

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de
Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**Síntese de Tiazolidinonas e Tiazinanonas, Potenciais
Agentes Antioxidantes**

Valéria Dias de Oliveira Bareño

Pelotas, março de 2013

VALÉRIA DIAS DE OLIVEIRA BAREÑO

**SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS E TIAZINANONAS, POTENCIAIS AGENTES
ANTIOXIDANTES**

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

Orientador: Wilson João Cunico Filho

Pelotas, março de 2013

Dados de catalogação na fonte:
(Marlene Cravo Castillo – CRB-10/744)

B248s Bareño, Valéria Dias de Oliveira

Síntese de tiazolidinonas e tiazinanonas, potenciais agentes antioxidantes / Valéria Dias de Oliveira Bareño ; orientador Wilson João Cunico Filho.- Pelotas,2013.110f. : il. -Dissertação (Mestrado) –Programa de Pós-Graduação em Química. Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos . Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2013.

1.Heterociclos 2.Tiazolidinonas 3.Tiazinanonas 4.2-picolilamina I.Cunico Filho, Wilson João(orientador) II .Título.

CDD 540

Universidade Federal de Pelotas
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS

Programa de Pós-Graduação em Química

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a
Dissertação de Mestrado

SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS E TIAZINANONAS, POTENCIAIS AGENTES
ANTIOXIDANTES

elaborada por

Valéria Dias de Oliveira Bareño

Como requisito para a obtenção do grau de
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

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

Profa. Dra. Francieli Moro Stefanello - UFPel

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira-UFPel

Pelotas, março de 2013

**A minha querida mãe (*in memoriam*),
por toda a educação, aos meus ávos,
e ao meu esposo.**

**Ao professor Wilson pela oportunidade
e pelos ensinamentos.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço á Deus, porque sem Ele não teria conseguido metade das coisas que almejei em minha vida, a fé que me move e a certeza que Ele está presente me faz seguir em frente em busca de meus ideais. Obrigada Senhor por me ajudar em minhas escolhas, me guiar no caminho certo, pelos aprendizados, e por tudo e todos que colocastes em meu caminho;

A minha querida mãe, que infelizmente não se encontra presente, mas está junto a Deus me dando força, e com certeza é o principal motivo de todas as minhas conquistas, exemplo de honestidade, bondade alguém a quem dedico todo meu esforço;

A meu esposo, por ser companheiro em minhas escolhas, e em minha caminhada, sendo acima de tudo um amigo, presente e paciente em todos os momentos;

Aos meus ávos, por sempre me ajudarem, e ficarem como meus pais, na ausência dos mesmos, fazendo com que eu não desistisse nunca, mesmo em situações difíceis;

Ao meu orientador Wilson, pela preciosa e riquíssima orientação; pela amizade construída pelo exemplo de pessoa, honestidade e profissionalismo, pela paciência, e pela oportunidade, com certeza aprendi muito e levarei comigo todos os aprendizados;

A colega e acima de tudo amiga Aline, pessoa que considero irmã, obrigada pelo aviso do processo seletivo de mestrado, pela amizade construída na graduação que prevalece ate hoje,por fazer parte da minha vida e por estar sempre pronta a me ouvir nos momentos bons e ruins, sua amizade é preciosa;

A amiga Alice, preciosa amizade que ganhei durante esta jornada, por toda ajuda prestada, pela paciência, por se tornar uma grande amiga e ser um exemplo de pessoa, estando sempre presente em todos os momentos;

A professora Francieli pela participação na banca, e juntamente com seus alunos do laboratório de Biomarcadores, pela realização dos testes de avaliação antioxidante;

Ao professor Geonir pela participação na banca e pelas contribuições;

Aos alunos e colegas do LaQuiABio, pelo companheirismo pelo acolhimento, pela ajuda, paciência, pelos ensinamentos , pelo exemplo de coleguismo e união que o grupo mostra, por sempre se disporem a ajudar, sem a ajuda e a paciência de vocês seria muito mais difícil a conclusão deste trabalho: Daniela, Adriana, Gabriele, Auri, Juliano, Bruna, Hellen, Roberta, Carol. Foi uma honra ter feito parte deste grupo de pesquisa;

Aos demais alunos de laboratório, Marisani, Camila e Liane;

Ao colega de mestrado Eduardo pelo companheirismo;

Ao colega e amigo José, por toda ajuda e pelos espectros de CG;

Ao colega Marco, pela ajuda nos espectro de CG e pela amizade;

A Patrícia pela ajuda nos RMN;

Aos funcionários do departamento da Química Orgânica, Hélio, Elba, Daiane e Isabel;

Ao Programa de Pós-Graduação em Química pela oportunidade;

Ao CNPq pelo apoio financeiro;

A Universidade Federal de Santa Catarina pelos espectros de RMN;

A Universidade Federal de Pelotas.

RESUMO

BAREÑO, V.D.O. **Síntese de tiazolidinonas e tiazinanonas, potenciais agentes antioxidantes.** 2013. 110f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós- Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

No presente trabalho, realizamos a síntese de 31 heterociclos inéditos, sendo 1,3-tiazolidin-4-onas e 1,3-tiazinan-4-onas derivadas da 2-picolilamina e a avaliação destas como potenciais agentes antioxidantes. A reação dos heterociclos ocorre entre a 2-picolilamina, benzaldeídos substituídos e o ácido mercaptoacético. Para a obtenção das tiazolidinonas (heterociclo de 5 membros) e o ácido mercaptopropiônico para obtenção das tiazinanonas (heterociclo de 6 membros). Os heterociclos foram sintetizados através da metodologia convencional em uma etapa (*one-pot*) com o uso do aparelho *Dean Stark* para a remoção azeotrópica da água, pelo período de 16 horas. Na busca de uma metodologia alternativa, com menor geração de resíduos e redução do tempo reacional, foi realizada também a síntese das tiazolidinonas via metodologia por irradiação de ultrassom, em uma única etapa em apenas 10 minutos. As tiazolidinonas obtidas via metodologia convencional apresentam rendimentos de 43-99% e via metodologia ultrassônica de 52-95%. O uso do ultrassom se mostrou mais eficiente devido a grande redução no tempo reacional, o qual passou de 16 h para 10 min, além da diminuição da geração de resíduos. As tiazinanonas foram sintetizadas através da metodologia convencional e apresentam rendimentos na faixa de 40-92%. Todos os produtos foram identificados por cromatografia gasosa (CG) e caracterizadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Adicionalmente, foram realizados testes da atividade antioxidante dos compostos sintetizados. As substâncias foram avaliadas quanto a sua capacidade de capturar os radicais DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) e ABTS (2,2' azinobis (3-etil-benzotiazolino- 6-ácido sulfônico) sal diamônio), sendo que a tiazolidinona **4p** (R= 2-CN) e atiazinanona **6a** (R=2-NO₂) apresentaram os melhores resultados frente ao teste do DPPH e as tiazinanonas de maneira geral apresentaram os melhores resultados frente ao teste de ABTS com a tiazinanona **6m** (R=2-OH) apresentando melhor resultado.

Palavras-chave: Heterociclos, tiazolidinonas, tiazinanonas, 2-picolilamina

ABSTRACT

BAREÑO, V.D.O. **Synthesis of thiazolidinones and thiazinanones as potential antioxidant agents**. 2013. 110f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

In this work is presented the synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones and 1,3-thiazinan-4-ones derivatives of 2-picolyamine and their evaluation as potential antioxidants. The reaction of heterocycles occurs between the 2-picolyamine-, substituted benzaldehydes and mercaptoacetic acid to obtain the thiazolidinones (5-membered heterocycle), and mercaptopropionic acid to obtain the thiazinanones (6-membered heterocycle). The heterocycles were synthesized by standard methodology in one step (one-pot) using the *Dean Stark* apparatus for azeotropic removal of water in a period of 16 hours. Searching for an alternative approach, with less residual and reduced reaction time, was also fulfilled the synthesis using an unconventional methodology via ultrasound irradiation. Reactions via ultrasound were also performed in a single step in only 10 minutes. All substances obtained, 31 heterocycles, are unprecedented in the literature. The thiazolidinones obtained with conventional methodology have higher yields (43-99%) when compared to ultrasound methodology (52-95%), but the use of ultrasound is more efficient due to the large reduction in reaction time, which improved from 16h to 10 min, besides the reduction of residual generation. The thiazinanones were synthesized by conventional methodology and present yields in the range of 40-92%. All products were identified by Gas Chromatography (GC) and characterized by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) ^1H and ^{13}C . Additionally, tests were performed for antioxidant activity of the synthesized compounds. The substances were evaluated for their ability to capture radicals DPPH (2,2-diphenyl-1-picryl-hidrazil) and ABTS (2,2'-azino-bis (3-ethyl-benzotiazolino-6-sulfonic acid) diammonium salt). Compounds **4p** (R= 2-CN) and **6a** (R=2-NO₂) showed the best results against DPPH and compound **6m** (R=2-OH) showed the best results against ABTS.

Keywords: Heterocycles , thiazolidinones, thiazinanones, 2-picolyamine

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1. Síntese de tiazolidinonas.....	19
2.2. Métodos alternativos para a síntese de tiazolidinonas	20
2.2.1. Ultrassom.....	20
2.2.2 Síntese de tiazolidinonas em ultrassom.....	22
2.3. Radicais livres e antioxidantes.....	24
2.3.1 Síntese de algumas tiazolidinonas com ação antioxidante.....	26
2.4. Síntese de tiazinanonas	30
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	33
3.1. Apresentação das substâncias.....	33
3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos.....	33
3.2. Síntese de tiazolidinonas.....	37
3.2.1. Síntese das tiazolidinonas 4a-p sob refluxo de tolueno.....	37
3.2.2. Síntese das tiazolidinonas 4a-p por meio de irradiação ultrassônica.....	38
3.2.3. Síntese das tiazinanonas 6a-p por metodologia convencional.....	42
3.3. Identificação das substâncias sintetizadas.....	44
3.3.1. Identificação e caracterização das tiazolidinonas 4a-p	44
3.3.2. Identificação e caracterização das tiazinanonas 6a-o	51
3.4. Mecanismo de síntese das tiazolidinonas e tiazinanonas.....	58
3.5. Avaliação da atividade antioxidante das substâncias sintetizadas.....	59
3.5.1. Metodologias utilizadas para a avaliação antioxidante.....	59
3.5.2. Resultado e discussão da avaliação antioxidante das tiazolidinonas....	61
3.5.3. Resultado e discussão da avaliação antioxidante das tiazinanonas....	62
4. CONCLUSÃO.....	63
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	68
6.1. Reagentes e solventes utilizados.....	68
6.2. Equipamentos utilizados.....	69

6.2.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear.....	69
6.2.2. Espectrômetro de Cromatografia a Gás.....	69
6.2.3. Aparelho de ultrassom.....	69
6.2.4. Ponto de fusão.....	69
6.3. Métodos experimentais.....	69
6.3.1. Procedimento geral de síntese das tiazolidinonas 4a-o através de método convencional.....	69
6.3.2. Procedimento geral de síntese das tiazolidinonas 4a-p através de método de irradiação ultra-sônica.....	70
6.3.3. Procedimento geral de síntese das tiazinanonas 6a-o através de método convencional.....	70
ANEXO I. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas.....	71
ANEXO II. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazinanonas.....	82
ANEXO III. Espectros de CG/ CG-MS das tiazinanonas.....	97

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral das tiazolidinonas e tiazinanonas.....	16
Figura 2. Divisão das ondas sonoras.....	21
Figura 3. a) Banho de ultrassom b) Sonda ultrassônica.....	22
Figura 4. Estrutura dos compostos 1 , 2a-p , 3 , 4 , 4a-p e 5a-p	33
Figura 5. Expansão do espectro de RMN ¹ H da substância 4i (400 MHz) em CDCl ₃	45
Figura 6. Espectro de RMN ¹³ C da substância 4i (100 MHz) em CDCl ₃	46
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H da substância 5I (400 MHz) em CDCl ₃	52
Figura 8. Espectro de RMN ¹³ C da substância 5I (100 MHz) em CDCl ₃	53
Figura 9. Espectro de massas da substância 6I	56
Figura 10. Fragmentação de massas das tiazinanona 6I	56
Figura 11. Demais fragmentos de massas da tiazinanona 6I	57
Figura 12. Coloração inicial e final do DPPH, antes e após reação.....	60
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H da substância 4a (400 MHz) em CDCl ₃	72
Figura 14. Espectro de RMN ¹³ C da substância 4a (100 MHz) em CDCl ₃	73
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H da substância 4e (400 MHz) em CDCl ₃	74
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C da substância 4e (100 MHz) em CDCl ₃	75
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H da substância 4K (400 MHz) em CDCl ₃	76
Figura 18. Espectro de RMN ¹³ C da substância 4K (100 MHz) em CDCl ₃	77
Figura 19. Espectro de RMN ¹ H da substância 4I (400 MHz) em CDCl ₃	78
Figura 20. Espectro de RMN ¹³ C da substância 4I (100 MHz) em CDCl ₃	79
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H da substância 4m (400 MHz) em CDCl ₃	80
Figura 22. Espectro de RMN ¹³ C da substância 4m (100 MHz) em CDCl ₃	81
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H da substância 6d (400 MHz) em CDCl ₃	83
Figura 24. Espectro de RMN ¹³ C da substância 6d (100 MHz) em CDCl ₃	84
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H da substância 6f (400 MHz) em CDCl ₃	85
Figura 26. Espectro de RMN ¹³ C da substância 6f (100 MHz) em CDCl ₃	86
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H da substância 6g (400 MHz) em CDCl ₃	87
Figura 28: Espectro de RMN ¹³ C da substância 6g (100 MHz) em CDCl ₃	88
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H da substância 6h (400 MHz) em CDCl ₃	89

Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C da substância 6h (100 MHz) em CDCl_3	90
Figura 31 : Espectro de RMN ^1H da substância 6i (400 MHz) em CDCl_3	91
Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C da substância 6i (100 MHz) em CDCl_3	92
Figura 33: Espectro de RMN ^1H da substância 6j (400 MHz) em CDCl_3	93
Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C da substância 6j (100 MHz) em CDCl_3	94
Figura 35: Espectro de RMN ^1H da substância 6n (400 MHz) em CDCl_3	95
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C da substância 6n (100 MHz) em CDCl_3	96
Figura 37: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6b	98
Figura 38: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6c	99
Figura 39: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6d	100
Figura 40: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6e	101
Figura 41: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6f	102
Figura 42: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6g	103
Figura 43: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6h	104
Figura 44: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6i	105
Figura 45: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6j	106
Figura 46: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6k	107
Figura 47: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6l	108
Figura 48: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6n	109
Figura 49: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6o	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura das tiazolidinonas sintetizadas.....	33
Tabela 2. Nomenclatura das tiazinanonas sintetizadas.....	35
Tabela 3. Rendimentos e ponto de fusão das tiazolidinonas 4a-p derivadas da 2-picolilamina.....	41
Tabela 4. Rendimentos e pontos de fusão dos compostos sintetizados 6a-o	43
Tabela 5. Dados de RMN de ^1H das tiazolidinonas 4a-o	47
Tabela 6. Dados de RMN de ^{13}C das tiazinanonas 4a-o	50
Tabela 7. Dados de RMN de ^1H das tiazinanonas 6a-o	54
Tabela 8. Dados de RMN de ^{13}C das tiazinanonas 6a-o	55
Tabela 9. Dados de massas das tiazolidinonas 6a-o	57
Tabela 10. Resultados do teste de DPPH e ABTS das tiazolidinonas.....	61
Tabela 11. Resultados do teste de DPPH e ABTS das tiazinanonas.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTS	2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)
CCF	cromatografia de camada fina
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
CG	Cromatografia a Gás
CG/MS	do inglês <i>Gas Chromatography/ Mass Spectrometry</i>
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazila
EC ₅₀	do inglês <i>efficient concentration</i>
ERN	espécies reativas de nitrogênio
EROS	espécies reativas de oxigênio
H ₂ O ₂	peróxido de Hidrogênio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TEAC	atividade antioxidante equivalente ao trolox.
THF	tetraidrofurano
WO ₃	trióxido de Tungstênio

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Espécies reativas de Oxigênio (ERO), e espécies reativas de nitrogênio (ERN), desempenham um papel importante na regulação do metabolismo, e nas defesas imunológicas (SMITH et al.,2007). Entretanto um desequilíbrio entre o aumento na velocidade de produção dessas espécies, e a diminuição nos níveis de enzimas antioxidantes, gera o estresse oxidativo (HALLIWELL et al.,2007).Esse tem sido apontado como um fator importante no desenvolvimento de diversas doenças, como as doenças cardiovasculares, neurodegenerativas,e também o câncer (SILVA et al., 2011). Devido a isso, cada vez mais se tem procurado estudar compostos que possuam mecanismos de defesas antioxidante, para amenizar os danos e as lesões provocadas por espécies reativas.

Dentre as substâncias químicas de grande interesse científico, destacam-se os heterociclos devido as suas propriedades químicas e biológicas. A síntese destes heterociclos tem sido de grande interesse para a química orgânica. Um ou mais núcleos heterocíclicos, com amplas atividades biológicas, dentre elas podemos destacar: anti-inflamatória (SHAFI et al.,2012), antifúngica e antibacteriana (ZOUMPOULAKIS et al., 2012), além do potencial antioxidante (BANDGAR et al., 2012), podem ser encontrados na grande maioria dos fármacos.

Dentre os heterociclos, as tiazolidinonas apresentam diversas atividades biológicas (JAIN et al., 2012), podendo-se destacar o potencial antioxidante (BUVANA et al., 2012). As tiazinanonas também são importantes heterociclos, que assim como as tiazolidinonas apresentam diversas atividades biológicas, como antimalárica (SOLOMOM et al., 2007) e anti-inflamatória (ZEBARDAST et al., 2009) .

As tiazolidinonas são substâncias de cinco membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 1a). Já as tiazinanonas são substâncias heterocíclicas, de seis membros contendo estes mesmos elementos e grupos na mesma posição (Figura 1b) (CUNICO et al., 2008).

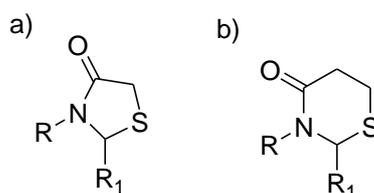


Figura 1: Estrutura geral das tiazolidinonas e tiazinanonas

Para a obtenção de moléculas orgânicas como os heterociclos, na grande maioria das vezes são utilizadas metodologias convencionais, as quais envolvem um período longo de reação, além dos danos ambientais e da necessidade de grande quantidade de solvente.

No entanto, na tentativa de amenizar esses danos ambientais, se tem utilizado metodologias alternativas para a obtenção de novas moléculas orgânicas, implementando, desta forma, uma química mais limpa com menos geração de resíduos. Dentre estas metodologias, a utilização do ultrassom tem demonstrado ser de grande contribuição, levando a um tempo de reação mais curto com menos geração de resíduos do que quando comparado com metodologias convencionais (REZAEI et al., 2011; SALEH et al., 2012).

Assim, o Laboratório de Química Aplicada a Bioativos (LaQuiABio), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), vem trabalhando no desenvolvimento de rotas sintéticas com o emprego de novas metodologias para obtenção de tiazolidinonas e tiazinanonas com intuito de estudar suas propriedades biológicas. De acordo com o exposto, o trabalho apresenta os seguintes objetivos:

(a) Estudo das condições reacionais das tiazolidinonas **4a-p** a partir da reação entre a 2-picolilamina **1**, benzaldeídos substituídos **2a-p**, e ácido mercaptoacético **3** (Esquema1);

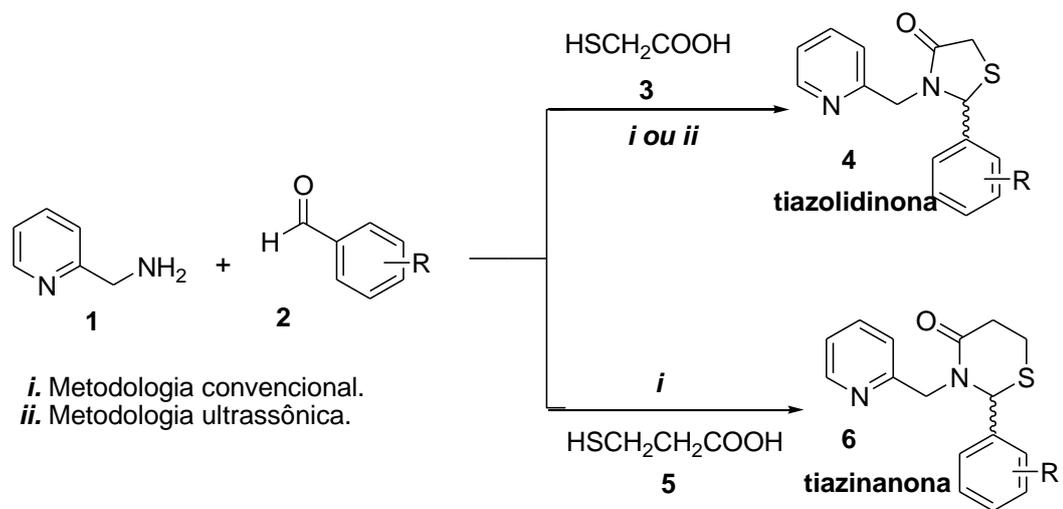
(b) Estudo das condições reacionais para obtenção das tiazinanonas **6a-p** derivadas da 2-picolilamina **1**, benzaldeídos substituídos **2a-p** e do ácido mercaptopropiônico **5** (Esquema 1);

(c) Estudar as condições reacionais para obtenção das tiazolidinonas **4a-p**, utilizando a metodologia de irradiação por ultrassom e comparar os resultados obtidos com a metodologia convencional;

(d) Purificação, identificação e caracterização dos heterociclos propostos, através da interpretação dos dados de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e CG-EM;

(e) Análise do potencial antioxidante dos heterociclos sintetizados.

Esquema 1.



