; GAO, Q.; WU, D.; SERRANO-WU, M. H. Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 1907-1910, 2004.

LEITE, A. C. L.; DA SILVA, K. P.; DE SOUZA, I. A.; DE ARAUJO, J. M.; BRONDANI, D. J. Synthesis, antitumor and antimicrobial activities of new peptidyl derivatives containing the 1,3-benzodioxole system. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, p. 1059-1065, 2004.

LIESEN, A. P.; DE AQUINO, T. M.; GÓES, A. J. S.; DE LIMA, J. G.; DE FARIA, A. R.; ALVES, A. J. Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas. **Química Nova**, v. 31, p. 369-76, 2008.

LOPES, R.; ROMEIRO, N. C.; DE LIMA, C. K. F.; DA SILVA, L. L.; DE MIRANDA, A. L. P.; NASCIMENTO, P. G. B. D.; CUNHA, F. Q.; BARREIRO, E. J.; LIMA, L. M. Docking, synthesis and pharmacological activity of novel urea-derivatives designed as p38 MAPK inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 264-271, 2012.

MA, Z.; ZHANG, X.; BAI, L.; ZHENG, Y.; YANG, G. Microwave-assisted Synthesis of New 1,3-thiazolidin-4-ones and Evaluation of Their Anticancer Efficacy. **Modern Applied Science**, v. 5, p. 207-212, 2011.

MARQUES, G. H.; KUNZLER, A.; BAREÑO, V. D. O.; DRAWANZ, B. B.; MASTELOTO, H. G.; LEITE, F. R. M.; NASCIMENTO, G. G.; NASCENTE, P. S.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. Antifungal Activity of 3-(heteroaryl-2-ylmethyl)thiazolidinone Derivatives. **Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 355-360, 2014.

MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; BURIOL, L.; MACHADO, P. Solvent-Free Heterocyclic Synthesis. **Chemical Review**, v. 109, p. 4140-4182, 2009.

MESHAM, J.; ALI, P.; TIWARI, V. Zeolite as an efficient and recyclable activation surface for the synthesis of bis-thiazolidinones: theoretical screening owing to experimental biology. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 3, p. 195-200, 2010.

MISTRY, B. M.; JAUHARI, S. Synthesis and in vitro antimicrobial and antitubercular evaluation of some quinoline-based azitidinone and thiazolidinone analogues. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, p. 635-646, 2013.

NEUENFELDT, P. D.; DRAWANTZ, B. B.; AGUIAR, A.; FIGUEREDO, JR., F.; KRETTI, A.; CUNICO, W.; Multicomponent Synthesis of New Primaquine Thiazolidinone Derivatives. **Synthesis**, v. 23, p. 3866-3870, 2011<sup>a</sup>.

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

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

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

PELLETIER, S.; PINSON, B.; SMEJKAL, T.; LAMBERTH, C. A general synthesis of tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]thiazoles. **Tetrahedron**, v. 69, p. 4641-4651, 2013.

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, p. 1689-1691, 2011.

RAMSH, S. M.; SMORYGO, N. A.; KHRABROVA, E. S. Structure of 2-amino-4-triazolinone and its 2-aryl derivatives in the crystalline state. **Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii**, v.1, 32-37, 1985.

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.

SEELAM, N.; SHRIVASTAVA, S. P.; PRASANTH, S. Synthesis and Antitubercular Activity of some Thiazolidinone Derivatives Incorporating with Phenothiazine Moiety. **Heterocyclic Letters**, v. 2, p. 429-436, 2012.

SHAH, P. M.; PATEL, M. P. Zinc(II) chloride catalysed one pot synthesis of some new 4-thiazolidinone derivatives as biologically potent agents. **Indian Journal of Chemistry**, v. 50, p. 310-314, 2011.

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.

SHRIVASTAVA, S. P.; SEELAM, N.; RAI, R. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Thiazolidinone Derivatives With the use of  $\delta$ -Ferrite Catalyst. **Journal of Chemistry**, v. 9, p. 825-831, 2012.

SUZUKI Y., TAMURA K., AKIMA M., ADACHI Y., FUKAZAWA M., KATO T. CP-060S, a novel cardioprotective drug, limits myocardial infarct size in anesthetized dogs. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 31, p. 400-407, 1998.

THAKARE, M. P.; KUMAR, P.; KUMAR, N.; PANDEY, S. K. Silica gel promoted environment-friendly synthesis of 2,3-disubstituted 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.

VERMA, A.; SARAF, S.K. 4-Thiazolidinone e A biologically active scaffold. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 897-905, 2008.

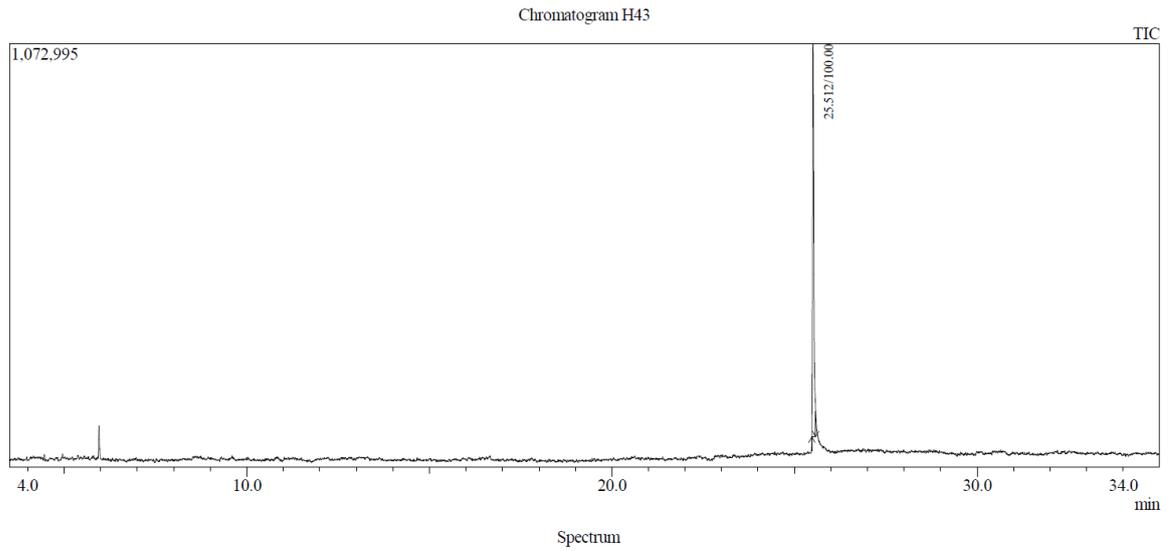
VICINI, P.; GERONIKAKI, A.; ANASTÁSIA, K.; INCERTI, M.; ZANI, F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 3859-3864, 2006.

VIGORITA, M. G.; CHIMIRRI, A.; GRASSO, S.; FENECH, G. Ir and Pmr Spectra of 2-aryl-4-thiazolidinones. III. Stereochemical Analysis of 2-Aryl-3-(2-pyridyl)-4-thiazolidinones. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 16, p. 257-261, 1979.

VINAY, V.; LAKSHIKA, K. A review on anti microbial activity of 4-thiazolidinone derivatives. **International Journal of Research in Pharmacy and Science**, v. 1, p.17-27, 2011.

WANG, S.; ZHAO, Y.; ZHANG, G.; LV, Y.; ZHANG, N.; GONG, P. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-thiazolidinones containing indolin-2-one moiety as potential antitumor agent. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 3509-3518, 2011.

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



Peak#:1 R.Time:25.512(Scan#:2642)  
MassPeaks:131  
RawMode:Averaged 25.475-25.575(2638-2650)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

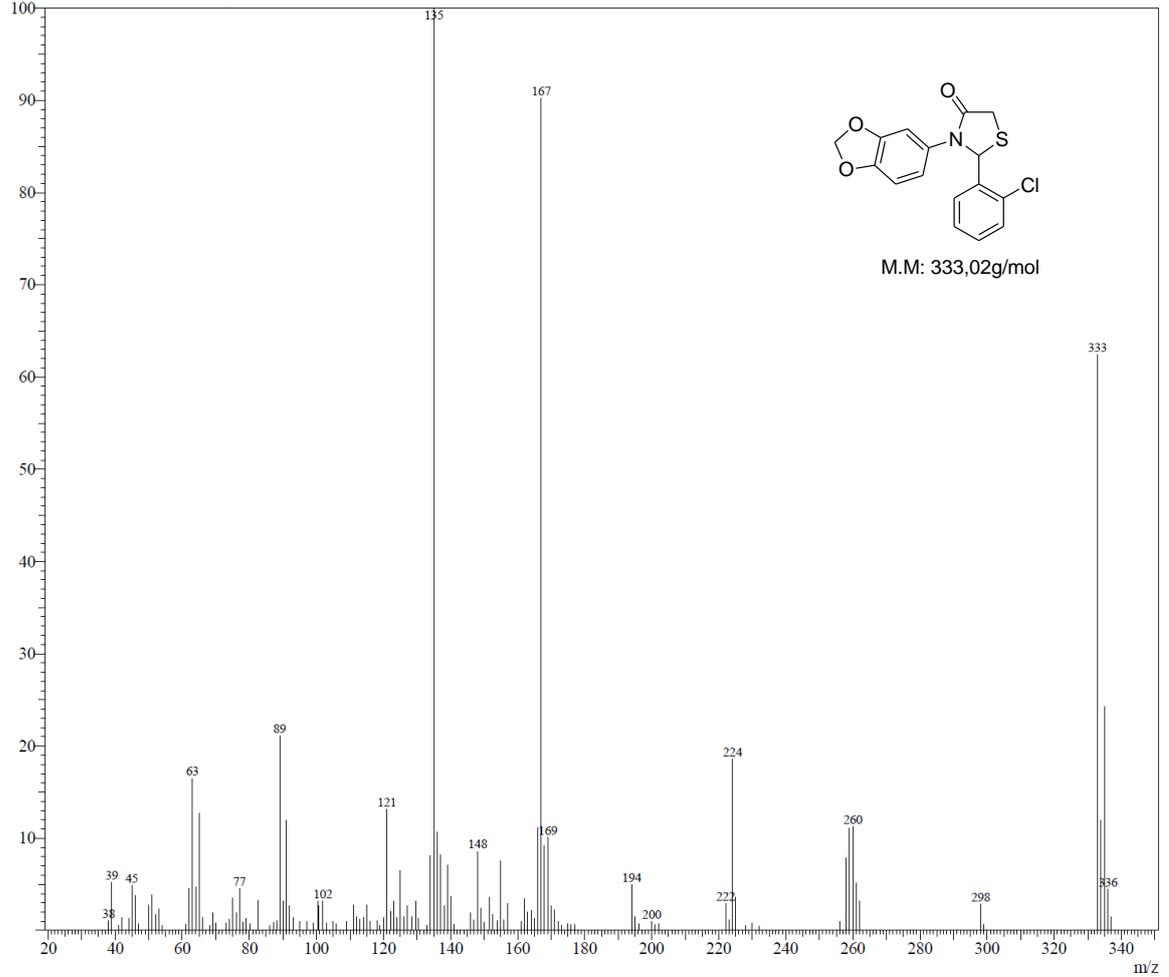
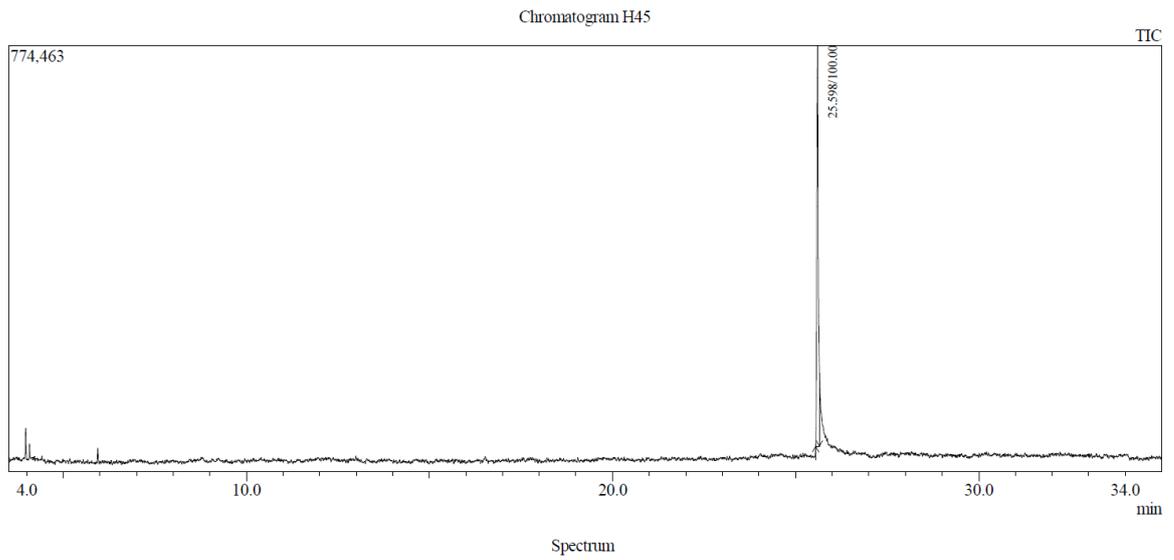
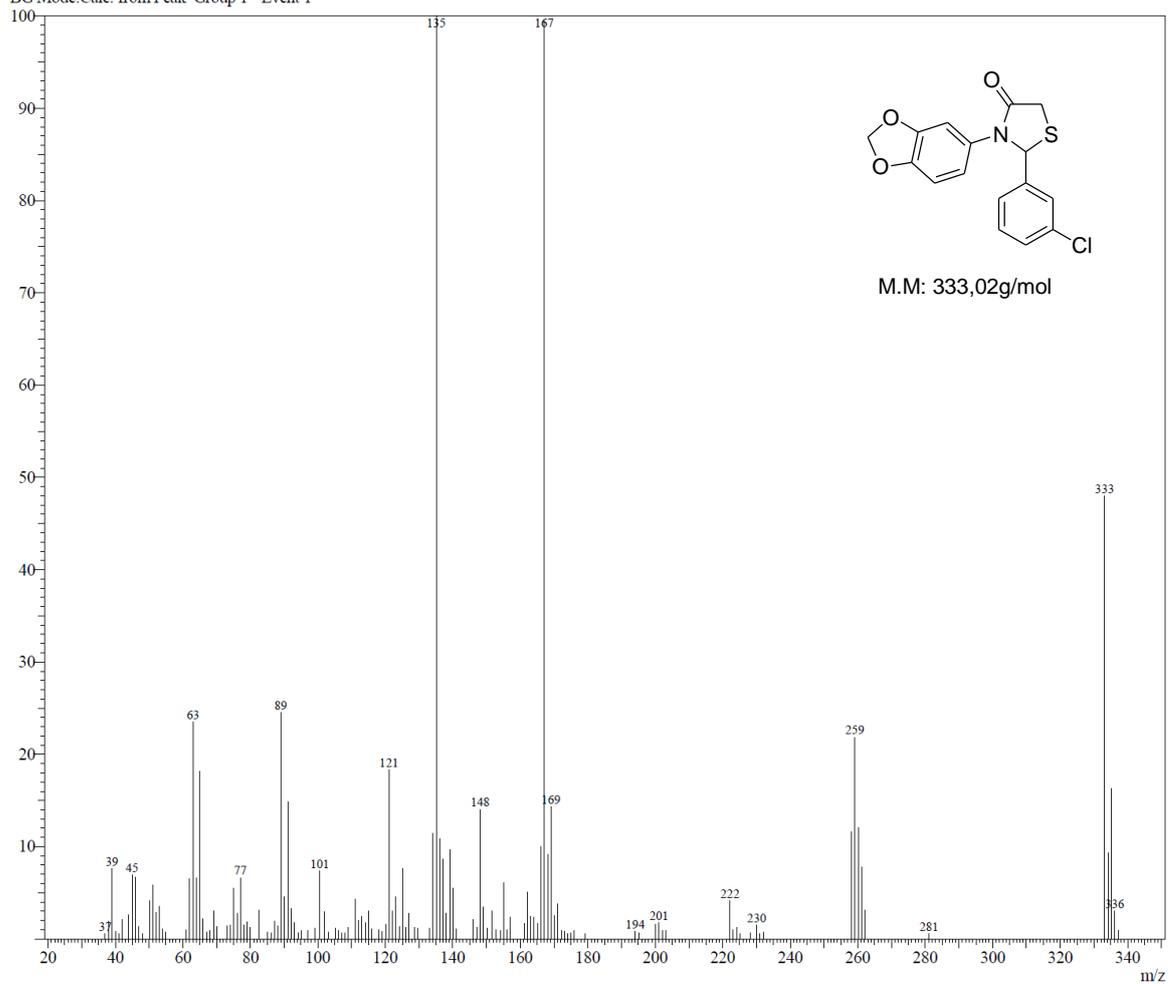


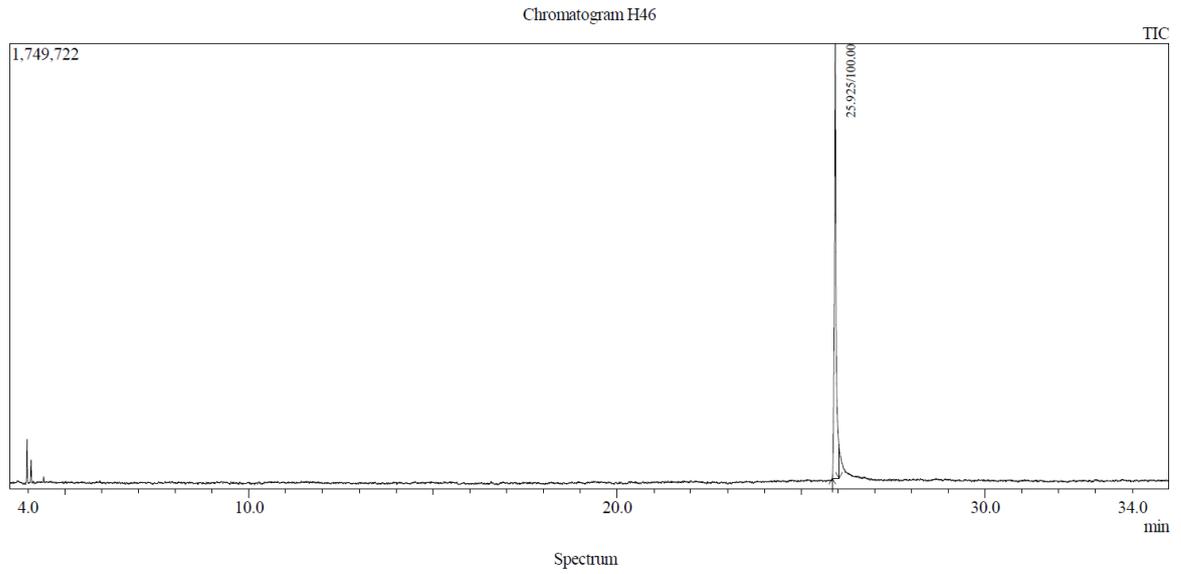
Figura 20: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-clorofenil)tiiazolidin-4-ona **4a**



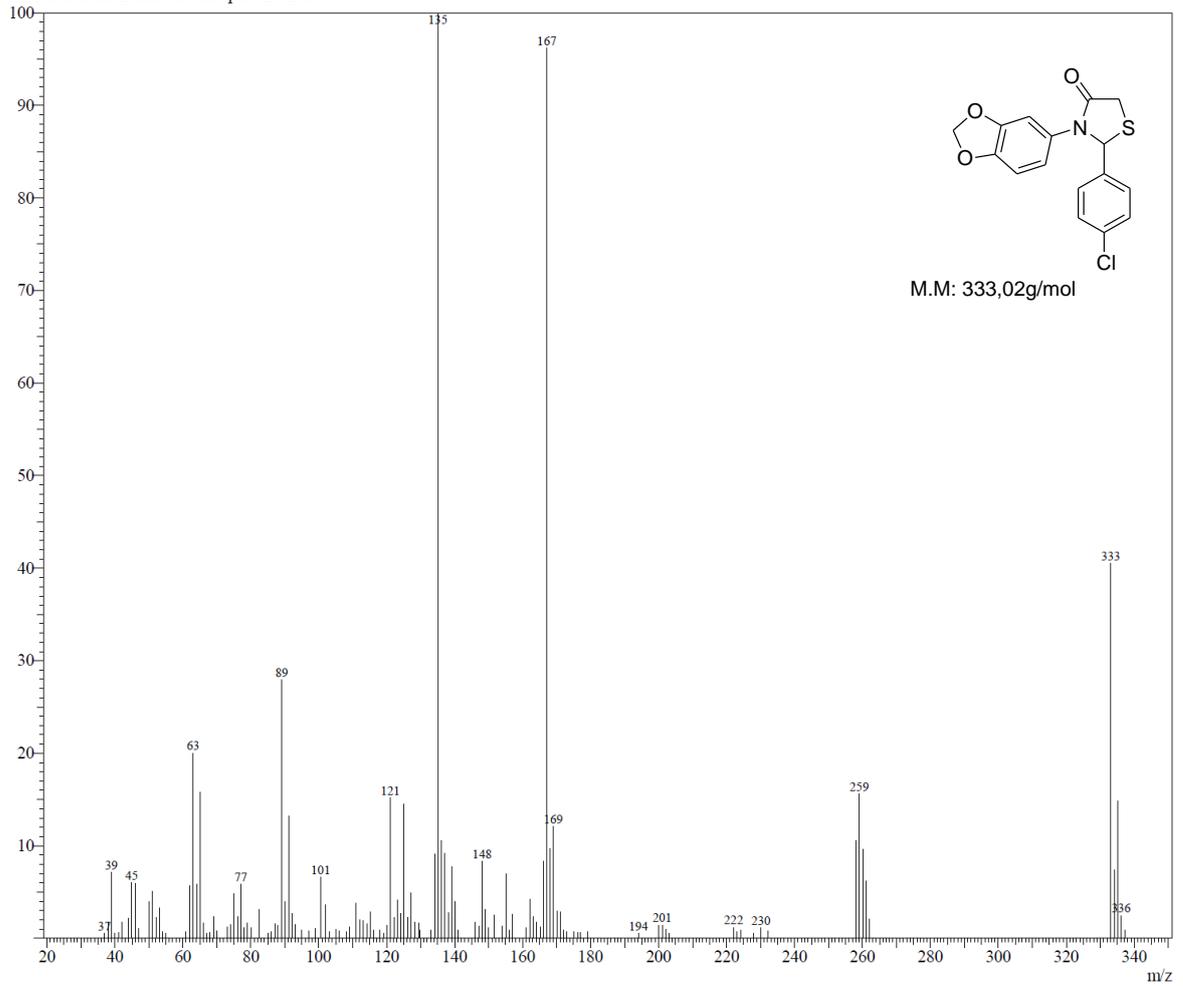
Peak#:1 R.Time:25.598(Scan#:2653)  
MassPeaks:141  
RawMode:Averaged 25.550-25.650(2647-2659)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



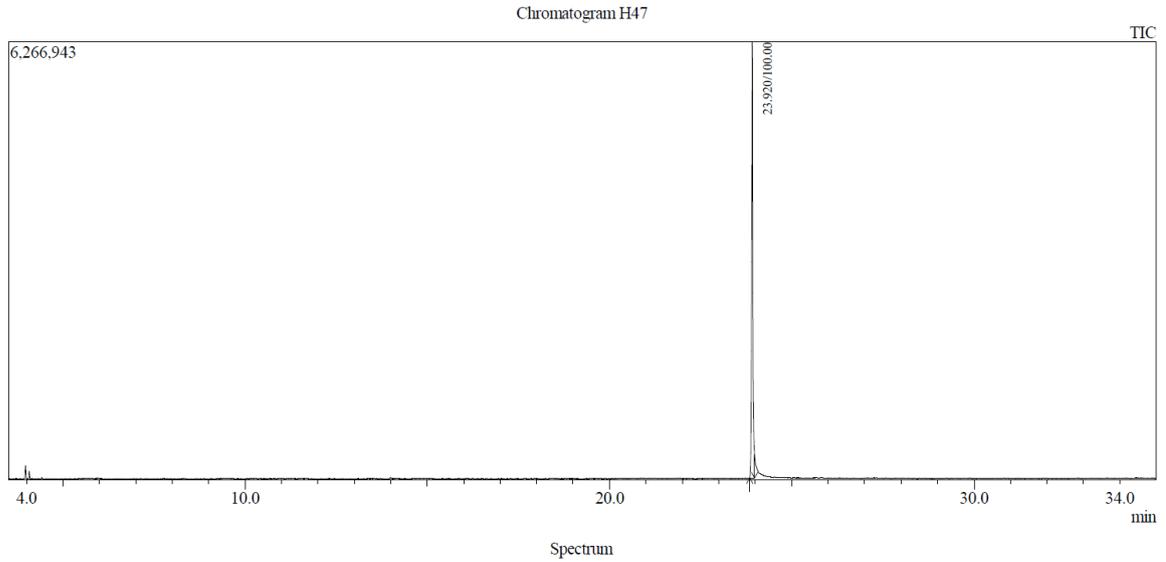
**Figura 21:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-clorofenil)tiiazolidin-4-ona **4b**



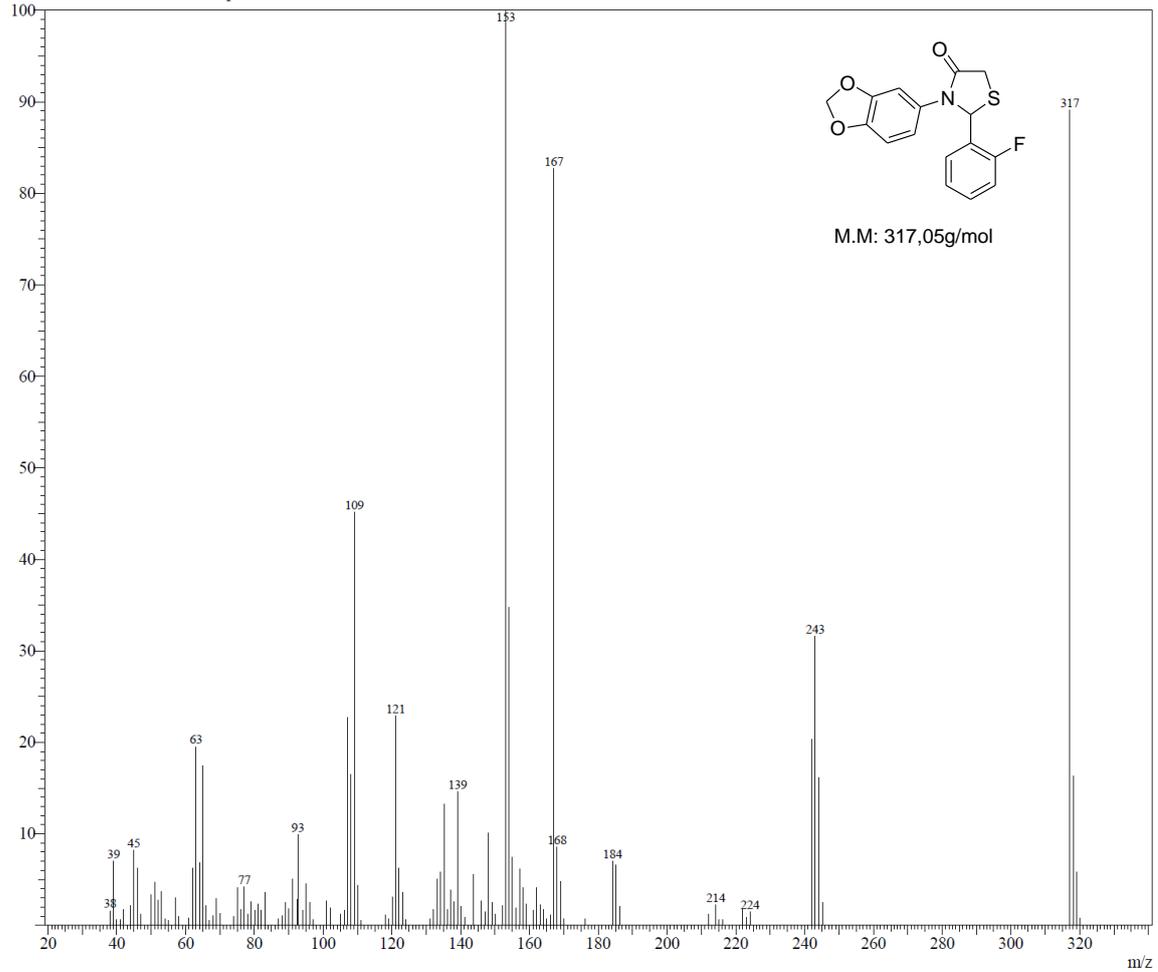
Peak#:1 R.Time:25.925(Scan#:2692)  
 MassPeaks:132  
 RawMode:Averaged 25.850-26.033(2683-2705)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



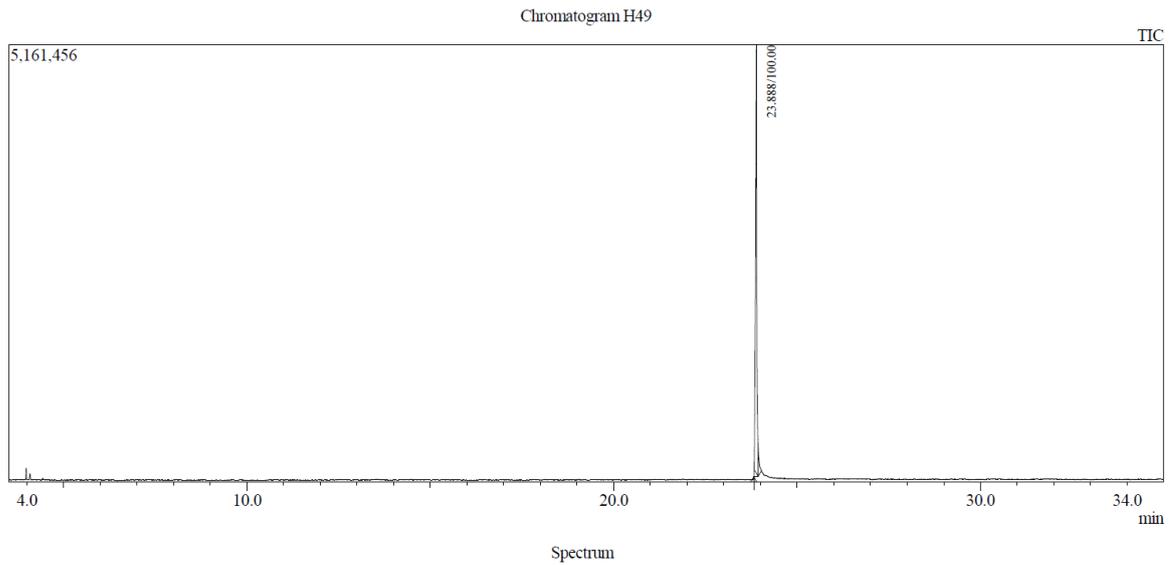
**Figura 22:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-clorofenil)tiiazolidin-4-ona **4c**