R

- Grupos retiradores de elétrons: NO₂, F, Cl
- Grupos doadores de elétrons: OH, OCH₃, CH₃

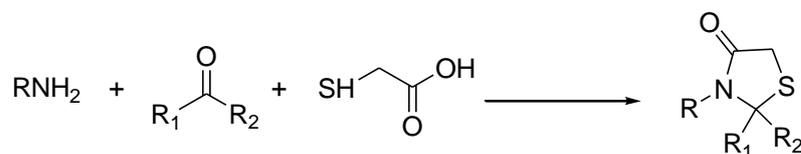
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na revisão bibliográfica abordaremos em um primeiro momento, as diferentes metodologias convencionais empregadas para a obtenção de tiazolidinonas. Em um segundo momento, será abordado o uso de métodos não convencionais para a obtenção desses heterociclos, mais especificadamente o uso do ultrasson e sua aplicabilidade na síntese orgânica. Posteriormente será feita uma breve revisão sobre as espécies reativas, e o estresse oxidativo ocasionado pelos mesmos, discutindo-se as diferentes referências dos heterociclos tiazolidinonas com ação antioxidante. Por fim, estudos que envolvem a síntese de tiazinanonas.

2.1. Síntese de Tiazolidinonas

Existem duas metodologias gerais para síntese das tiazolidinonas. A primeira delas (Esquema 2) geralmente ocorre através de reações de ciclocondensação “one-pot” entre um aldeído ou cetona, uma amina primária ou hidrazina e ácido mercaptoacético. Esta síntese também pode ser realizada em duas etapas: formação de uma imina e posterior reação de acoplamento com o ácido mercaptoacético, ocorrendo à liberação de duas moléculas de água, utilizando-se normalmente o aparelho *Dean Stark* para a remoção das mesmas (CUNICO et al., 2008; LIESEL et al 2008).

Esquema 2.

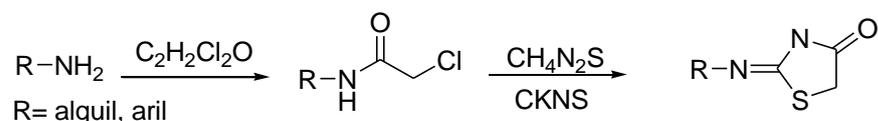


R = alquil, aril

R₁ = H, alquil, aril

R₂ = alquil, aril

Outro método empregado para a obtenção de tiazolidinonas é através da reação entre uma amina primária com cloreto de cloroacetila (VICINI et al., 2006). O produto resultante da reação reage com tiocianatos, obtendo as 2-imino-4-tiazolidinonas (Esquema 3).

Esquema 3.**2.2. Métodos alternativos para síntese de tiazolidinonas****2.2.1 Ultrassom**

A grande maioria das reações químicas é realizada através de metodologias reacionais convencionais, que muitas vezes ocorrem lentamente e podem levar a decomposição dos produtos, substratos e reagentes. A utilização do ultrassom tem se demonstrado uma técnica altamente versátil, que proporciona bons rendimentos, menor tempo de reação, além de menor geração de resíduos, sendo amplamente utilizada para inúmeras reações orgânicas (BAZGIR et al., 2010; RUIZ et al., 2011).

O efeito do ultrassom é definido como ondas mecânicas com frequências superiores a 20 Hz, as quais são propagadas em qualquer meio material, através de sucessivos ciclos de compressão e rarefação (CELLA et al. 2009). Em função da frequência, as ondas de som são divididas em três regiões (Figura 2): ondas sonoras que possuem frequência abaixo de 20 Hz são denominadas infrassons; já as ondas sonoras as quais são ouvidas pelos seres humanos apresentam frequências na faixa de 20 Hz e 20 KHz, sendo chamadas de sons, e as ondas ultrassônicas encontram-se com frequências maiores que 20 KHz (BAIG et al., 2012).

Sendo assim, o ultrassom é a parte do espectro sonoro que varia a partir de 20 KHz a 10MH, sendo utilizado em sonoquímica na faixa de 20 kHz a 1 MHz (BAIG et al., 2012).

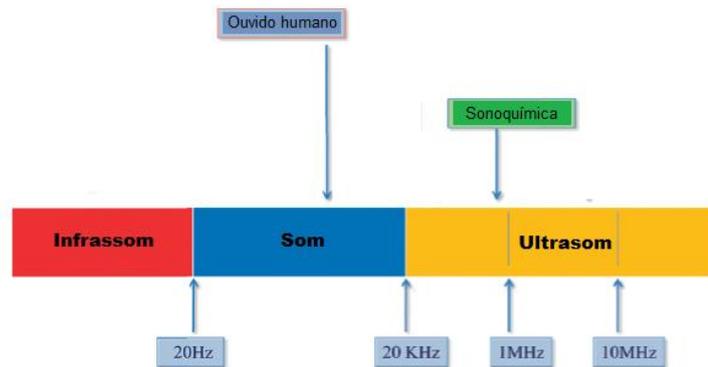


Figura 2: Divisões das ondas sonoras. **Fonte:** adaptado de: BAIG, 2012.

As vantagens do emprego de ultrassom deve-se a um fenômeno físico chamado de cavitação, o qual ocorre devido a propagação de ondas sonoras que originam uma variação de pressão, sendo responsável pela criação de ciclos de compressão e rarefação ou expansão, propiciando a formação de pequenas cavidades ou microbolhas de gases. Esse fenômeno cria, amplia e implode cavidades de vapor e gases em um líquido irradiado, permitindo assim que as reações químicas ocorram (DANDIA et al., 2011).

As cavidades são geradas em um processo de ciclo de compressão-expansão, sendo que na etapa de compressão a pressão é positiva, enquanto que na etapa de expansão a pressão é negativa (ARROJO et al., 2008).

No processo de compressão os gases e vapores, no interior da cavidade em um líquido contendo partículas sólidas dispersas, são comprimidos para o interior da partícula. Já na etapa de expansão esses gases ou vapores são dirigidos para fora da partícula (ARROJO et al., 2008).

Os tipos de aparelhos utilizados em sonoquímica são dois, os banhos de ultrassom e a sonda ultrassônica (Figura 3). Os banhos de ultrassom apresentam um transdutor, preso no fundo da cuba do aparelho que emite ondas sonoras ao meio reacional por meio de um líquido (geralmente água) ocorrendo, dessa forma, a dispersão das ondas sonoras no meio reacional. Já a sonda ultrassônica torna-se mais eficiente, pois está em contato direto com o meio reacional, onde se encontra anexada na extremidade do amplificador do transdutor (CELLA et al., 2009).

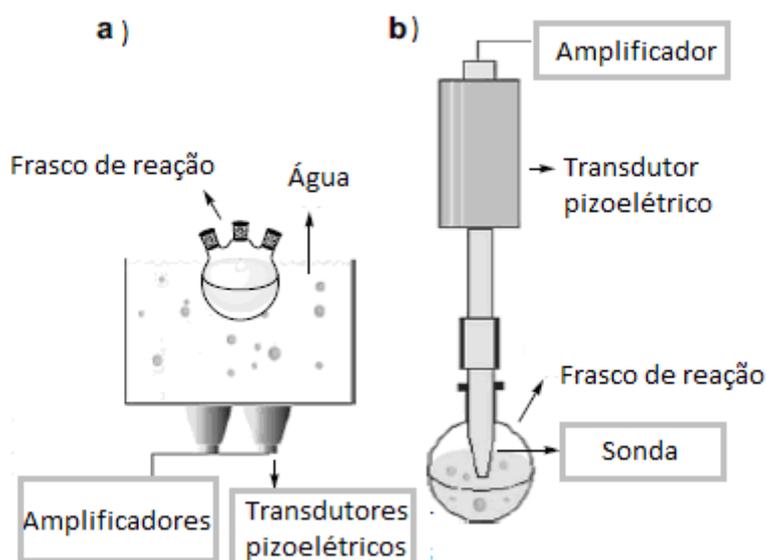


Figura 3: a) Banho de ultrassom b) Sonda ultrassônica **Fonte:** adaptado de Cella, 2009.

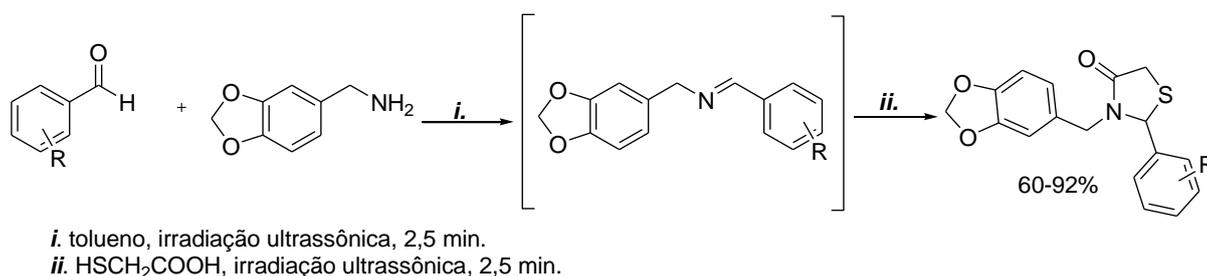
Em comparação com os métodos convencionais utilizados na síntese orgânica, os processos reacionais com a utilização do ultrassom, tem sido abordado devido as notáveis vantagens desse método, como procedimentos reacionais mais simples, menor tempo de reação, e elevado rendimento, sendo esta abordagem cada vez mais utilizada para acelerar a síntese de compostos orgânicos (DRIOWYA et al., 2012).

2.2.2 - Síntese de tiazolidinonas em ultrassom

A utilização do ultrassom é uma metodologia alternativa, que proporciona menor tempo de reação, quando comparado a rotas sintéticas convencionais. Através dessa metodologia, pode-se obter produtos com alto rendimento e pureza, além da questão ambiental, pois é um procedimento com menos utilização de solvente e conseqüentemente menor geração de resíduos. Portanto, encontram-se na literatura diversos trabalhos utilizando o ultrassom na síntese de heterociclos, como pirazóis, oxadiazóis, tiazóis, oxazóis e tiazolidinonas. Em relação às últimas, são encontrados poucos estudos publicados envolvendo a síntese com o uso desta metodologia alternativa. Nosso grupo de pesquisa foi o primeiro a demonstrar o potencial da reação por ultrassom para as tiazolidinonas (NEUENFELDT et al., 2011).

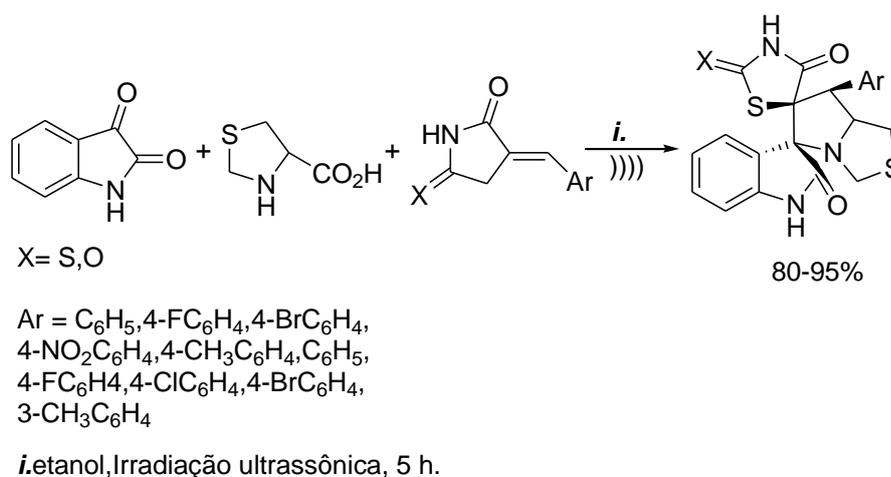
Neuenfeldt et al. (2011) obtiveram tiazolidinonas através da reação entre a piperonilamina e benzaldeídos substituídos, via irradiação ultrassônica por 2,5 minutos para formação da imina e por mais 2,5 minutos após adição do ácido mercaptoacético obtendo-se 2-aril-3-(piperonil)-1,3-tiazolidin-4-ona, em bons rendimentos, com o tempo reacional de 5 minutos em ultrassom (Esquema 4).

Esquema 4.



Estudando os efeitos da irradiação ultrassônica na síntese orgânica, Hu et al (2012), obtiveram a síntese dos heterociclos tiazolidinonas, através da reação entre isatina, ácido carboxílico 4-tiazolidina, e (*Z*)-5-benzilideno-2-tioxotiazolidin-4-ona ou (*Z*)-5-benzilidenetiazolidine-2,4-diona, utilizando etanol como solvente, em banho de ultrassom a 25°C durante 5 h (Esquema 5).

Esquema 5.



2.3. Radicais livres e antioxidantes

Os radicais livres são espécies químicas, que apresentam um ou mais elétrons desemparelhados, em sua camada de valência, ocupando um orbital atômico sozinho. Isso faz com que estas espécies se tornem muito instáveis e altamente reativas, com uma enorme capacidade para combinar-se inespecificamente com as diversas moléculas integrantes da estrutura celular, podendo causar danos por extraírem elétrons, a fim de atingirem estabilidade (ALI et al., 2008).

À temperatura corporal o O_2 apresenta-se na forma de um dirradical, sendo esta a forma de ocorrência natural sob estado fundamental (HALLIWEL et al., 2007).

Embora seja muito reativo do ponto de vista termodinâmico, os seus elétrons isolados não podem reagir rapidamente com elétrons pareados encontrados nas ligações covalentes das moléculas orgânicas. Como consequência disso, o O_2 reage lentamente pela aceitação de elétrons isolados em reações que necessitam de catalisador (tais como enzimas que contém metais), durante a redução do oxigênio molecular espécies reativas de oxigênio (ERO) são geradas (SMITH et al., 2007).

As EROs são parcialmente reduzidas a formas reativas de oxigênio. O primeiro produto formado é o radical ânion superóxido (O_2^-), que está em equilíbrio com o ácido fraco, radical hidroperoxil. A redução do superóxido produz hidroperoxido O_2^{2-} , na forma de H_2O_2 . A redução do H_2O_2 provoca a reação de clivagem homolítica que libera o radical hidroxila ($\cdot OH$) e íon hidroxila (OH^-), sendo a água o produto final da completa redução do O_2 .

A geração das ERO com o peróxido de hidrogênio, o anion superóxido e o radical hidroxila a partir do O_2 nas células, pode ocorrer de forma endógena, naturalmente via ação de enzimas durante o processo de transferência de elétrons, assim como por influências externas, devidos a fatores como poluição ambiental, raios-X, radiação ultravioleta, cigarro, álcool dentre outros (NIKI et al., 2010).

Fisiologicamente, as ERO exercem importantes funções no organismo, desempenhando um importante papel. Algumas enzimas, por exemplo, utilizam H_2O_2 como substrato atuando no metabolismo e nas defesas imunológicas contra infecções. Algumas ERO também podem atuar como moléculas mensageiras em vias de sinalização celular (NIKI et al., 2010).

Enzimas como superóxido dismutase, glutathiona peroxidase e catalase, são responsáveis pelo controle entre as formas oxidadas e reduzidas de moléculas, visto

que todos os organismos vivos possuem um ambiente intracelular de natureza redutora. Essas enzimas são denominadas de antioxidantes enzimáticos, pois regulam a produção das ERO no organismo a custo de energia metabólica (ALI et al., 2008).

Quando a produção de espécies reativas de oxigênio apresenta-se em um nível mais elevado do que os níveis de antioxidantes e de inibição por enzimas antioxidantes (superando a capacidade das enzimas), as reações de oxidação embora fundamentais para a vida, podem ser prejudiciais, pela geração de estresse oxidativo (ALAM et al., 2012).

Sendo assim o estresse oxidativo, ocorre devido a um desequilíbrio entre as espécies reativas, e as enzimas controladoras. Em altas concentrações, podem danificar macromoléculas celulares, incluindo DNA, proteínas e lipídios, podendo levar à morte celular subsequente, estando relacionadas à formação de diversas patologias dentre as quais se incluem as doenças cardiovasculares, neurodegenerativas estando associadas também ao câncer. As ERO estão entre as principais espécies reativas, existindo outras, como as espécies reativas de nitrogênio (ERN), mas que não são tão prejudiciais quanto as ERO (SILVA et al., 2011).

Devido ao estresse oxidativo mostrar ser um componente fundamental de muitas doenças humanas, o uso de antioxidantes é estudado de forma intensa para o tratamento de diversas patologias. Os antioxidantes podem ser de origem natural, e também sintéticos.

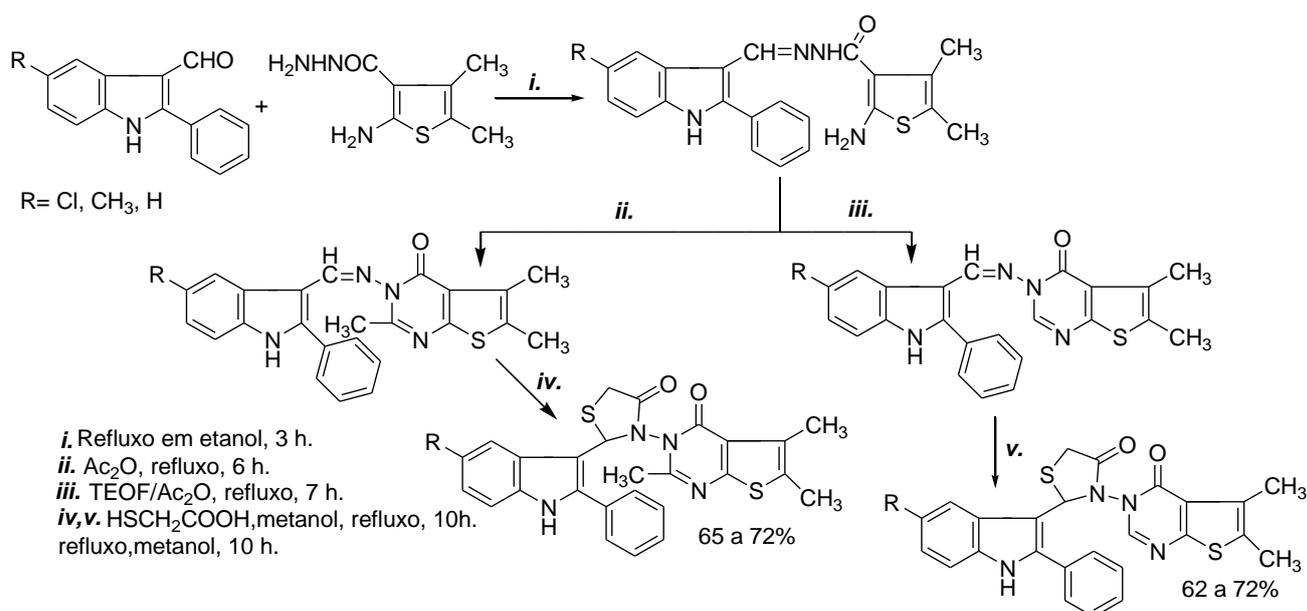
Visto que os espécies reativas estão entre as principais fontes causadoras de danos à saúde, o efeito benéfico dos antioxidantes contra vários transtornos e doenças tem recebido bastante atenção. Cada vez mais a utilização de antioxidantes sintéticos tem sido utilizada para o tratamento de inúmeras doenças. Alguns deles atuam na conversão de oxidantes para produtos finais que não sejam radicais, ou transferindo radicais para áreas onde os seus efeitos, sejam menos nocivos e prejudiciais, buscando uma proteção contra os diversos danos ocasionados pelas espécies reativas (Niki et al., 2010).

2.3.1. Síntese de algumas tiazolidinonas com ação antioxidante

A química orgânica medicinal está cada vez mais em busca do desenvolvimento de moléculas com atividades terapêuticas eficientes. Assim, a síntese de heterociclos tem sido amplamente desenvolvida pelos seus diversos potenciais biológicos. Dentre os heterociclos pode-se perceber que nos últimos anos a síntese de tiazolidinonas tem se destacado, por possuir inúmeros tipos de atividades biológicas importantes como a ação antioxidante (CUNICO et al., 2008; JAIN et al., 2012).

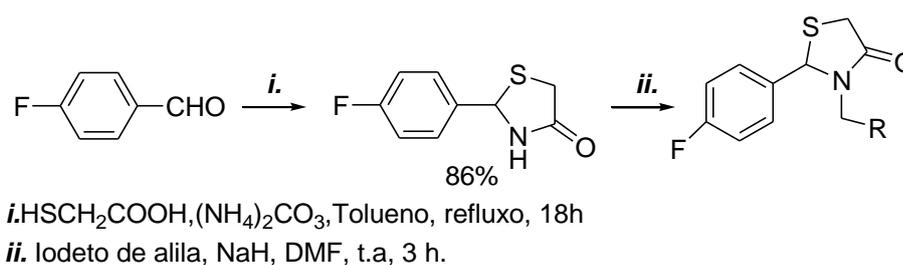
Neste contexto, Saundane et al. (2012) obtiveram a síntese de diferentes análogos dos compostos tienoperimidina, azetidinona e tiazolidinona. A reação iniciou por condensação de 2-amino-4,5-dimetil-tiofeno-3-carbo-hidrazida com 2,5 - dissustituídos indol-3-carboxaldeído, a imina resultante reage com anidrido acético e ortoformiato de trietila formando os análogos de tienopirimidina. Estes em metanol, e ácido tioglicólico, com uma quantidade catalítica de cloreto de zinco anidro, deram origem as produtos tiazolidinonas (Esquema 6). A atividade antioxidante dos produtos sintetizados form avaliadas, pelo método de DPPH, utilizando ácido ascórbico como padrão, mostrando que compostos com substituintes R=Cl, apresentam os melhores resultados para as atividades testadas.

Esquema 6.



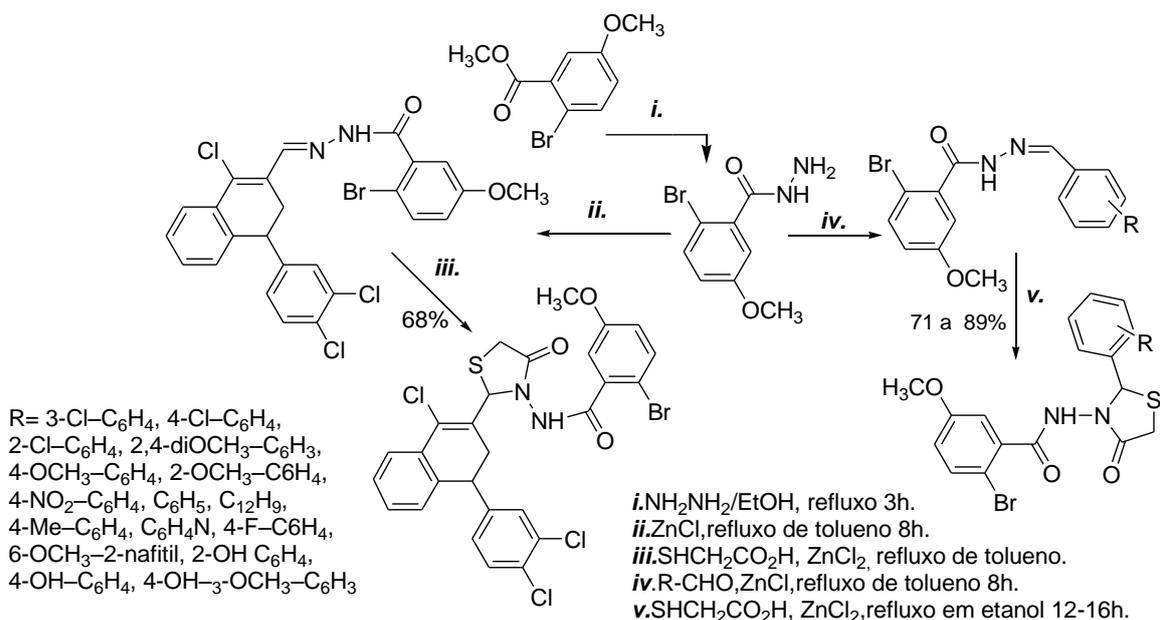
A atividade antioxidante de novos derivados de tiazolidinonas também foi avaliada por Nezhawy et al. (2009). Foi realizada a avaliação antioxidante dos compostos sintetizados através do método de redução nitroazul tetrazólio (NBT), tendo-se o ácido ascórbico como padrão. Os resultados obtidos demonstraram que o composto contendo um grupo *N*-alil, sendo o propeno na posição 3 do anel tiazolidinona apresentou atividade quatro vezes maior do que a vitamina C. A medida que se aumenta o número de átomos de nitrogênio, ligados na fração *N*-alil se tem um decréscimo da atividade antioxidante. A síntese para a obtenção do material de partida 2-(4-fluorfenil)tiazolidin-4-ona, é realizada através da reação entre 4-fluorbenzaldeído e ácido tioglicólico, e carbonato de amônio, através de ciclocondensação sob refluxo de tolueno por 18 h, com remoção azeotrópica (Esquema 7).

Esquema 7.



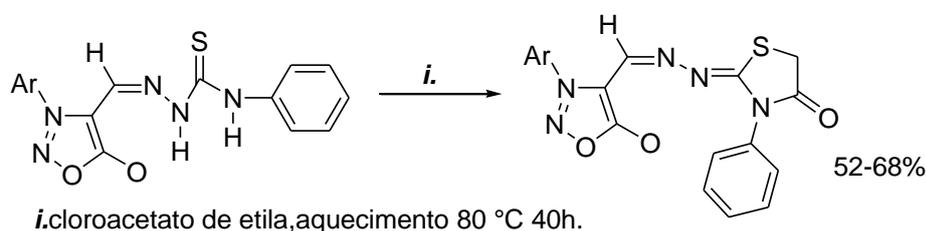
Nandagokula et al. (2012) realizaram a síntese de tiazolidinonas a partir da obtenção dos intermediários *N*-aril hidrazona. As hidrazonas foram obtidas através da reação de condensação de 2-bromo-5-metoxi hidrazina com 1-cloro-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftaleno-2-carbaldeído, ou aldeídos substituídos na presença de quantidade catalítica de ZnCl₂ anidro em meio de tolueno. A partir dos intermediários, por meio de ciclocondensação com ácido mercaptoacético na presença de anidrido ZnCl₂ em tolueno foram obtidas as compostos alvo tiazolidinonas (Esquema 8). Foi feita a avaliação da atividade antioxidante *in vitro* dos compostos sintetizados pelo método de DPPH, os quais apresentaram atividade boa a moderada. Os compostos contendo os substituintes 2-Cl,3-Cl,4-OCH₃,4-OH ligados ao anel fenil apresentaram os melhores resultados, em relação ao padrão ácido ascórbico.

Esquema 8.



Shih et al. (2004) sintetizaram derivados heterociclos substituídos tiazolidinonas a partir de tiossemicarbazonas. Para a obtenção das tiazolidinonas foi feita a reação entre a tiossemicarbazona e cloroacetato de etila, utilizando ácido acético como catalisador, em tolueno, sendo a reação aquecida a 80°C por cerca de 40 h (Esquema 9). Através do método de DPPH foi feita a avaliação da atividade antioxidante dos compostos sintetizados, porém nenhum composto apresentou resultado significativo.

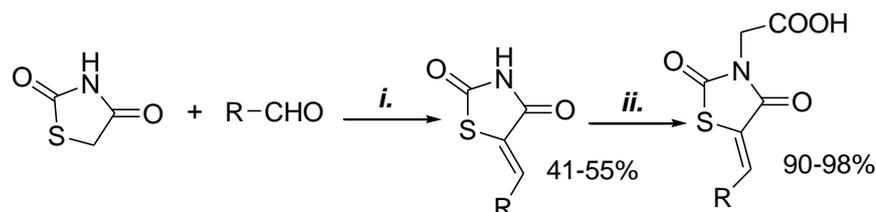
Esquema 9.



Ottaná et al. (2011), na busca por inibidores mais eficazes inibidores da aldose redutase, e por compostos antioxidantes realizaram a síntese de um novo conjunto de 5-arilidene-4-tiazolidinona derivados, adequadamente substituídos. Os 5-arilideno-2, 4-tiazolidinonas foram sintetizados, primeiramente, por meio de condensação de Knoevenagel através da reação como o composto anteriormente sintetizado pelos autores, as 2,4 tiazolidinonas com aldeídos aromáticos e piperidina

sob refluxo de etanol por 24 h. A partir dos compostos sintetizados foi feita a reação com bromoacetato de metila e carbonato de potássio em acetona aquecida a refluxo por 24 h (Esquema 10).

Esquema 10.



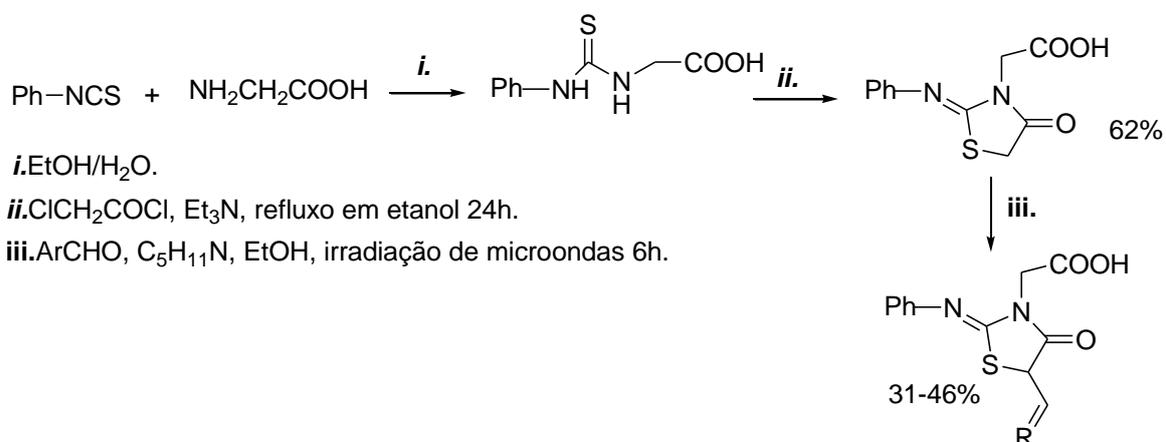
i. C₅H₁₁N, refluxo etanol 24h.

ii. a) BrCH₂COOCH₃, K₂CO₃, refluxo acetona 24h b) refluxo AcOH, HCl.

R= C₁₅H₁₄, C₁₆H₁₆, C₁₅H₁₃, C₁₀H₉F₃
C₁₆H₁₃F₃, C₉H₁₀, C₁₀H₁₂, C₉H₉

Os 2-fenilimino análogos foram obtidos primeiramente através da reação entre trietilamina e cloreto de cloro acético em etanol sob refluxo por 24 h. A seguir o composto sintetizado, reagiu com aldeído e piperidina em etanol sob irradiação de micro-ondas durante 6 h (Esquema 11). Os compostos que melhor inibiram enzima a aldose redutase, também foram avaliados quanto a atividade antioxidante, apresentando eficácia melhor que o padrão de alfa-tocoferol.

Esquema 11.



i. EtOH/H₂O.

ii. ClCH₂COCl, Et₃N, refluxo em etanol 24h.

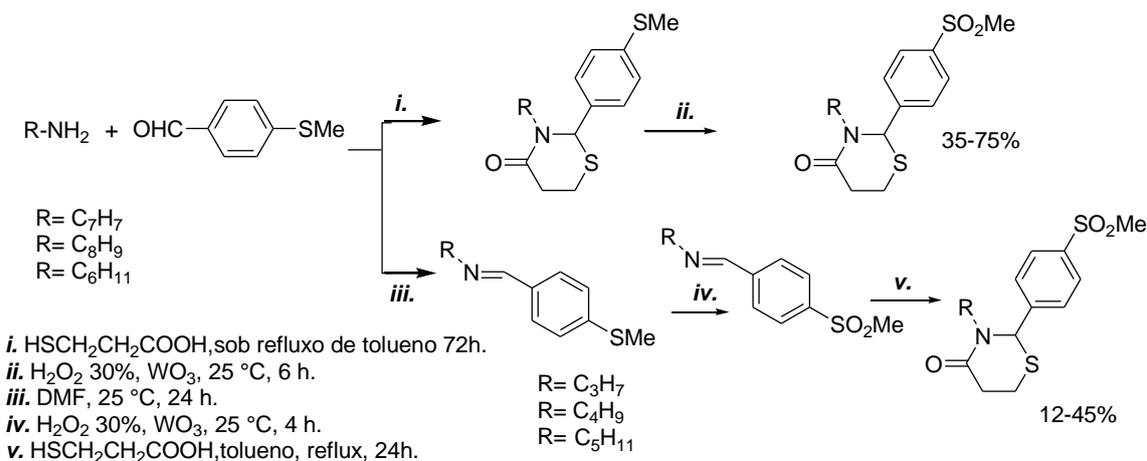
iii. ArCHO, C₅H₁₁N, EtOH, irradiação de microondas 6h.

2.4. Síntese de Tiazinanonas

Diferentemente das tiazolidinonas, as tiazinanonas são heterociclos de seis membros, sendo sua síntese semelhante aquela usada para as tiazolidinonas. A diferença na obtenção das tiazinanonas é o ácido utilizado, onde em uma reação “one-pot”, entre uma amina primária ou hidrazina, aldeído ou cetona, é usado o ácido mercaptopropiônico. Na realização da síntese em duas etapas, após a formação da imina, o acoplamento desta irá ocorrer com o ácido mercaptopropiônico, ocorrendo também a formação de duas moléculas de água, que são removidas pelo *Dean Stark*.

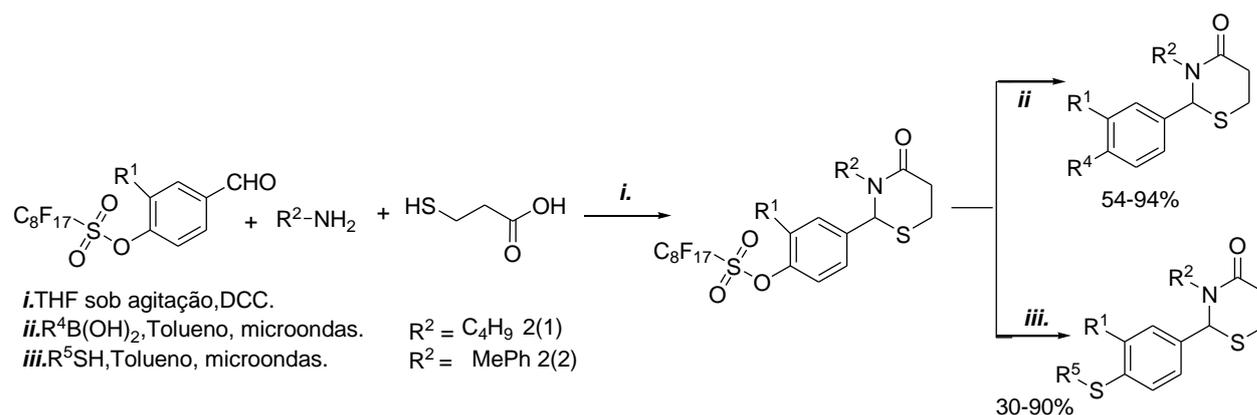
Zebardast et al. (2009) realizaram a síntese de tiazinanonas com objetivo de avaliar o potencial antiinflamatório destes compostos. Os heterociclos foram sintetizados primeiramente com o objetivo de formação do produto, e com posterior modificação dos substituintes. A reação se inicia, reagindo a amina com 4-(metiltio)benzaldeído e ácido tioglicólico sob refluxo de tolueno, na presença de ácido *p*-toluenosulfônico, obtendo-se a formação da tiazinanona. A oxidação da mesma com 30% de H₂O₂ na presença de WO₃ deram origem aos produtos com modificação no substituinte. A segunda rota sintética, foi feita em duas etapas ocorrendo a formação da imina, através da reação com 4-(metiltio)benzaldeído em dimetil formamida anidro. A imina em oxidação com H₂O₂ e WO₃ formou (E)-N-(4-(metilsulfonilbenzilidene)alcan-1-amina, que ao reagir com ácido mercaptopropiônico em refluxo de tolueno, deram origem as tiazinanonas (Esquema 12). Com relação a avaliação anti-inflamatória os compostos mostram excelentes resultados, sendo que todos apresentam valores de IC₅₀ entre 0,06 - 0,11 µM.

Esquema 12



Para a obtenção de tiazinanonas, Zhou et al. (2008) realizaram a síntese através da reação entre o aldeído, a amina e o ácido mercaptopropiônico em temperatura ambiente em tetraidrofurano utilizando DCC. Com o objetivo de se introduzir diferentes substituintes foi feita a reação entre a tiazinanona obtida utilizando ácido borônico, ou diferentes tióis, catalisadas por Pd(dppf)Cl₂, utilizando como base K₂CO₃, e tolueno como solvente, sendo a reação realizada em microondas a 150°C, durante 20 minutos (Esquema 13).

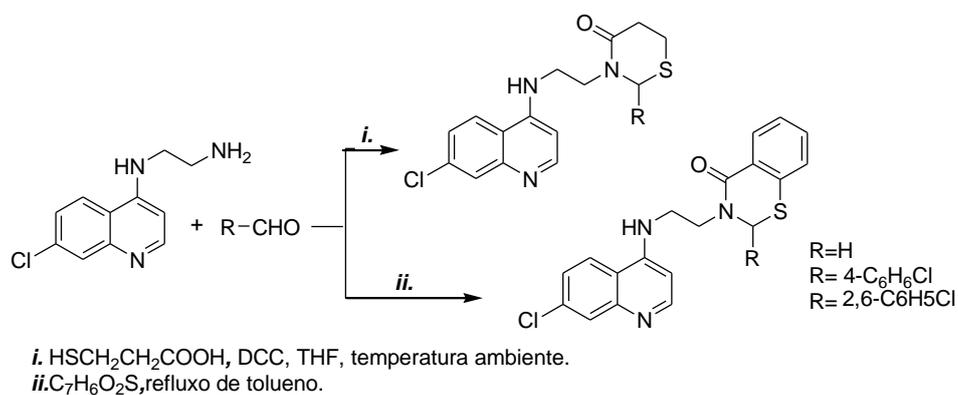
Esquema 13.



Solomon et al. (2007) realizaram a síntese de tiazinanonas, a partir da 4-aminoquinolina. A reação ocorreu entre a amina apropriada, os aldeídos substituídos e o ácido mercaptopropiônico, na presença de DCC em tetraidrofurano a temperatura ambiente por 1 h. Também foi possível a obtenção dos heterociclos com a introdução de um anel fundido, sendo utilizado o ácido tiosalicílico, sob refluxo

de tolueno a 120 °c por 20-24h (Esquema 14). Os compostos sintetizados exibiram potente atividade antiplasmódica nos ensaios *in vitro*, sendo alguns superiores a cloroquina, e também alta atividade nos ensaios *in vivo*.

Esquema 14.



É importante resaltar que após ser realizada uma busca na literatura não foram encontradas referências a respeito das tiazinonas com ação antioxidante, assim este é o primeiro trabalho que apresenta ação desses heterociclos frente à captura de radicais DPPH e ABTS.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo inicialmente, será apresentada a numeração e a nomenclatura dos reagentes de partida, bem como das substâncias sintetizadas no trabalho. Logo após, será apresentada a rota sintética empregada, a discussão das condições reacionais, metodologias utilizadas, purificação, rendimentos e caracterização dos produtos obtidos e avaliação da atividade antioxidante.

3.1. Apresentação das substâncias

3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada na Figura 4. De modo geral, foi estabelecida a seguinte numeração: **1** para a 2-picolilamina, **2a-p** para os benzaldeídos substituídos, **3** para o ácido mercaptoacético, **5** para o ácido mercaptopropiônico, **4a-p**, para as tiazolidinonas e **6a-p** para as tiazinanonas.

A nomenclatura utilizada para as substâncias sintetizadas está de acordo com as regras da IUPAC e está presente nas Tabelas 1 e 2.

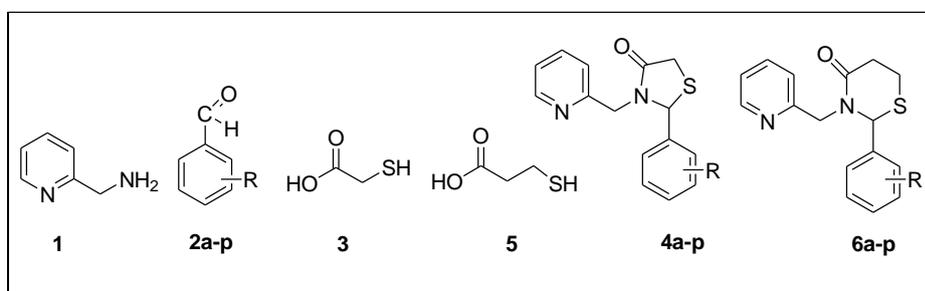


Figura 4: Estrutura dos compostos **1**, **2a-p**, **3**, **5**, **4a-p** e **6a-p**.

Tabela 1: Nomenclatura das tiazolidinonas sintetizadas.

Composto	R	Estrutura	Nomenclatura
4a	2-NO ₂		2-(2-nitrofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4b	3-NO ₂		2-(3-nitrofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona.

Tabela 1: Nomenclatura das tiazolidinonas sintetizadas. (continuação)

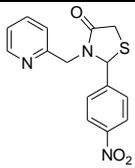
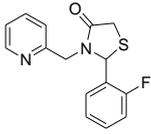
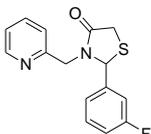
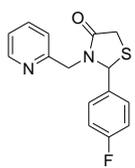
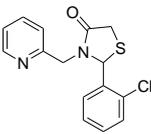
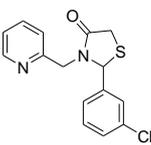
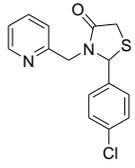
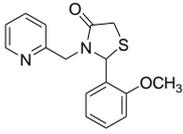
Composto	R	Estrutura	Nomenclatura
4c	4-NO ₂		2-(4-nitrofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4d	2-F		2-(2-fluorfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4e	3-F		2-(3-fluorfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4f	4-F		2-(4-fluorfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4g	2-Cl		2-(2-clorofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4h	3-Cl		2-(3-clorofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4i	4-Cl		2-(4-clorofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4j	2-OCH ₃		2-(2-metóxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona

Tabela 1: Nomenclatura das tiazolidinonas sintetizadas. (continuação)

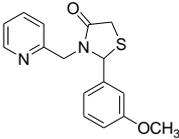
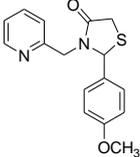
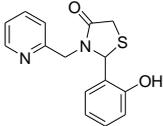
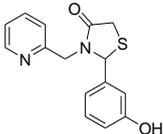
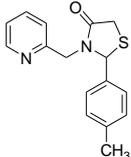
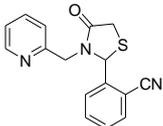
Composto	R	Composto	Nomenclatura
4k	3-OCH ₃		2-(3-metóxfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4l	4-OCH ₃		2-(4-metóxfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4m	2-OH		2-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4n	3-OH		2-(3-hidroxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona
4o	4-CH ₃		2-(4-metilfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-tiazolidin-4-ona
4p	2-CN		2-(2-cianofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazolidin-4-ona

Tabela 2: Nomenclatura das tiazinanonas sintetizadas.