Peak#:1 R.Time:23.920(Scan#:2451)  
 MassPeaks:118  
 RawMode:Averaged 23.850-23.983(2443-2459)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Figura 23:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-fluorofenil)thiazolidin-4-ona **4d**



Peak#1 R.Time:23.888(Scan#:2448)  
MassPeaks:115  
RawMode:Averaged 23.825-23.942(2440-2454)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

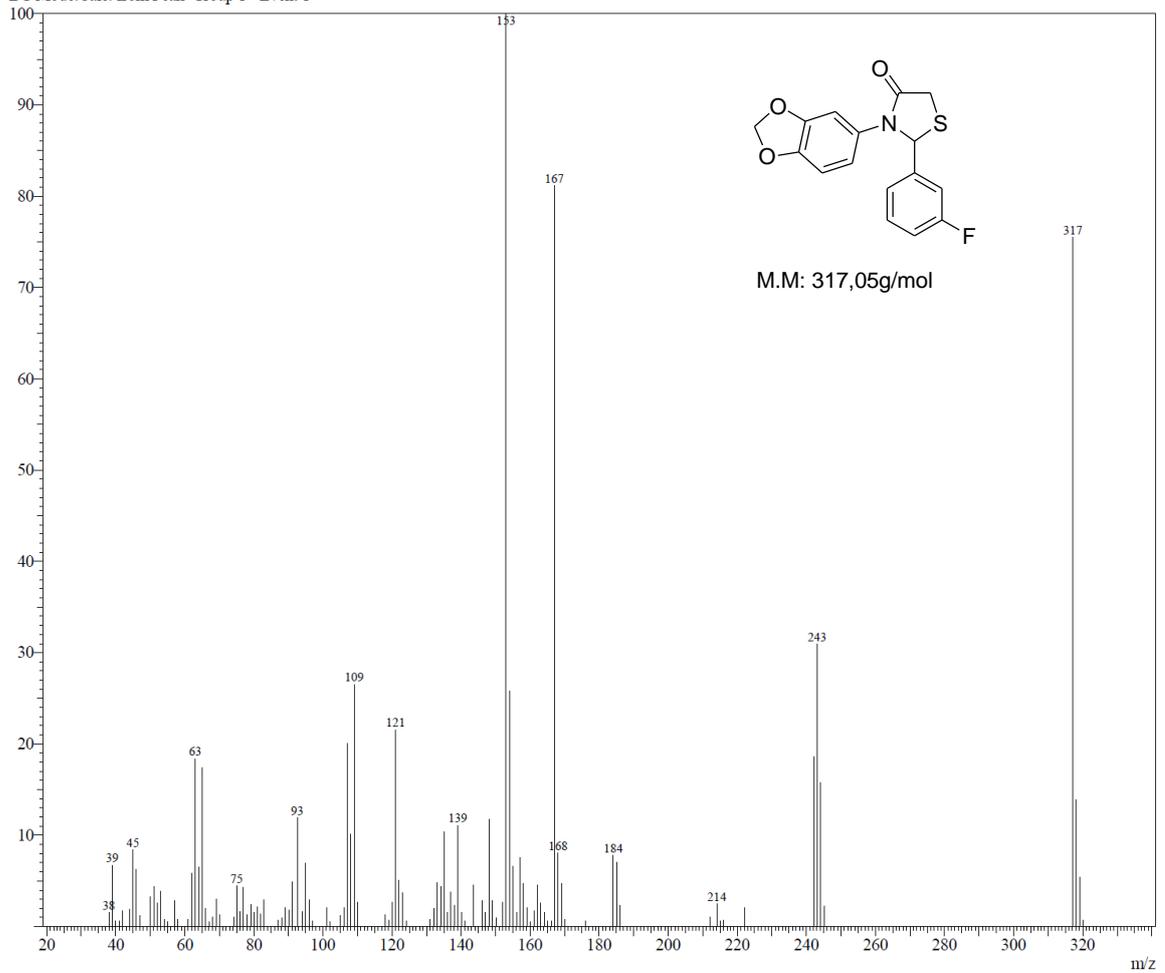
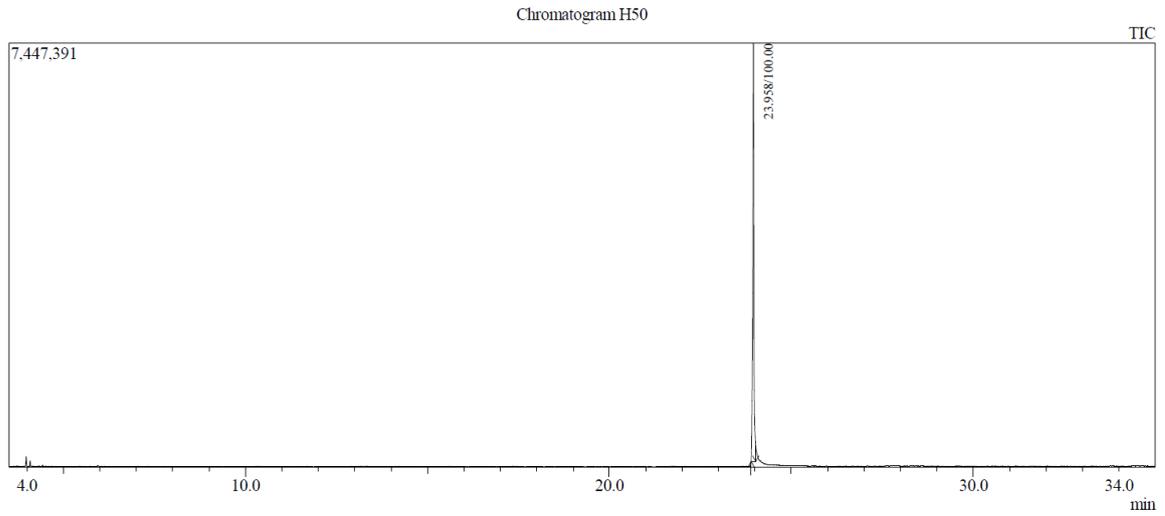


Figura 24: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-fluorofenil)thiazolidin-4-ona **4e**



Spectrum

Peak#:1 R.Time:23.958(Scan#:2456)  
MassPeaks:111  
RawMode:Averaged 23.892-24.025(2448-2464)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

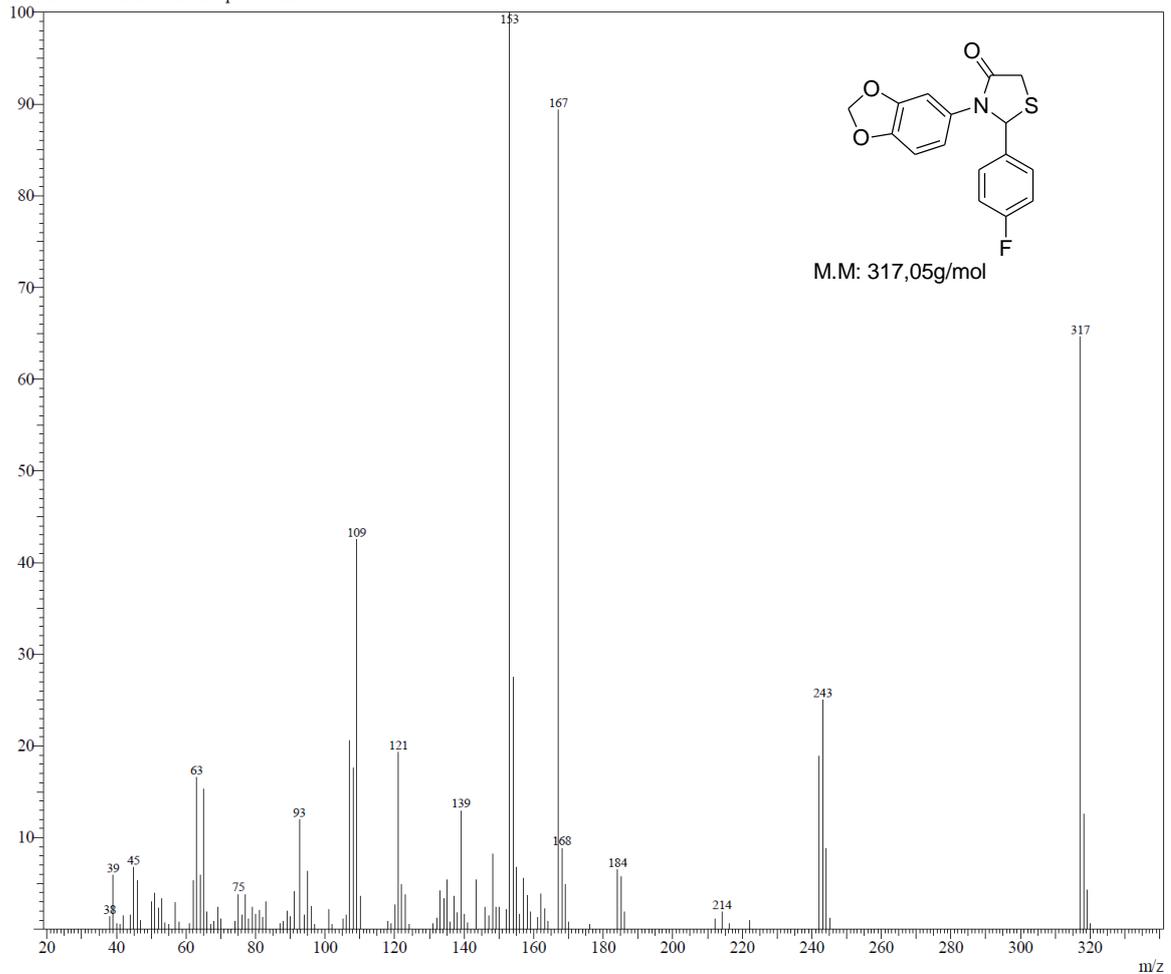
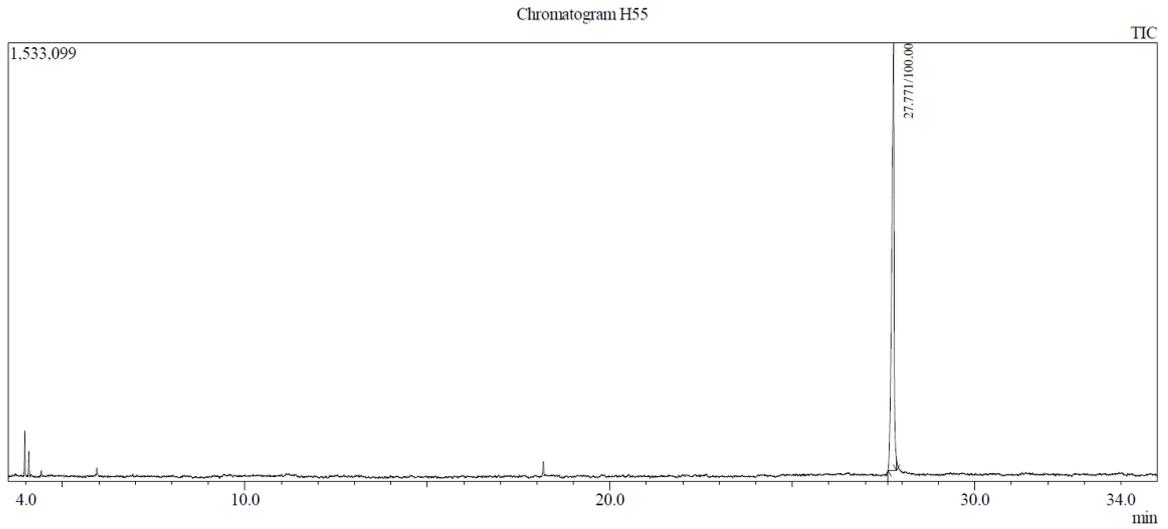


Figura 25: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluorofenil)tiiazolidin-4-ona **4f**



Spectrum

Peak#:1 R.Time:27.771(Scan#:2914)  
 MassPeaks:205  
 RawMode:Averaged 27.625-27.858(2896-2924)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

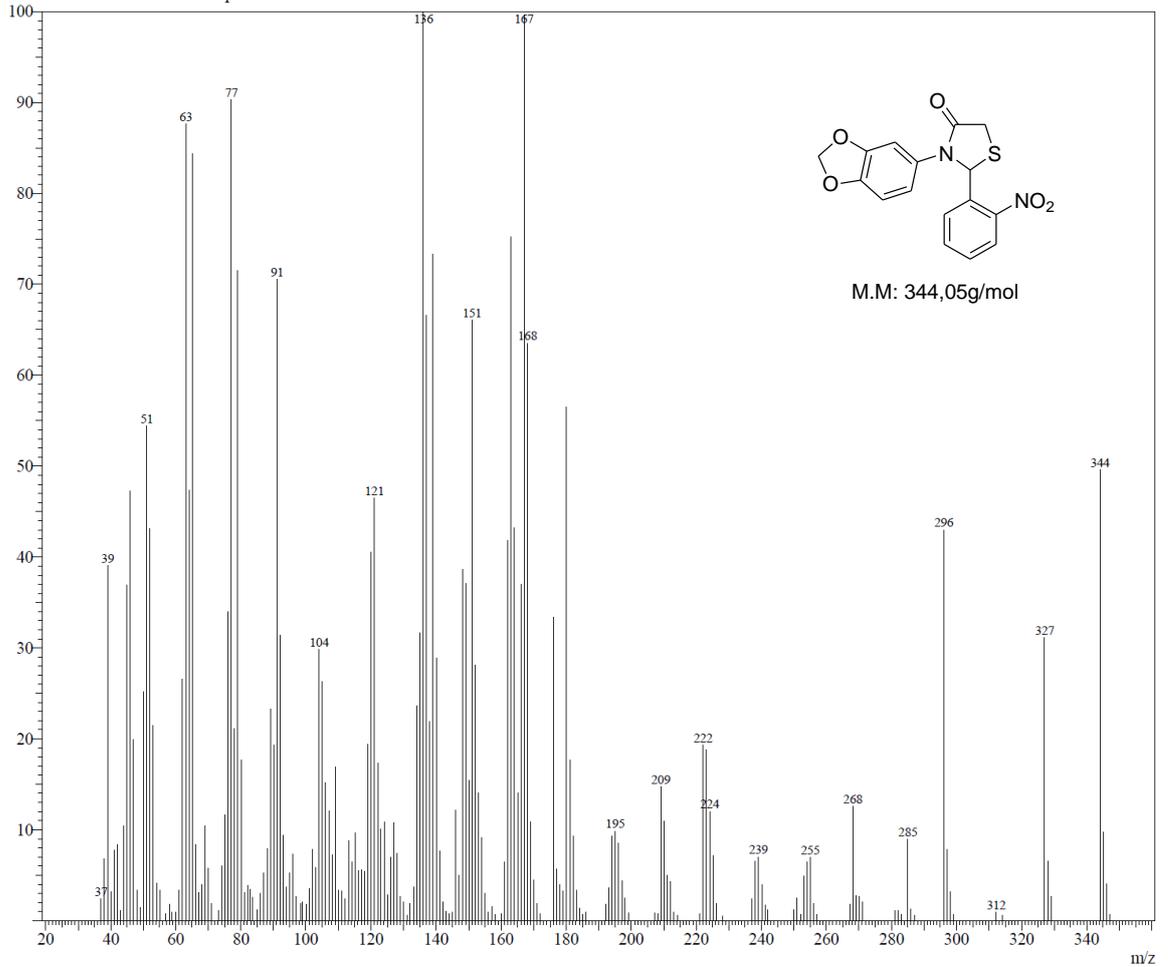
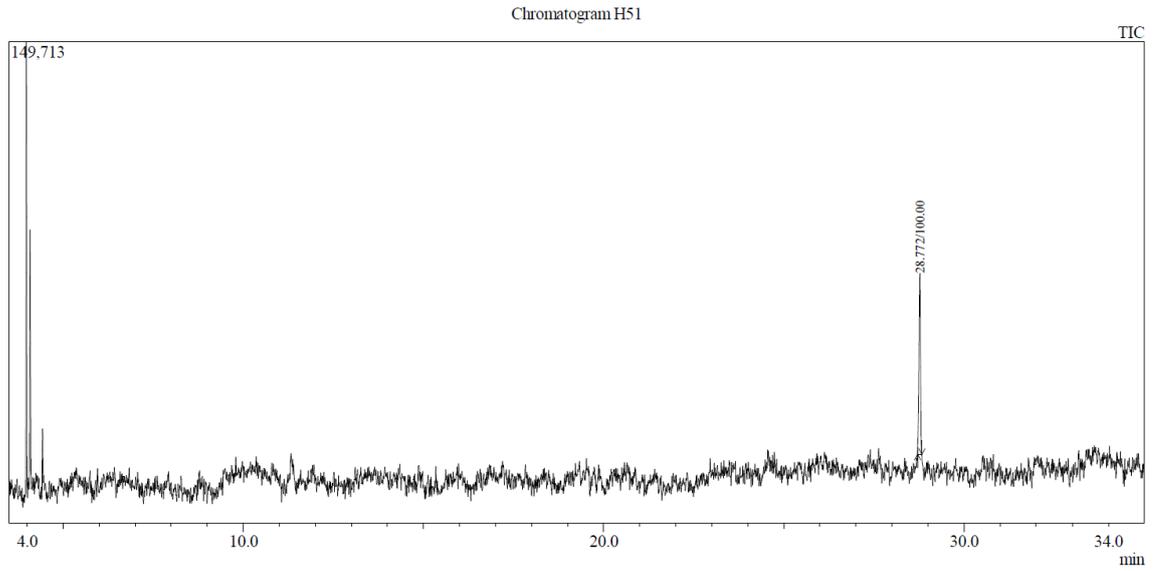
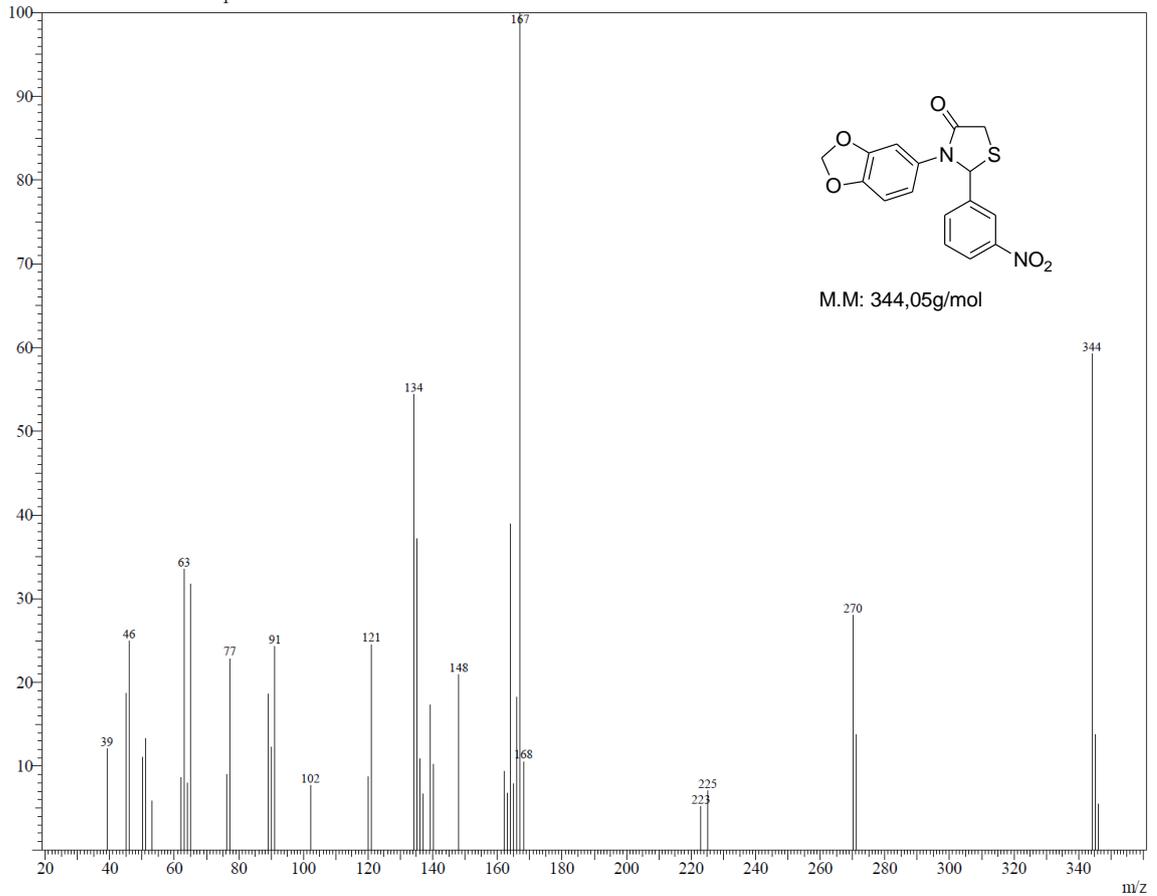


Figura 26: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-nitrofenil)thiazolidin-4-ona **4g**

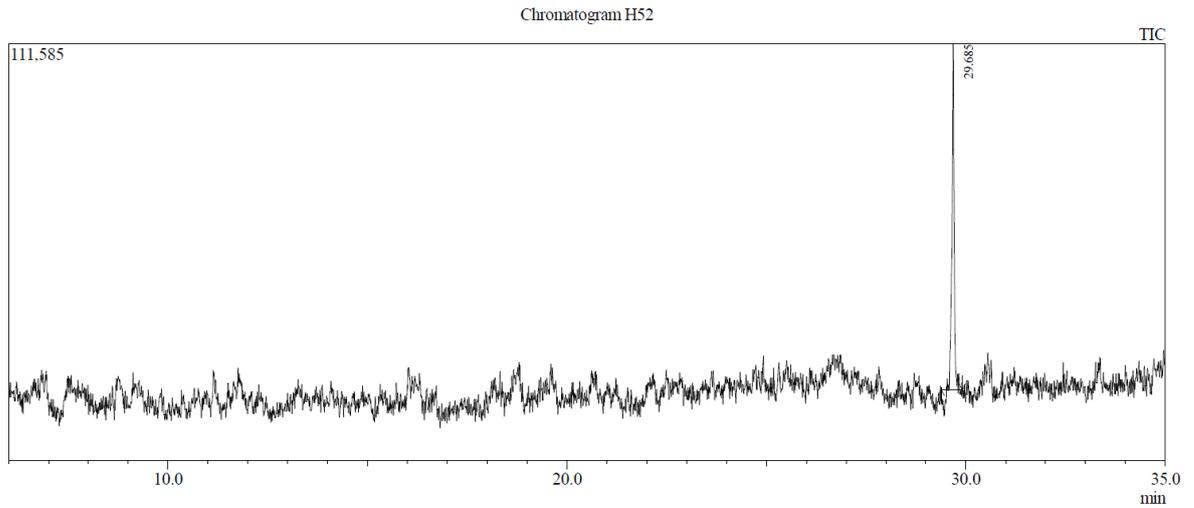


Spectrum

Peak#:1 R.Time:28.772(Scan#:3034)  
 MassPeaks:39  
 RawMode:Averaged 28.708-28.825(3026-3040)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

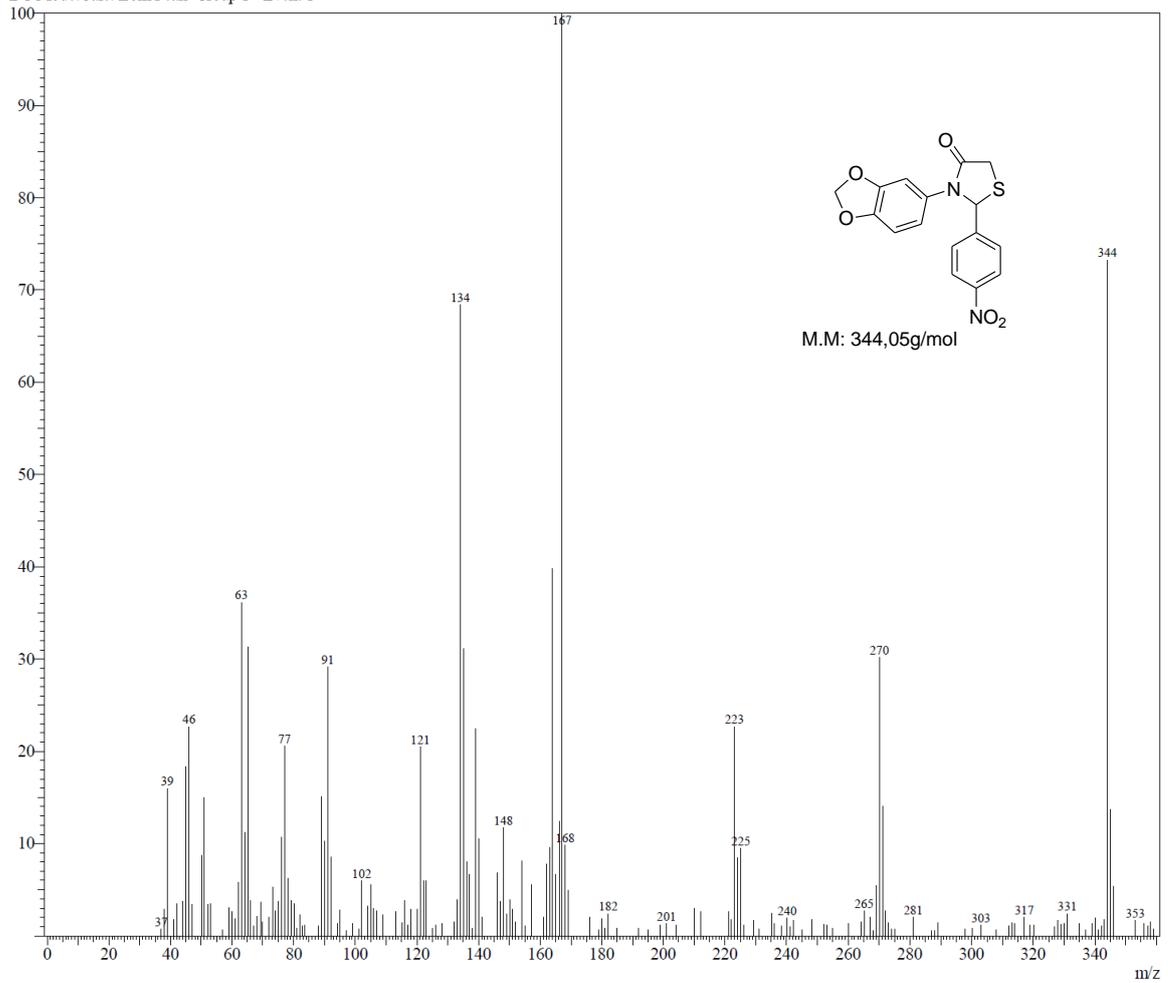


**Figura 27:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-nitrofenil)thiazolidin-4-ona **4h**

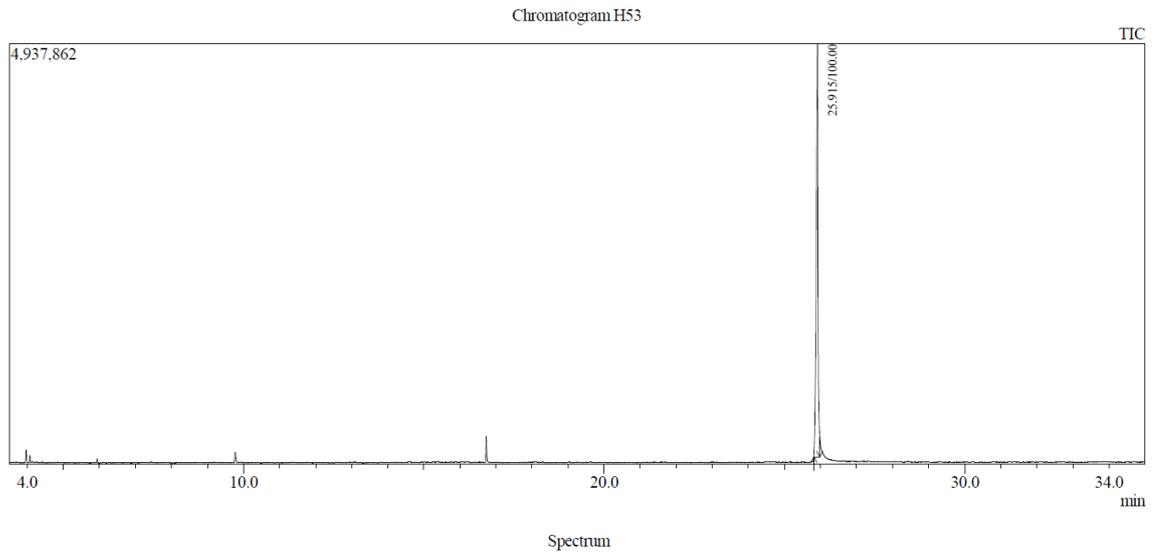


Spectrum

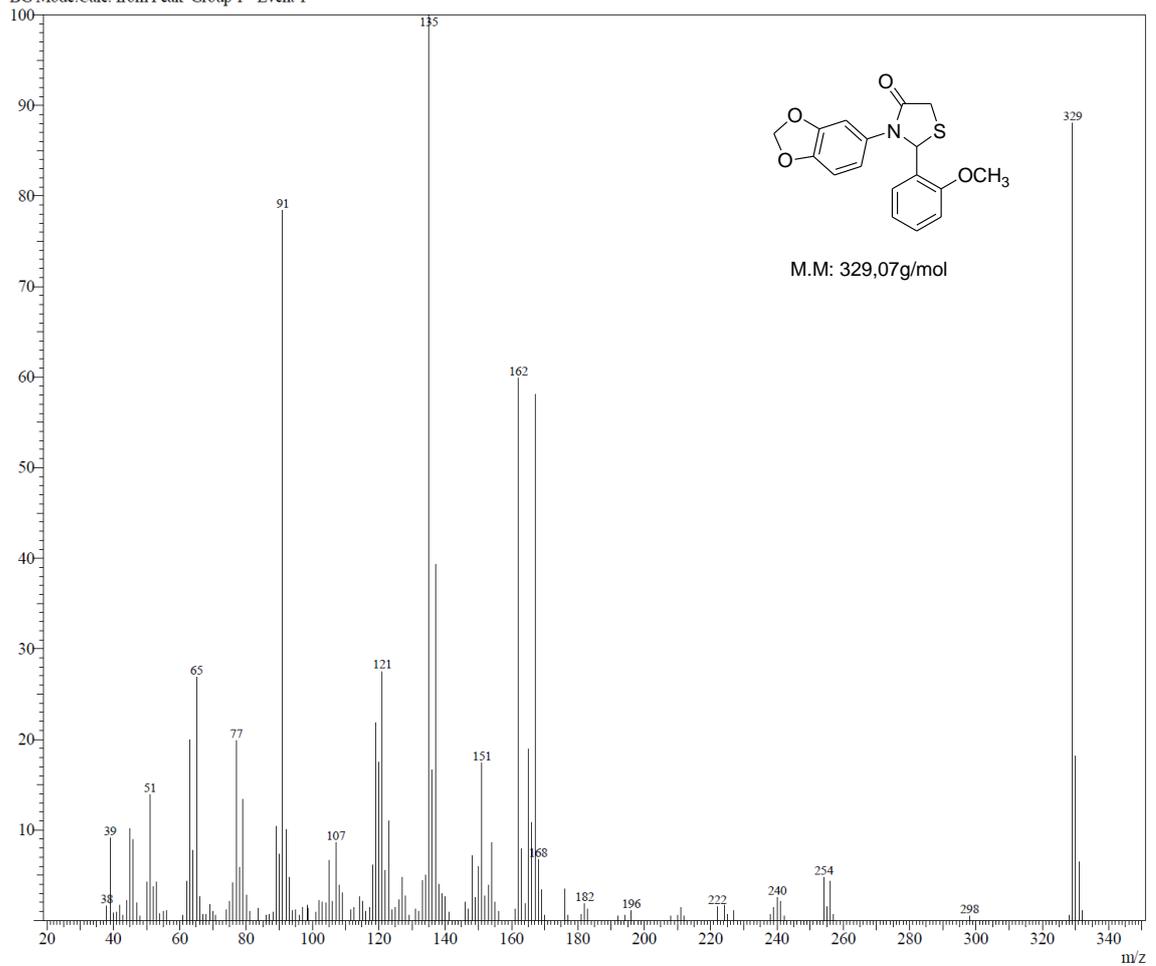
Peak#:1 R.Time:29.685(Scan#:3143)  
MassPeaks:293  
RawMode:Averaged 29.383-29.908(3107-3170)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