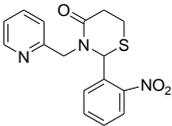
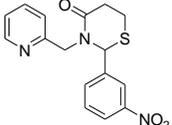
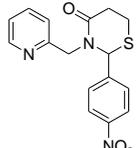
Composto	R	Estrutura	Nomenclatura
6a	2-NO ₂		2-(2-nitrofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6b	3-NO ₂		2-(3-nitrofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6c	4-NO ₂		2-(4-nitrofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona

Tabela 2: Nomenclatura das tiazinanonas sintetizadas. (continuação)

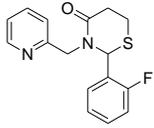
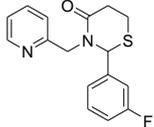
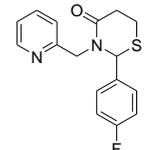
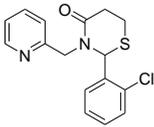
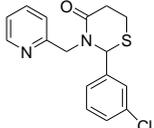
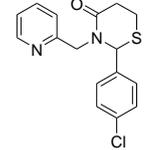
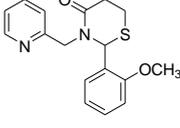
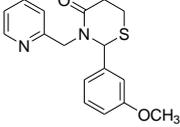
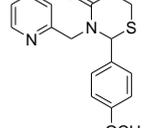
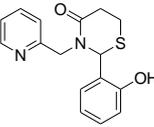
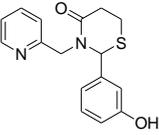
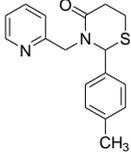
Composto	R	Estrutura	Nomenclatura
6d	2-F		2-(2-fluorfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6e	3-F		2-(3-fluorfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6f	4-F		2-(4-fluorfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6g	2-Cl		2-(2-clorofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6h	3-Cl		2-(3-clorofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6i	4-Cl		2-(4-clorofenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6j	2-OCH ₃		2-(2-metóxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6k	3-OCH ₃		2-(3-metóxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6l	4-OCH ₃		2-(4-metóxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona
6m	2-OH		2-(2-hidroxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona

Tabela 2: Nomenclatura das tiazinanonas sintetizadas. (continuação)

Composto	R	Estrutura	Nomenclatura
6n	3-OH		2-(3-hidroxifenil)-3-(piridin-2-ilmetil)tiazinan-4-ona.
6o	4-CH ₃		2-(4-metilfenil)-3-(piridin-2-ilmetil)-tiazinan-4-ona

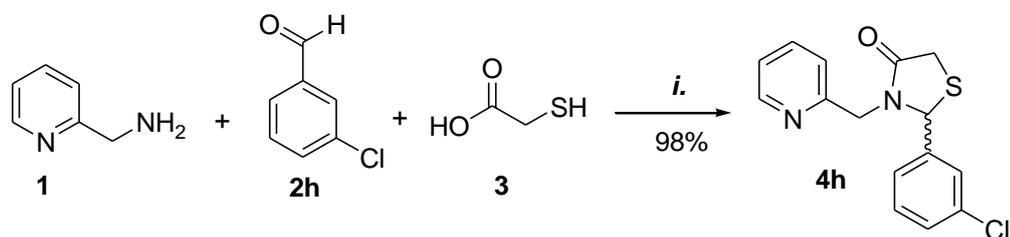
3.2. Síntese de tiazolidinonas.

3.2.1. Síntese de tiazolidinonas 4a-p sob refluxo de tolueno.

Para a síntese de tiazolidinonas sob refluxo de tolueno foi escolhido a reação com o 3-clorobenzaldeído (**2h**), com o objetivo de se obter o produto (**4h**) (Esquema 15). Tendo em vista a experiência adquirida pelo nosso grupo de pesquisa na síntese de tiazolidinonas, a condição reacional utilizada para a síntese das substâncias propostas foi aquela em um única etapa (reação “one-pot”), a qual ocorre com a adição de todos os reagentes no início da reação, na proporção de 1 mmol da 2-picolilamina **1**, 1 mmol do correspondente benzaldeído **2** e 3 mmol de ácido mercaptoacético **3**.

A reação foi procedida sob refluxo de tolueno (110 °C), com o uso do aparelho *Dean Stark*, para a remoção da água, sendo o progresso da reação acompanhado por CCF (cromatografia de camada fina), com o uso do eluente hexano/acetato de etila na proporção de 3:1. A completa formação do produto ocorreu após 16 hs de reação.

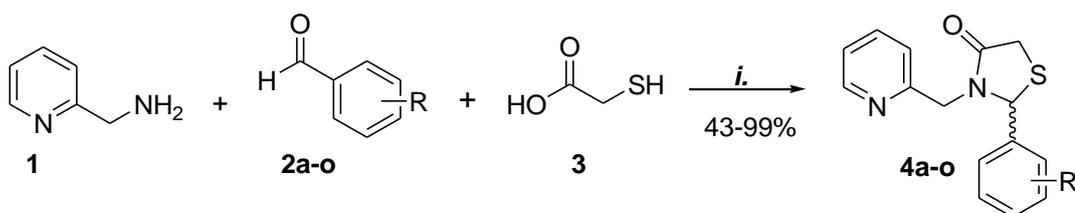
Esquema 15.



i. Tolueno, 110 ° C, 16 h.

Após o tempo reacional a mistura foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio, para remoção do excesso de ácido mercaptoácetico do meio reacional, ocorrendo à formação de uma fase orgânica e outra aquosa. Sendo a fase a orgânica separada, seca com MgSO₄ anidro, filtrada, e o solvente removido com a utilização de um evaporador rotativo. Essa condição reacional proporcionou a obtenção da tiazolidinona desejada, com rendimento de 98%, sem apresentar formação de subproduto. Com base neste resultado as demais tiazolidinonas foram sintetizadas sob as mesmas condições (Esquema 16). Entretanto, pela metodologia adotada não foi possível a obtenção da tiazolidinona **4p** (R=2-CN).

Esquema 16.



i. Tolueno, 110 ° C, 16 h.

As tiazolidinonas sintetizadas apresentaram bons rendimentos (43 a 99%), e a pureza observada por cromatografia gasosa.

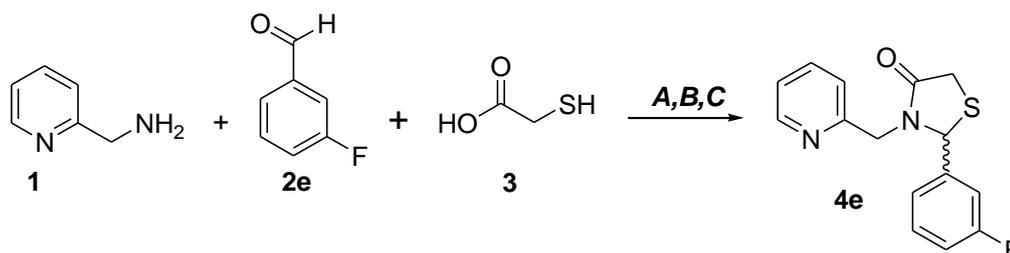
3.2.2. Síntese das tiazolidinonas **4a-p** por meio de irradiação ultrassônica

Em busca de uma metodologia mais limpa, com menos geração de resíduo e menor tempo reacional, as tiazolidinonas **4a-p** foram sintetizadas via radiação ultrassônica. Para a síntese das tiazolidinonas em ultra-som foi escolhida a reação

com o 3-fluorbenzaldeído (**2e**), com o objetivo de se obter o produto **4e** (Esquema 17).

Foram testadas três condições reacionais para a obtenção das tiazolidinonas (Esquema 17). As três condições reacionais foram feitas com o objetivo de analisar, a eficiência da metodologia ultrassônica em condições diferenciadas.

Esquema17.



condição A: Tolueno, 1:1:3, ultrassom, 10 minutos.(83%)

condição B: Tolueno, 1:1:1, ultrassom, 10 minutos.(52%)

condição C: Tolueno, 1:2:3, ultrassom, 10 minutos.(81%)

No primeiro teste (condição A), a reação ocorreu em uma etapa, na mesma proporção equimolar utilizada na metodologia convencional 1 mmol de amina, 1 mmol de aldeído, e 3 mmol de ácido mercaptoácético em um tempo reacional de 10 minutos. A reação foi acompanhada por análise de CG e CCF, usando o eluente hexano/acetato de etila 3:1. Após 10 minutos, foi observada a formação do produto esperado com rendimento de 83%.

Continuando o estudo das condições reacionais, utilizou-se o mesmo procedimento descrito anteriormente, em diferentes proporções equimolares (condição B), reagiu-se a amina (1 mmol), o aldeído (1 mmol) e o ácido mercaptoácético (1 mmol), no tempo reacional de 10 minutos. Obtendo-se a formação do produto, sem evidencias de subproduto, com rendimento de 52%.

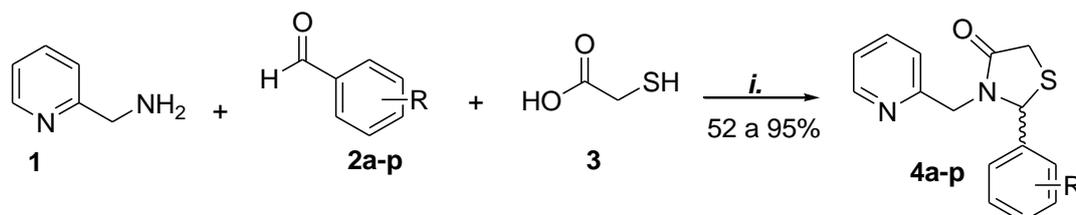
Uma terceira condição reacional foi testada (condição C), seguindo os mesmos procedimentos descritos, reagindo à amina (1 mmol), o aldeído (2 mmol) e o ácido mercaptoácético (3 mmol), obtendo-se a formação do produto com rendimento de 81%.

As três condições reacionais apresentaram-se eficientes, obtendo-se grandes quantidades do produto com alto grau de pureza, sendo que a primeira e a terceira reação apresentaram rendimentos de 83% e 81%, respectivamente, em comparação

com a segunda a qual se obteve 52% do produto. Sendo possível a obtenção do produto, sem formação de subproduto, em todas as condições testadas, após 10 min. de reação, a condição 1:1:3 foi considerada mais eficiente, pois além de apresentar maior rendimento, de acordo com análise do CG, se obteve maior pureza do produto. Não foi realizada a reação em duas etapas, visto que a reação em uma etapa já se mostrou eficiente com excelentes resultados.

Esta condição reacional foi usada para a síntese dos demais compostos **4a-p** (Esquema 18). Logo após, a mistura reacional foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, a fase orgânica foi separada e seca com MgSO₄ anidro e o solvente removido em um evaporador rotativo.

Esquema 18.



i. Tolueno, Proporção 1:1:3 (amina,aldeído,ácido), irradiação ultrassônica, 10 minutos.

Os dados obtidos da síntese de tiazolidinonas via metodologia ultrassônica e convencional estão presentes na Tabela 3. Os rendimentos das tiazolidinonas **4a-p** obtidas pela metodologia de ultrassom apresentaram bons resultados (52% a 95%), além disso, nenhum composto obtido por essa metodologia necessitou de purificação. Embora em alguns casos a metodologia convencional tenha apresentado rendimentos superiores, a utilização da irradiação ultrassônica proporcionou considerável redução do tempo reacional, que passou de 16 h para 10 min. Além do mais, foi possível a síntese da tiazolidinona com o substituinte 2-CN, pela metodologia utilizando ultrassom o que não foi possível via metodologia convencional.

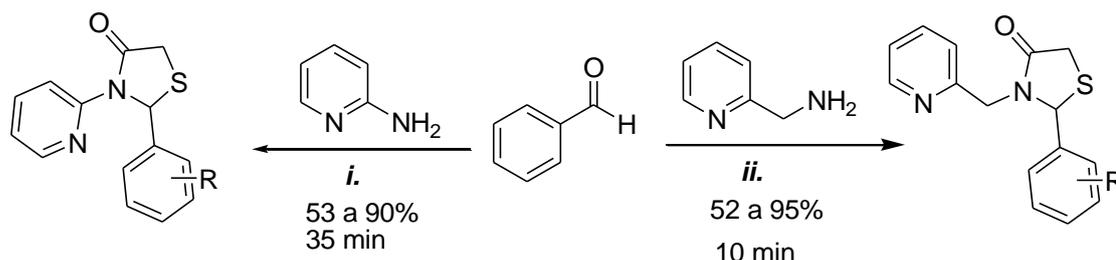
Foi avaliada a pureza dos produtos obtidos por análise de CG/EM e determinação dos pontos de fusão os quais apresentam (variações de 1 a 3 °C), que mostram elevada pureza das tiazolidinonas sintetizadas (Tabela 3).

Tabela 3. Rendimentos e ponto de fusão das tiazolidinonas **4a-p** derivadas da 2-picolilamina.

Produto	R	Rendimento ^a (%)	Rendimento ^b (%)	p.f. (°C)
4a	2-NO ₂	74	95	119-112
4b	3-NO ₂	58	79	Óleo
4c	4-NO ₂	88	54	Óleo
4d	2-F	70	52	Óleo
4e	3-F	75	83	78-80
4f	4-F	43	58	Óleo
4g	2-Cl	98	52	53-55
4h	3-Cl	98	62	Óleo
4i	4-Cl	59	72	88-90
4j	2-OCH ₃	83	70	73-74
4k	3-OCH ₃	90	70	Óleo
4l	4-OCH ₃	99	59	Óleo
4m	2-OH	91	89	Óleo
4n	3-OH	89	63	Óleo
4o	4-CH ₃	93	90	Óleo
4p	2-CN	- ^c	66	Óleo

^a – rendimento do composto isolado via metodologia convencional. ^b – rendimento do composto isolado via metodologia ultrassônica. ^c – não ocorreu a formação do composto.

Recentemente nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de tiazolidinonas via metodologia ultrassônica. Gouvêa et al. (2012) obtiveram tiazolidinonas, através do mesmo procedimento tendo como amina a 2-aminopiridina. Os heterociclos foram obtidos com tempo reacional de 35 minutos, em duas etapas. A reação procedeu primeiramente entre a 2-aminopiridina e benzaldeídos substituídos sendo sonificada por 10 minutos para formação da imina e por mais 25 minutos após adição do ácido mercaptoacético. As tiazolidinonas sintetizadas a partir da 2-picolilamina foram obtidas com tempo reacional de 10 minutos em uma única etapa (Esquema 19).

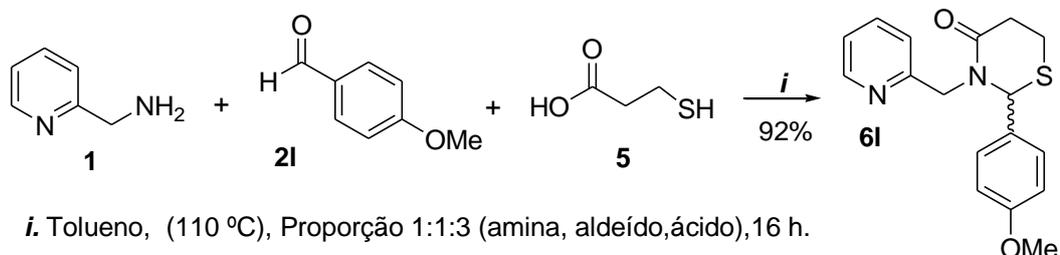
Esquema 19.

a- i. tolueno, irradiação ultrassônica, 10 min, HSCH₂COOH, irradiação ultrassônica, 25 min.
b- ii. tolueno, irradiação ultrassônica, HSCH₂COOH, 10 min.

3.2.3. Síntese de tiazinanonas 6a-p por metodologia convencional

Para a síntese das tiazinanonas **6a-p**, a partir da metodologia convencional, foi utilizado o mesmo procedimento experimental para a obtenção das tiazolidinonas. Também foi utilizado o aparelho *Dean Stark* para a remoção de água.

A reação para obtenção da tiazinanona **6l** (Esquema 20), com substituinte 4-OCH₃, foi utilizada a condição em uma reação “one pot” com a adição de todos os reagentes no início da reação, na proporção de 1 mmol de amina, 1 mmol de aldeído e 3 mmol de ácido mercaptopropiônico. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada fina (CCF), em eluente hexano/acetato de etila 3:1 por 16 h. Após o tempo reacional a mistura foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio, para remoção do ácido mercaptopropiônico, ocorrendo então à formação de uma fase orgânica e outra aquosa. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotativo. O produto **6l** foi obtido com 92% de rendimento e 96% de pureza no CG.

Esquema 20.

Visto que essa condição reacional proporcionou a formação do produto com alto rendimento e pureza, as demais tiazinanonas **6a-o** foram sintetizadas nas

mesmas condições reacionais em bons rendimentos (40-92%). A Tabela 4 apresenta os rendimentos e propriedades físicas das substâncias obtidas. Foi avaliada a pureza dos produtos obtidos, por análise de CG, além da determinação dos pontos de fusão, os quais apresentam variações de 1 a 3 °C, constatando-se a pureza das tiazinanonas sintetizadas. Para a síntese de tiazinanonas assim como para as tiazolidinonas, também não foi possível à obtenção do produto **6p** (2-CN) via metodologia convencional.

Tabela 4: Rendimentos e pontos de fusão dos compostos sintetizados **6a-o**.

Formula Molecular	P.M (g/mol).	Produto	R	Rendimento convencional ^a (%)	p.f. (°C)
C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	329,4	6a	2-NO ₂	53	Óleo
C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	329,4	6b	3-NO ₂	84	Óleo
C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	329,4	6c	4-NO ₂	91	Óleo
C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ OS	302,3	6d	2-F	79	91-94
C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ OS	302,3	6e	3-F	75	70-73
C ₁₆ H ₁₅ FN ₂ OS	302,3	6f	4-F	79	Óleo
C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ OS	318,8	6g	2-Cl	75	Óleo
C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ OS	318,8	6h	3-Cl	84	Óleo
C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ OS	318,8	6i	4-Cl	81	Óleo
C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	314,4	6j	2-OCH ₃	90	Óleo
C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	314,4	6k	3-OCH ₃	81	96-98
C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	314,4	6l	4-OCH ₃	92	Óleo
C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	300,4	6m	2-OH	40	Óleo
C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	300,4	6n	3-OH	46	Óleo
C ₁₇ H ₁₈ N ₂ OS	298,4	6o	4-CH ₃	69	Oleo

^a- rendimento do composto isolado.

3.3. Identificação das substâncias sintetizadas

As estruturas das tiazolidinonas e tiazinanonas derivadas da 2-picolilamina inéditas na literatura, foram confirmadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e por espectrometria de massas.

3.3.1. Identificação e caracterização das tiazolidinonas 4a-p

As estruturas das tiazolidinonas derivadas da 2-picolilamina, foram confirmadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) em CDCl_3 conforme Tabelas 5 e 6.

Tomando como modelo o composto **4i**, a formação do produto foi confirmada com os sinais de H2 e H5 do anel tiazolidinona conforme apresentado na Figura 5. Observa-se em 5,74 ppm o singlete referente ao hidrogênio H2. Em 3,88 e 3,79 ppm aparecem os sinais característicos de prótons diastereotópicos referentes ao H5. Os hidrogênios diastereotópicos CH_2 derivados da 2-picolilamina aparecem como dois dubletes em 5,04 e 3,85 ppm com $^2J=15,2$ Hz. Os demais sinais correspondem aos hidrogênios aromáticos.

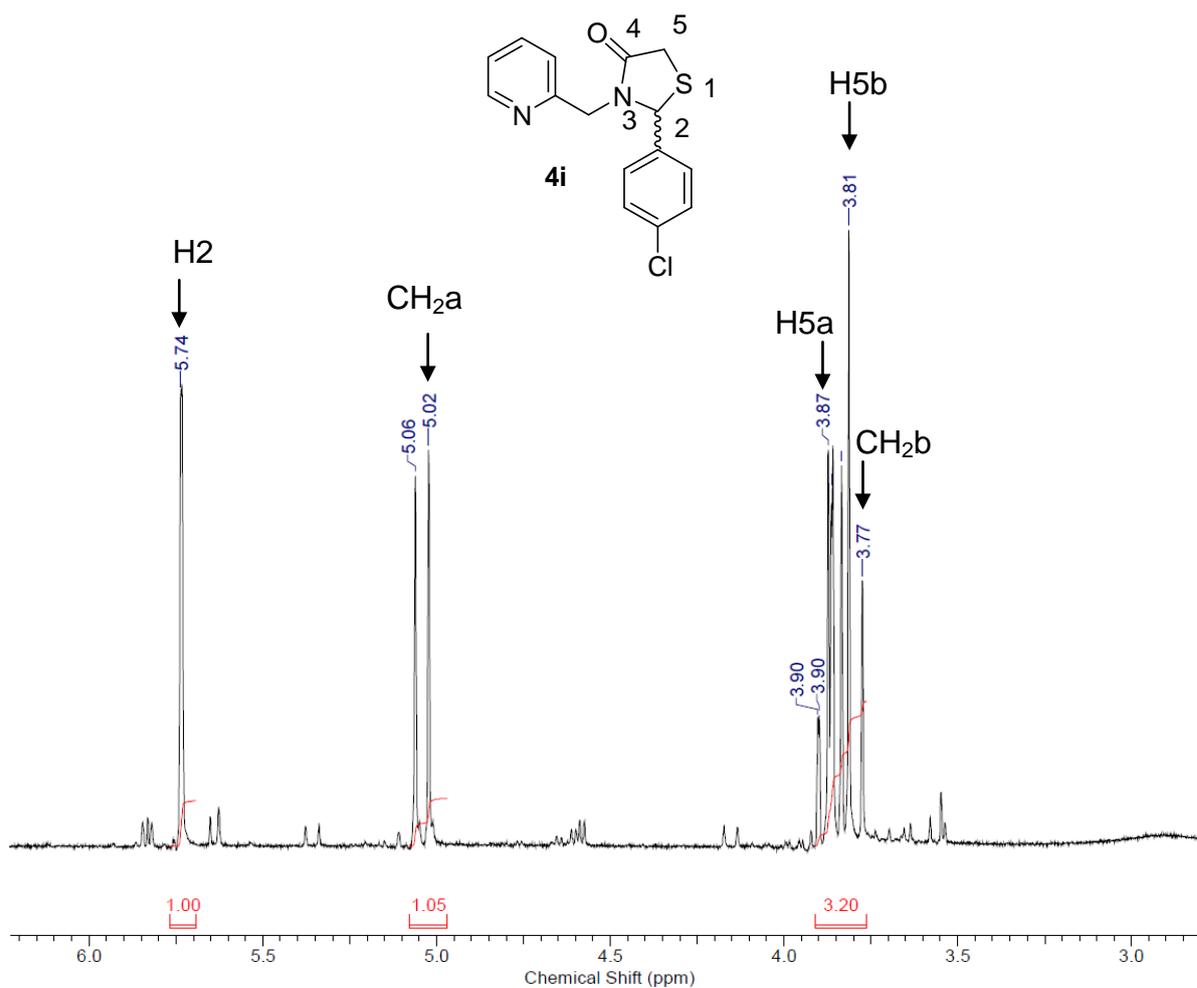


Figura 5: Expansão do espectro de RMN ^1H da substância **4i** (400 MHz) em CDCl_3

Com base no espectro de RMN de ^{13}C do composto **4i** (Figura 6), os sinais dos carbonos C2 e C5 se encontram em 62,8 ppm e 32,8 ppm, respectivamente. A formação do heterociclo é confirmado também pelo sinal da carbonila C4 em 171,6 ppm. Os demais sinais são referentes aos hidrogênios aromáticos e aos hidrogenios metilênicos (CH_2 47,8 ppm).

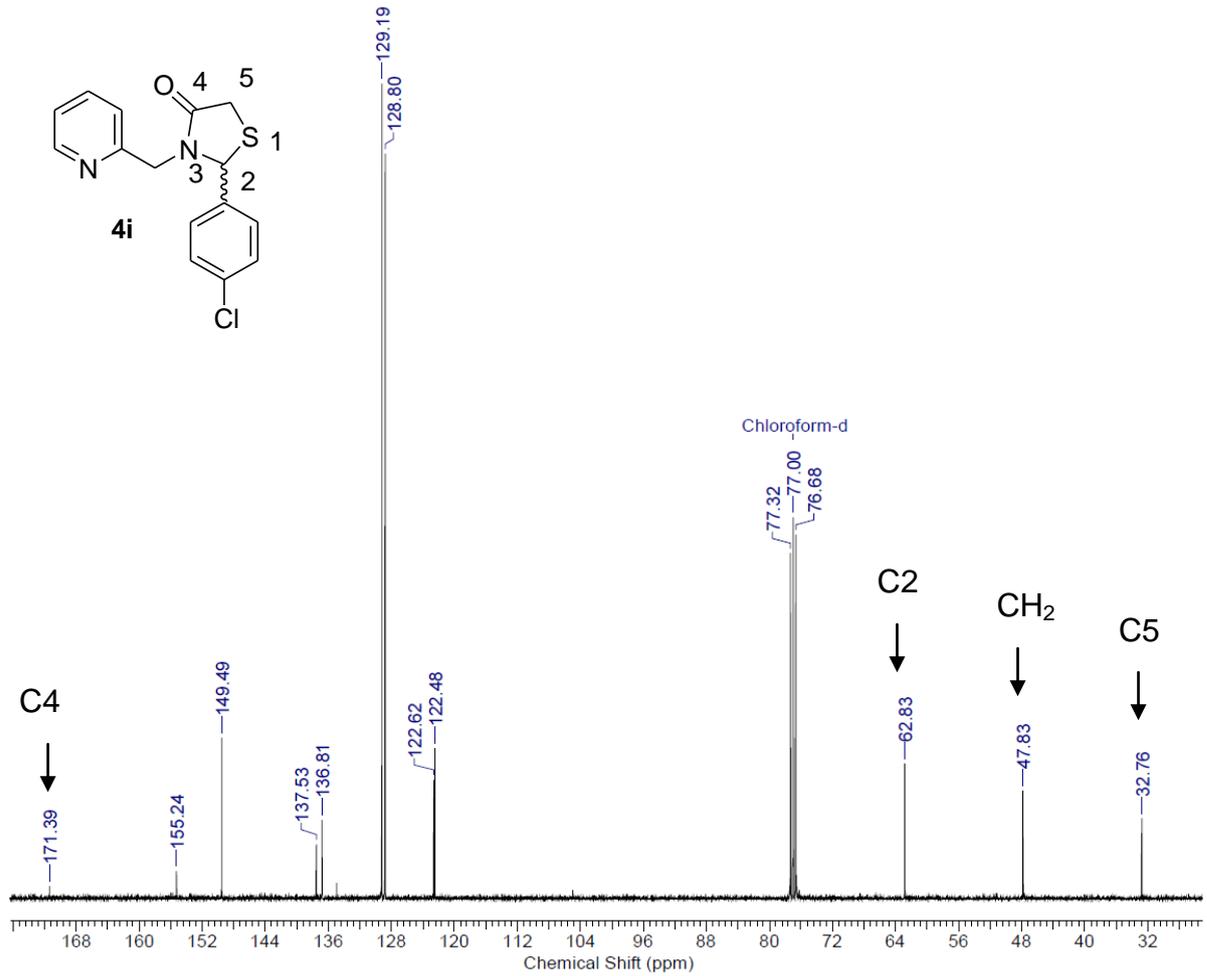


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C da substância **4i** (100 MHz) em CDCl_3

Tabela 5. Dados de RMN^a de ¹H das tiazolidinonas **4a-o** (δ ppm, J_{H-H} Hz)

	R	H2	H5a	H5b	CH ₂ a	CH ₂ b	aromático	R
4a	2-NO ₂	5,89 (d, ⁴ J=2,0)	3,93 (dd, ² J=15,6, ⁴ J=2,0)	3,82 (d, ² J=15,6)	5,02 (d, ² J=15,2)	3,96 (d, ² J=15,2)	8,49 (d, 1H, py, ³ J=5,1); 8,19 (m, 1H, aril); 8,14 (t, 1H, py, ⁴ J=2,0); 7,65 (m, 2H, py e aril); 7,56 (t, 1H, aril, ³ J=8,2); 7,22 (m, 2H, aril)	-
4b	3-NO ₂	6,28 (d, ⁴ J=1,2)	3,86 (d, ² J=14,6)	3,75 (d, ² J=15,0)	5,24 (d, ² J=15,0)	3,75 (d, ² J=15,0)	8,47 (m, 1H, py); 8,11 (dd, 1H, aril, ³ J=8,2, ⁴ J=1,8); 7,70 (dd, 1H, py, ³ J = 7,6, ⁴ J = 1,8); 7,49 (m, 2H, py e aril); 7,24 (m, 2H, aril); 7,19 (m, 1H, aril)	-
4c	4-NO ₂	5,88 (s)	3,91 (d, ² J=14,8)	3,81 (d, ² J=15,2)	5,12 (d, ² J=14,6)	3,91 (d, ² J=14,8)	8,48 (d, 1H, py, ³ J = 4,2); 7,63 (dd, 1H, py, ³ J = 7,8, ⁴ J = 2,0); 7,28 (d, 2H, aril, ³ J = 7,8); 7,20 (m, 1H, py); 7,15 (m, 1H, aril); 6,92 (d, 2H, aril, ³ J=8,0)	-
4d	2-F	5,79 (s)	3,86 (d, ² J=14,8)	3,71 (d, ² J=15,0)	5,08 (d, ² J=14,8)	3,86 (d, ² J=14,8)	8,51 (d, 1H, py, ³ J=4,0); 7,66 (dd, 1H, py, ³ J=8,0, ⁴ J=1,9); 7,37 (dd, 1H, py, ³ J=8,0, ⁴ J=2,0); 7,25 (dd, 1H, aril, ³ J=7,8, ⁴ J=1,8); 7,25 (m, 2H, aril); 7,10 (m, 1H, aril)	-
4e	3-F	5,75 (s)	3,88 (d, ² J=14,6)*	3,79 (d, ² J=15,6)	5,06 (d, ² J=14,6)	3,88 (d, ² J=14,6)*	8,53 (d, 1H, py, ³ J=3,9); 7,63 (dd, 1H, py, ³ J = 7,8, ⁴ J=1,9); 7,33 (dd, 1H, py, ³ J=7,8, ⁴ J=1,9); 7,18 (m, 2H, aril); 7,00 (m, 2H, aril); 7,07 (d, 1H, aril, ³ J=7,8); 7,02 (m, 1H, aril)	-
4f	4-F	5,85 (s)	3,88 (d, ² J=14,8)*	3,74 (d, ² J=15,2)	5,15 (d, ² J=14,8)	3,88 (d, ² J=14,8)*	8,49 (d, 1H, py, ³ J=3,8); 7,60 (dd, 1H, py, ³ J=7,8, ⁴ J=2,2); 7,29 (d, 2H, aril, ³ J=7,8); 7,18 (m, 1H, py); 7,13 (m, 1H, aril); 6,89 (d, 2H, aril, ³ J=7,8)	-

* - sinais sobreponíveis

^a - Frequência de 100 MHz em CDCl₃

Tabela 5. Dados de RMN^a de ¹H das tiazolidinonas **4a-o** (δ ppm, J_{H-H} Hz) (continuação)

	R	H2	H5a	H5b	CH _{2a}	CH _{2b}	Aromático	R
4g	2-Cl	5,71 (s)	3,89 (d, ² J=14,6)	3,69 (d, ² J=15,0)	5,11 (d, ² J=14,8)	3,89 (d, ² J=14,6)	8,55 (d, 1H, py, ³ J=3,8); 7,62 (dd, 1H, py, ³ J=8,0, ⁴ J=2,0); 7,30 (dd, 1H, py, ³ J=8,0, ⁴ J=2,0); 7,20 (dd, 1H, aril, ³ J=7,8, ⁴ J=2,0); 7,16 (m, 2H, aril); 7,08 (dd, 1H, aril, ³ J=8,0, ⁴ J=2,0)	-
4h	3-Cl	5,62 (s)	4,01 (d, ² J=14,8)*	3,77 (d, ² J=15,0)	5,06 (d, ² J=14,0)	4,01 (d, ² J=14,8)*	8,39 (d, 1H, py, ³ J=4,2); 7,66 (m, 1H, py); 7,27 (dd, 1H, py, ³ J=8,0, ⁴ J=2,0); 7,15 (m, 2H, aril); 7,01 (m, 2H, aril); 6,96 (d, 1H, aril, ³ J=8,0); 6,90 (m, 1H, aril)	-
4i	4-Cl	5,74 (s)	3,88 (dd, ² J=15,6, ⁴ J=1,9)	3,79 (d, ² J=15,6)	5,04 (d, ² J=15,2)	3,85 (d, ² J=15,2)	8,53 (d, 1H, py, ³ J=4,2); 7,64 (td, 1H, py, ³ J=7,4, ⁴ J=1,5); 7,33 (d, 2H, aril, ³ J=8,2); 7,21 (m, 4H, py and aril)	-
4j	2-OCH ₃	5,95 (d, ⁴ J=1,6)	3,83 (dd, ² J=15,6, ⁴ J=1,6)	3,70 (d, ² J=15,6)	5,13 (d, ² J=15,7)	3,97 (d, ² J=15,7)	8,51 (d, 1H, py, ³ J=3,9); 7,67 (td, 1H, py, ³ J=7,8, ⁴ J=2,0); 7,29 (dd, 1H, py, ³ J=8,2, ⁴ J=1,5); 7,21 (m, 2H, py e aril); 7,11 (dd, 1H, aril, ³ J=7,9, ⁴ J=1,6); 6,93 (td, 1H, aryl, ³ J=7,4, ⁴ J=1,1); 6,86 (d, 1H, aril, ³ J=7,8)	3,77 (s)
4k	3-OCH ₃	5,78 (s)	3,93 (d, ² J=14,8)*	3,77 (d, ² J=15,6)	5,03 (d, ² J=15,0)	3,93 (d, ² J=14,8)*	8,53 (d, 1H, py, ³ J=4,0); 7,63 (dd, 1H, py, ³ J=8,0, ⁴ J=1,9); 7,32 (dd, 1H, py, ³ J=7,8, ⁴ J=1,9); 7,20 (m, 2H, aril); 7,01 (m, 2H, aril); 6,89 (d, 1H, aril, ³ J=8,0); 7,02 (m, 1H, aril)	3,81 (s)
4l	4-OCH ₃	5,71 (s)	3,88 (m)*	3,79 (d, ² J=14,6)	5,02 (d, ² J=15,6)	3,88 (m)*	8,52 (d, 1H, py, ³ J=4,9); 7,62 (td, 1H, py, ³ J=7,8, ⁴ J=1,9); 7,22 (d, 2H, aril, ³ J=8,8); 7,18 (m, 1H, py); 7,15 (m, 1H, aril); 6,87 (d, 2H, aril, ³ J=8,8)	3,81 (s)

* - sinais sobreponíveis

^a - Frequência de 100 MHz em CDCl₃

Tabela 5. Dados de RMN^a de ¹H das tiazolidinonas **4a-o** (δ ppm, J_{H-H} Hz) (continuação)

	R	H2	H5a	H5b	CH ₂ a	CH ₂ b	Aromático	R
4m	2-OH	5,63 (d, ⁴ J=1,9)	3,87 (dd, ² J=15,6, ⁴ J=1,6)	3,76 (d, ² J=15,6)	5,07 (d, ² J=15,7)	3,96 (d, ² J=15,6)	8,51 (d, 1H, py, ³ J=3,5); 7,68 (dt, 1H, py, ³ J=7,4, ⁴ J=1,9); 7,24 (m, 2H, py e aril); 7,13 (t, 1H, aril, ³ J=7,8); 6,73 (m, 3H, aril)	-
4n	3-OH	5,89 (d, ⁴ J=1,0)	3,88 (d, ² J=14,6)*	3,72 (d, ² J=15,0)	5,10 (d, ² J=14,8)	3,88 (d, ² J=14,6)*	8,57 (m, 1H, py); 7,63 (m, 1H, py); 7,28 (dd, 1H, py, ³ J=8,2, ⁴ J=1,9); 7,14 (m, 2H, aril); 7,01 (m, 2H, aryl); 6,94 (d, 1H, aril, ³ J=8,0); 7,02 (m, 1H, aril)	-
4o	4-CH ₃	5,88 (s)	3,88 (m)*	3,76 (d, ² J=14,6)	5,02 (d, ² J=15,0)	3,88 (m)*	8,50 (d, 1H, py, ³ J=4,0); 7,65 (td, 1H, py, ³ J=8,0, ⁴ J=1,9); 7,18 (d, 2H, aril, ³ J=8,2); 7,17 (m, 1H, py); 7,12 (m, 1H, aril); 6,89 (d, 2H, aril, ³ J=8,2)	2,31 (s)

* - sinais sobreponíveis

^a - Frequência de 100 MHz em CDCl₃

Tabela 6. Dados de RMN^a de ¹³C das tiazolidinonas **4a-o**. (δ ppm, J_{C-F} Hz)

	R	C4	C2	CH ₂	C5	Aromático	R
4a	2-NO ₂	171,4	62,7	48,1	32,7	154,9; 149,4; 141,6; 137,1; 133,4; 130,0; 124,0; 122,9; 122,6	-
4b	3-NO ₂	171,0	62,9	47,8	32,6	163,9; 154,5; 148,1; 142,3; 135,9; 132,0; 123,3; 121,8; 121,5; 117,5; 114,9	-
4c	4-NO ₂	169,9	62,5	49,1	33,0	161,4; 154,6; 149,8; 141,8; 136,6; 130,1; 123,5; 123,0; 122,1; 116,9; 115,4	-
4d	2-F	170,4	62,7	48,3	33,0	163,4 (d, ¹ J=248,4); 156,0; 149,1; 144,1 (d, ⁴ J=5,8); 135,1; 130,2 (d, ³ J=9,4); 122,9; 122,0; 121,2; 117,3 (d, ² J=22,4); 115,6 (d, ² J=22,0)	-
4e	3-F	171,6	63,0	48,1	32,8	163,2 (d, ¹ J=249,2); 155,5; 149,7; 142,0 (d, ⁴ J=5,5); 136,9; 130,8 (d, ³ J=9,1); 123,1; 122,8; 122,6; 116,3 (d, ² J=22,0); 114,4 (d, ² J=22,0)	-
4f	4-F	169,9	64,1	49,3	32,5	164,6 (d, ¹ J=247,8); 157,0; 149,1; 141,8 (d, ⁴ J=6,0); 136,7; 131,2 (d, ³ J=9,4); 123,1; 122,7; 122,6; 117,5 (d, ² J=21,8); 115,4 (d, ² J=22,0)	-
4g	2-Cl	170,0	63,1	48,1	33,1	164,1; 155,1; 149,6; 141,5; 136,0; 130,1; 122,9; 122,4; 120,6; 118,4; 115,5	-
4h	3-Cl	171,4	59,9	47,5	32,9	162,4; 152,9; 148,2; 142,2; 138,5; 130,0; 123,4; 122,6; 121,9; 116,3; 114,5	-
4i	4-Cl	171,4	62,8	47,8	32,8	155,3; 149,5; 137,5; 136,8; 129,2; 128,8; 122,6; 122,5	-
4j	2-OCH ₃	172,5	58,5	48,0	32,5	157,0; 155,5; 149,0; 137,2; 129,9; 127,0; 122,7; 120,8; 111,1	55,5
4k	3-OCH ₃	170,6	62,3	48,6	32,5	163,2; 155,4; 149,6; 139,9; 136,4; 130,2; 124,6; 122,5; 121,9; 117,3; 114,4	55,9
4l	4-OCH ₃	171,6	63,4	47,9	33,2	160,4; 155,8; 149,7; 130,8; 129,1; 128,0; 122,6; 122,5; 114,5	55,5
4m	2-OH	172,0	63,5	47,7	32,7	157,5; 155,3; 148,9; 140,4; 137,4; 130,2; 122,9; 122,8; 118,4; 116,5; 113,9	-
4n	3-OH	172,9	59,9	49,9	32,9	162,8; 155,9; 148,2; 141,9; 132,1; 129,4; 124,4; 121,9; 116,3; 113,9	-
4o	4-CH ₃	170,9	63,4	47,9	33,5	163,8; 155,3; 150,7; 131,8; 129,6; 128,3; 123,0; 122,6; 115,1	20,8

^a Frequência de 100 MHz em CDCl₃

3.3.2. Identificação e caracterização das tiazinanonas 6a-o

As estruturas das tiazinanonas **6a-o** foram confirmadas e identificadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H (Tabela 7) e ^{13}C (Tabela 8) e por espectrometria de massas (Tabela 9). Os principais sinais do espectro de RMN ^1H que confirmam a formação do produto são os hidrogênios H2, H5 e H6 do anel da tiazinanona. A título de exemplificação, os sinais da tiazinanona **6l** serão apresentados na Figura 7. O hidrogênio H2 tem deslocamento químico em 5,73 ppm na forma de um singlete. O hidrogênio CH_2a aparece como um duplete em 5,57 ppm ($^2J=15,6$ Hz) acoplado com o hidrogênio CH_2b que aparece em 3,87 (d, $^2J=15,2$ Hz). Os deslocamentos químicos para os hidrogênios H5 e H6 aparecem como multipletos de 2,69 a 2,92. O grupo metoxila presente na estrutura aparece em 3,81 como um singlete. Também é possível observar os sinais dos hidrogênios aromáticos característicos do grupo 2-picolil e do anel benzênico *para* substituído, na faixa de 8,50 a 6,89 ppm. O sinal mais desblindado é referente ao hidrogênio que se encontra ligado ao carbono vizinho ao nitrogênio, na forma de um dublete em 8,50 ppm.

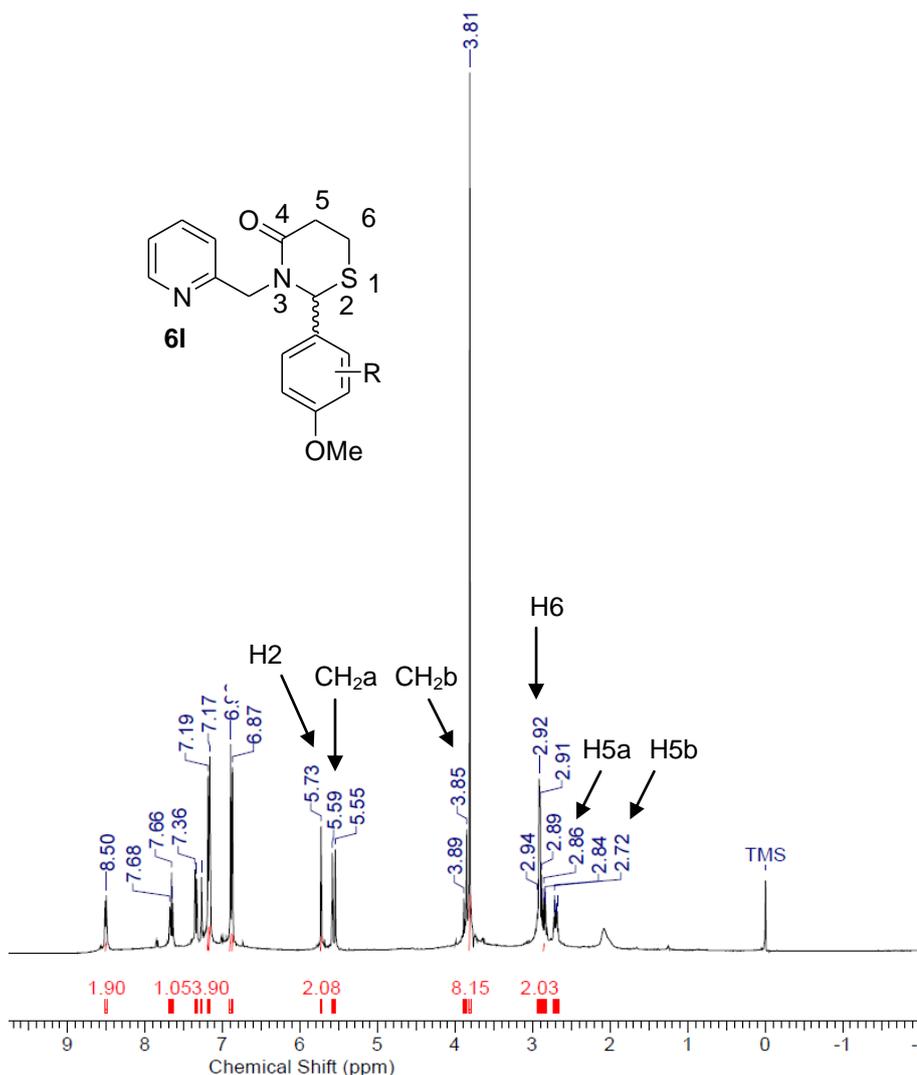


Figura 7. Espectro de RMN ¹H da substância **6I** (400 MHz) em CDCl₃

No espectro de RMN ¹³C da tiazinanona **6I** (Figura 8), o sinal do carbono mais desblindado (C4) em 169,6 ppm é referente a carbonila do anel tiazinanônico (C4). O segundo sinal mais desblindado é referente ao carbono do grupo metoxi, os demais sinais, de 156,7 a 113,9 pertencem aos carbonos do anel benzênico e da piridina. O deslocamento de 61,8 ppm é referente ao C2 do anel da tiazinanona, e o sinal em 51,7 é referente ao carbono metilênico. O grupo metoxi encontra-se em 55,3 ppm. Por fim os sinais em 34,9 ppm e 21,8 ppm são referentes aos carbonos C5 e C6 do anel, respectivamente.