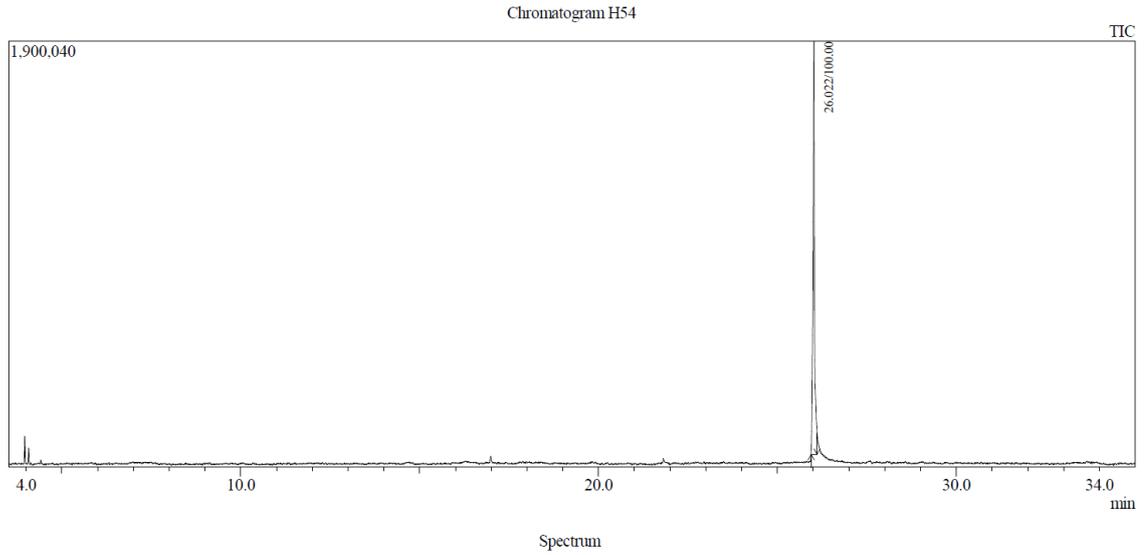
**Figura 28:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-nitrofenil)tiatzolidin-4-ona **4i**



Peak#:1 R.Time:25.915(Scan#:2691)  
MassPeaks:144  
RawMode:Averaged 25.817-25.983(2679-2699)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Figura 29:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-metoxifenil)tiiazolidin-4-ona **4j**



Peak#:1 R.Time:26.022(Scan#:2704)  
 MassPeaks:136  
 RawMode:Averaged 25.942-26.108(2694-2714)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

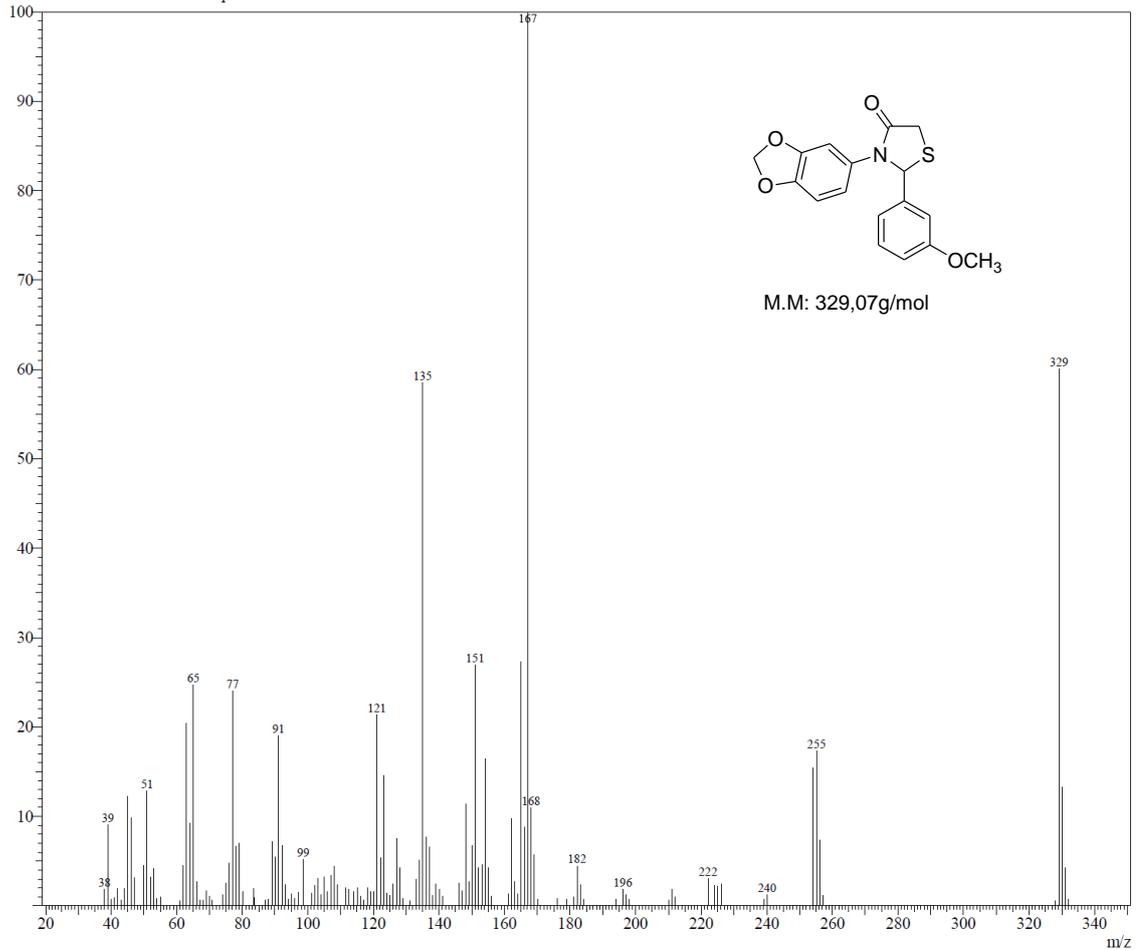
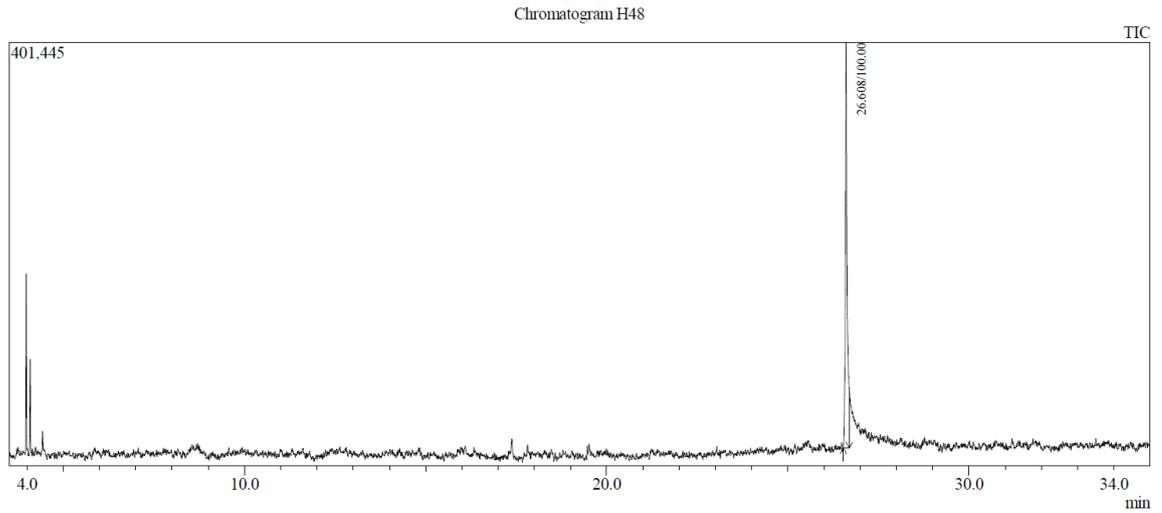
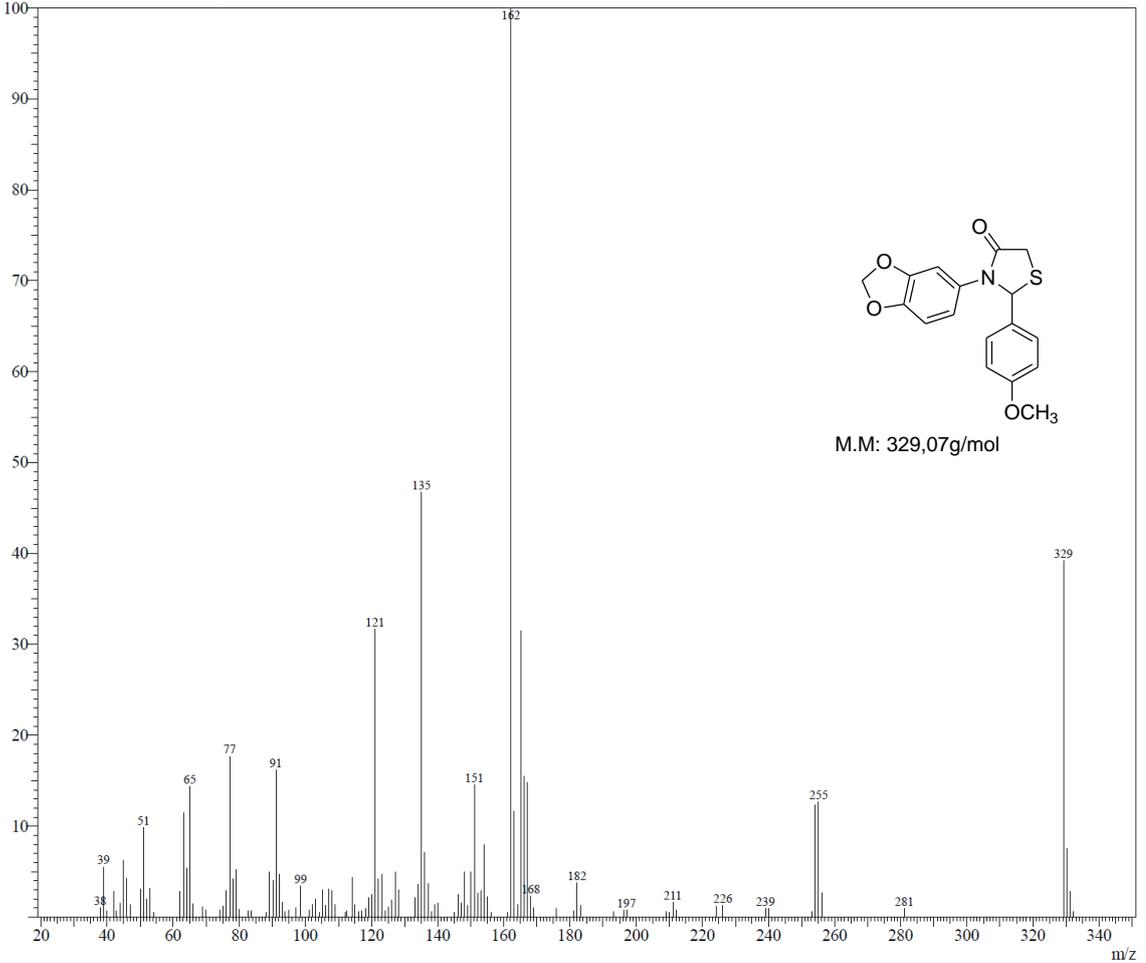


Figura 30: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-metoxifenil)tiazolidin-4-ona **4k**

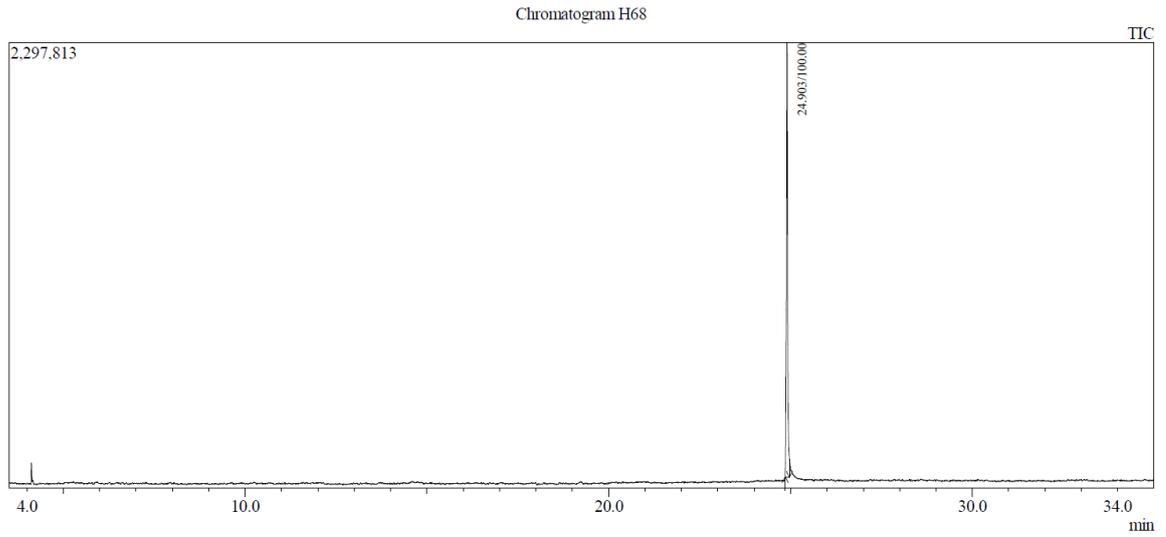


Spectrum

Peak#:1 R.Time:26.608(Scan#:2774)  
 MassPeaks:120  
 RawMode:Averaged 26.533-26.700(2765-2785)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Figura 31:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxifenil)tiazolidin-4-ona **41**



Spectrum

Peak#:1 R.Time:24.903(Scan#:2569)  
MassPeaks:99  
RawMode:Averaged 24.858-24.975(2564-2578)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

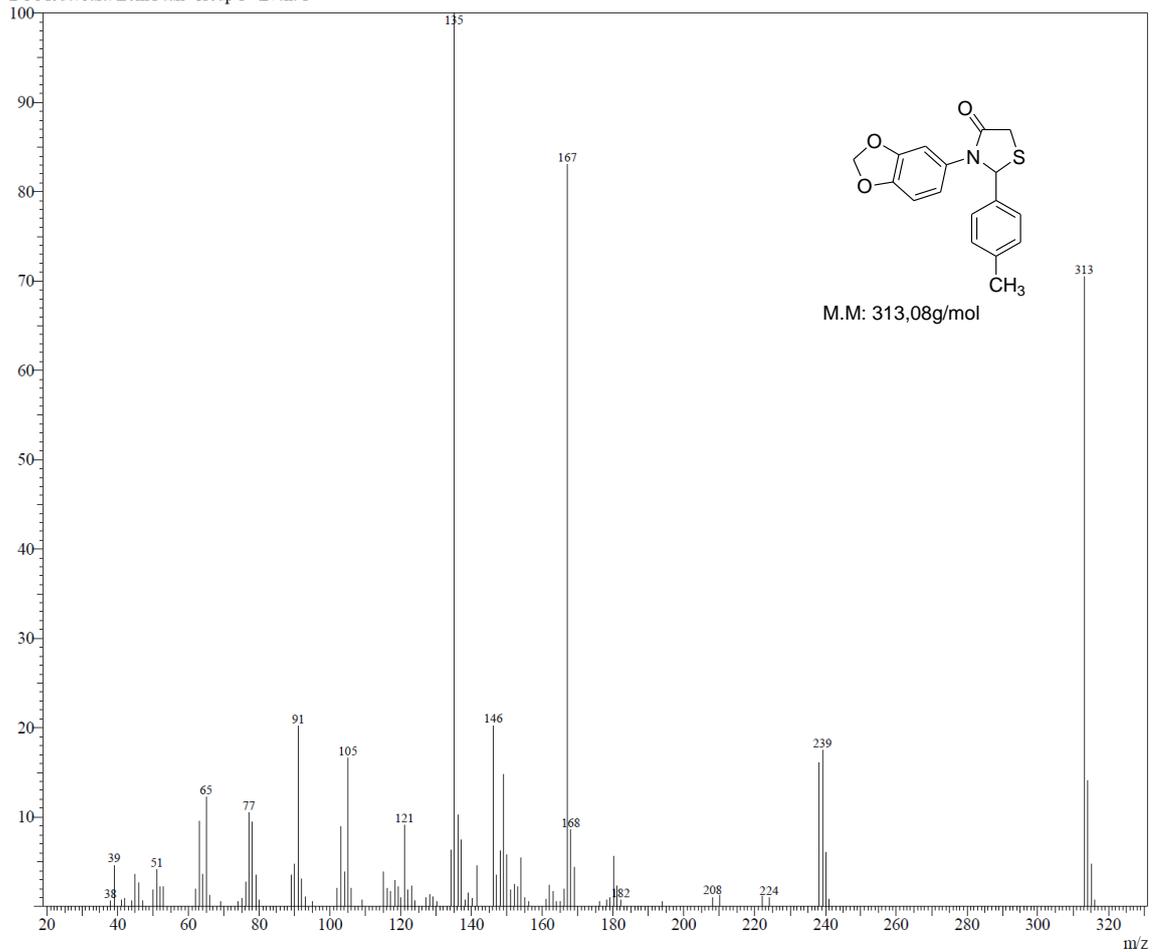
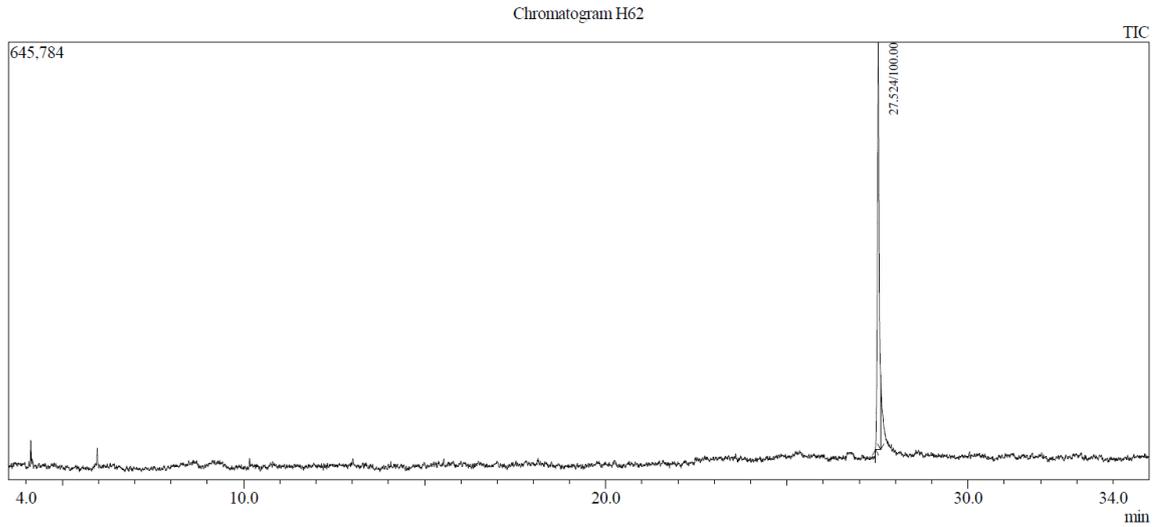
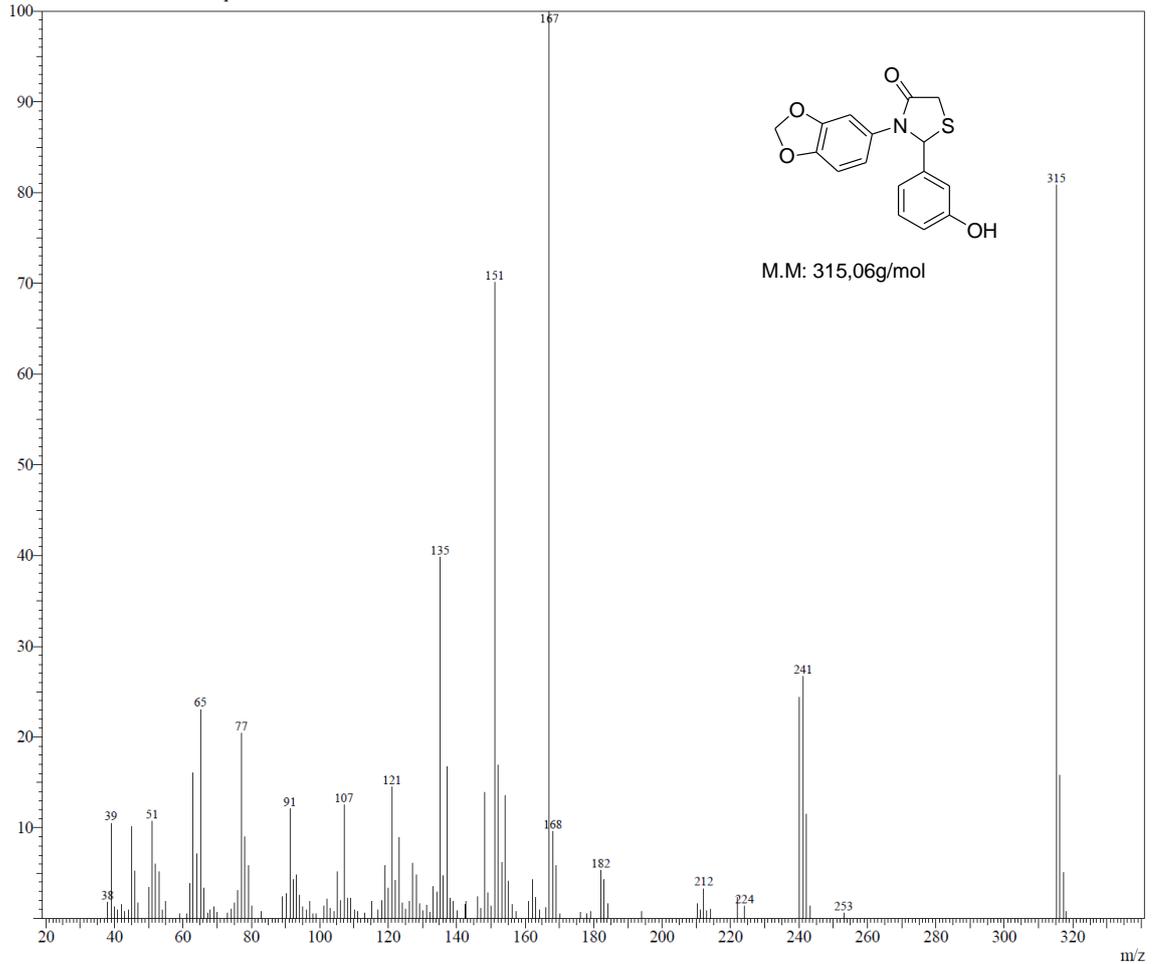


Figura 32: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-p-toluiltiazolidin-4-ona 4m

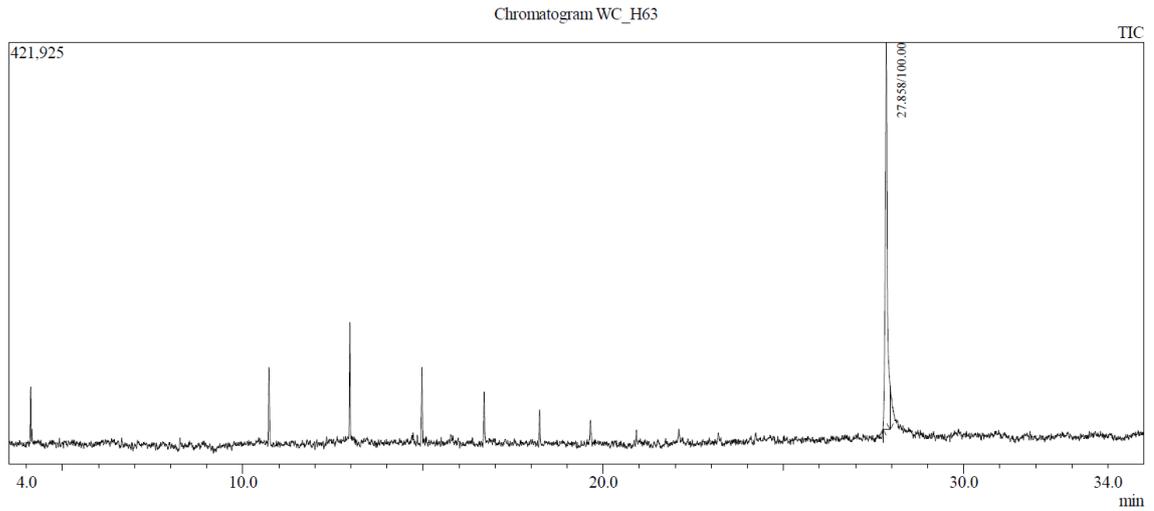


Spectrum

Peak#1 R.Time:27.524(Scan#:2884)  
 MassPeaks:130  
 RawMode:Averaged 27.442-27.583(2874-2891)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