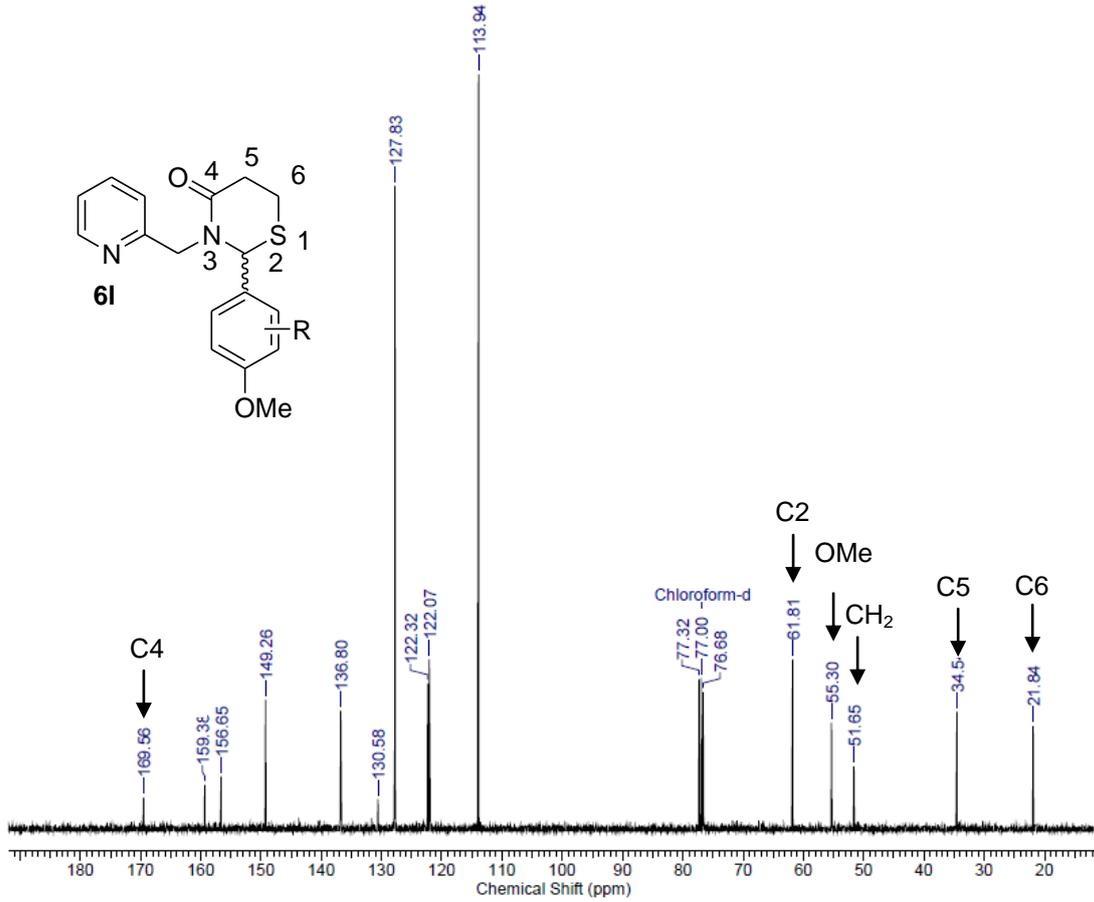


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C da substância **6I** (100 MHz) em CDCl_3

Tabela 7. Dados de RMN de ^1H das tiazinanonas **6a-o**. (δ ppm, $J_{\text{H-H}}$ Hz).

	R	H2	CH ₂ a	CH ₂ b	H5a	H5b	H6a	H6b	aromático	R
6b	3-NO ₂	5,73 (s)	5,51 (d, ² J=15,1)	3,90 (d, ² J=15,0)		2,98 (m)		2,75 (m)	8,48 (d, 1H, ³ J=3,6); 8,16 (m, 2H); 7,68 (m, 3H); 7,39 (d, ³ J=7,7); 7,2 (m, 1H)	-
6d	2-F	5,94 (s)	5,56 (d, ² J=15,6)	3,75 (d, ² J=15,6)		2,91 (m)		2,67 (m)	8,49 (d, 1H, ³ J=5,1) 7,65 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=1,6); 7,34 (d, 1H, ³ J=7,8); 7,16 (m, 5H)	-
6e	3-F	5,77 (s)	5,58 (d, ² J=15,4);	3,82 (d, ² J=15,4)	2,90 (m)		2,82 (m)	2,69 (m)	8,50 (d, 1H, ³ J=5,0) 7,66 (td, 1H, ³ J=7,6, ⁴ J=1,8); 7,33 (m, 3H); 7,19 (m, 3H)	-
6f	4-F	5,78 (s)	5,56 (d, ² J=15,6);	3,83 (d, ² J=15,2)	2,92 (m)		2,83 (m)	2,70 (m)	8,50 (d, 1H, ³ J=4,7) 7,67 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=2,0); 7,36 (d, 1H, ³ J=7,8); 7,22 (m, 3H); 7,06 (t, 2H, J=8,6)	-
6g	2-Cl	5,96 (s)	5,55 (d, ² J=15,2)	3,72(d, ² J=15,2)	2,98 (m)		2,87(m)	2,65 (m)	8,51 (d, 1H, ³ J=5,1) 7,67 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=1,9); 7,34 (d, 1H, ³ J=7,8); 7,30 (m, 2H); 7,18 (m, 3H)	-
6h	3-Cl	5,77 (s)	5,56 (d, ² J=15,2)	3,83 (d, ² J=15,2)	2,92 (m)		2,84(m)	2,69 (m)	8,50 (d, 1H, ³ J=5,1) 7,67 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=1,6); 7,37 (d, 1H, ³ J=7,8); 7,29 (m, 2H); 7,17 (m, 3H)	-
6i	4-Cl	5,75 (s)	5,54 (d, ² J=15,2)	3,79 (d, ² J=15,2)	2,90 (m)		2,80(m)	2,65 (m)	8,49 (d, 1H, ³ J=4,7) 7,65 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=2,0); 7,33 (m, 3H); 7,19 (m, 3H)	-
6j	2-OCH ₃	5,92 (s)	5,55 (d, ² J=15,6);	3,71 (d, ² J=15,6)		2,93 (m)		2,63 (m)	8,50 (d, 1H, ³ J=5,1) 7,67 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=2,0); 7,36 (d, 1H, ³ J=7,8); 7,31 (td, 1H, ³ J=8,2, ⁴ J=1,6); 7,17 (td, 1H, ³ J=7,4, ⁴ J=2,3); 7,06 (dd, 1H, ³ J=7,8); 6,94 (m, 2H)	3,83
6k	3-OCH ₃	5,73 (s)	5,59 (d, ² J=15,5)	3,82 (d, ² J=15,3)	2,92 (m)		2,84 (m)	2,68 (m)	8,51 (d, 1H, ³ J=5,5); 7,66 (td, 1H, ³ J=7,6, ⁴ J=1,7); 7,28 (m, 4H); 6,81 (m, 2H)	3,80
6l	4-OCH ₃	5,73 (s)	5,57 (d, ² J=15,6)	3,87 (d, ² J=15,2)	2,92 (m)		2,84 (m)	2,69 (m)	8,50 (d, 1H, ³ J=4,7) 7,66 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=1,9); 7,35 (d, 1H, ³ J=8,2); 7,18 (m, 3H); 6,89 (d, 2H, J=8,6)	3,81
6n	3-OH	5,64 (s)	5,56 (d, ² J=15,2)	3,87 (d, ² J=15,6)		2,89 (m)		2,62 (m)	8,50 (d, 1H, ³ J=4,7) 7,72 (td, 1H, ³ J=7,8, ⁴ J=2,0); 7,43 (d, 1H, ³ J=7,8); 7,24 (m, 2H); 7,14 (t, 1H, ³ J=7,8)	-

Tabela 8. Dados de RMN^a de ¹³C das tiazinanonas **6a-o**. (δ ppm, J_{C-F} Hz)

	R	C4	C2	CH ₂	C5	C6	aromático	R
6b	3-NO ₂	169,1	61,4	51,9	34,4	21,9	156,1; 149,2; 148,4; 141,7; 137,0; 132,3; 129,6; 123,1; 122,7; 121,6	-
6d	2-F	169,4	62,3	51,8	34,5	21,6	160,5 (d, ¹ J=248,0); 156,3; 149,5; 149,3; 136,9; 129,9 (d, ³ J=8,8); 126,7; 123,7; 122,5; 121,9; 116,2 (d, ² J=21)	-
6e	3-F	169,3	61,5	51,9	34,4	21,8	163,3 (d, ¹ J=245,8); 156,3; 149,2; 141,8; 136,8; 130,2; 122,5; 115,1 (d, ² J=21,1); 113,6 (d, 2J=22,4)	-
6f	4-F	169,4	61,5	51,7	34,5	21,8	162,3 (d, ¹ J=247,7) 156,4; 149,3; 136,9; 134,6 (d, ⁴ J=3); 128,3 (d, ³ J=8,1); 122,3 (d, ² J=19); 115,5 (d, ² J=22)	-
6g	2-Cl	169,5	58,9	51,9	34,5	21,2	156,1; 149,4; 136,9; 135,6; 132,8; 130,7; 129,3; 126,5; 126,4; 122,4; 122,0	-
6h	3-Cl	169,3	61,5	51,9	34,4	21,8	156,3; 149,3; 141,2; 136,9; 134,7; 129,8; 128,3; 126,7; 124,7; 122,5; 122,4	-
6i	4-Cl	169,3	61,5	51,8	34,4	21,8	156,3; 149,3; 137,5; 136,9; 133,9; 128,7; 127,9; 122,5; 122,3	-
6j	2-OCH ₃	169,8	56,4	52,1	34,6	21,6	156,7; 156,1; 149,2; 136,8; 129,3; 126,3; 125,8; 122,2; 121,6; 119,9; 111,1	55,4
6k	3-OCH ₃	169,4	61,9	51,9	34,5	21,9	159,8; 155,6; 149,3; 140,5; 136,8; 129,5; 122,2; 118,8; 113,4; 112,5.	55,2
6l	4-OCH ₃	169,6	61,8	51,7	34,5	21,5	159,4; 156,7; 149,3; 136,8; 130,6; 127,8; 122,3; 122,1; 113,9	55,3
6n	3-OH	170,1	62,0	51,9	34,3	21,5	157,3; 156,3; 148,7; 140,0; 137,6; 129,8; 122,8; 122,6; 117,9; 115,4; 113,6	-

^a Frequência de 100 MHz em CDCl₃

As tiazinanonas foram identificadas também por espectrometria de massas. A título de exemplificação, é mostrado na Figura 9 o espectro de massas obtido para a substância **6I**.

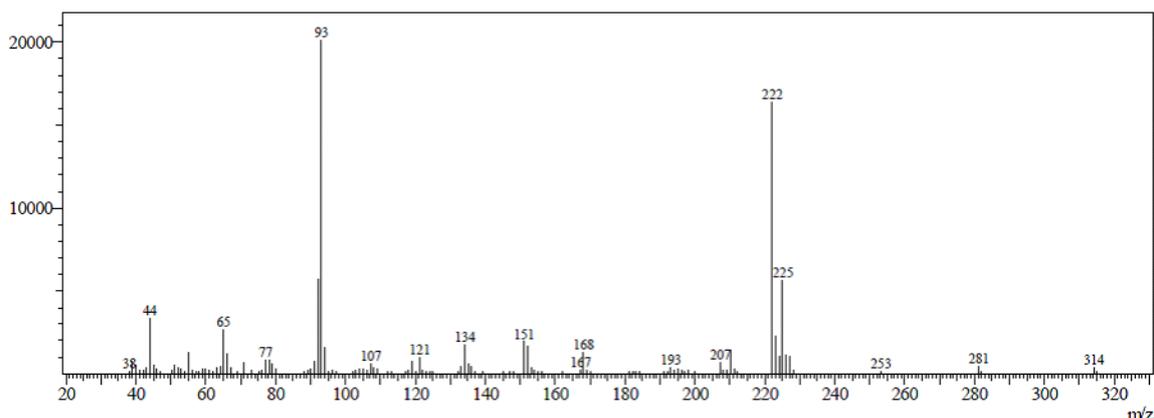


Figura 9. Espectro de massas da substância **6I**.

Na análise de CG/EM da substância **6I** observa-se uma fragmentação padrão das tiazinanonas derivadas da 2-picolilamina (Figura 10). O íon molecular é observado para todas as tiazinanonas e o pico base corresponde a estrutura II. O restante dos fragmentos exibidos na espectrometria de massas para a substância **6I** estão ilustrados na Figura 11.

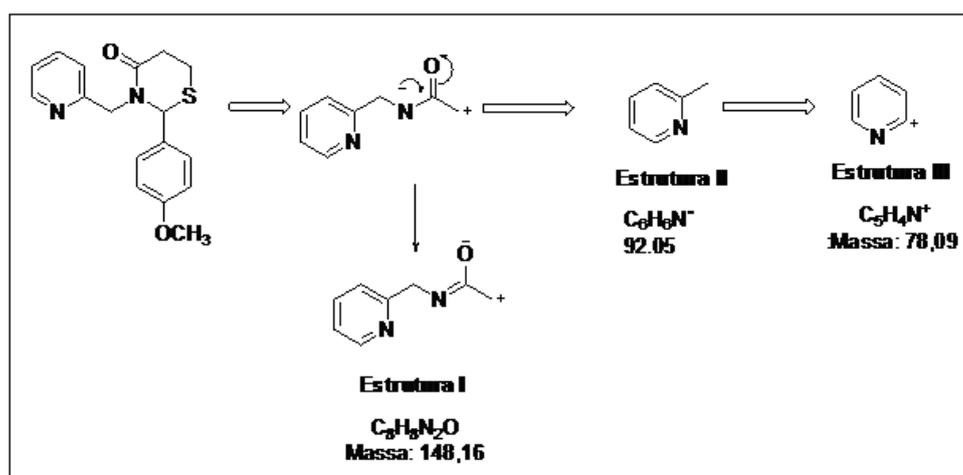


Figura 10. Fragmentação de massas das tiazinanona **6I**.

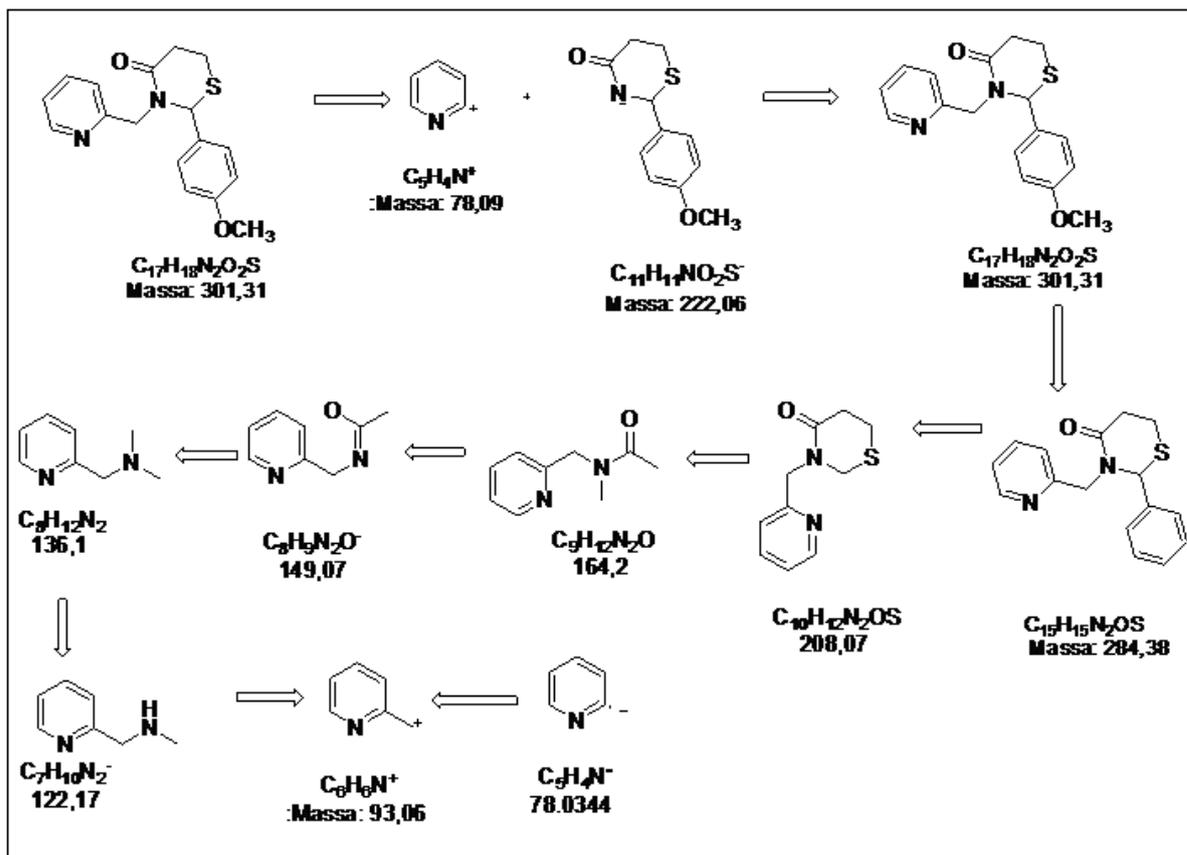


Figura 11. Demais fragmentos de massas da tiazinanona 6l

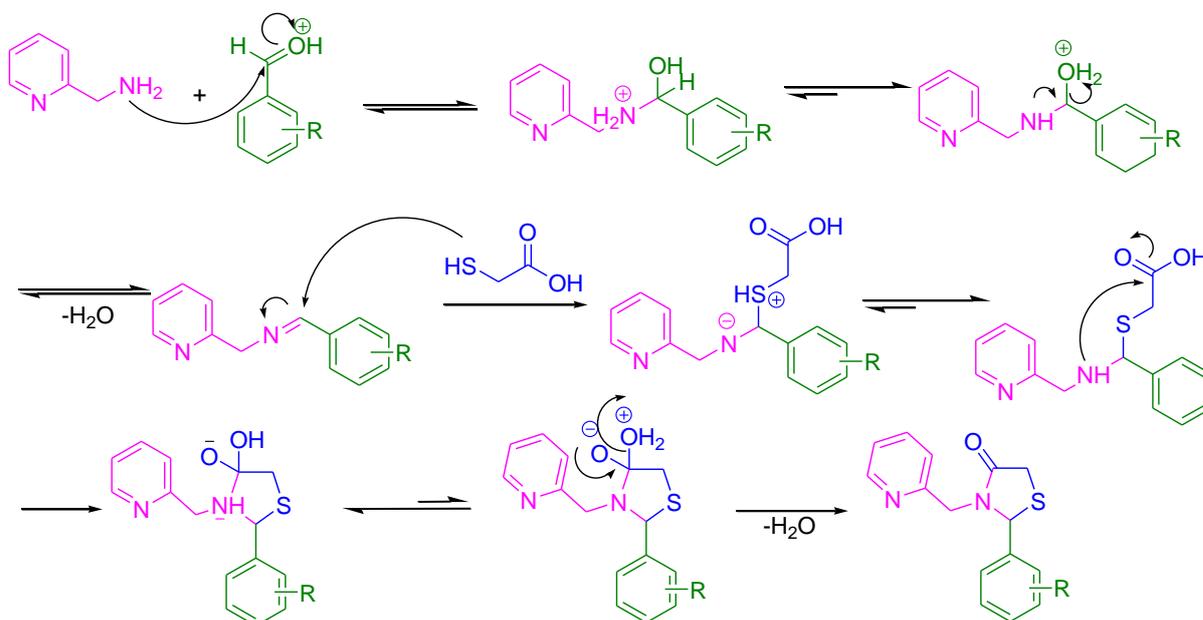
Tabela 9. Dados de massas das tiazinanonas 6a-o.