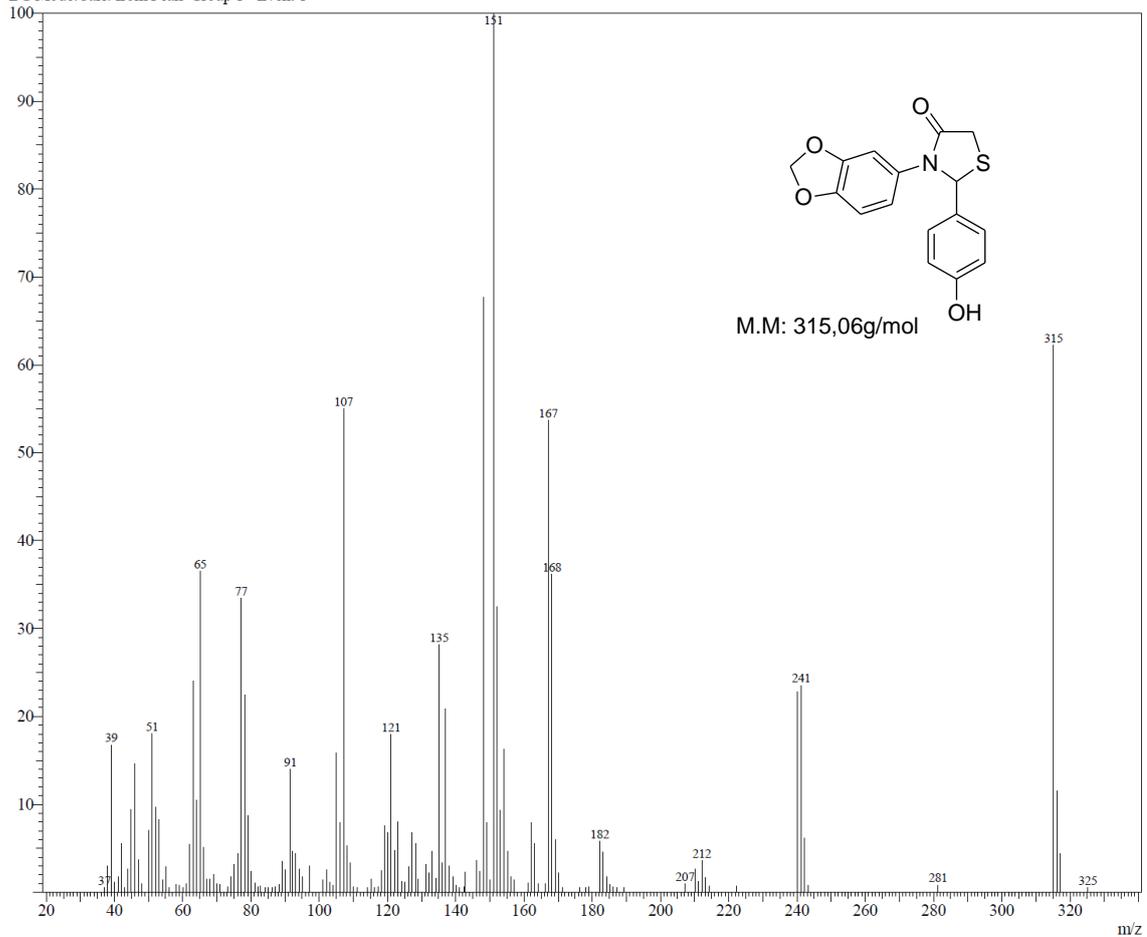


**Figura 33:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona **4n**

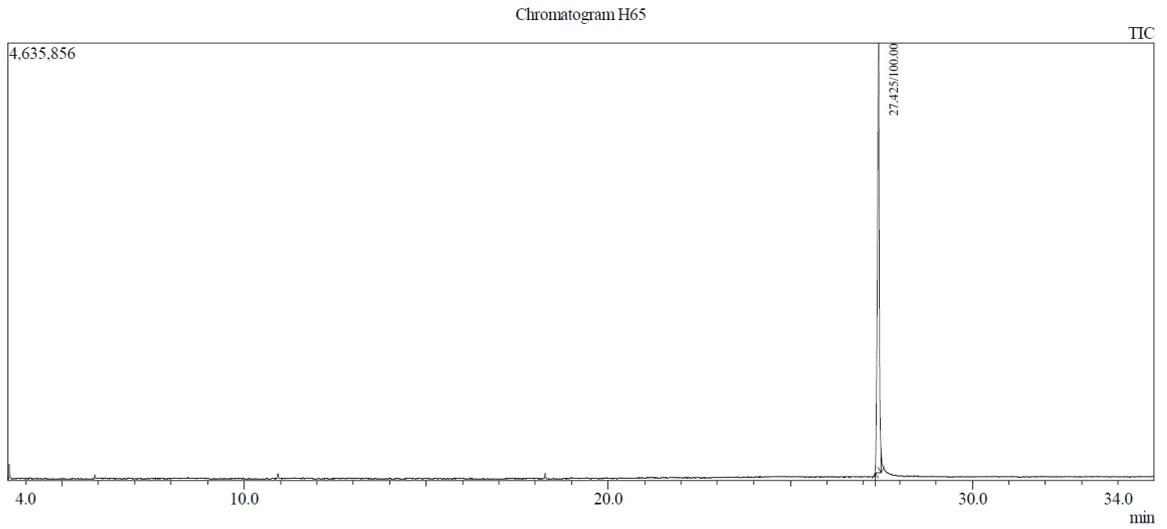


Spectrum

Peak#:1 R.Time:27.858(Scan#:2924)  
 MassPeaks:145  
 RawMode:Averaged 27.758-27.958(2912-2936)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

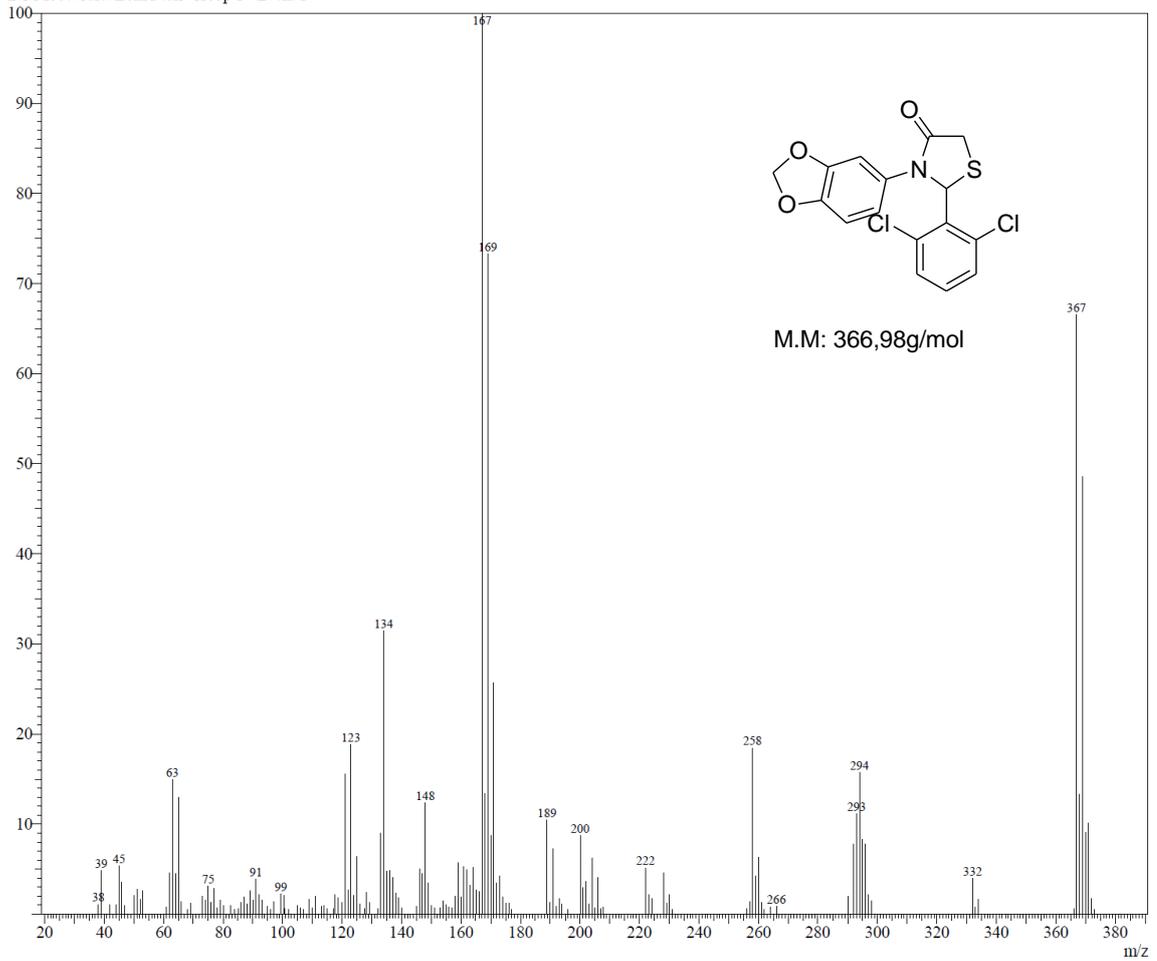


**Figura 34:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona **40**

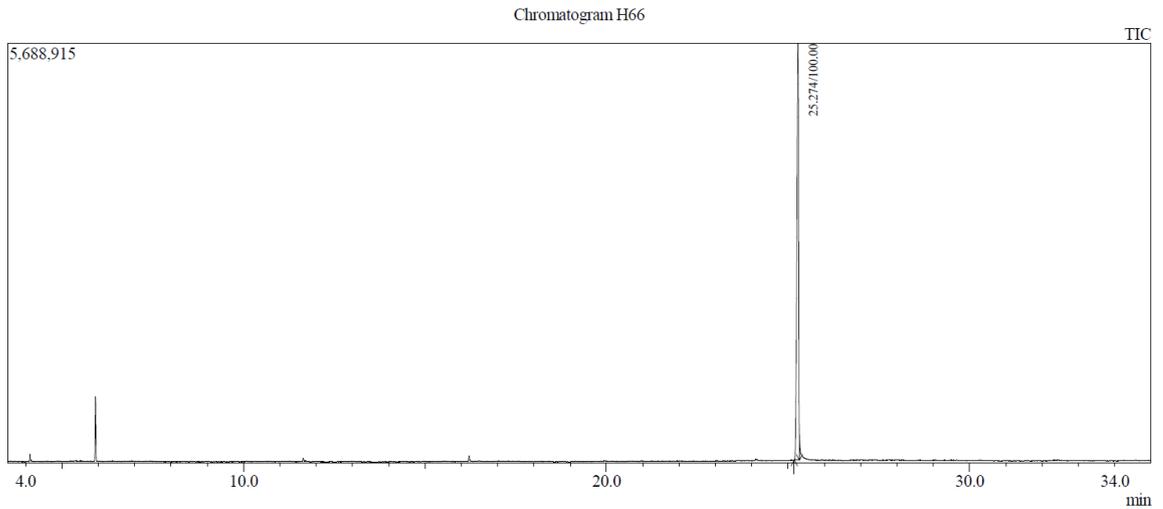


Spectrum

Peak#:1 R.Time:27.425(Scan#:2872)  
 MassPeaks:159  
 RawMode:Averaged 27.333-27.492(2861-2880)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

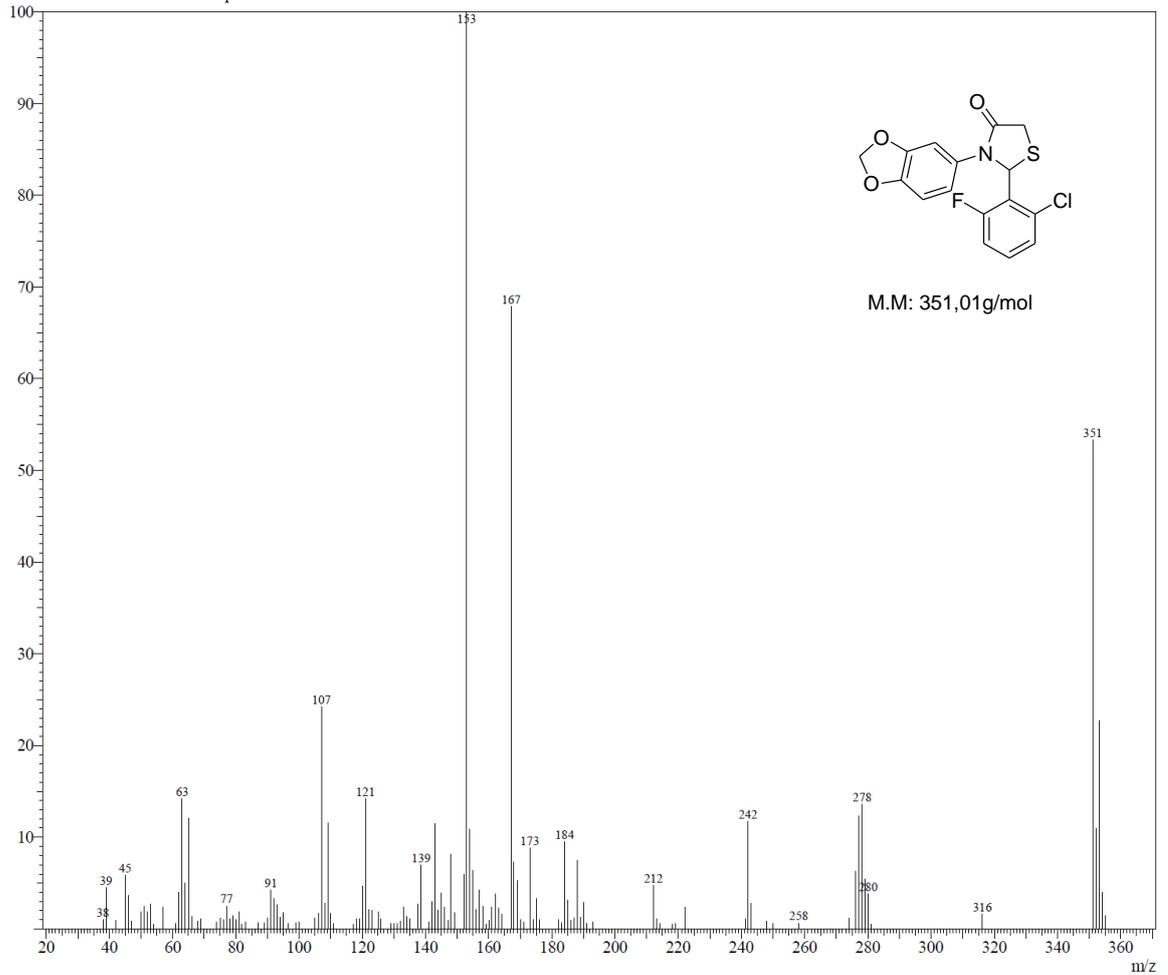


**Figura 35:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,6-diclorofenil)thiazolidin-4-ona **4p**

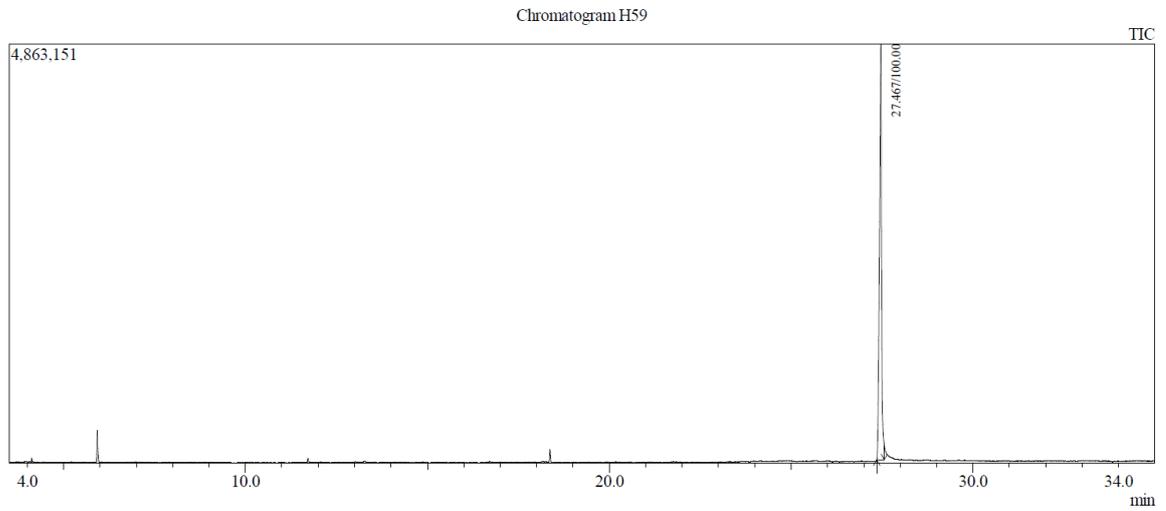


Spectrum

Peak#:1 R.Time:25.274(Scan#:2614)  
 MassPeaks:134  
 RawMode:Averaged 25.175-25.317(2602-2619)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Figura 36:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiatzolidin-4-ona **4q**



Spectrum

Peak#:1 R. Time:27.467(Scan#:2877)  
MassPeaks:172  
RawMode:Averaged 27.350-27.558(2863-2888)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

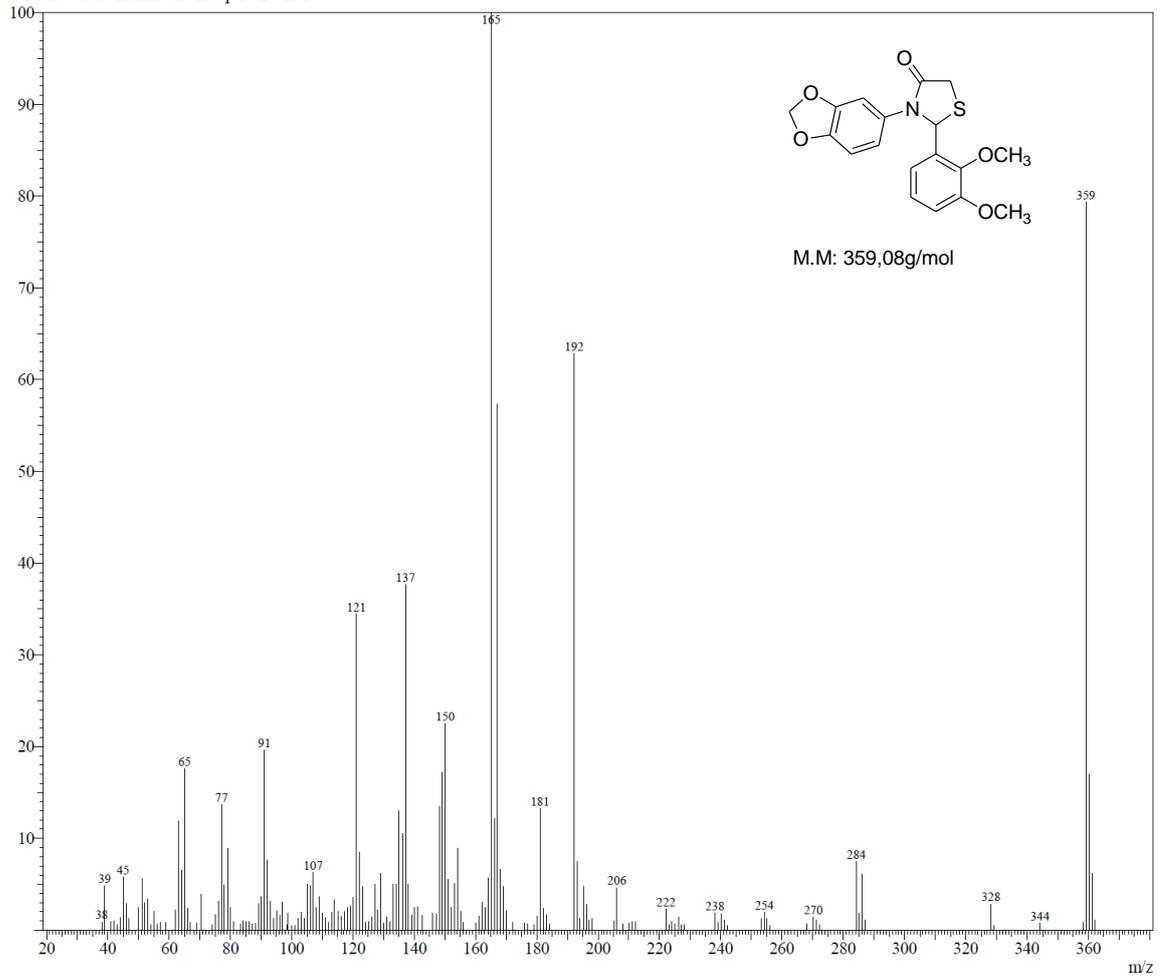
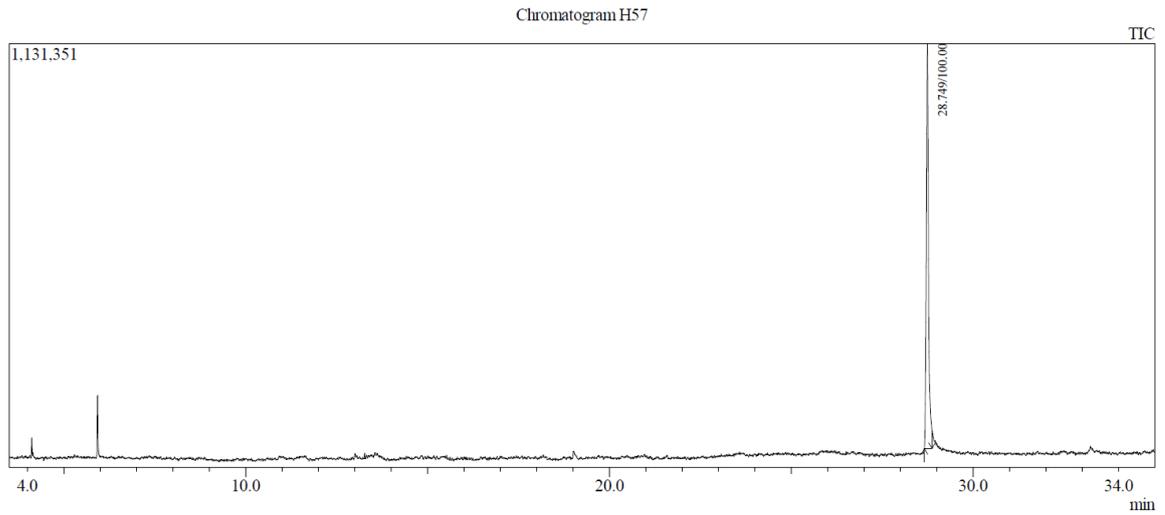


Figura 37: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,3-dimetoxifenil)tiiazolidin-4-ona **4r**



Spectrum

Peak#:1 R.Time:28.749(Scan#:3031)  
MassPeaks:117  
RawMode:Averaged 28.667-28.875(3021-3046)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

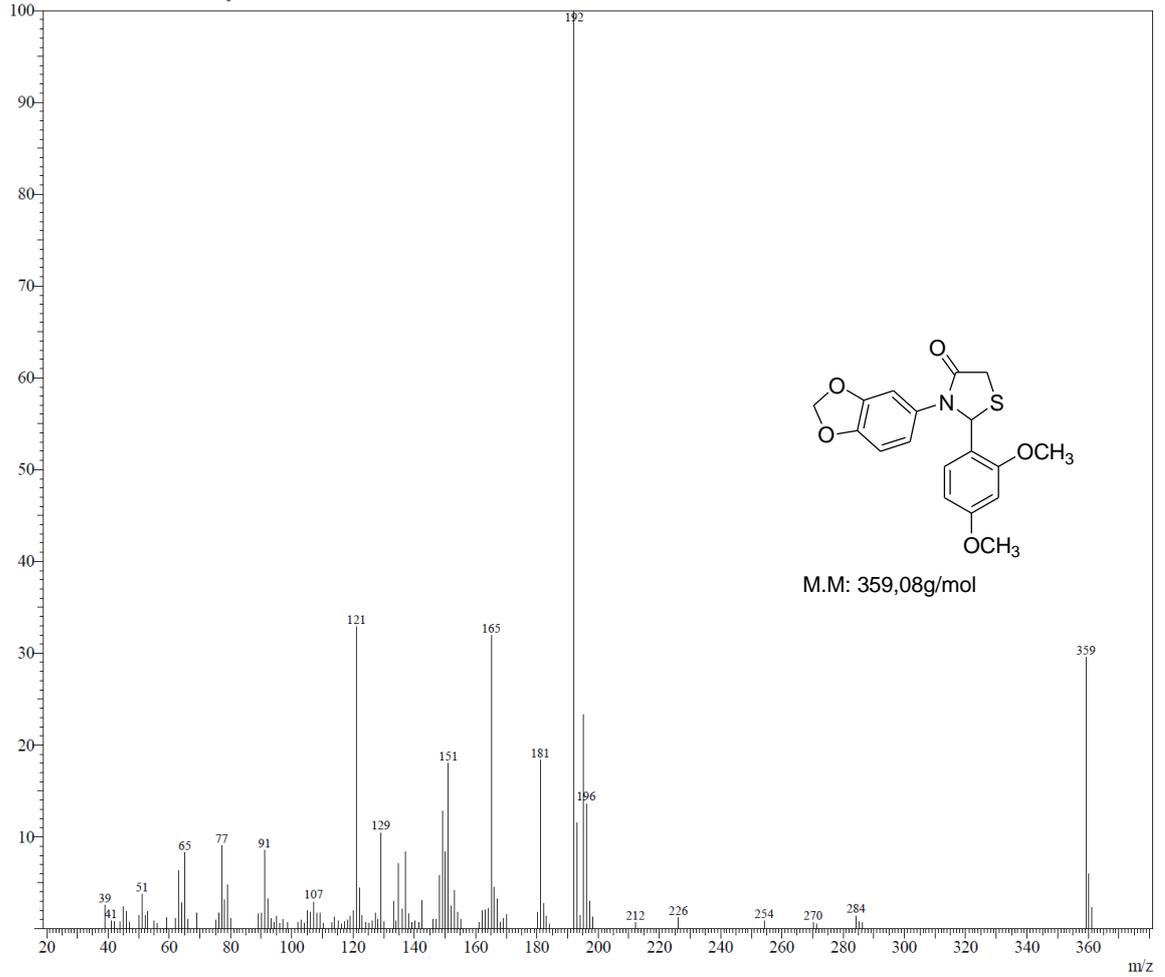
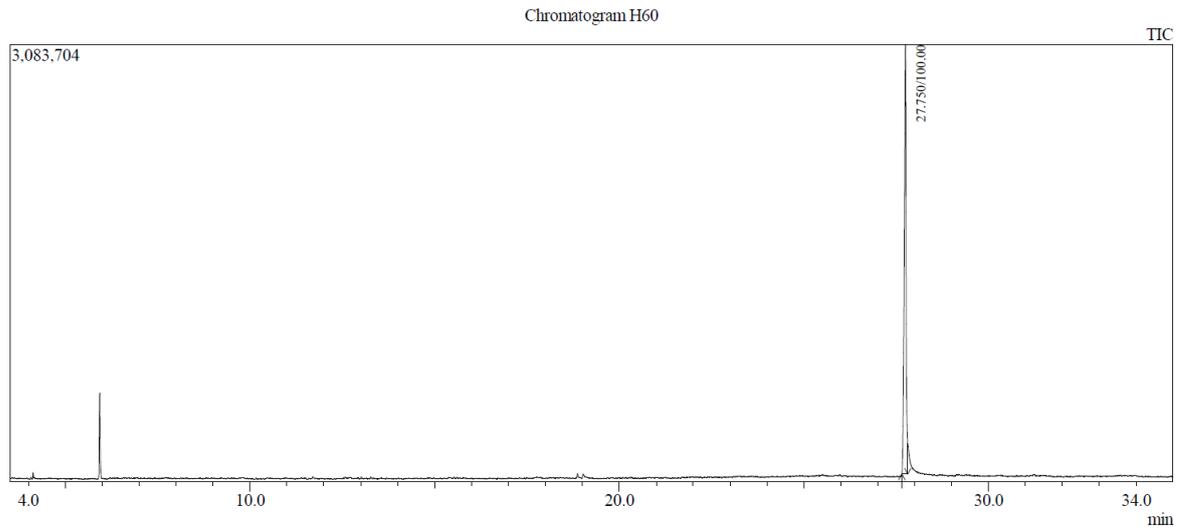
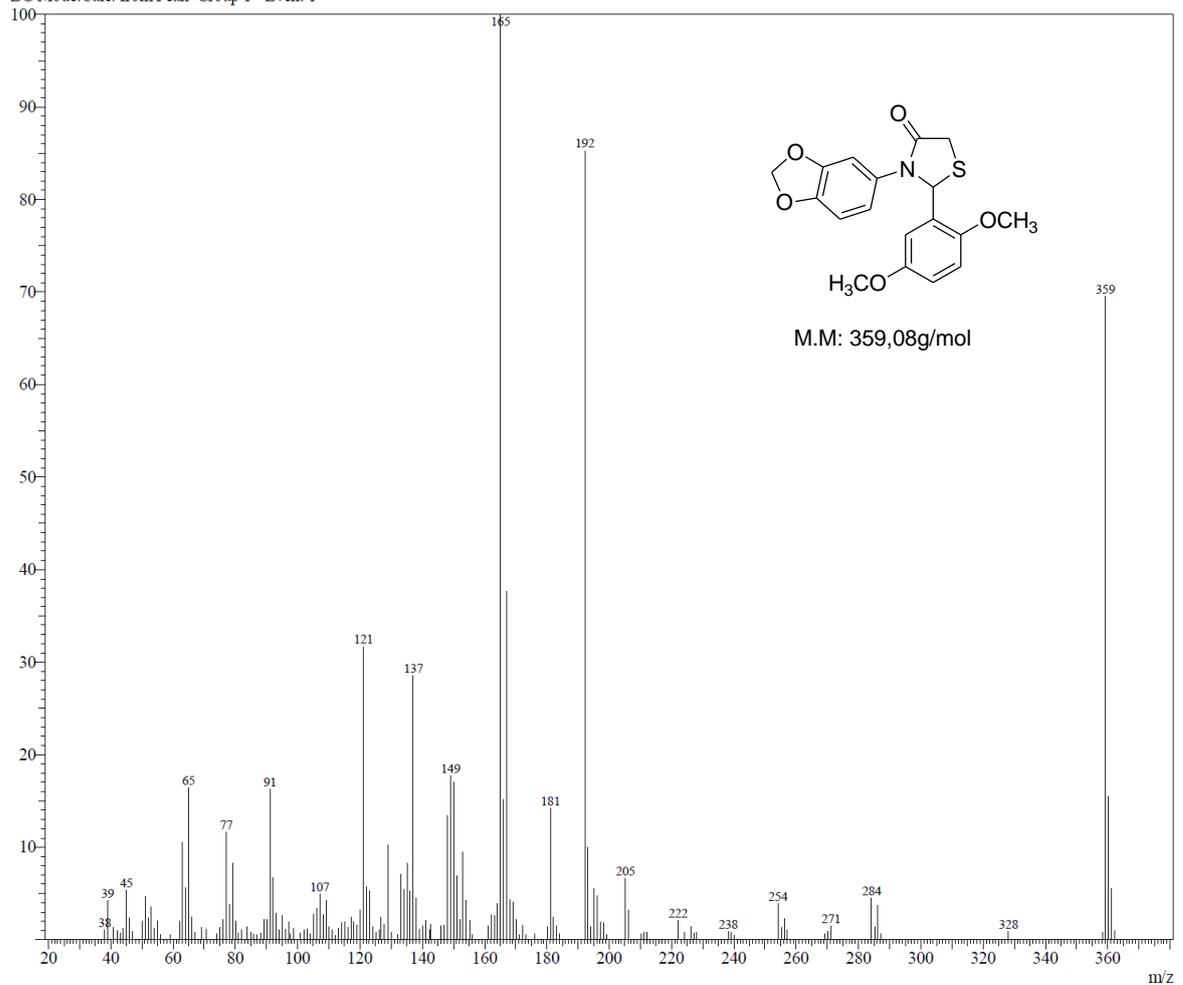