R		Análise CG MS
2-NO ₂	6a	Aguardando análise
3-NO ₂	6b	329 (3); 296 (3); 281 (5); 237 (15); 207 (15); 93 (100); 65 (8).
4-NO ₂	6c	329 (1); 296 (2); 281 (4); 240 (14); 207 (8); 194 (6); 93 (100); 78 (2); 65 (8).
2-F	6d	302 (4); 269 (2); 210 (55); 194 (3); 162 (16); 139 (7); 119 (5); 93 (100); 78 (2); 65 (10).
3-F	6e	302 (2); 269 (4); 213 (17); 198 (3); 139 (3); 109 (3); 93 (100); 65 (5).
4-F	6f	302 (4); 289 (2); 213 (18); 198 (5); 139 (4); 109 (6); 93 (100); 65 (4).
2-Cl	6g	318 (1); 281 (2); 226 (32); 207 (4); 155 (6); 125 (7); 93 (100); 65 (11).
3-Cl	6h	318 (2); 285 (1); 229 (17); 214 (5); 155 (4); 125 (5); 93 (100); 65 (10).
4-Cl	6i	318 (1); 281 (3); 229 (13); 214 (5); 155 (10); 125 (10); 93 (100); 65 (4).
2-OCH ₃	6j	314 (4); 281 (1); 222 (95); 210 (7); 190 (3); 168 (7); 157 (9); 134(9); 119 (8); 93 (100).
3-OCH ₃	6k	314 (3); 281 (1); 222 (49); 210 (10); 168 (5); 151 (7); 134 (6); 121 (4); 93 (100); 78 (4); 65 (12).
4-OCH ₃	6l	314 (2); 281 (1); 222 (83); 210 (7); 168 (6); 151 (9); 134 (8); 121 (4); 93 (100); 77 (4); 65 (13).
2-OH	6m	300 (2); 267 (1); 222 (2); 208 (37); 196 (13); 154 (3); 137 (5); 119 (3); 107 (8); 93 (100); 78 (2); 65 (10).
3-OH	6n	Aguardando análise
4-CH ₃	6o	298 (1); 209 (60); 206 (70); 135 (9); 105(8); 93 (100); 65 (17).

3.4. Mecanismo de síntese de tiazolidinonas e tiazinanonas

O mecanismo proposto para a síntese de tiazolidinonas e tiazinanonas, encontra-se no Esquema 21. Primeiramente ocorre a formação da imina, através do ataque do par eletrônico do nitrogênio da 2-picolilamina à carbonila do benzaldeído com posterior eliminação de uma molécula de água. Posteriormente ocorre a reação de ciclização entre a imina e o ácido mercaptoacético. O par eletrônico do enxofre ataca o carbono eletrofílico da imina, em seguida o nitrogênio ataca a carbonila do ácido mercaptoacético promovendo a ciclocondensação logo após ocorre à eliminação de mais uma molécula de água. Para a síntese das tiazinanonas, o ácido utilizado é o mercaptopropionico, sendo esta a única diferença no mecanismo dos dois heterociclos.

Esquema 21.



3.5. Avaliação da atividade antioxidante das substâncias sintetizadas

Foram realizados testes *in vitro* dos compostos heterocíclon tiazolidinonas e tiazinanonas para avaliar o potencial antioxidante destes. Os estudos foram realizados pelo laboratório de Biomarcadores da Universidade Federal de Pelotas sob a supervisão da Profa. Dra. Francieli Moro Stefanello, colaboradora do projeto.

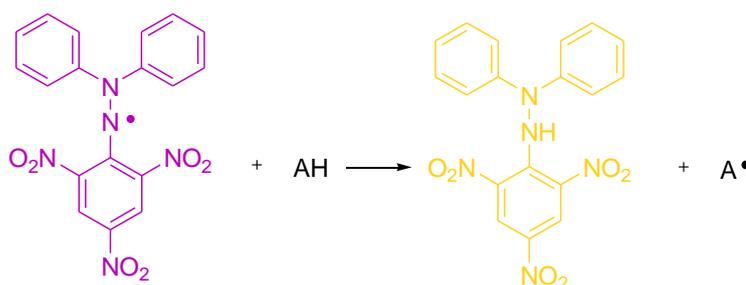
3.5.1. Metodologias utilizadas para a avaliação da atividade antioxidante

Para a determinação da ação antioxidante das tiazolidinonas e tiazinanonas foi utilizado duas metodologias, o teste de captura por DPPH• e o teste de ABTS.

➤ Captura do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH•)

A determinação da ação antioxidante das tiazolidinonas foi realizada segundo o método de Brand-Williams (1995), baseado na atividade *scavenger* frente ao radical (DPPH•) (Esquema 22). A molécula do DPPH é caracterizada como um radical livre relativamente estável que apresenta uma cor violeta escuro em solução de etanol e uma banda de absorbância em torno de 515 nm. Quando a solução de DPPH é misturada com uma substância doadora de átomos de hidrogênio, o DPPH• se torna reduzido e perde sua coloração violeta (Figura 12). O potencial de diferentes compostos em sequestrar radicais livres é expresso como concentração eficiente necessária para reduzir o radical DPPH• em 50% (EC₅₀) (Molyneux, 2004). A partir da curva de calibração do DPPH e do monitoramento da reação entre este e as tiazolidinonas e as tiazinanonas, foi determinada a concentração necessária para reduzir em 50% a concentração inicial do radical DPPH• (EC₅₀).

Esquema 22.



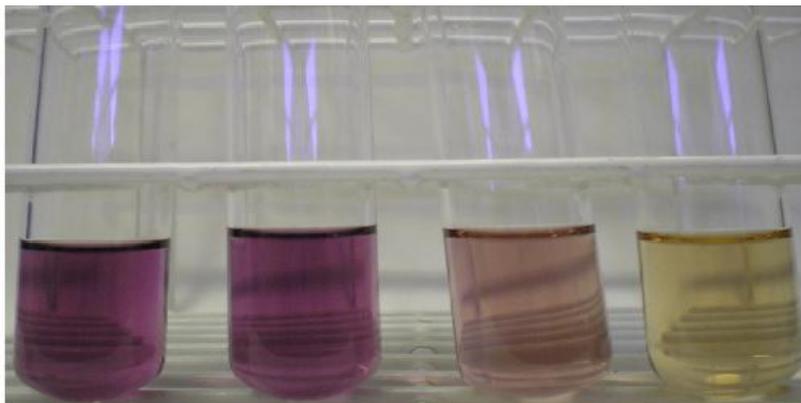
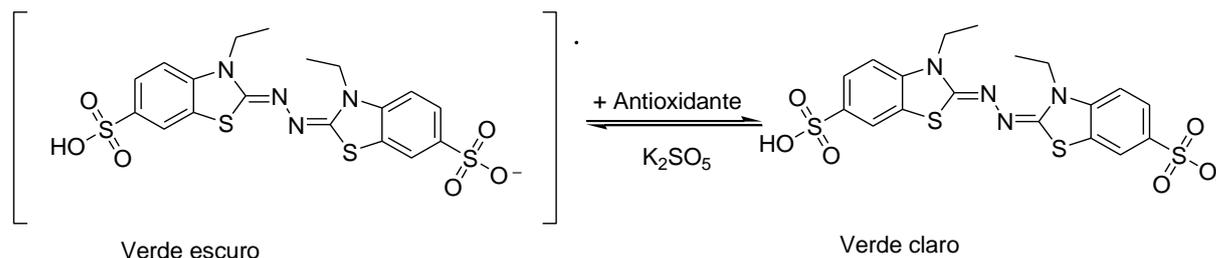


Figura 12: Coloração inicial e final do DPPH, antes e após reação.

As tiazolidinonas e tiazinanonas foram solubilizadas em álcool etílico, nas concentrações de 60, 30 e 15 $\mu\text{g/ml}$. O antioxidante padrão foi preparado da mesma forma. A reação entre o DPPH $^{\bullet}$ e os diferentes heterociclos foi monitorada pela diminuição da absorbância a 515 nm, determinada a 0, 5, 15 e a cada 30 minutos até a reação atingir um platô. O potencial dos diferentes compostos em sequestrar radicais livres foi expresso como a concentração necessária para reduzir o DPPH $^{\bullet}$ em 50% (EC_{50}).

➤ **Captura do radical 2,2' azinobis (3-etil-benzotiazolino-6-ácido sulfônico) sal diamônio (ABTS $^{\bullet+}$)**

A captura do radical 2,2' azinobis (3-etil-benzotiazolino-6-ácido sulfônico) sal diamônio (ABTS) foi realizada segundo o método descrito por Re et al. (1999) com algumas modificações. Para o teste de ABTS foi utilizado a concentração de 1 mM das amostras testadas e 0,5 μM do trolox. O radical (ABTS $^{\bullet+}$) é gerado através de reação eletroquímica entre o ABTS com o persulfato de potássio. Quando a solução de ABTS é misturada com uma substância doadora de átomos hidrogênio, o ABTS se torna reduzido e perde sua coloração esverdeada (Esquema 23). Com essa metodologia, pode-se medir a atividade de compostos de natureza hidrofílica e lipofílica. No ensaio do radical (ABTS $^{\bullet+}$) foram selecionados os compostos que apresentaram TEAC (atividade antioxidante equivalente ao trolox, antioxidante padrão) superior a 0,5 μM trolox $\mu\text{g/ml}$ dos derivados.

Esquema 23.**3.5.2 Resultados e discussões da avaliação antioxidante das tiazolidinonas**

Foi feita a avaliação da atividade antioxidante das tiazolidinonas pelo método de DPPH e ABTS (Tabela 10). As tiazolidinonas contendo os substituintes 2-CN (**4p**) e 4-F (**4f**) apresentaram os melhores resultados pelo método de DPPH. A tiazolidinona **4p** apresentou o melhor resultado com valor de EC_{50} igual a 47,25 $\mu\text{g/ml}$. Pelo método de ABTS, a avaliação da atividade antioxidante de algumas tiazolidinonas mostrou que os heterociclos que possuem os substituintes 2- NO_2 , 3-F, 3- OCH_3 e 4- OCH_3 apresentam atividade.

Tabela 10: Resultados do teste de DPPH e ABTS das tiazolidinonas **4a-p**.

Produto	R	EC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) ^a	TEAC ^b
4a	2- NO_2	> 200	0,97
4b	3- NO_2	> 200	< 0,50
4c	4- NO_2	> 200	-
4d	2-F	> 200	-
4e	3-F	> 200	0,90
4f	4-F	121,66	< 0,50
4g	2-Cl	> 200	< 0,50
4h	3-Cl	> 200	-
4i	4-Cl	> 200	-
4j	2- OCH_3	> 200	< 0,50
4k	3- OCH_3	> 200	0,86
4l	4- OCH_3	> 200	0,84
4n	3-OH	> 200	< 0,50
4p	2-CN	47,25	< 0,50
Eugenol		11,8 $\mu\text{g/ml}$	-

^a - concentração necessária para reduzir em 50% a concentração inicial do radical DPPH. ^b - TEAC atividade antioxidante equivalente ao trolox, antioxidante padrão (do inglês *Trolox equivalent antioxidant capacity*)

3.5.3. Resultados e discussões da avaliação antioxidante das tiazinanonas

A atividade antioxidante das tiazinanonas também foi avaliada pelos dois métodos (Tabela 11). Dentre as tiazinanonas avaliadas pelo método de DPPH, a substância **6a** apresentou o melhor resultado (EC_{50} de 57 $\mu\text{g/ml}$).

O teste de ABTS apresentou melhores resultados para as tiazinanonas. A grande maioria dos compostos que não foi ativo no teste de DPPH, mostrou-se ativo pelo método de ABTS. Na concentração de 1 mM, a substância **6m** é aproximadamente 3 vezes mais ativa que o trolox na concentração de 0,5 μM (TEAC 3,32). Ainda assim no processo de triagem inicial, os resultados foram satisfatórios. Para a confirmação da propriedade antioxidante das tiazolidinonas, outros estudos *in vivo* em sistemas biológicos já estão em curso a fim de complementar os ensaios de triagem.

Tabela 11: Resultados do teste de DPPH e ABTS das tiazinanonas.

Produto	R	EC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) ^a	TEAC ^b
6a	2-NO ₂	57	-
6b	3-NO ₂	> 200	1,03
6c	4- NO ₂	> 200	0,81
6d	2-F	> 200	0,57
6e	3-F	> 200	< 0,50
6i	4-Cl	> 200	-
6k	3-OCH ₃	-	< 0,50
6l	4-OCH ₃	> 200	2,00
6m	2-OH	121	3,32
6n	3-OH	> 200	1,27
6o	4-CH ₃	> 200	1,06
Eugenol		11,8	-

^a - concentração necessária para reduzir em 50% a concentração inicial do radical DPPH. ^b - TEAC atividade antioxidante equivalente ao trolox, antioxidante padrão (do inglês *Trolox equivalent antioxidant capacity*)

4. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos do presente trabalho e após a análise dos resultados, pode-se verificar que:

- Foram sintetizadas as tiazolidinonas **4a-o**, com rendimentos de 43 a 99%, e as tiazinanonas **6a-o** com rendimento de 40 a 92% derivadas da 2-picolilamina, em refluxo, por meio da reação em uma etapa, pelo período de 16 horas em tolueno.

- Também foi possível obter as tiazolidinonas **4a-p** derivadas da 2-picolilamina, a partir da reação em uma etapa, por meio de irradiação ultrassônica, pelo período de 10 minutos. A metodologia utilizada mostrou-se bastante eficiente, visto que se obteve bons rendimentos, em um tempo reacional menor comparado com a metodologia convencional, proporcionando a obtenção de compostos através de uma metodologia alternativa, com menos geração de resíduos.

- As tiazolidinonas sintetizadas foram identificadas por cromatografia gasosa, através da comparação do tempo de retenção da cromatografia gasosa com as tiazolidinonas isoladas em trabalhos anteriores, sendo as tiazinanonas também identificadas por cromatografia gasosa, onde também foi utilizado para a identificação dos dois heterociclos análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

- O estudo da atividade antioxidante dos compostos sintetizados demonstrou bons resultados. Assim é importante complementar esses dados preliminares para que possamos assegurar a efetiva ação desses compostos como potenciais protótipos a atioxidantes. Sugerindo que mais estudos devam ser realizados para o desenvolvimento de novos e efetivos agentes antioxidantes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAM, M. N.; BRISTI, N.J.; RAFIQUZZAMAN, Md. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. **Saudi Pharmaceutical Journal**, In Press:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2012.05.002>

ALI, S.S; KASOJU, N.; LUTHRA, A.; SINGH, A.; SHARANABASAVA, A.S.; BORA, U. Indian medicinal herbs as sources of antioxidants. **Food Research International**, vol. 41, p. 1-15, 2008.

ARROJO, S.; BENITO, Y. A theoretical study of hydrodynamic cavitation. **Ultrasonics Sonochemistry**, vol. 15, p. 203-211, 2008.

BAIG, R.B.N.; VARMA, R. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. **Chemical Society Reviews**, vol. 41, p. 1559-1584, 2012.

BANDGAR, B.P.; PATIL, S.A.; GACCHE, R.M.; KORBAD, B.L.; HOTE, B.S.; KINKAR, S.N.; JALDE, S.S. Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, vol.20, p.730-733, 2010.

BAZGIR, A.; AHADI, S.; GHAREMANZADEH, R.; KHAVASI, H.R.; MIRZAEI, P. Ultrasound-assisted one-pot, three-component synthesis of spiro[indoline-3,40-pyrazolo[3,4-b]pyridine]-2,60(10H)-diones in water. **Ultrasonics Sonochemistry**, vol. 17, p. 447-452, 2010.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELI, M.E.; BERSET, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie**, vol. 28, p. 25,1995.

BAYNES,John.Bioquímica médica. São Paulo: Elsevier, 2007.

BUVANA, C.; MAHALAKSMI, A.; MATHEW, B.; SUKUMAR, M. Synthesis of some Thiazolidinone derivatives from Indole 2-Carboxylic acid and Evaluation of its Xanthine oxidase inhibitory and Anti oxidant activity. **International Journal of ChemTech Research**, vol. 3, p. 671-675, 2011.

CELLA, R.; STEFANI, H.A. Ultrasound in heterocycles chemistry. **Tetrahedron**, vol. 65, p. 2619-2641, 2009.

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

DANDIA, A.; BHATI, D.S.; JAIN, A.K.; SHARMA, G.N. Ultrasound promoted clay catalyzed efficient and one pot synthesis of substituted oxindoles. *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 18, p. 1143-1147, 2011.

DRIOWYA, M.; PUISSANT, A.; ROBERT, A.; AUBERGER, P.; BENHIDA, R. Ultrasound-assisted one-pot synthesis of anti-CML nucleosides featuring 1,2,3-triazole nucleobase under iron-copper catalysis. *Ultrasonics Sonochemistry*, vol. 19, p. 1132-1138, 2012.

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***, vol. 19, p.1127-1131, 2012.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**. 4. ed. New York: Oxford University Press, 2007.

HU, Y.; ZOU, Y.; WUB, H.; SHI, D. A facile and efficient ultrasound-assisted synthesis of novel dispiroheterocycles through 1,3-dipolar cycloaddition reactions. ***Ultrasonics Sonochemistry***, v.19, p. 264–269, 2012.

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

LIESEL, A.P.; AQUINO, T.M.; GÓES, A.J.S.; LIMA, J.G.; FARIA, A.R.; ALVES, A.J. Métodos de obtenção, reatividade e importância de 4-tiazolidinonas. ***Química Nova***, vol.31, p.369-376, 2008.

MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. ***Songklanakarin Journal of Science and Technology***, vol. 26, p. 211-219, 2004.

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

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.

NEZHAWY, A.O.H.; RAMLA, M.M.; KHALIFA, N.M.; ABDULLA, M.M. Synthesis and antioxidant activity of some thiazolidin-4-one derivatives. ***Monatshefte für Chemie***, vol. 140, p. 531-339, 2009.

NIKI, E. Assessment of Antioxidant Capacity in vitro and in vivo. **Free Radical Biology & Medicine**, vol. 49, p. 503-515, 2010.

OTTNÁ, R.; MACARRI, R.; GIGLIO, M.; DEL CORSO, A.; CAPIELLO, U.M.; COSCONATI, S.; MARINELLI, L.; NOVELLINO, E.; SARTINI, C.L.; 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**, vol. 46, p. 2797-2806, 2011.

RE R, PELLEGRINI N, PROTEGGENTE A, PANNALA A, YANG M, RICE-EVANS C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology & Medicine**, vol. 26, p.1231–1237, 1999.

REZAEI, S.J.T.; NABID, M.R.; YARI, A.; NG, S.W. Ultrasound-promoted synthesis of novel spirooxindolo/spiroacenaphthen dicyano pyrrolidines and pyrrolizidines through regioselective azomethine ylide cycloaddition reaction. **Ultrasonics Sonochemistry**, vol.18, p. 49-53, 2011.

RUIZ, E.; RODRÍGUES, H.; CORO, J.; SALFRÁN, E.; SUÁREZ, M.; ALVAREZ, R.M.; MARTÍN, N. Ultrasound-assisted one-pot, four component synthesis of 4-aryl 3,4-dihydropyridone derivatives. **Ultrasonics Sonochemistry**, vol. 18, p. 32-36, 2011.

SALEH, T.S.; ELDEBSS, T.M.A.; ALBISHRI, H.M. Ultrasound assisted one-pot, three-components synthesis of pyrimido[1,2-a]benzimidazoles and pyrazolo[3,4-b]pyridines: A new access via phenylsulfone synthon. **Ultrasonics Sonochemistry**, vol.19, p. 49-55, 2012.

SAUNDANE, A.R.; YARLAKATTI, M.; WALMIK, P.; KATKAR, V. Synthesis, antioxidant and antimicrobial evaluation of thiazolidinone,azetidinone encompassing indolylthienopyrimidines. **Journal of Chemical Sciences**, vol. 124, p. 469-481, 2012.

SMITH, Colleen; MARKS, Alan D.; LIEBERMAN, Michael. Bioquímica médica básica de Marks. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SHAFI, S.; ALAM, M.M.; MULAKAYALA, N.; MULAKAYALA, C.; VANAJA, G.; KALLE, A.M.; PALLU, R.; ALAM, M.S. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: Their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol.49, p. 324-333, 2012.

SHIH, M.; KE, F. Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 12, p. 4633-4643, 2004.

SILVA, D.C; CERCHIARO, G.; HONÓRIO, K.M. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. **Química nova**, vol.34, p.300-305, 2011.

SOLOMON, V.R.; HAQ, W.; SRIVASTAVA, K.; PURI, S.K.; KATTI, S.B. Synthesis and Antimalarial Activity of Side Chain Modified 4-Aminoquinoline Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 50, p. 394-398, 2007.

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

Zhou, H.; LIU, A.; LI, X.; MA, X.; FENG, W.; ZHANG, W.; YAN, B. Microwave-Assisted Fluorous Synthesis of 2-Aryl-Substituted 4-Thiazolidinone and 4-Thiazinanone Libraries. **Journal of Combinatorial Chemistry**, vol. 10, p. 303-312, 2008.

ZOUMPOULAKIS, P.; CAMOUTSIS, CH.; PAIRAS, G.; SOKOVIĆ, M.; GLAMOCLIJ, J.; POTAMITIS, C.; PITSAS, A. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol.20, p. 1569-1583, 2012.

VICINI, P.; GERONIKAKI, A.; ANASTASIA, A.; INCERTI, M.; ZANI, F. **Bioorganic & Medicinal chemistry**, vol. 14, p. 3859-3864, 2006.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Reagentes e solventes utilizados

- Acetato de Etila
- Hexano
- Tolueno
- Ácido mercaptoacético
- Ácido mercaptopropiônico
- Sulfato de Magnésio
- 2-Picolilamina
- 2- Clorobenzaldeído
- 3- Clorobenzaldeído
- 4- Clorobenzaldeído
- 2- Fluorbenzaldeído
- 3- Fluorbenzaldeído
- 4- Fluorbenzaldeído
- 2-Metoxibenzaldeído
- 3- Metóxibenzaldeído
- 4- Metóxibenzaldeído
- 2- Nitrobenzaldeído
- 3- Nitrobenzaldeído
- 4- Nitrobenzaldeído
- 3-Hidroxibenzaldeído
- *p*- Tolualdeído
- Salicilaldeído
- 2-cianobenzaldeído

6.2. Equipamentos utilizados

6.2.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H (400 MHz) e ^{13}C (100 MHz) foram obtidos utilizando espectrômetros Varian Oxford AS-400 em CDCl_3 , contendo trimetilsilano como padrão interno. Os espectros foram obtidos na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A análise dos espectros ocorreu por meio do arquivo FID utilizando o programa ACD 1D NMR Manager.