Figura 38: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,4-dimetoxifenil)tiatzolidin-4-ona **4s**

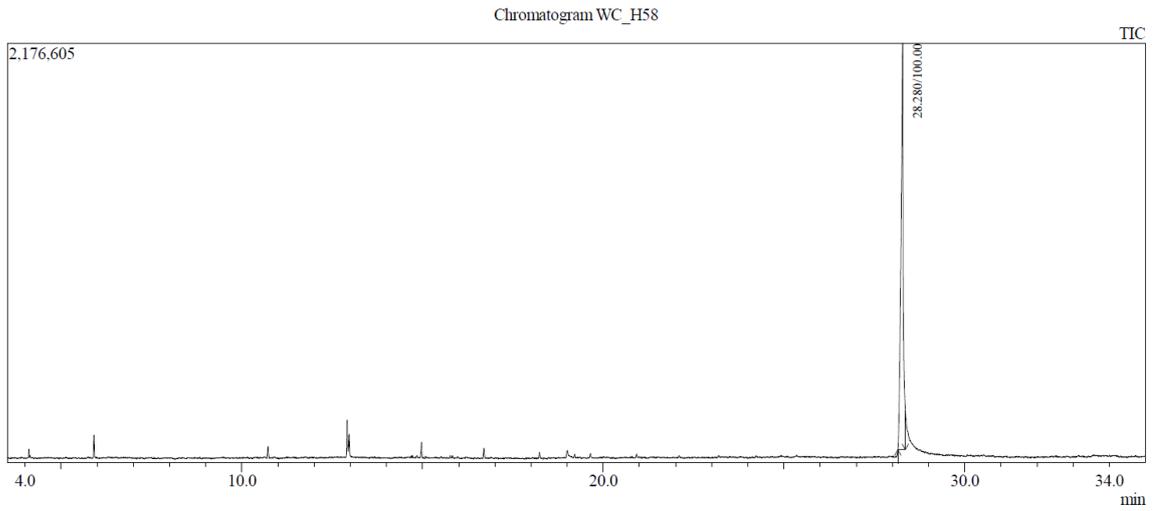


Spectrum

Peak#:1 R.Time:27.750(Scan#:2911)  
 MassPeaks:161  
 RawMode:Averaged 27.650-27.817(2899-2919)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Figura 39:** Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona **4t**



Spectrum

Peak#:1 R. Time:28.280(Scan#:2975)  
 MassPeaks:152  
 RawMode:Averaged 28.150-28.358(2959-2984)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

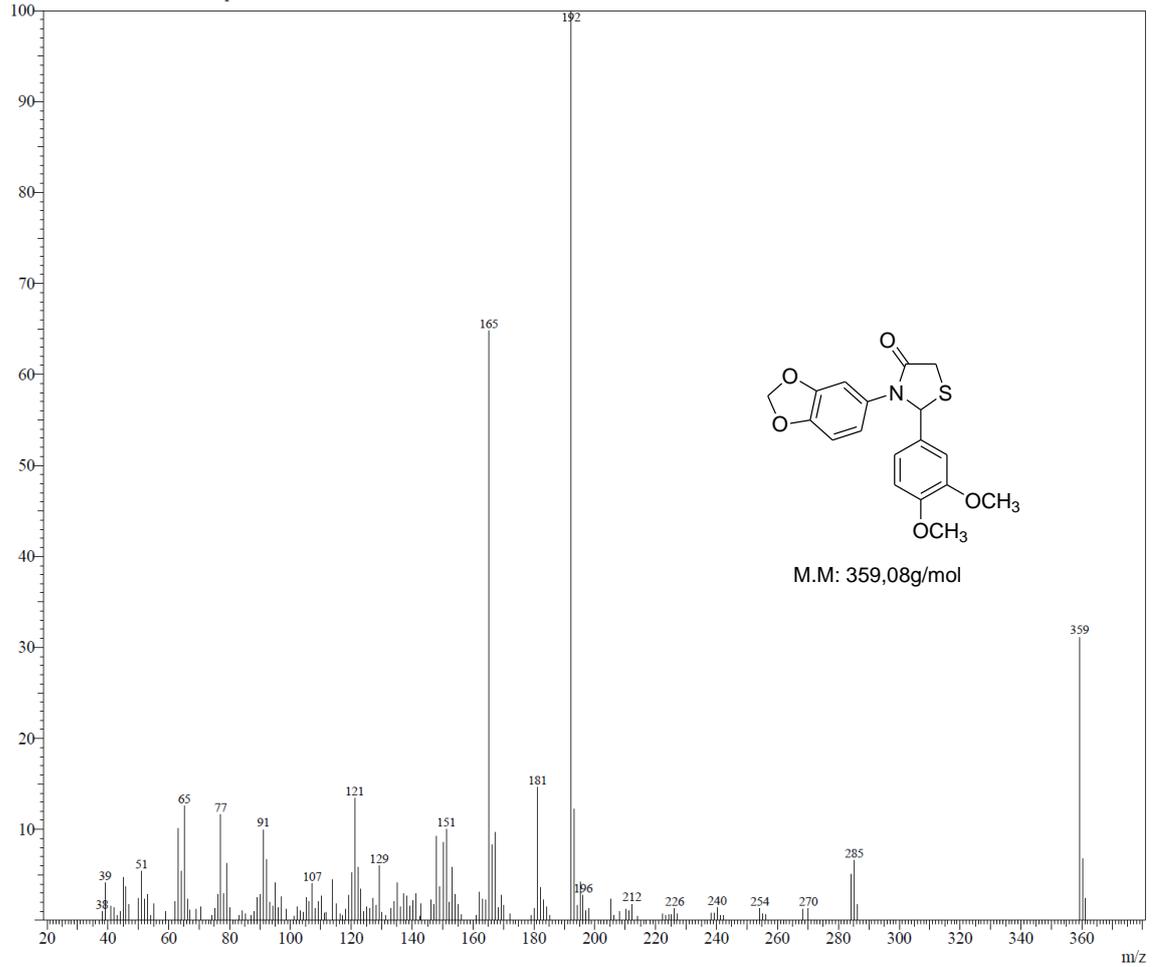
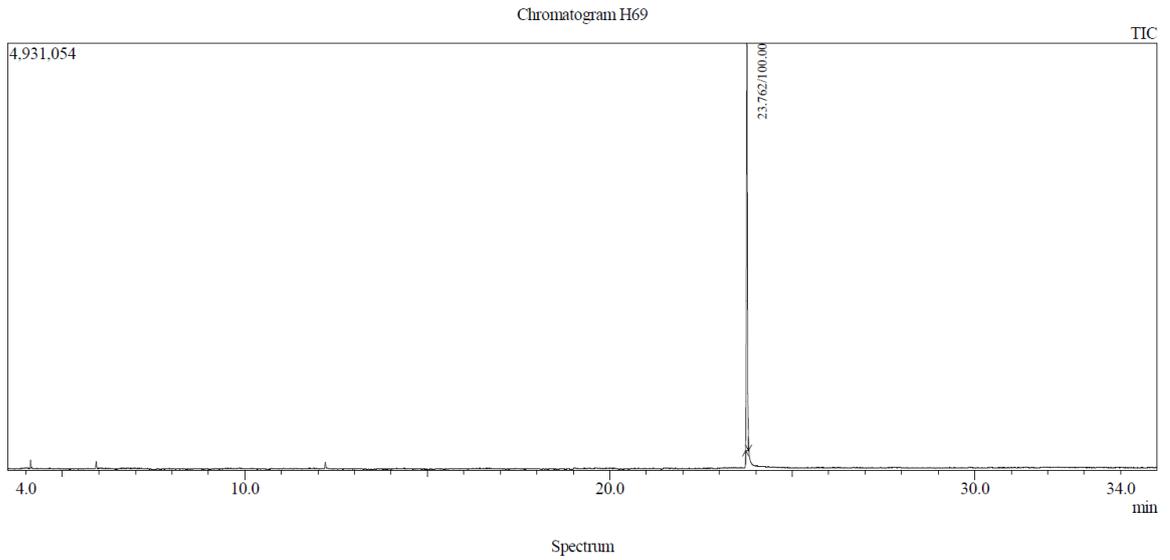


Figura 40: Espectro de CG/EM da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)tiatzolidin-4-ona **4u**



Peak#:1 R.Time:23.762(Scan#:2432)  
 MassPeaks:162  
 RawMode:Averaged 23.725-23.800(2428-2437)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1

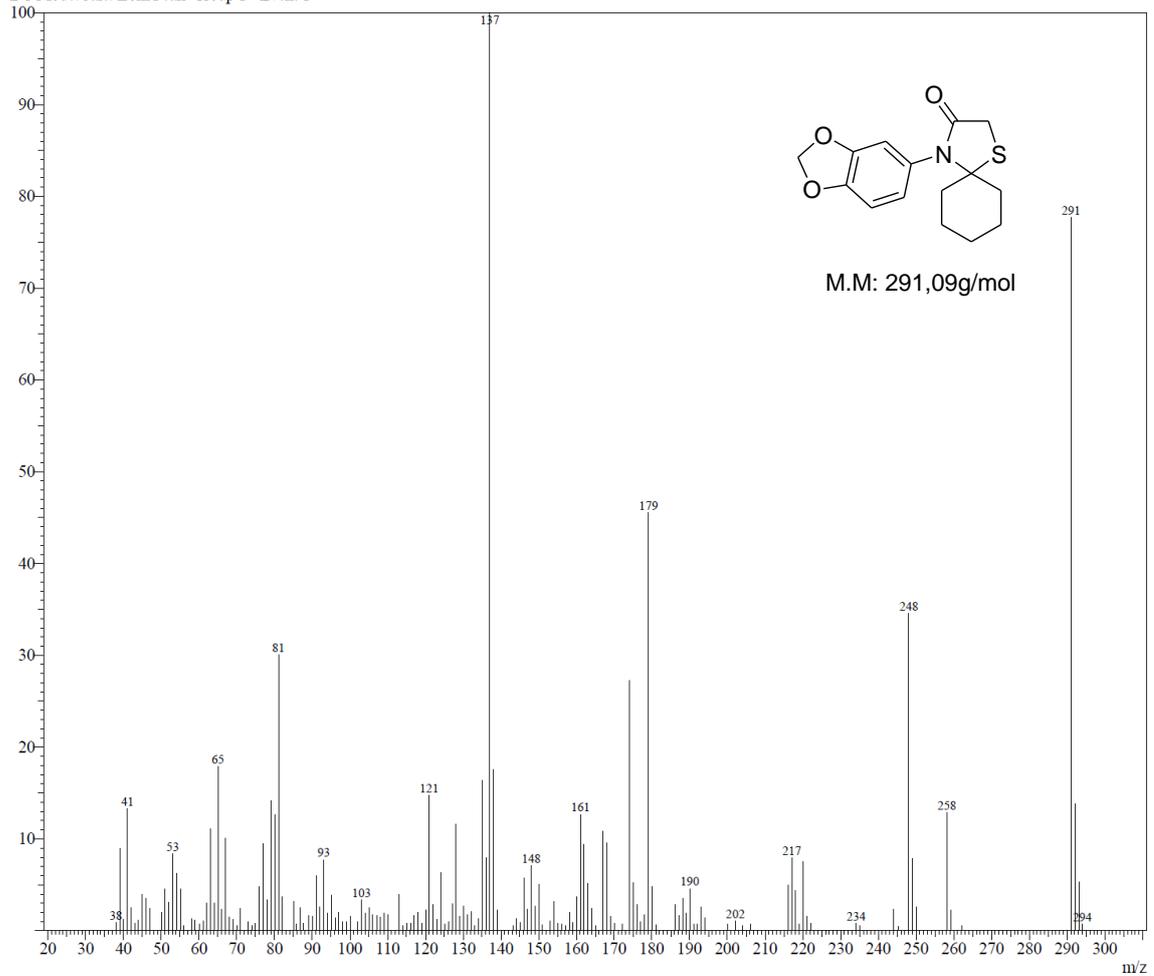


Figura 41: Espectro de CG/EM da 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il))-1-tia-4-azaspiro[4,5]decan-3-ona 6

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

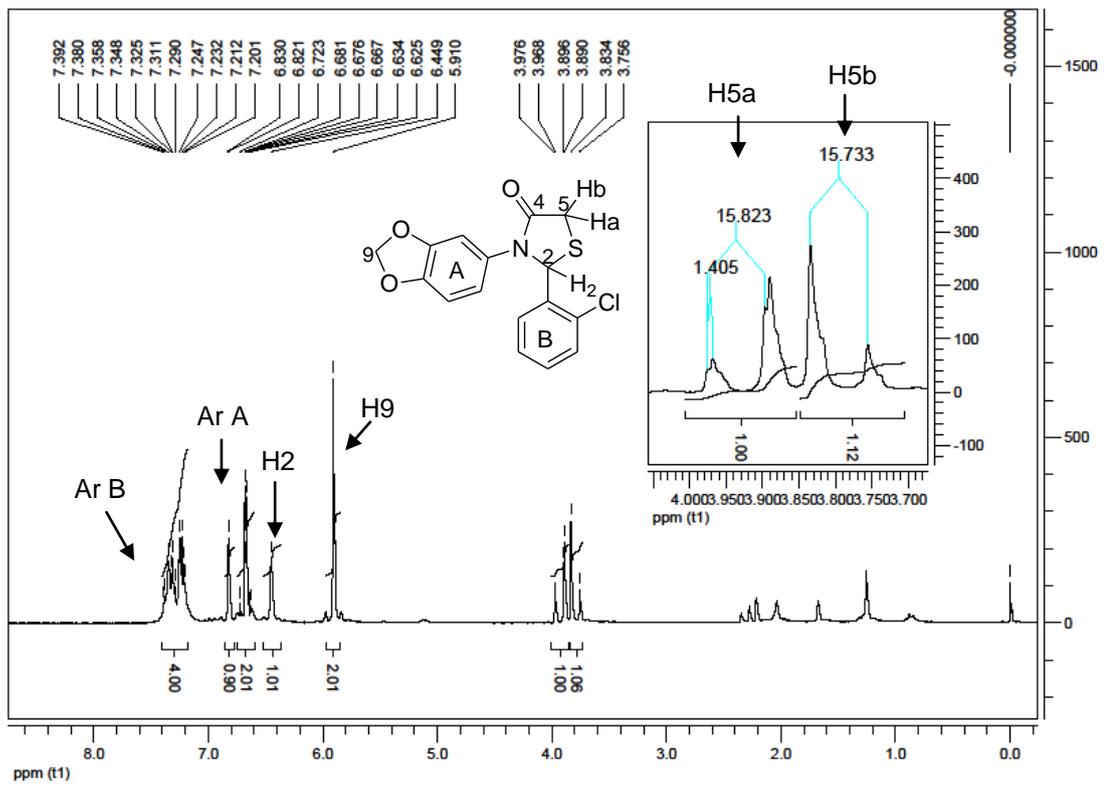


Figura 42: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-clorofenil)thiazolidin-4-ona **4a**

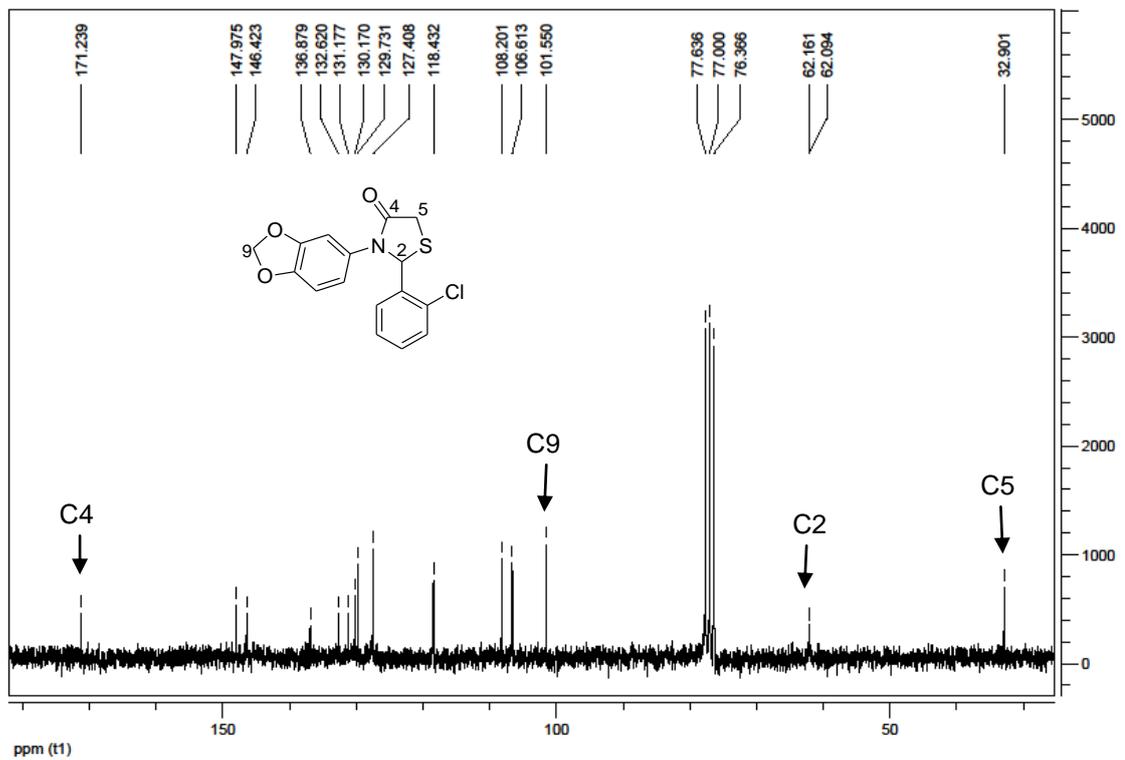


Figura 43: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-clorofenil)thiazolidin-4-ona **4a**

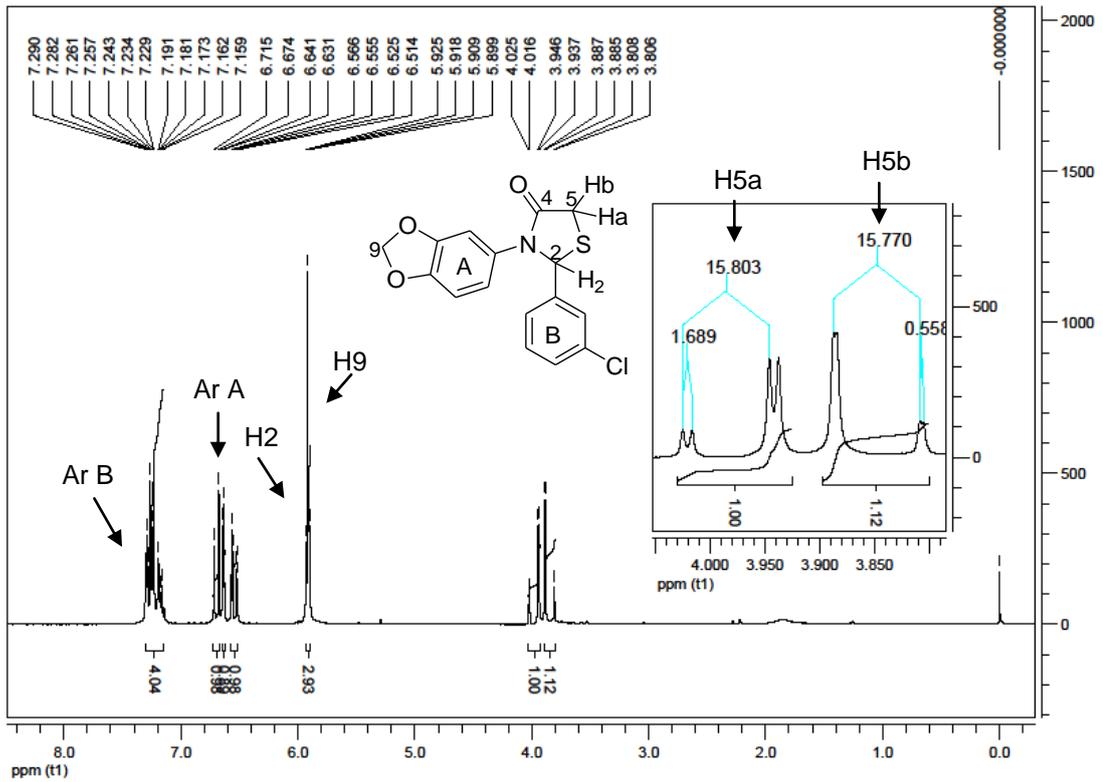


Figura 44: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-clorofenil)tiazolidin-4-ona **4b**

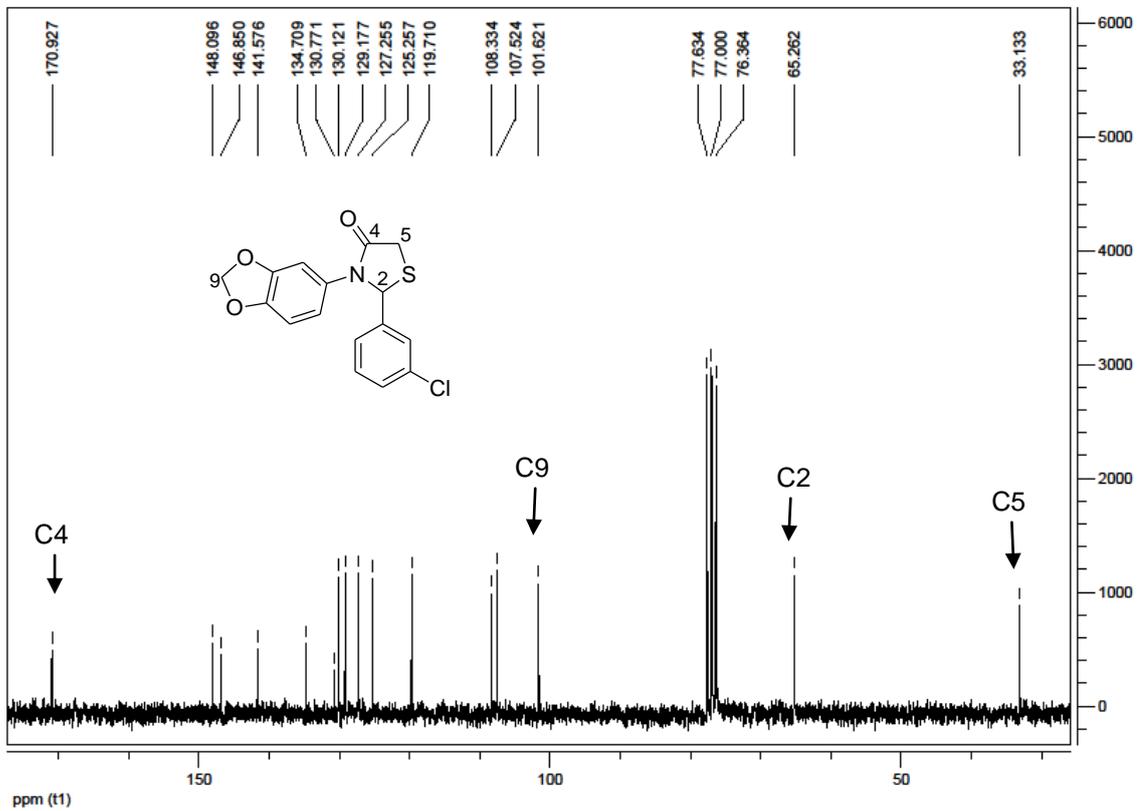


Figura 45: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-clorofenil)tiazolidin-4-ona **4b**

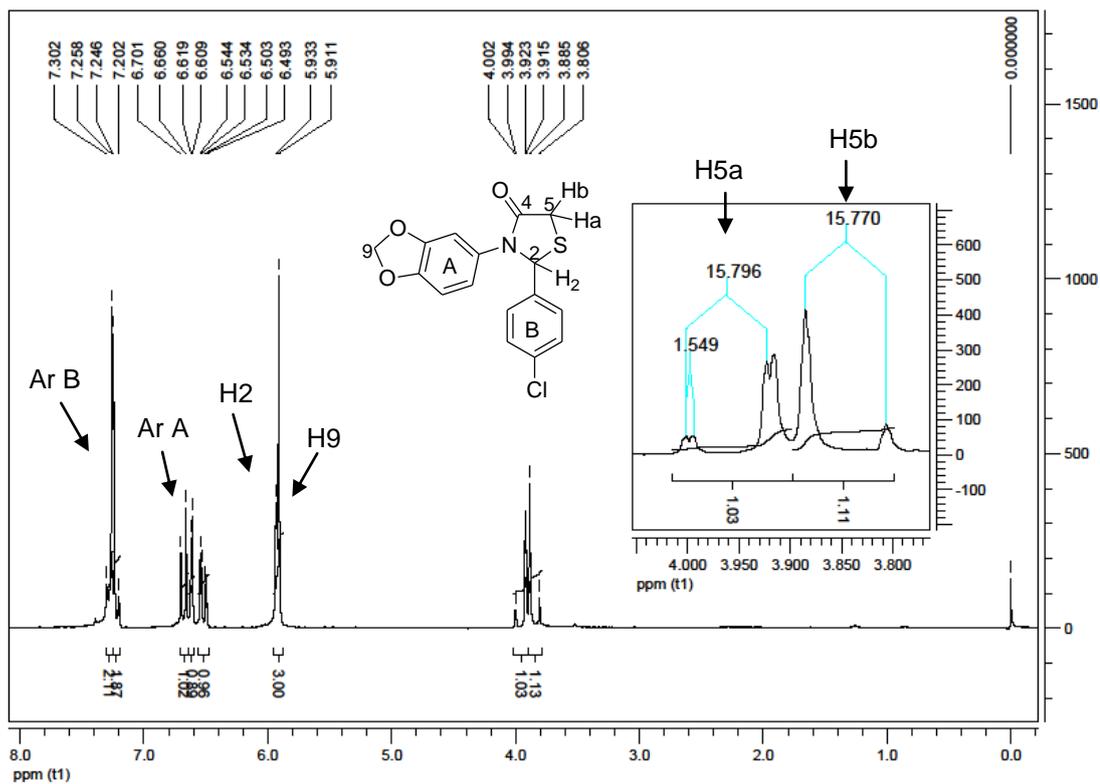


Figura 46: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-clorofenil)tiiazolidin-4-ona **4c**

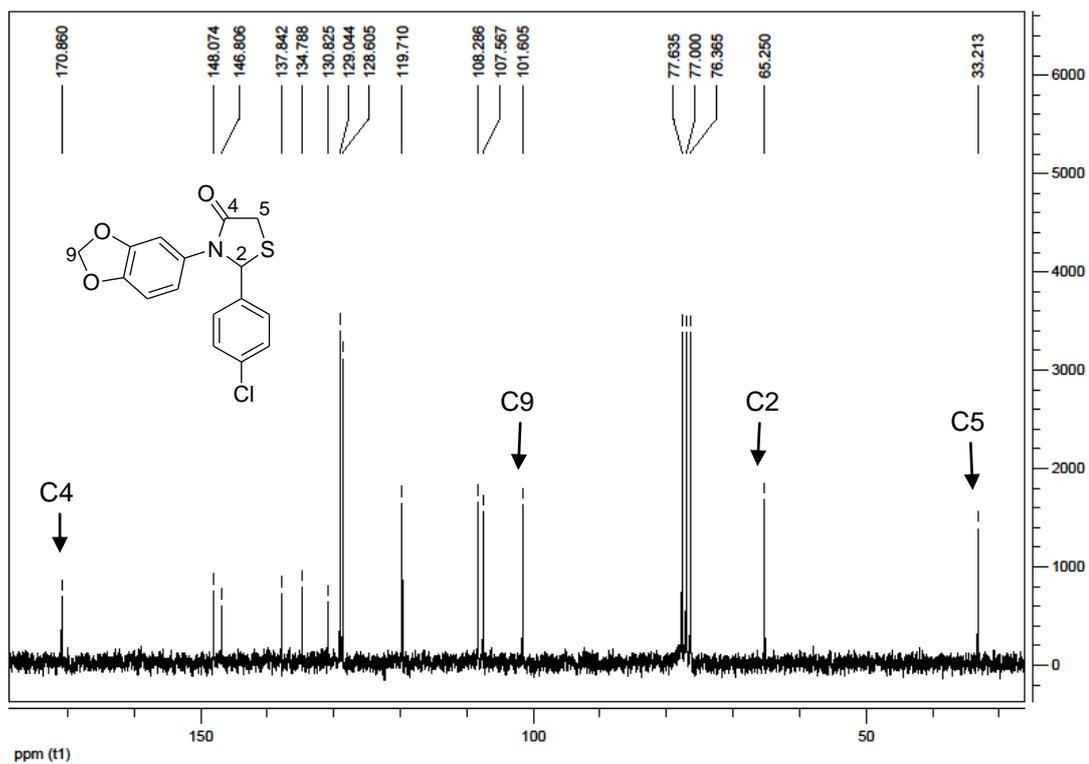


Figura 47: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-clorofenil)tiiazolidin-4-ona **4c**

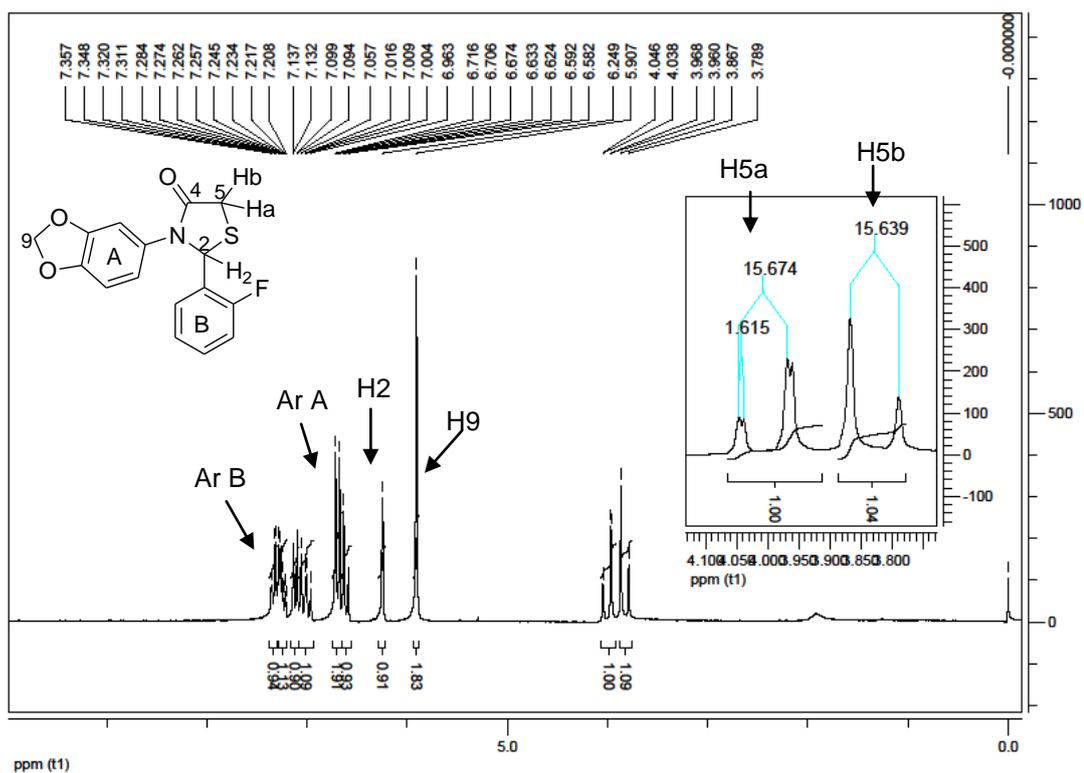


Figura 48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-fluorofenil)thiazolidin-4-ona **4d**

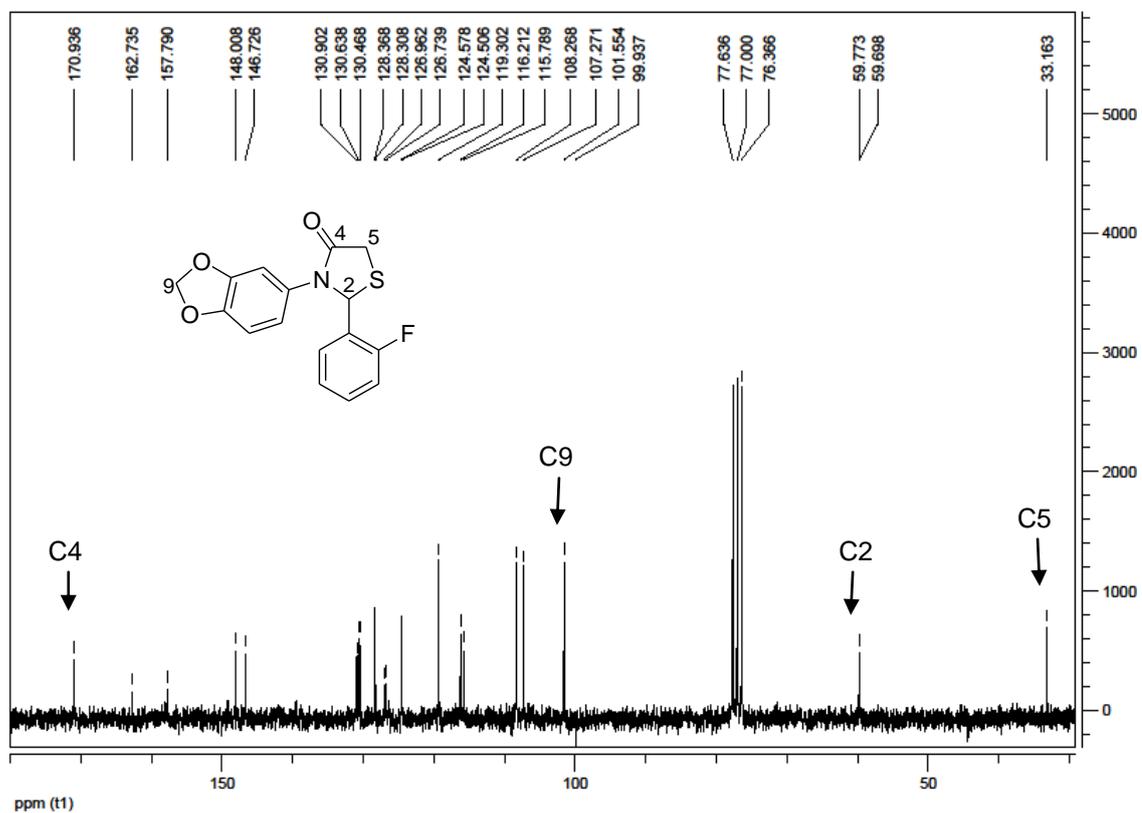


Figura 49: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-fluorofenil)thiazolidin-4-ona **4d**



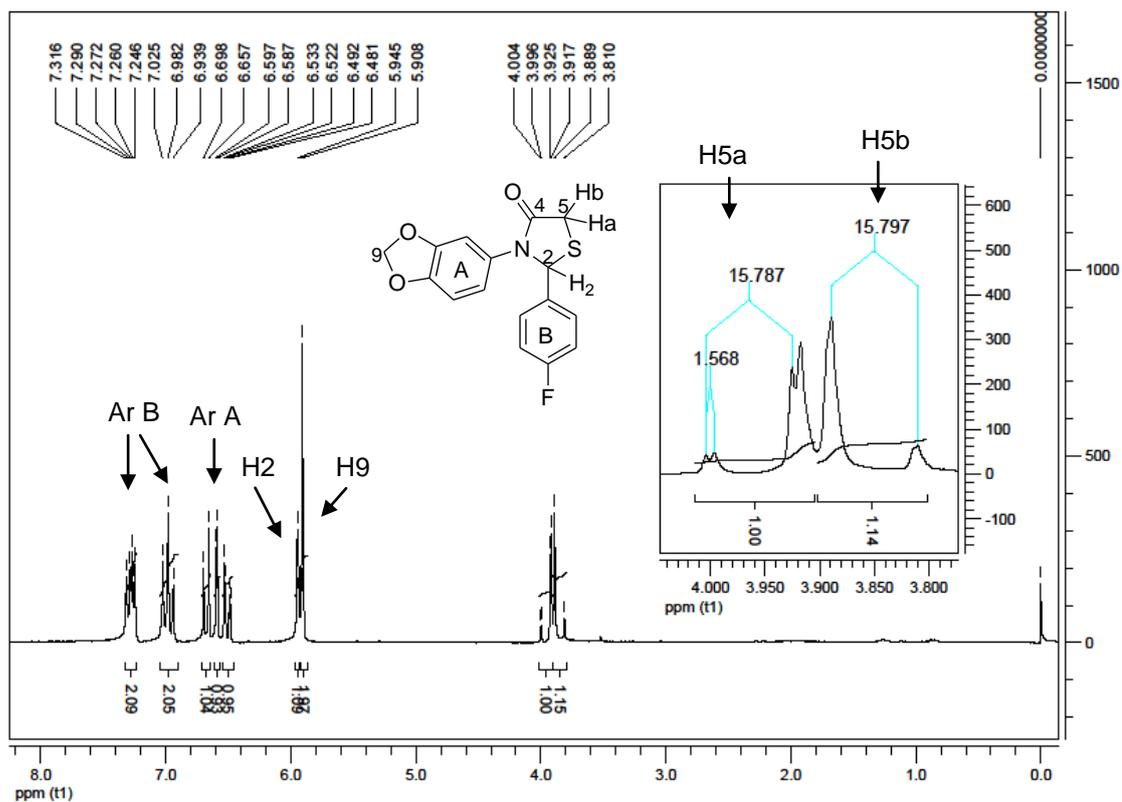


Figura 52: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluorofenil)thiazolidin-4-ona **4f**

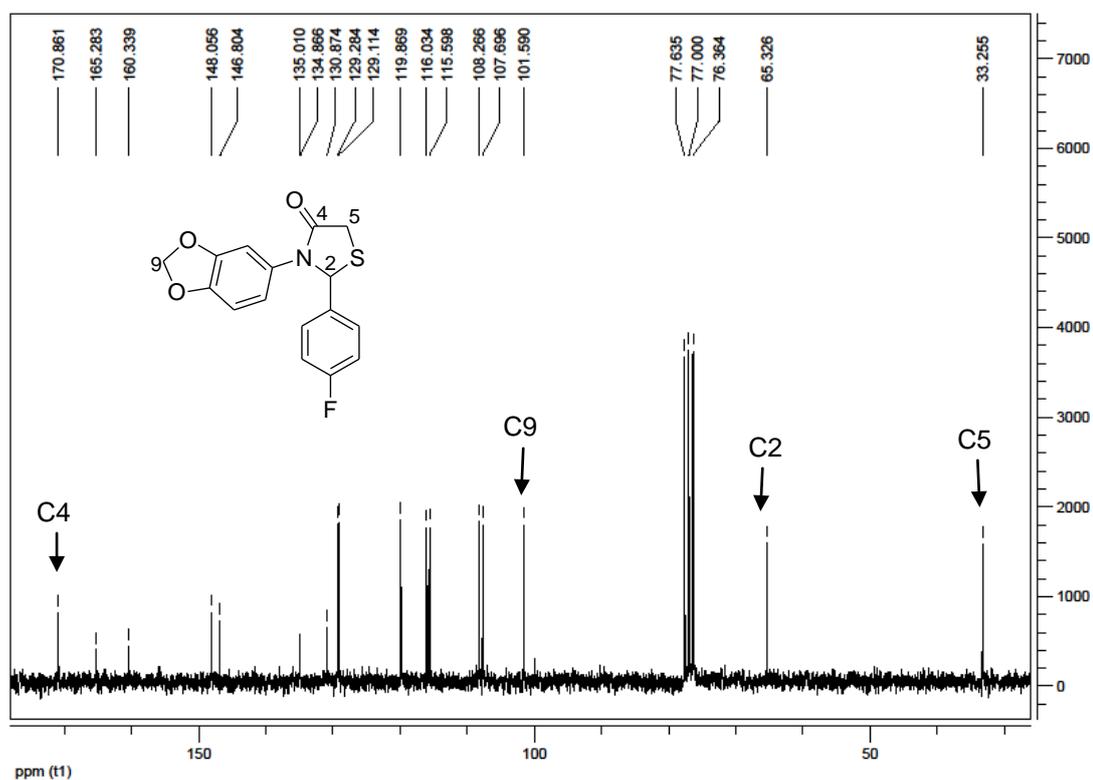


Figura 53: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-fluorofenil)thiazolidin-4-ona **4f**

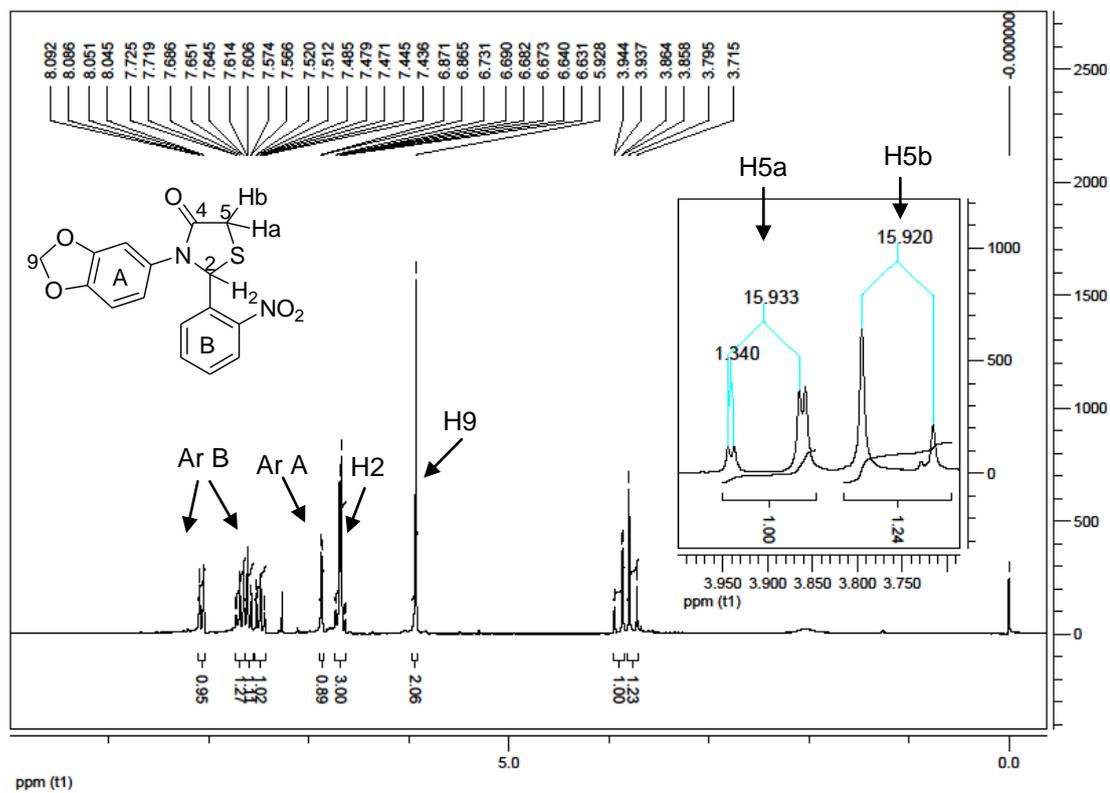


Figura 54: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-nitrofenil)tiiazolidin-4-ona **4g**

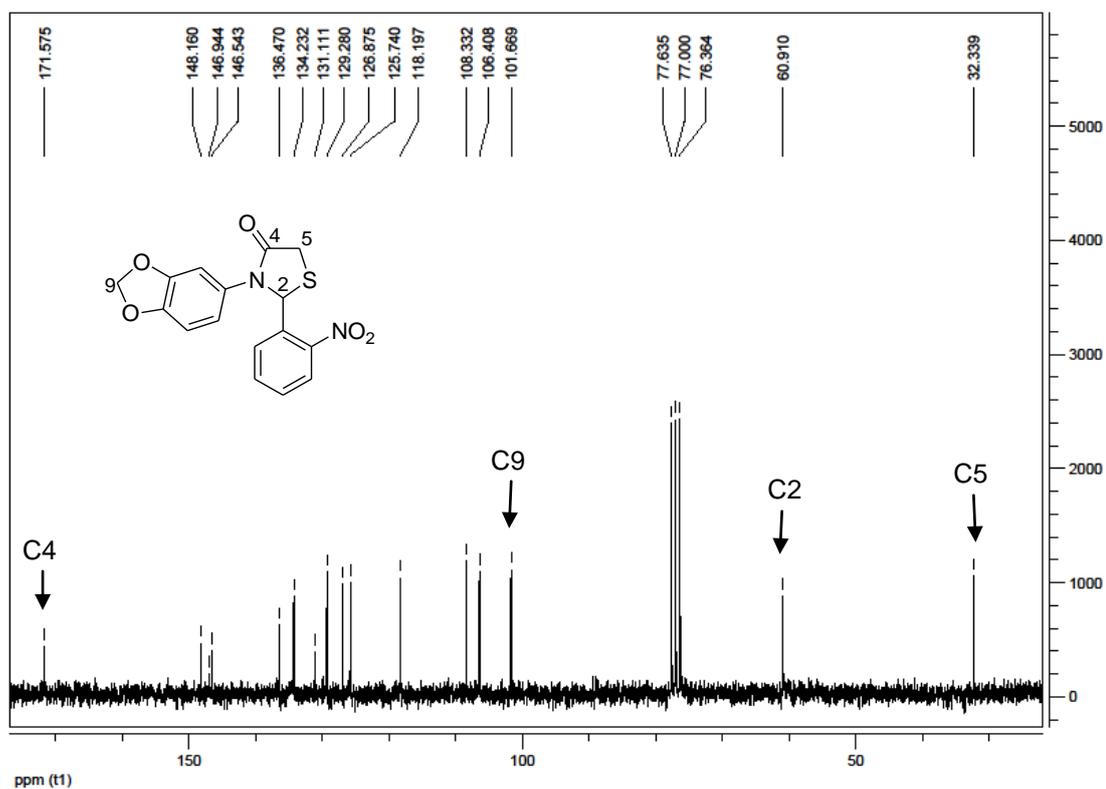


Figura 55: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-nitrofenil)tiiazolidin-4-ona **4g**

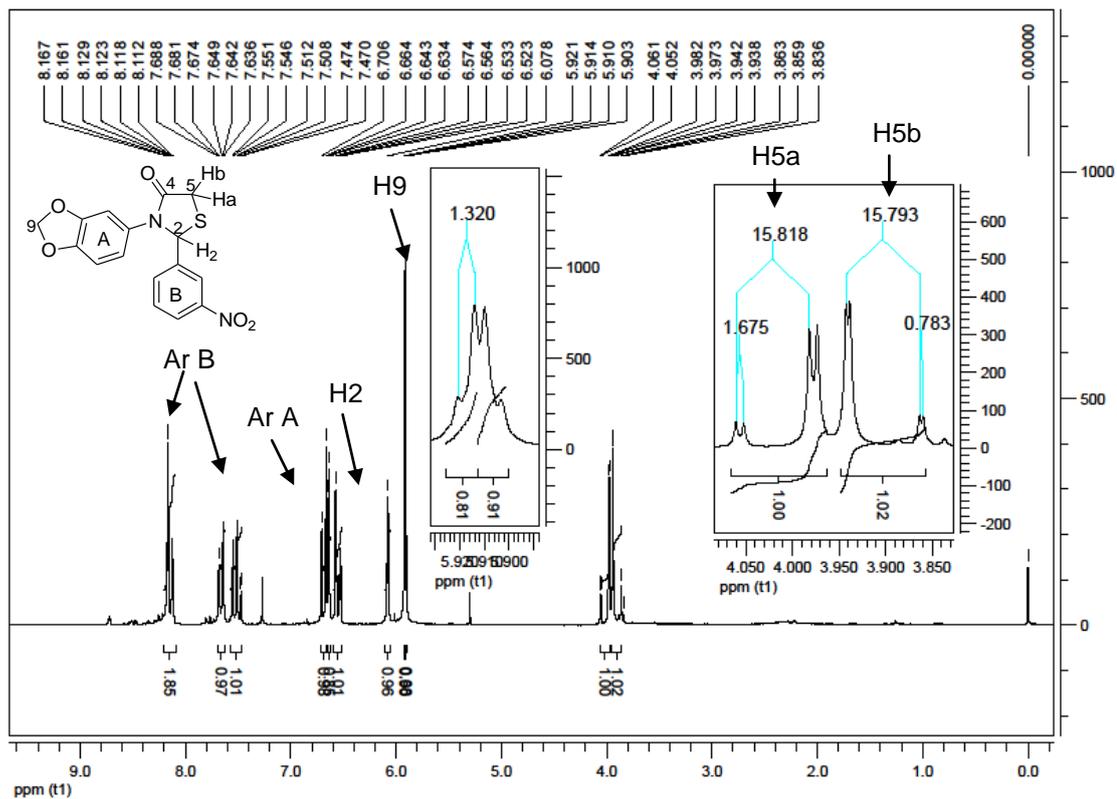


Figura 56: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona **4h**

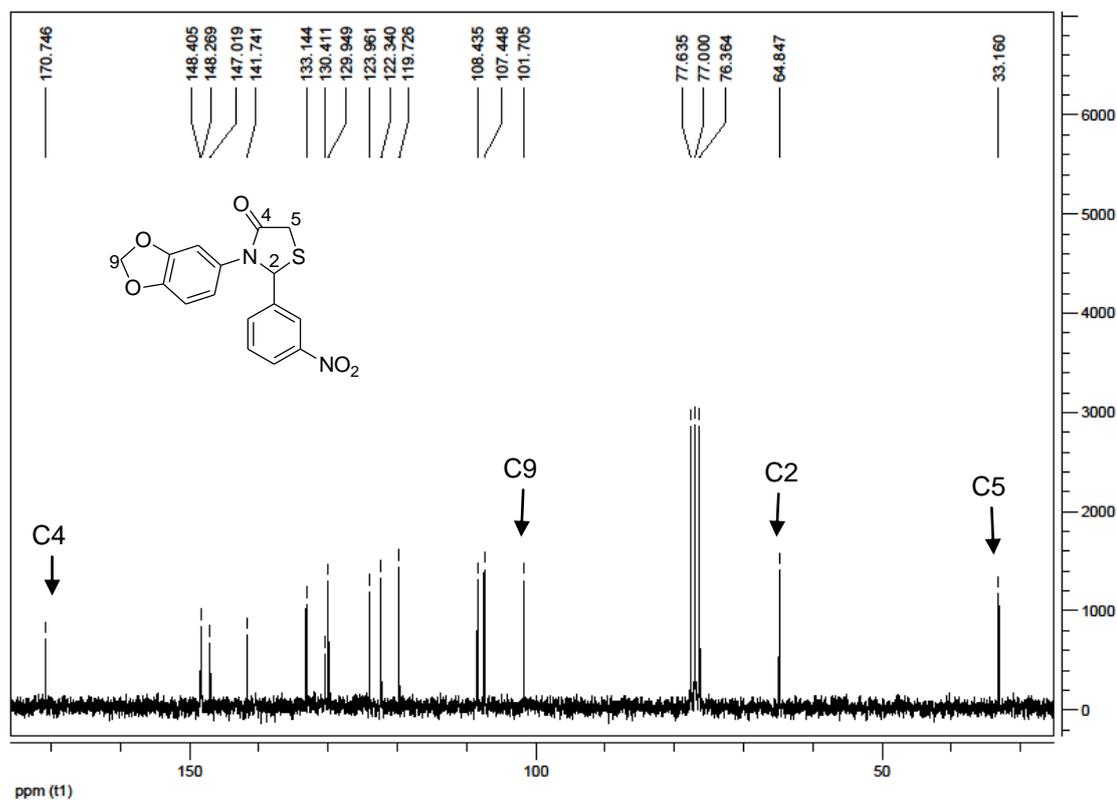


Figura 57: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-nitrofenil)tiazolidin-4-ona **4h**

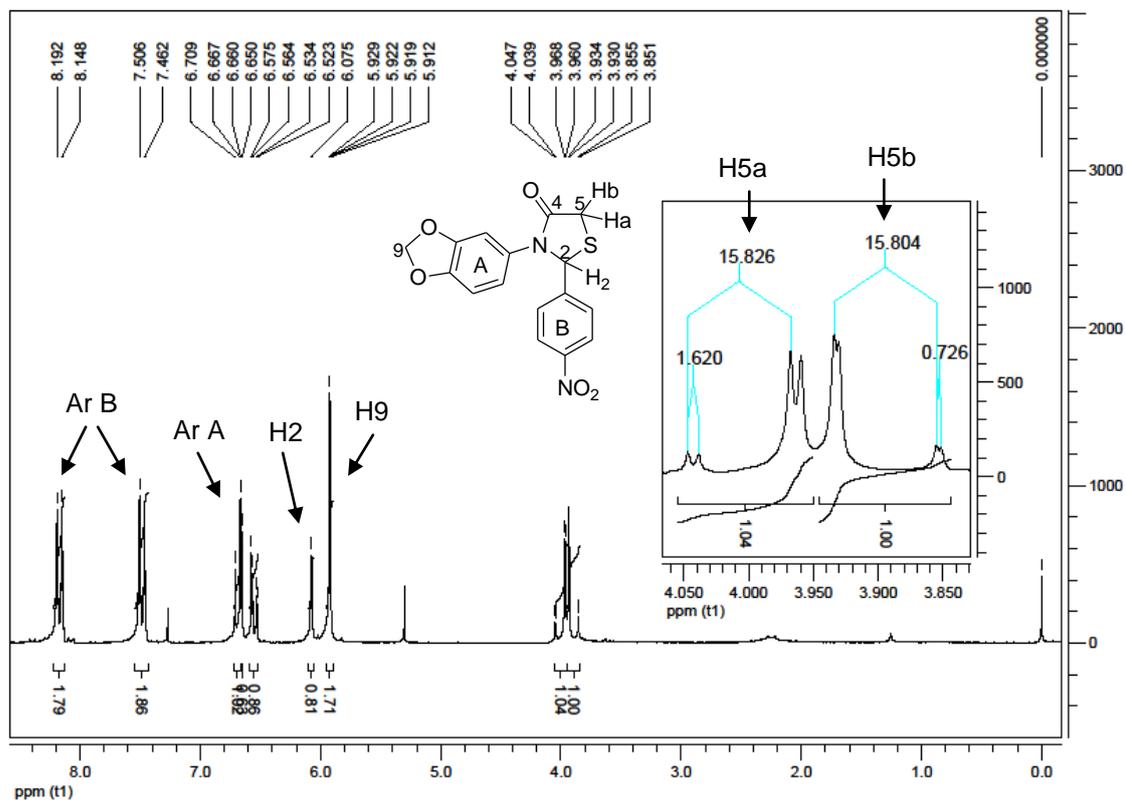


Figura 58: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-ona **4i**

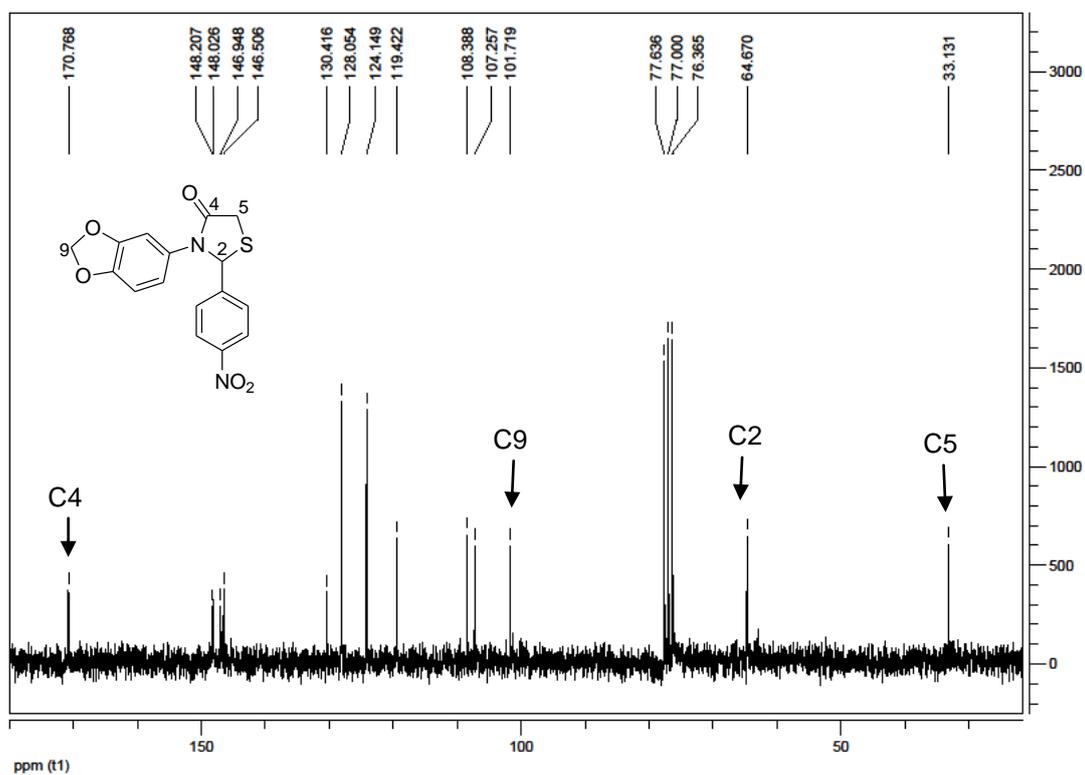


Figura 59: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-nitrofenil)tiiazolidin-4-ona **4i**

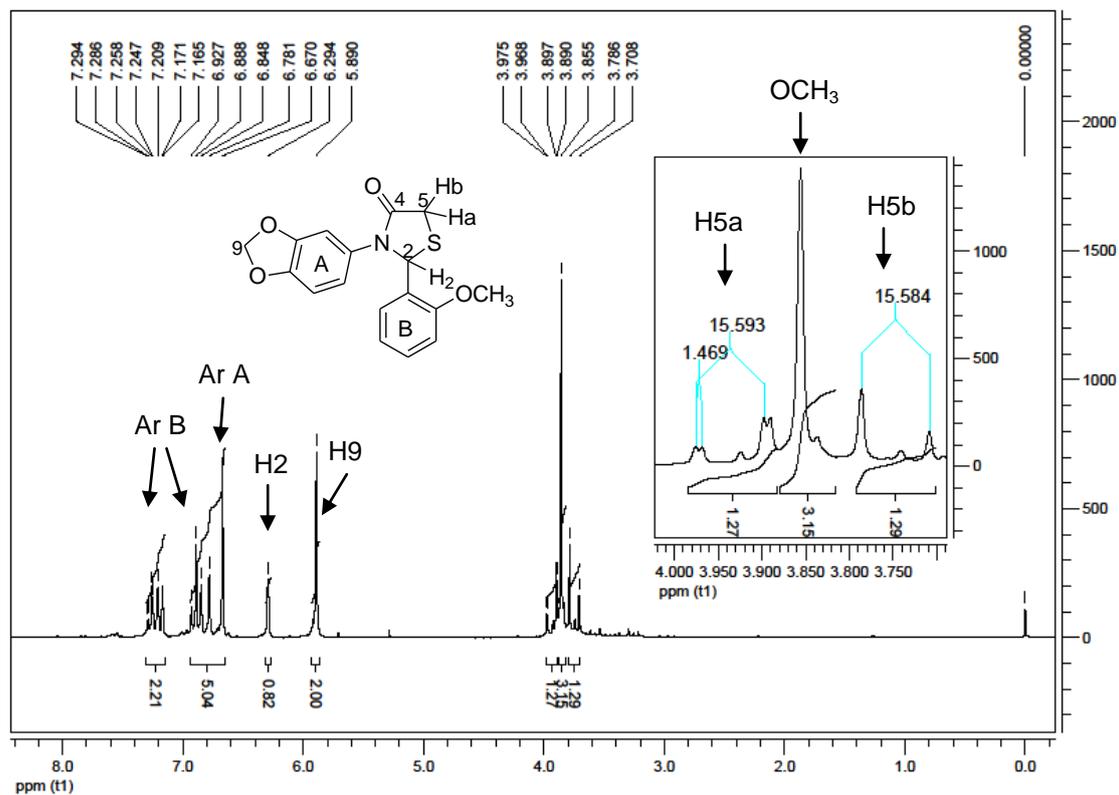


Figura 60: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5il)-2-(2-metoxifenil)thiazolidin-4-ona **4j**

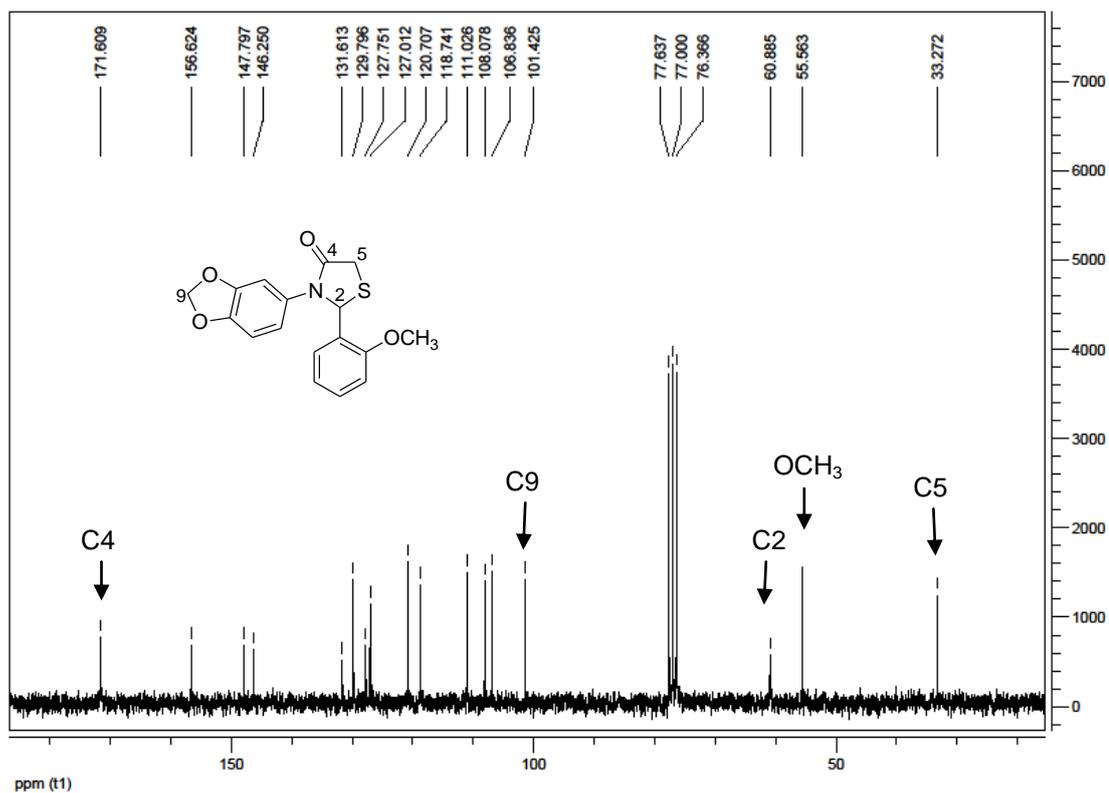


Figura 61: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5il)-2-(2-metoxifenil)thiazolidin-4-ona **4j**

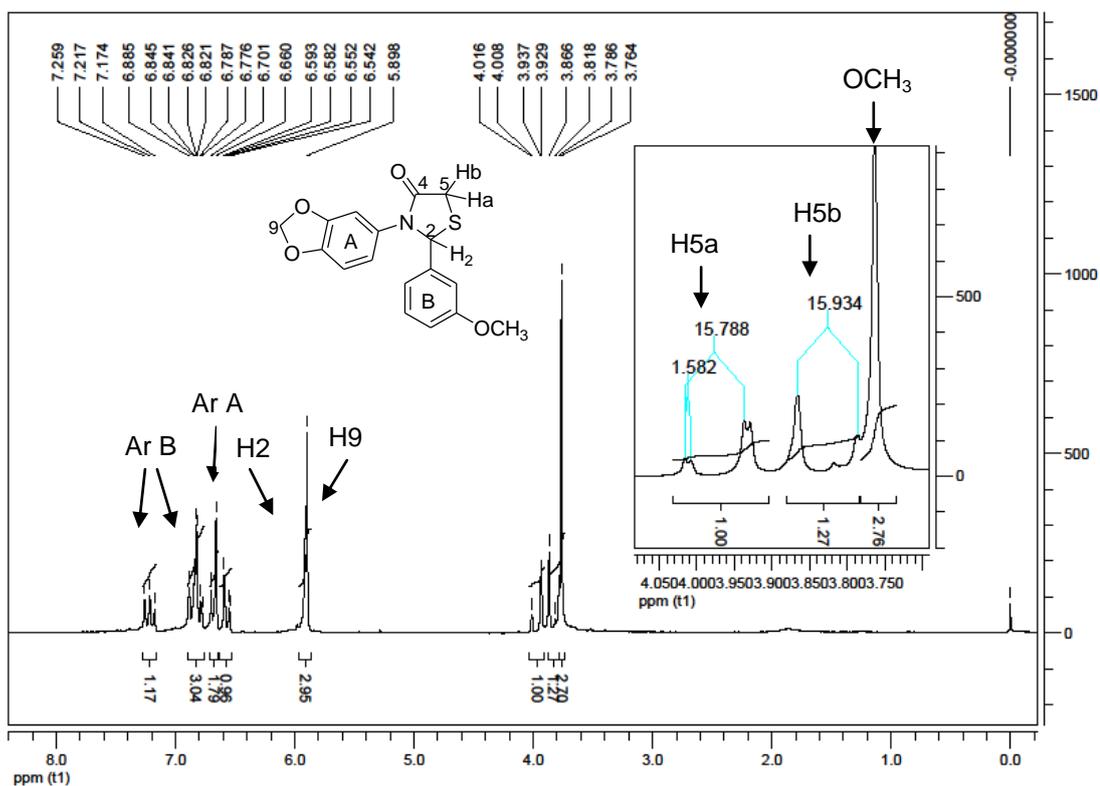


Figura 62: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-metoxifenil)tiiazolidin-4-ona 4k

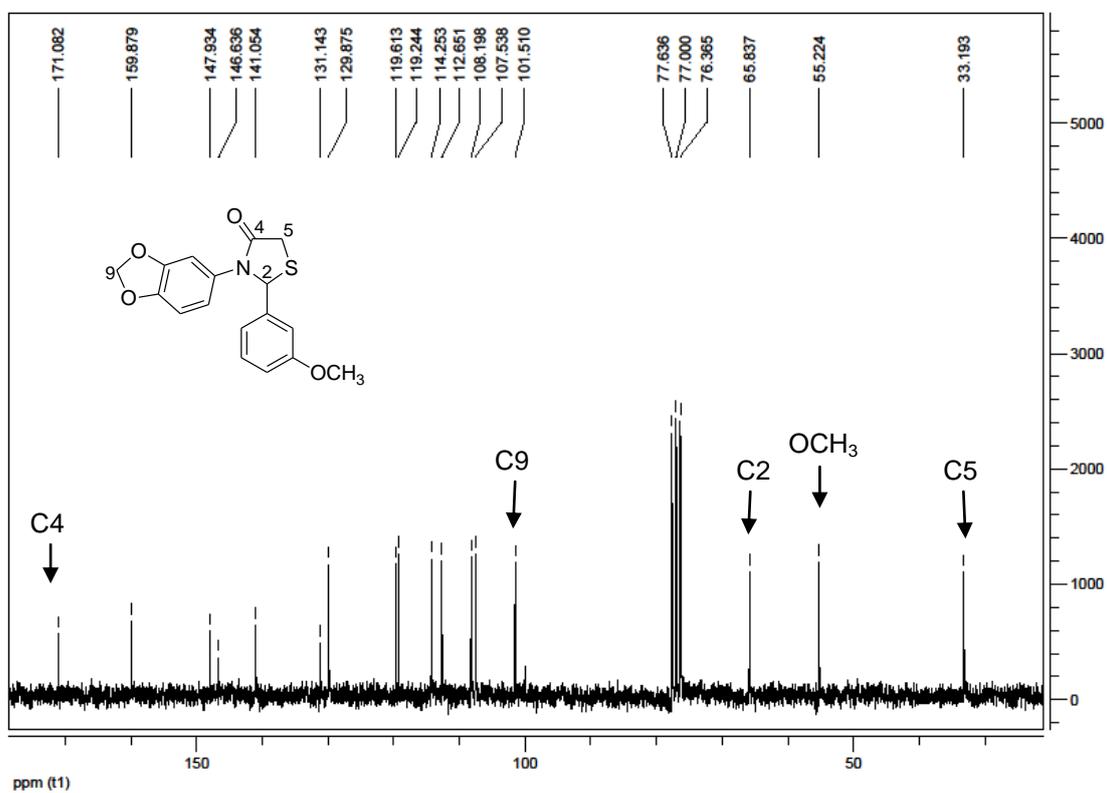
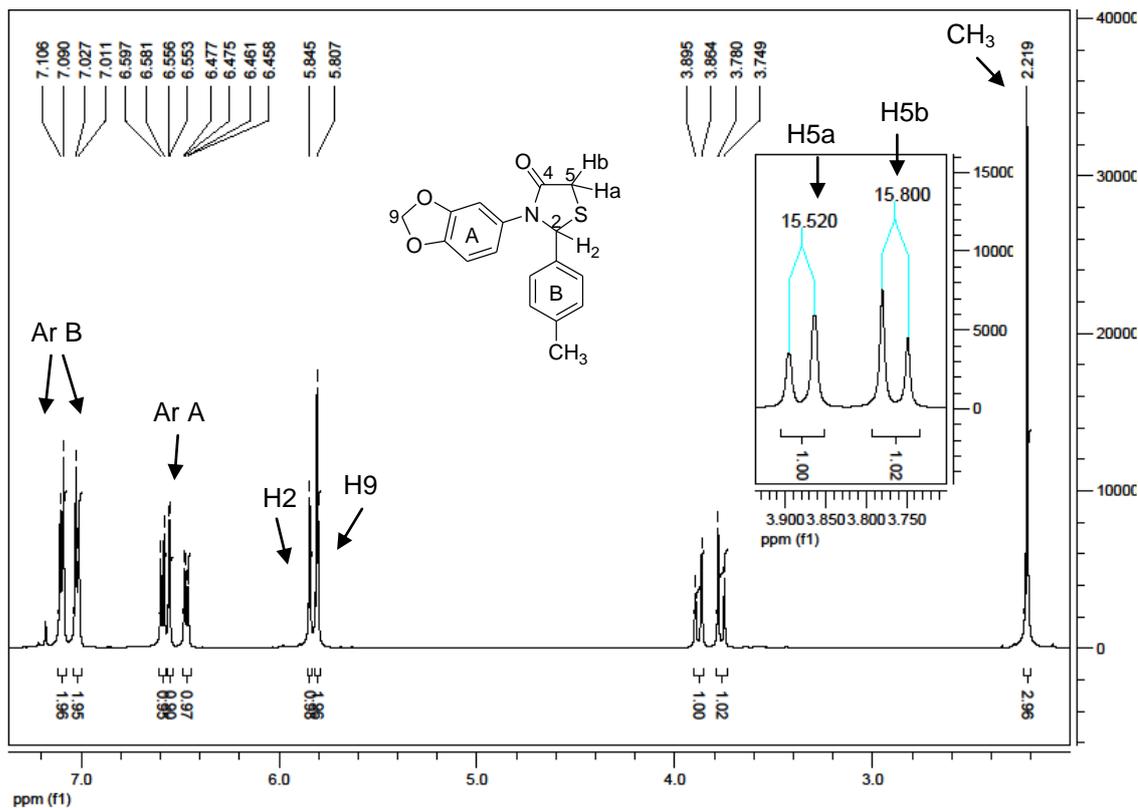
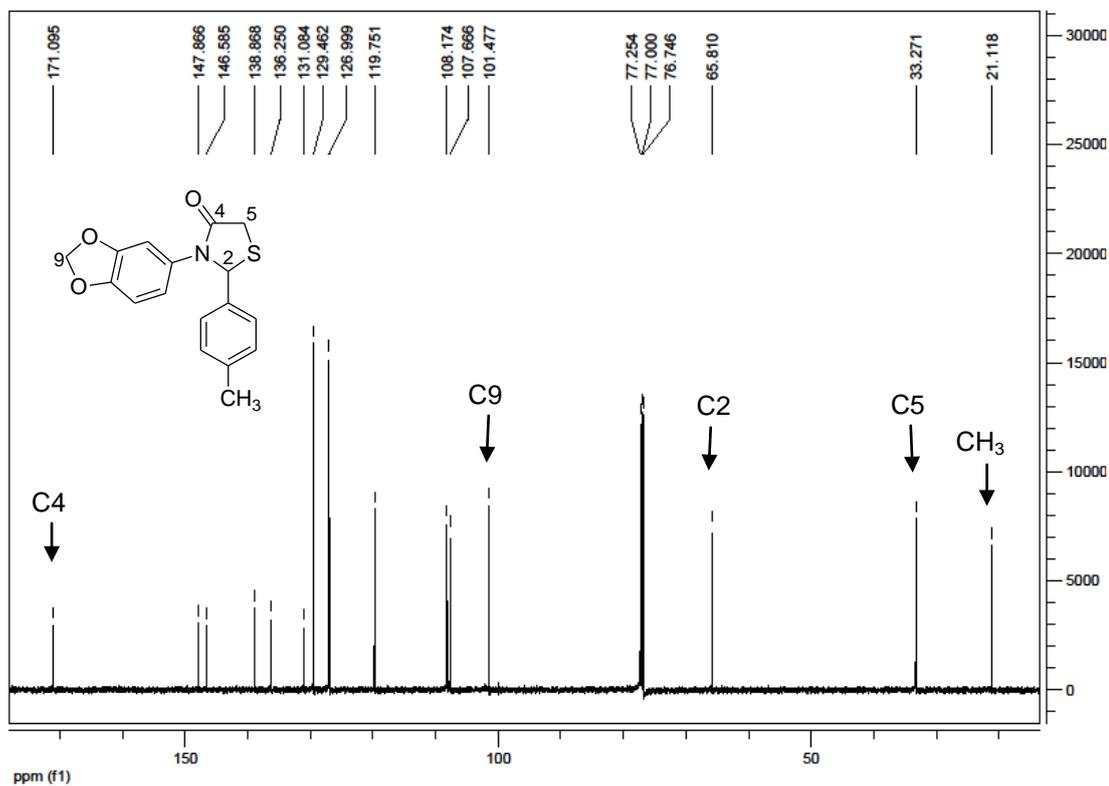


Figura 63: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-metoxifenil)tiiazolidin-4-ona 4k





**Figura 66:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-p-tolultiazolidin-4-ona **4m**



**Figura 67:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-p-tolultiazolidin-4-ona **4m**

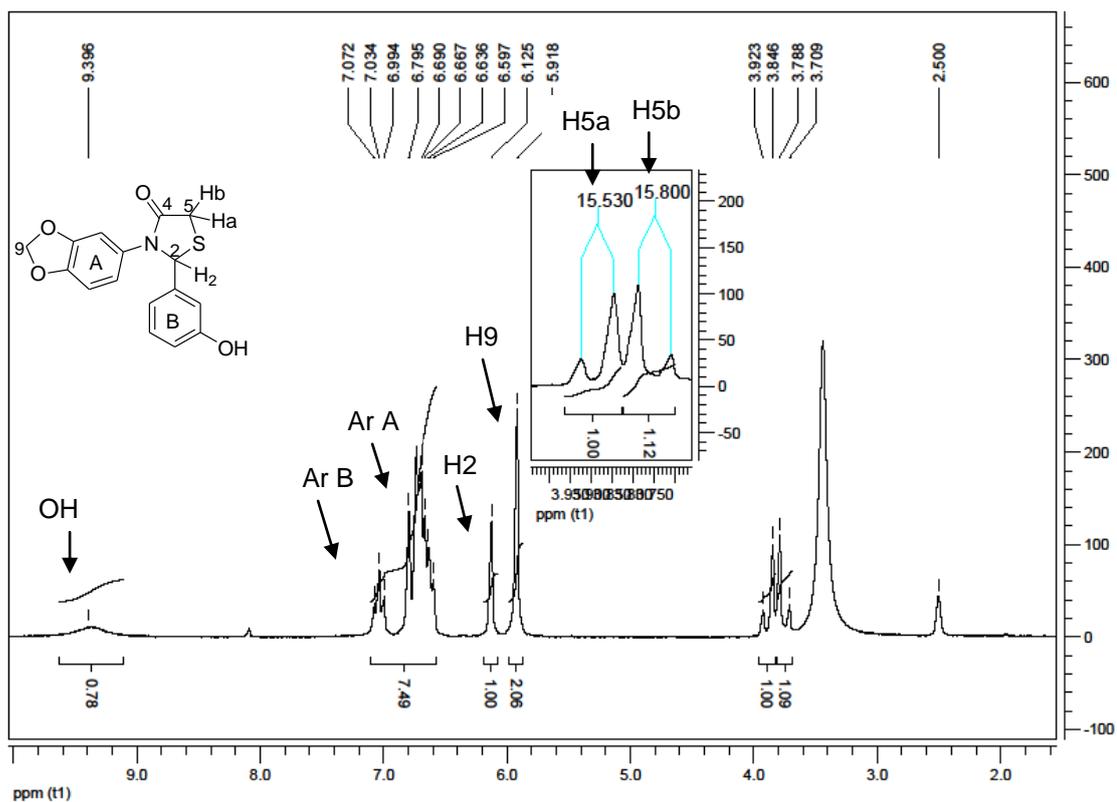


Figura 68: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona **4n**

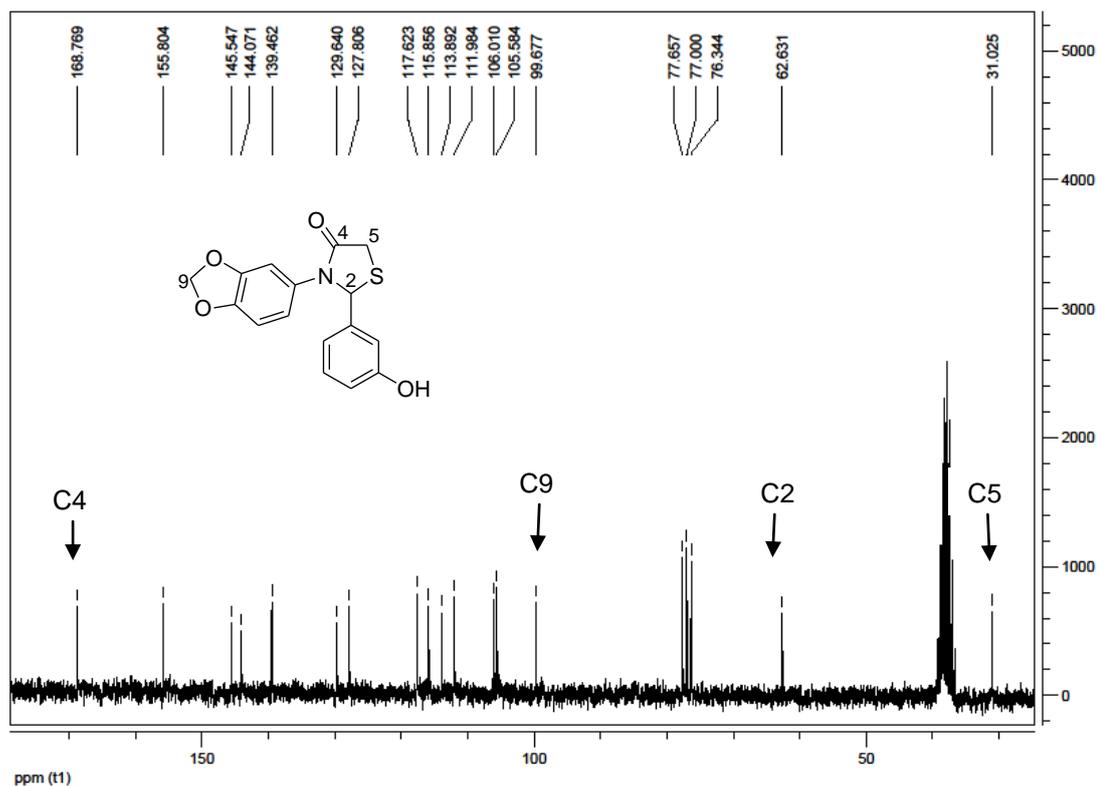


Figura 69: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(3-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona **4n**

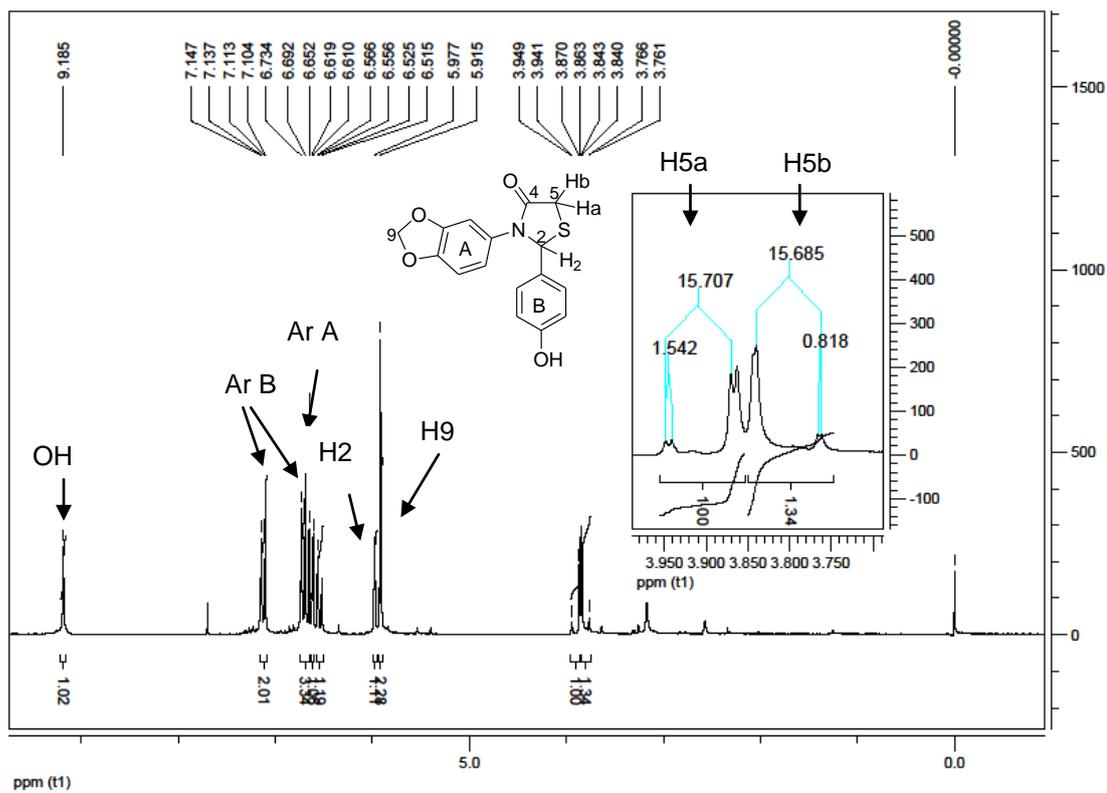


Figura 70: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona **4o**

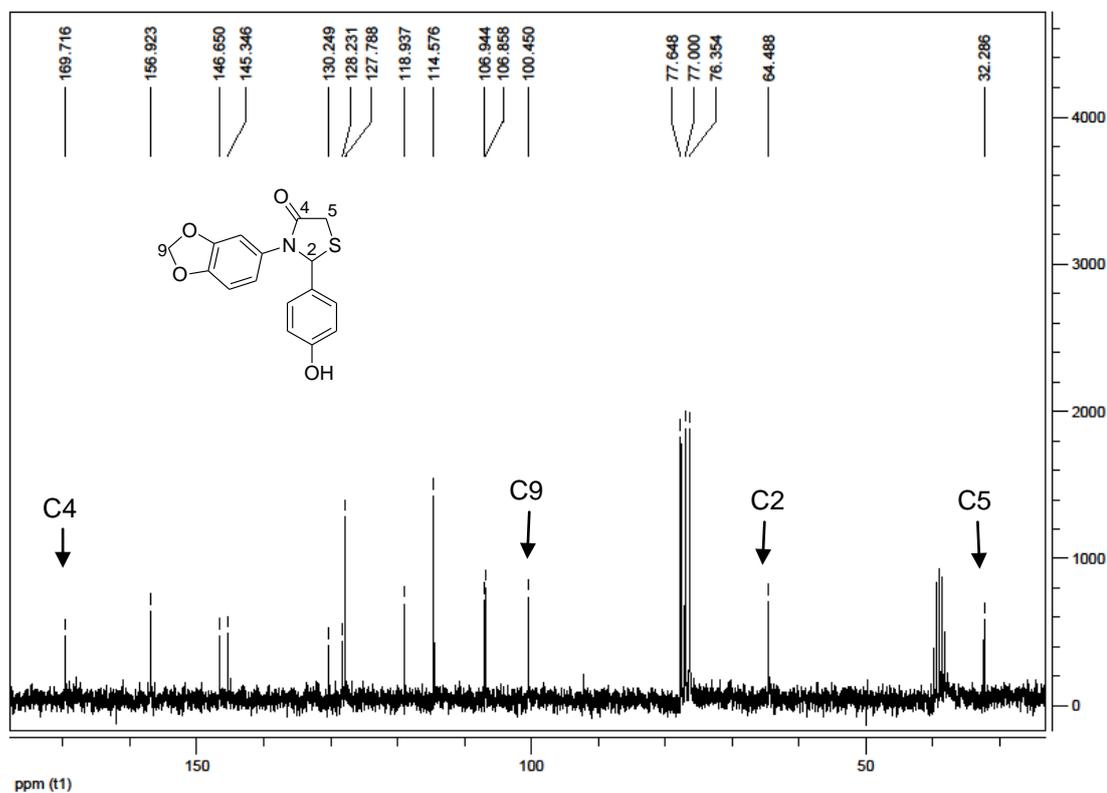


Figura 71: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-hidroxifenil)tiazolidin-4-ona **4o**

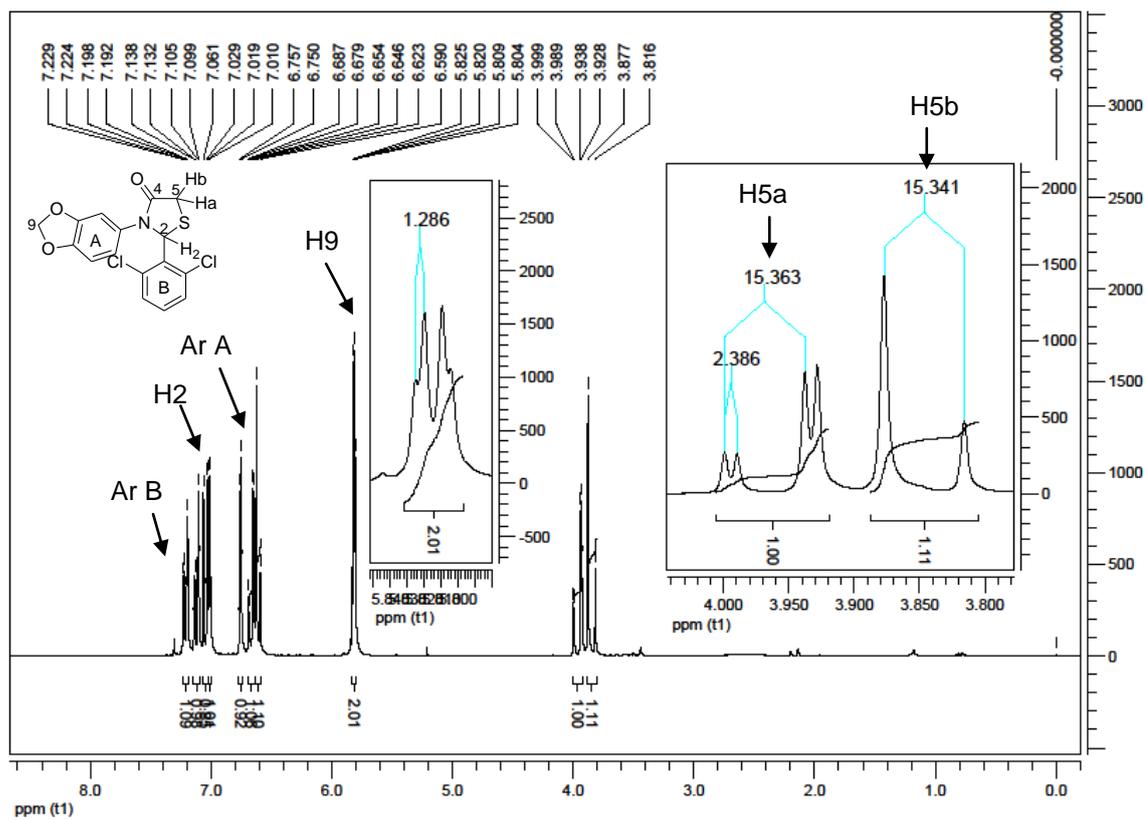


Figura 72: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,6-dicloro)thiazolidin-4-ona **4p**

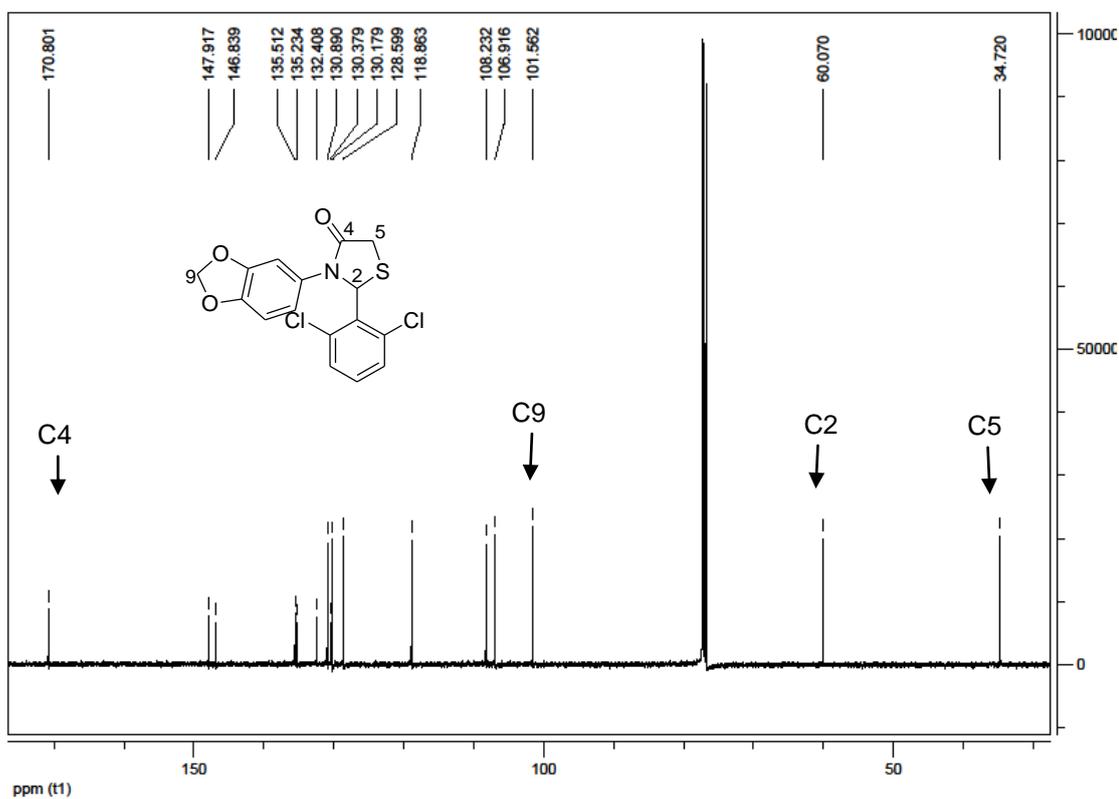


Figura 73: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,6-dicloro)thiazolidin-4-ona **4p**

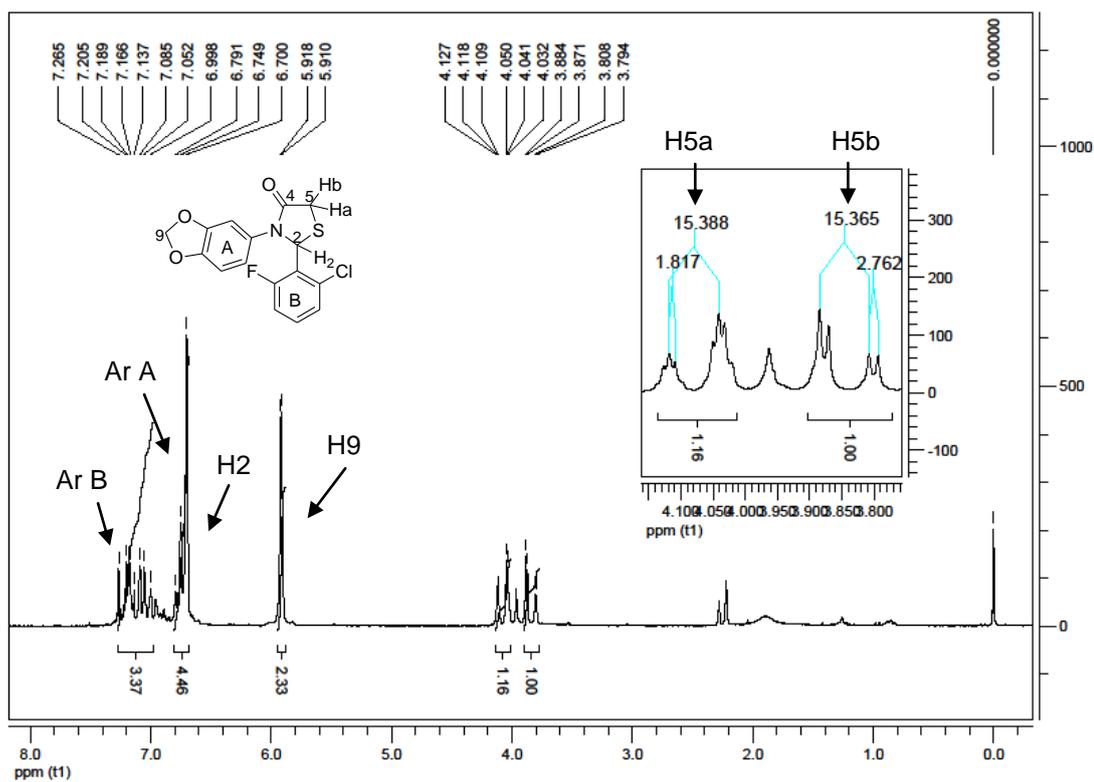


Figura 74: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiazolidin-4-ona **4q**

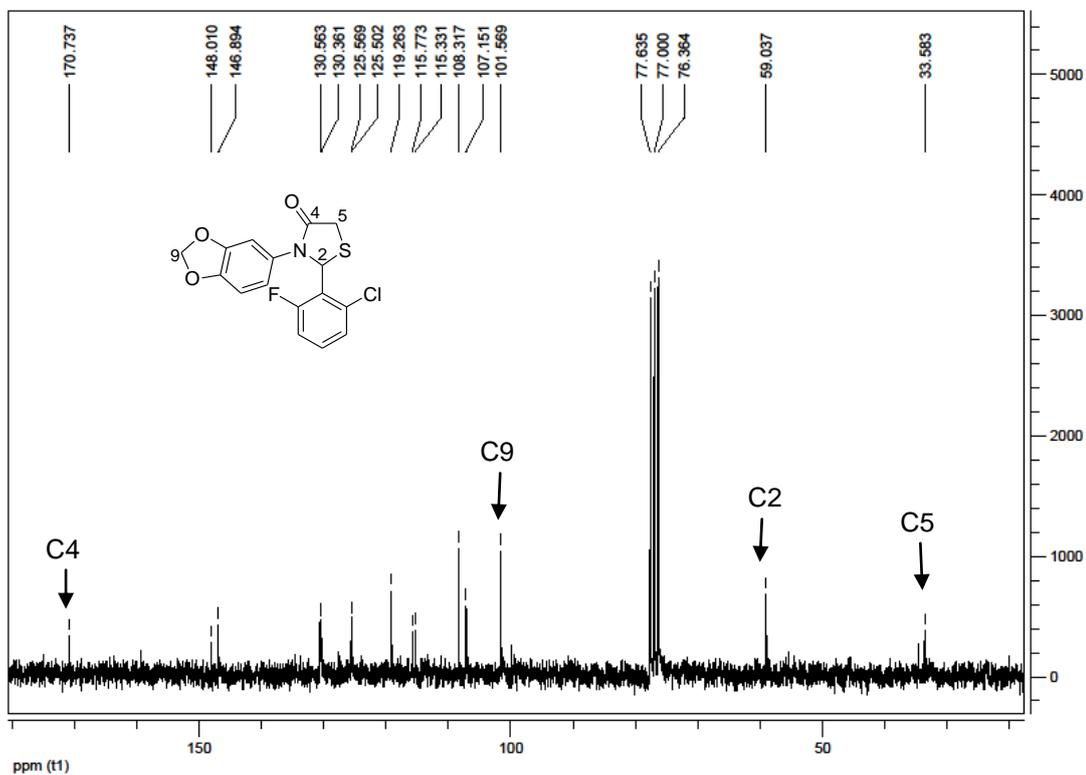
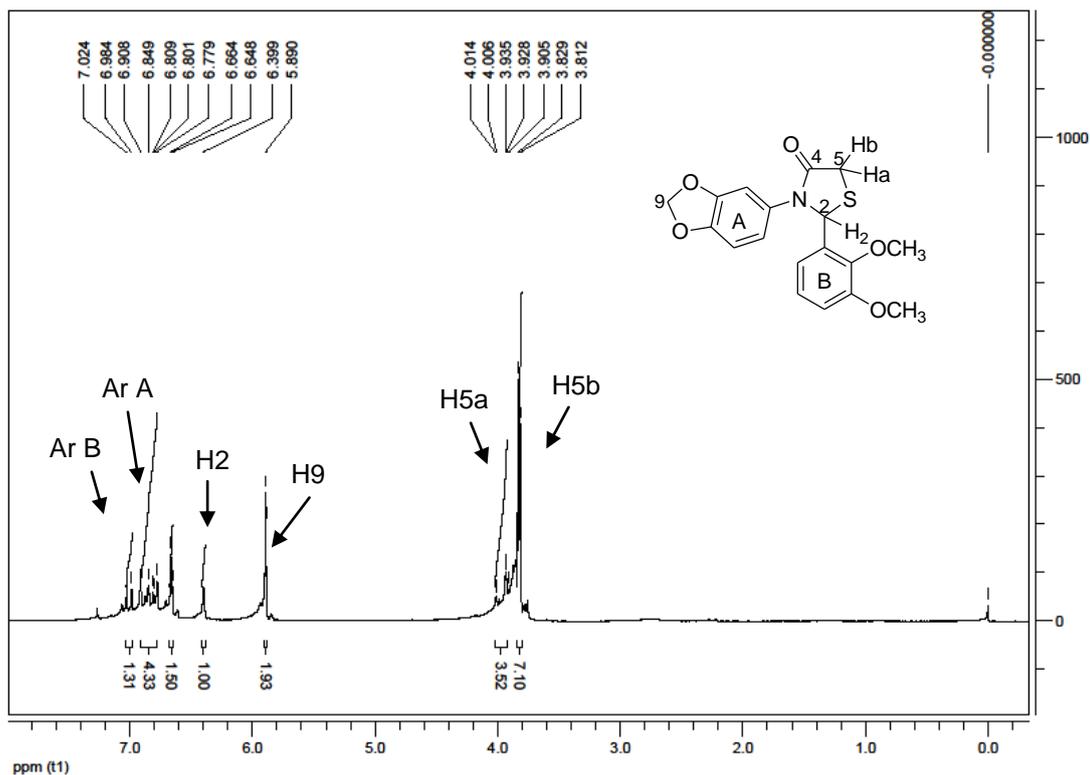
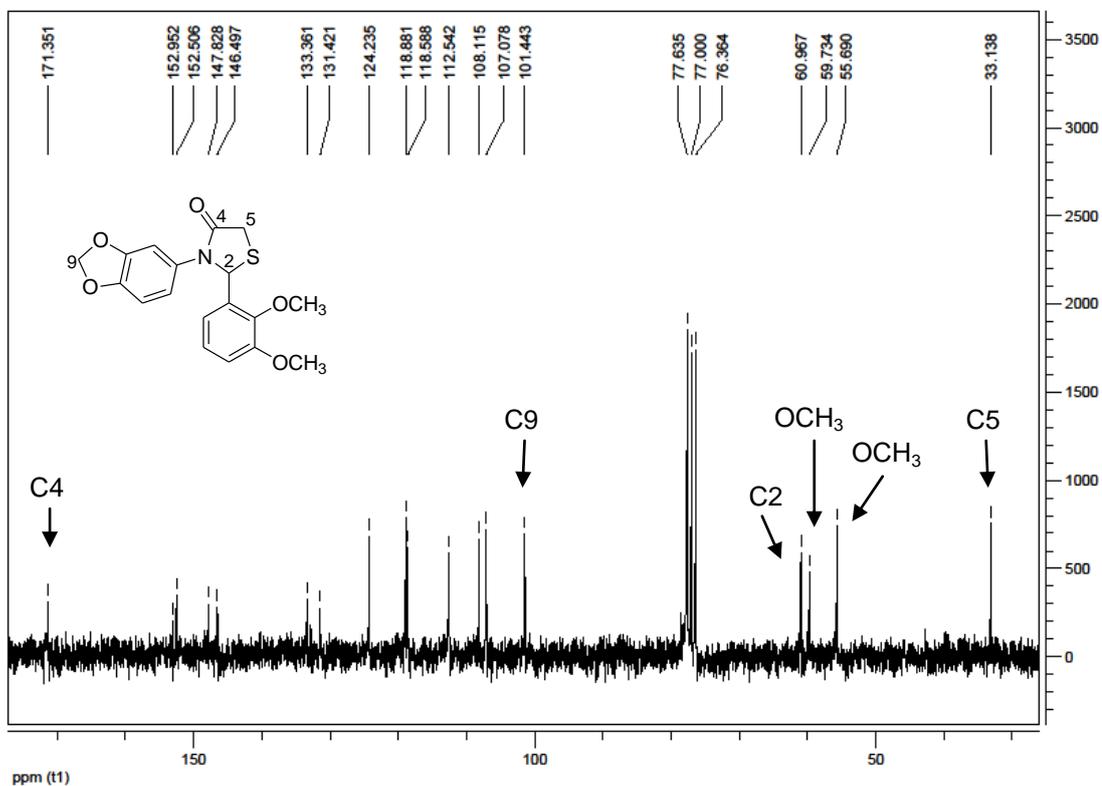


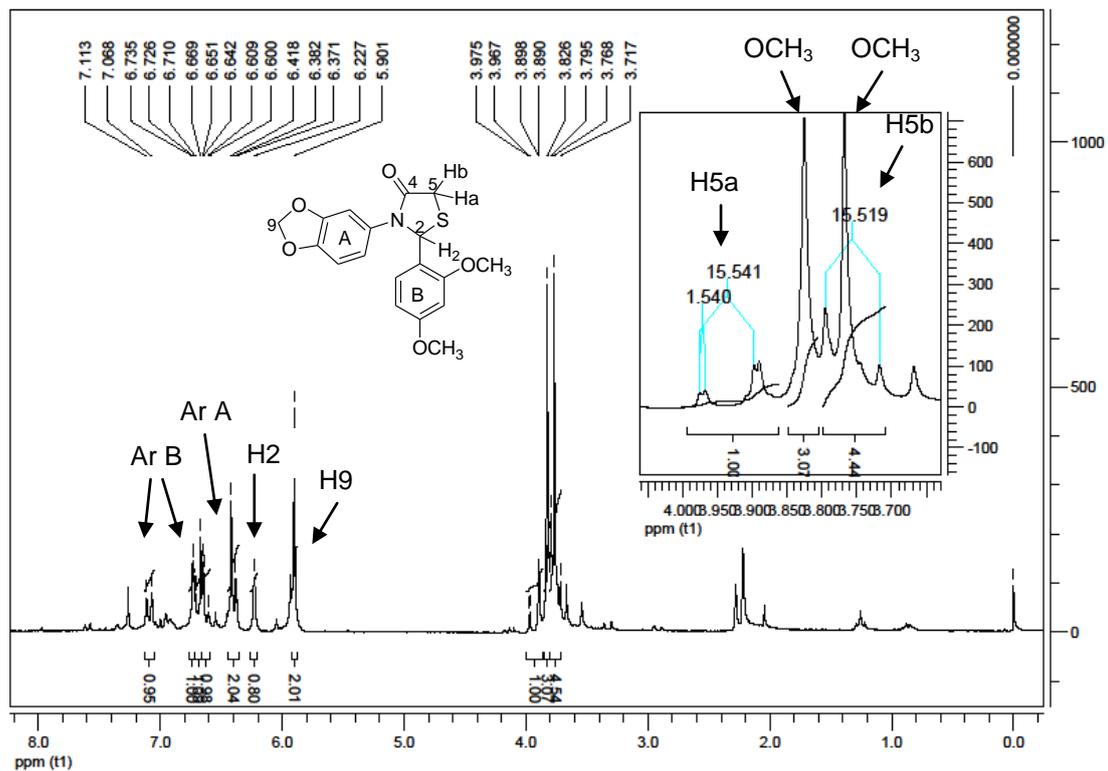
Figura 75: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)tiazolidin-4-ona **4q**



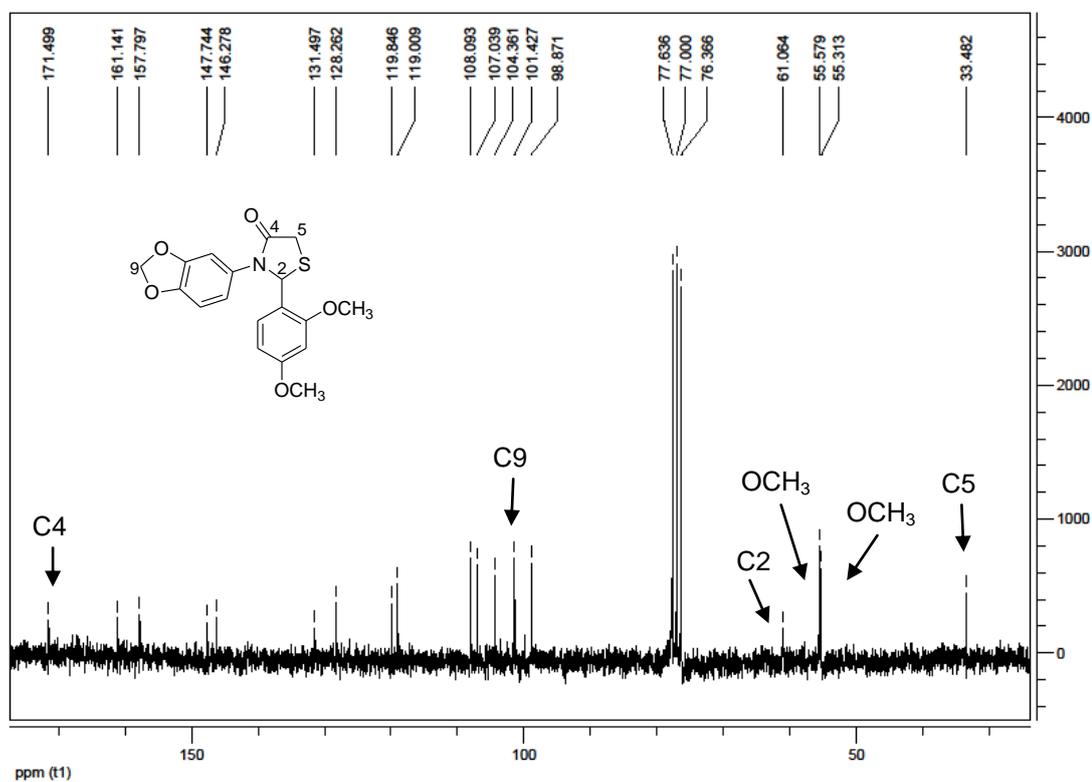
**Figura 76:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,3-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona **4r**



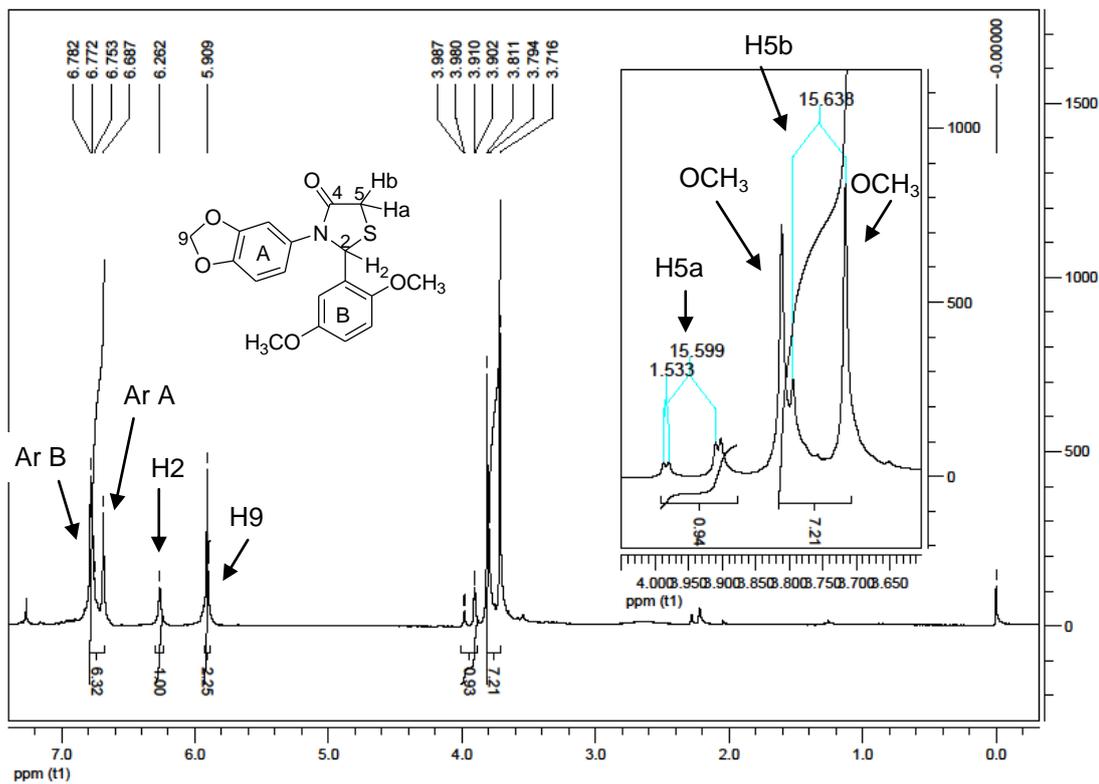
**Figura 77:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,3-dimetoxifenil)tiazolidin-4-ona **4r**



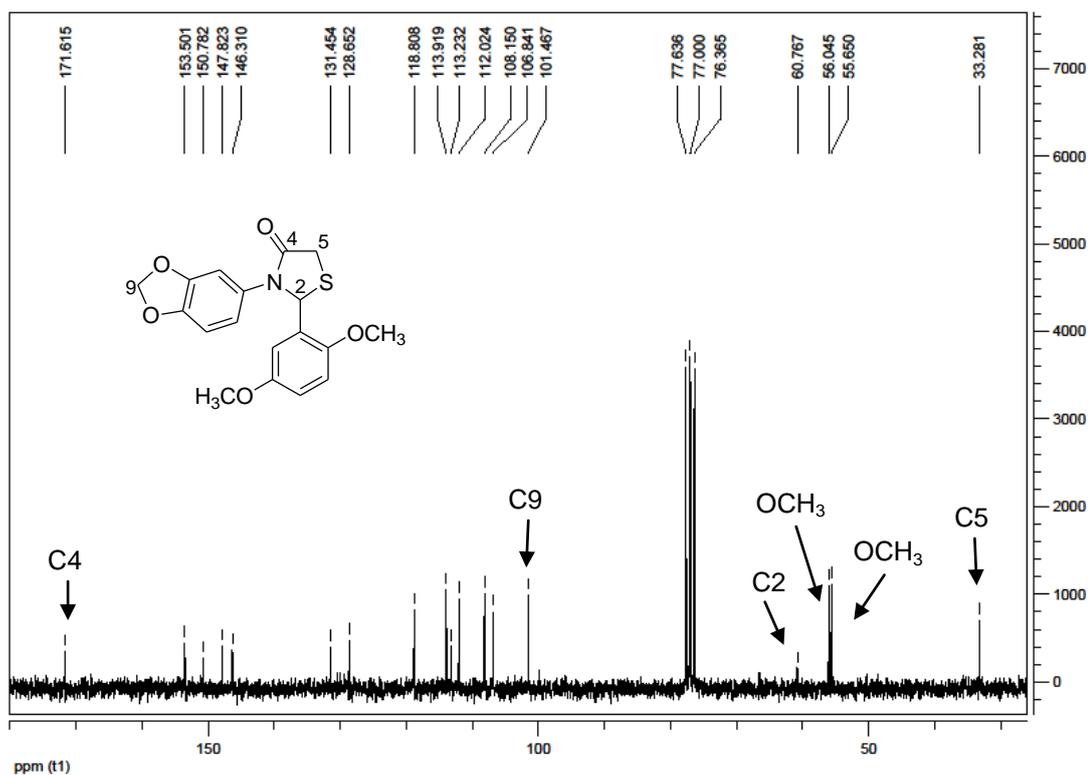
**Figura 78:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,4-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona 4s



**Figura 79:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,4-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona 4s

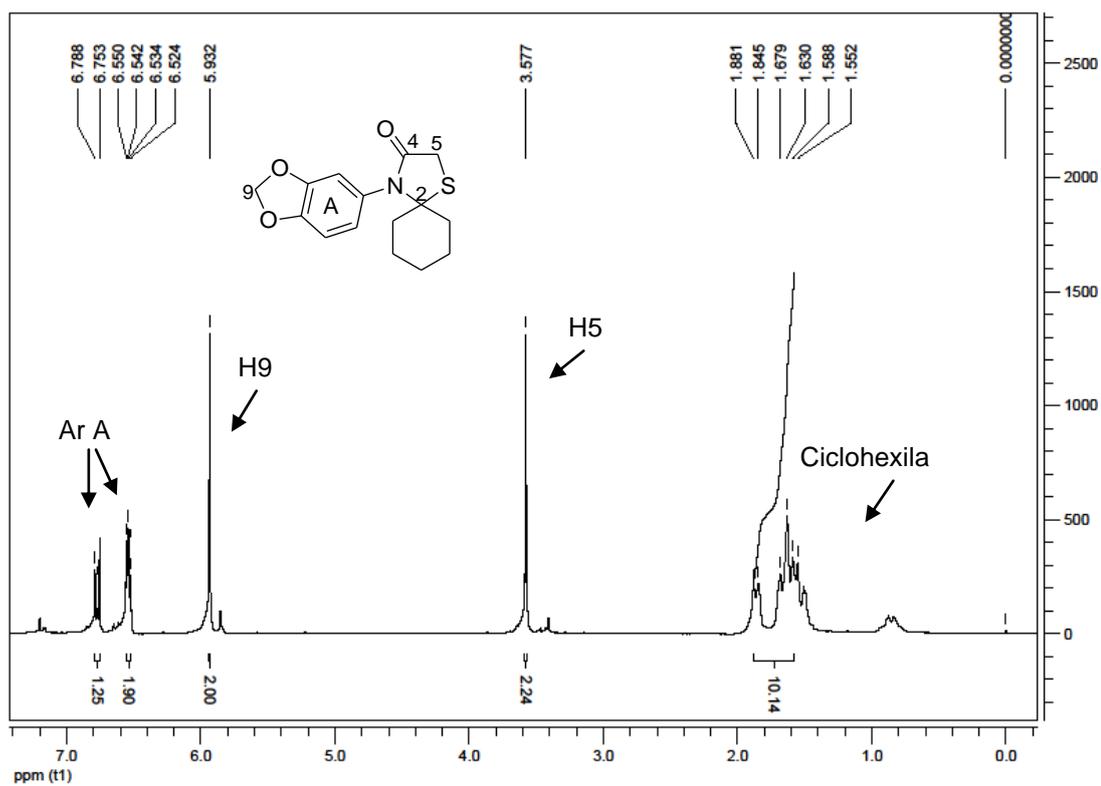


**Figura 80:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona 4t

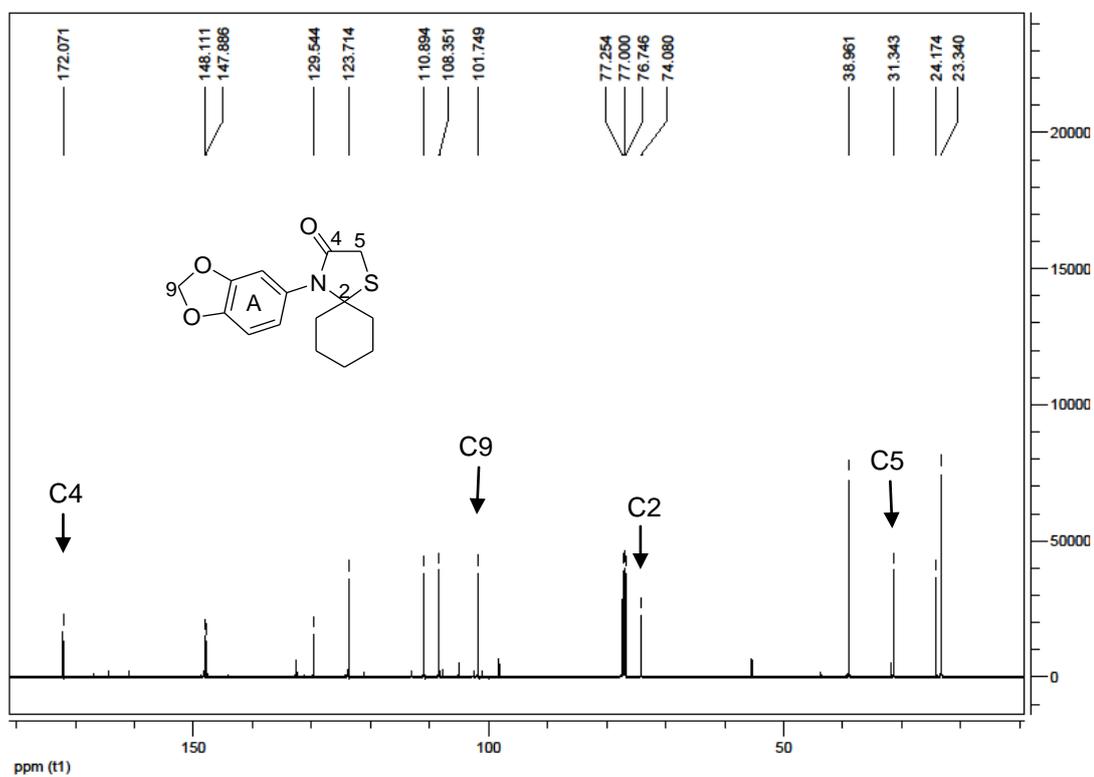


**Figura 81:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)thiazolidin-4-ona 4t





**Figura 84:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il))-1-tia-4-azaspiro[4,5]decan-3-ona **6**.



**Figura 85:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il))-1-tia-4-azaspiro[4,5]decan-3-ona **6**.