6.2.2. Espectrômetro de Cromatografia a Gás

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás da marca Shimadzu CG-2010.

6.2.3. Aparelho de ultrassom

Para realizar a síntese das tiazolidinonas **4a-p**, e tiazinanonas **6a-p** foi utilizada o aparelho de ultrassom da marca Sonics Vibra-cell, modelo VC 500, serial Nº 480357, 500 W, frequência 20 Hz, 220 V com o uso de um *probe* com *microtip* cônico de 3mm (1/8 polegada, volume de 1-10 mL, intensidade ultra alta, amplitude máxima de 40%, comprimento de 159 mm).

6.2.4. Ponto de fusão

Os pontos de fusão das tiazolidinonas, e tiazinanonas derivadas da 2-aminopiridina, foram determinados em um aparelho da marca Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230 V, 60 Hz, 50 W. Termômetro até 360°C não aferido.

6.3. Métodos experimentais

6.3.1. Procedimento geral de síntese das tiazolidinonas 4a-o através de método convencional

Em um balão de 50 mL, conectado num sistema *Dean-Stark*, foi adicionado 1 mmol da 2-picolilamina **1**, 1 mmol do benzaldeído substituído **2a-p**, 3 mmol de ácido mercaptoacético **3**, sob agitação e refluxo de tolueno (35 mL) por 16 horas. A

mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3 x 10mL), sendo recolhida a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO_4 e o solvente removido em um evaporador rotativo.

6.3.2. Procedimento geral de síntese das tiazolidinonas 4a-p através de método de irradiação ultrassônica

Em um frasco foi adicionado, 1 mmol da 2-picolilamina **1**, 1 mmol do benzaldeído substituído (**2a-p**), 3 mmol de ácido mercaptoacético **3** e 10 mL de tolueno. A solução foi sonicada por 10 min. Lavou-se a mistura reacional com solução saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL), recolhendo-se a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO_4 e o solvente removido em um evaporador rotativo.

6.3.3. Procedimento geral de síntese das tiazinanonas 6a-o através de método convencional

Em um balão, de 50 mL, conectado num sistema *Dean-Stark*, foi adicionado 1 mmol da 2-picolilamina **1**, 1 mmol do benzaldeído substituído **2a-p**, 3 mmol de ácido mercaptopropiônico **5** sob agitação e refluxo de tolueno (35 mL) por 16 h. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL), sendo recolhida a fase orgânica, a qual foi seca com MgSO_4 e o solvente removido em um evaporador rotativo. Todas as substâncias foram purificadas por lavagem com hexano/acetato de etila a quente 9:1.

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

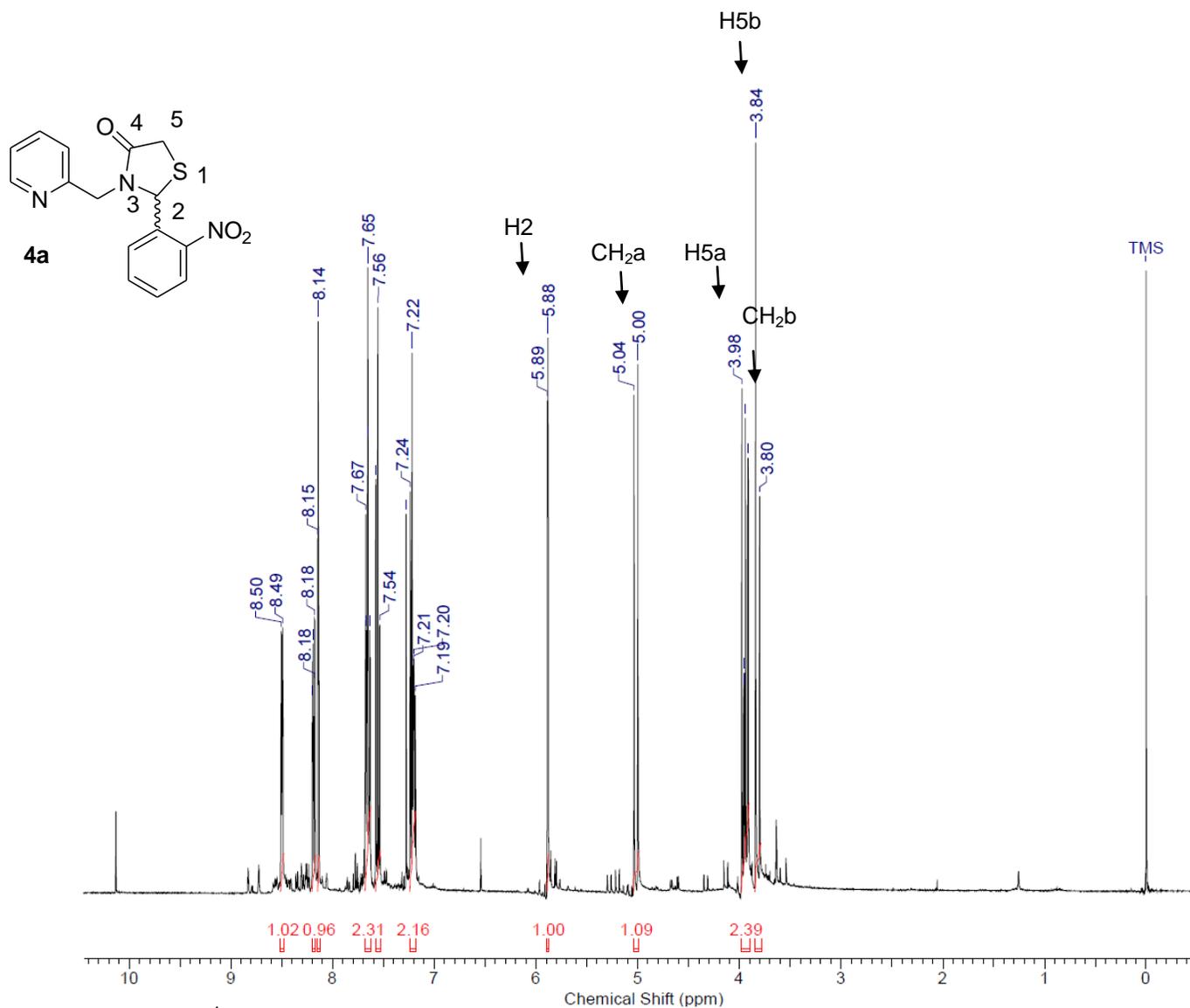


Figura 13: Espectro de RMN ^1H da substância **4a** (400 MHz) em CDCl_3

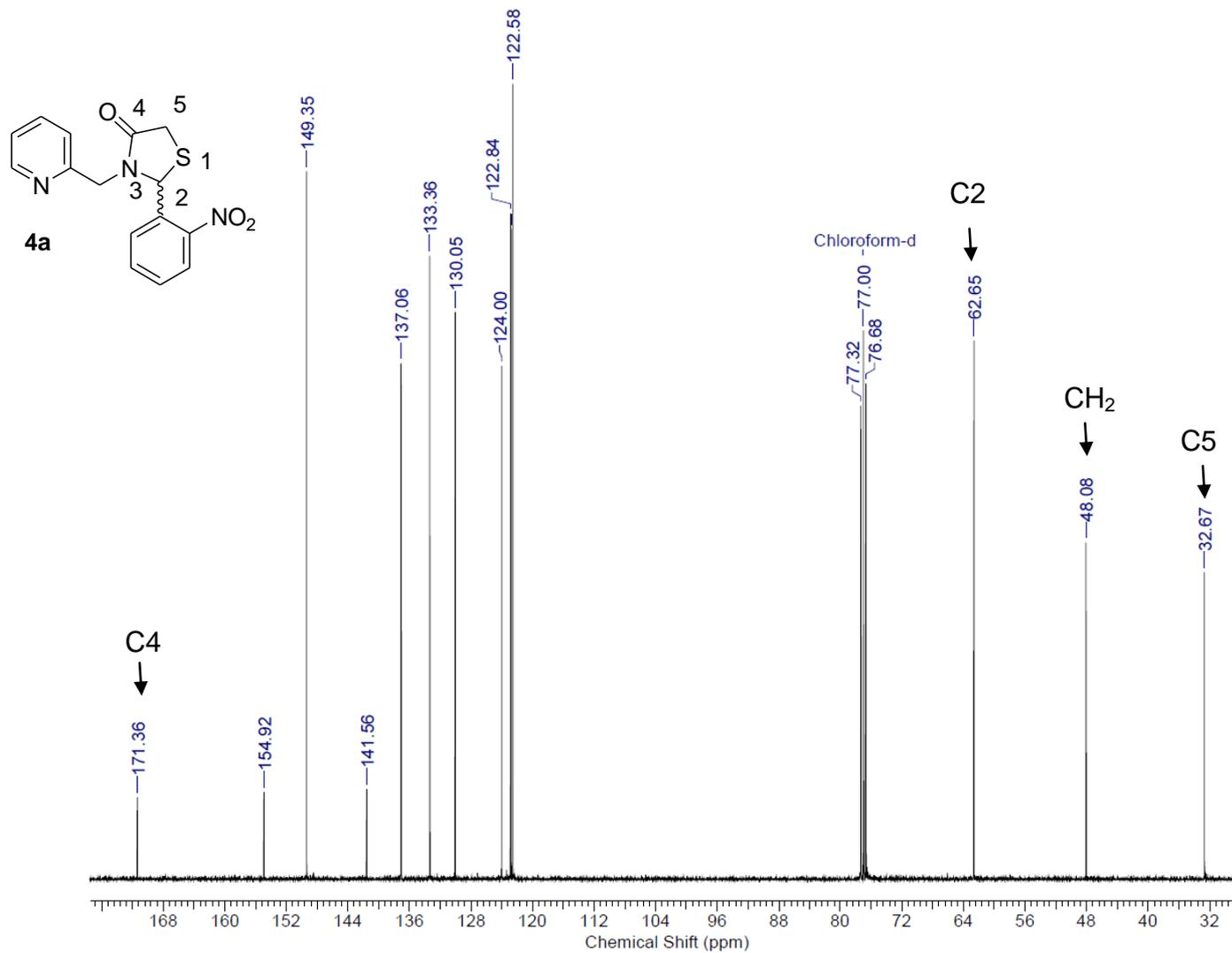


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C da substância **4a** (100 MHz) em CDCl_3

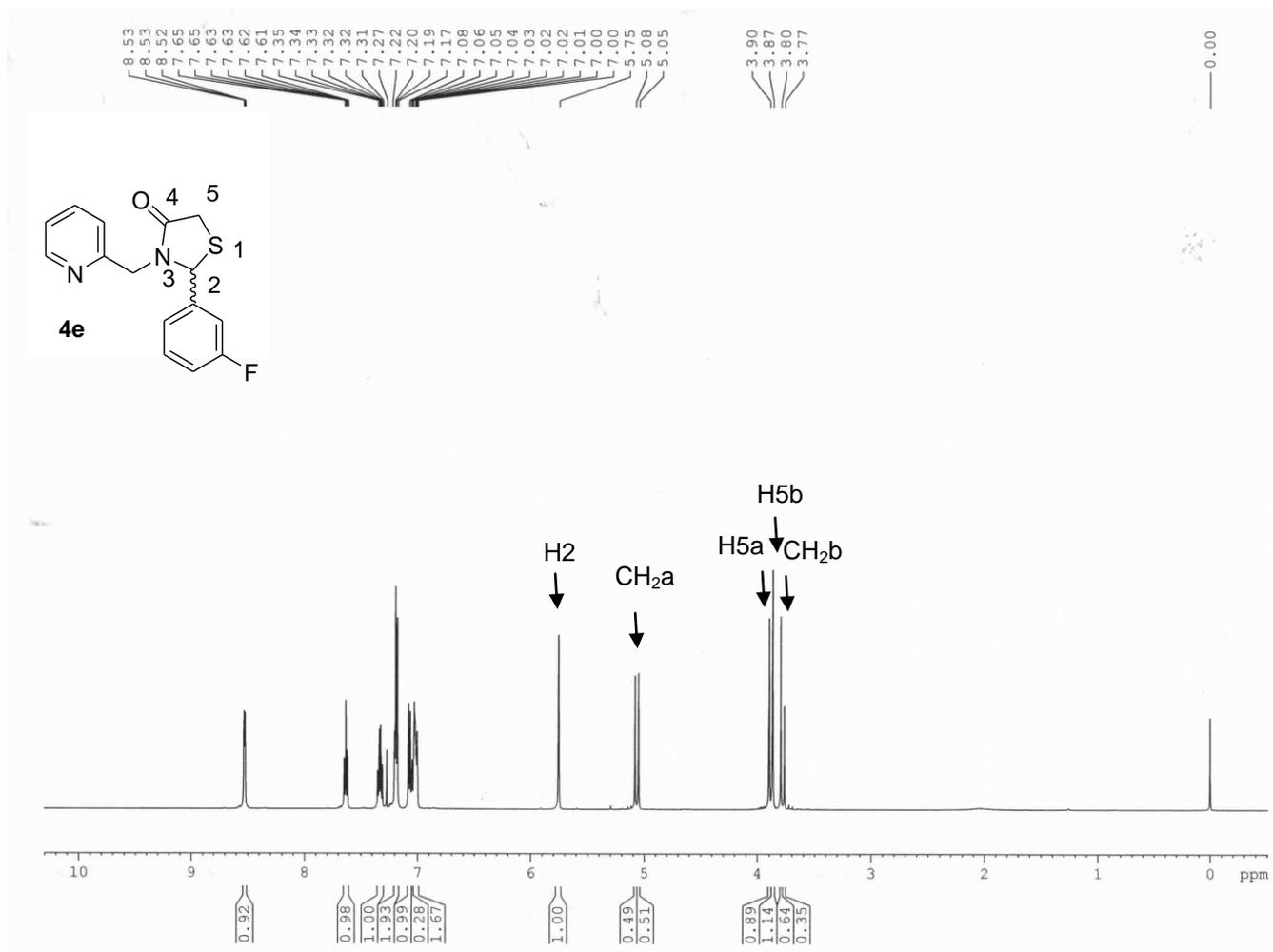


Figura 15: Espectro de RMN ¹H da substância 4e (400 MHz) em CDCl₃

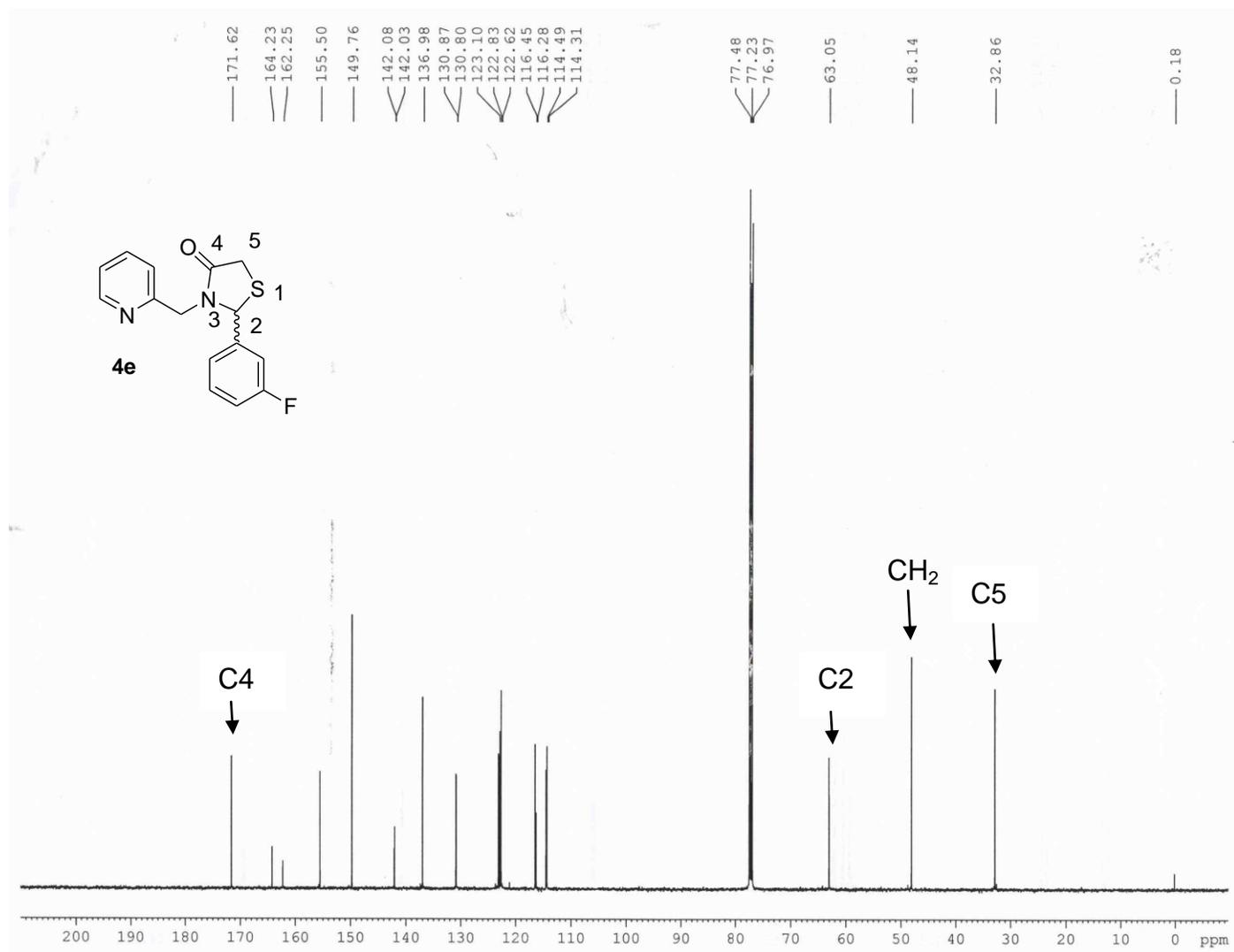


Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C da substância **4e** (100 MHz) em CDCl_3

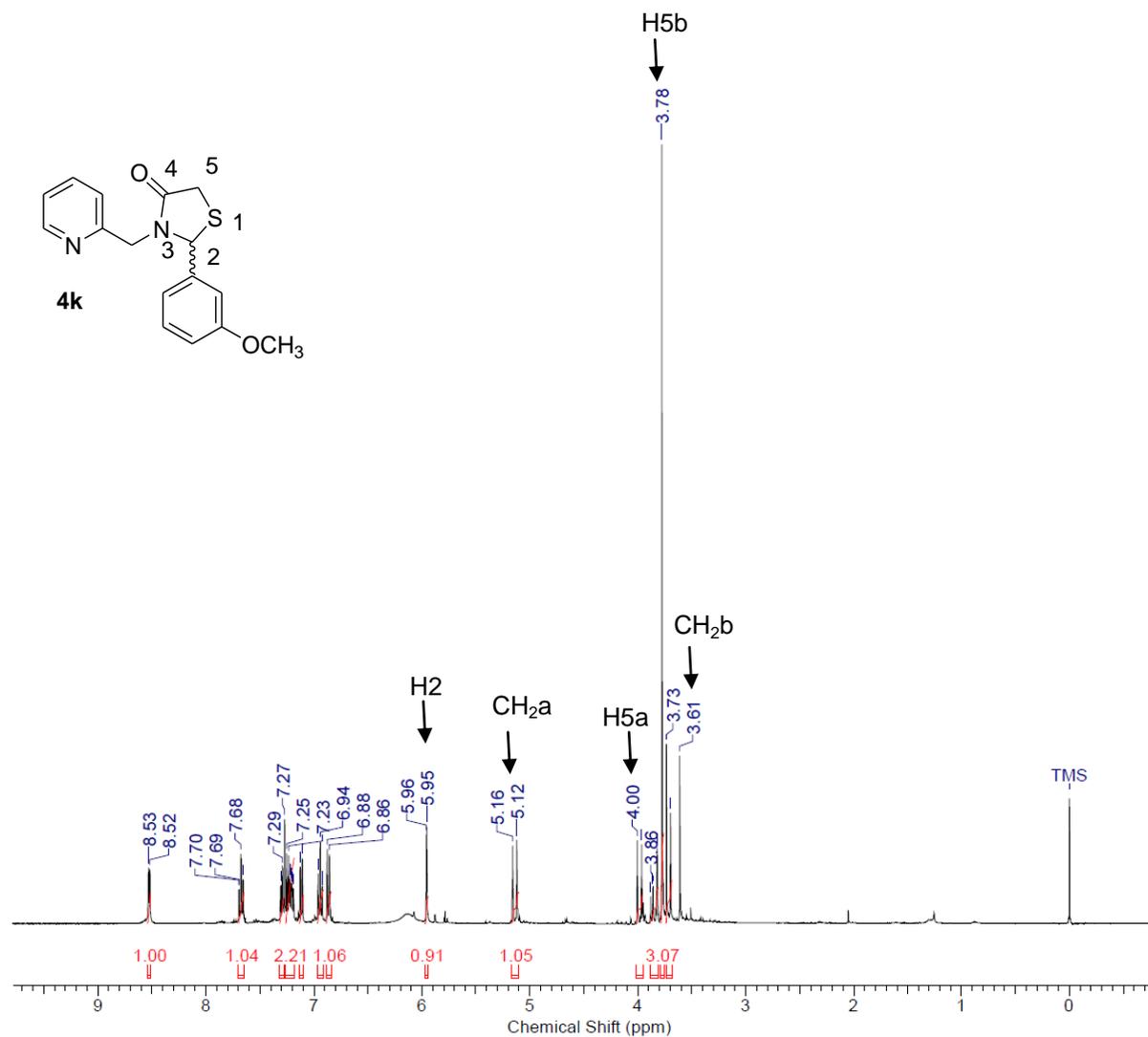


Figura 17: Espectro de RMN ¹H da substância **4K** (400 MHz) em CDCl₃

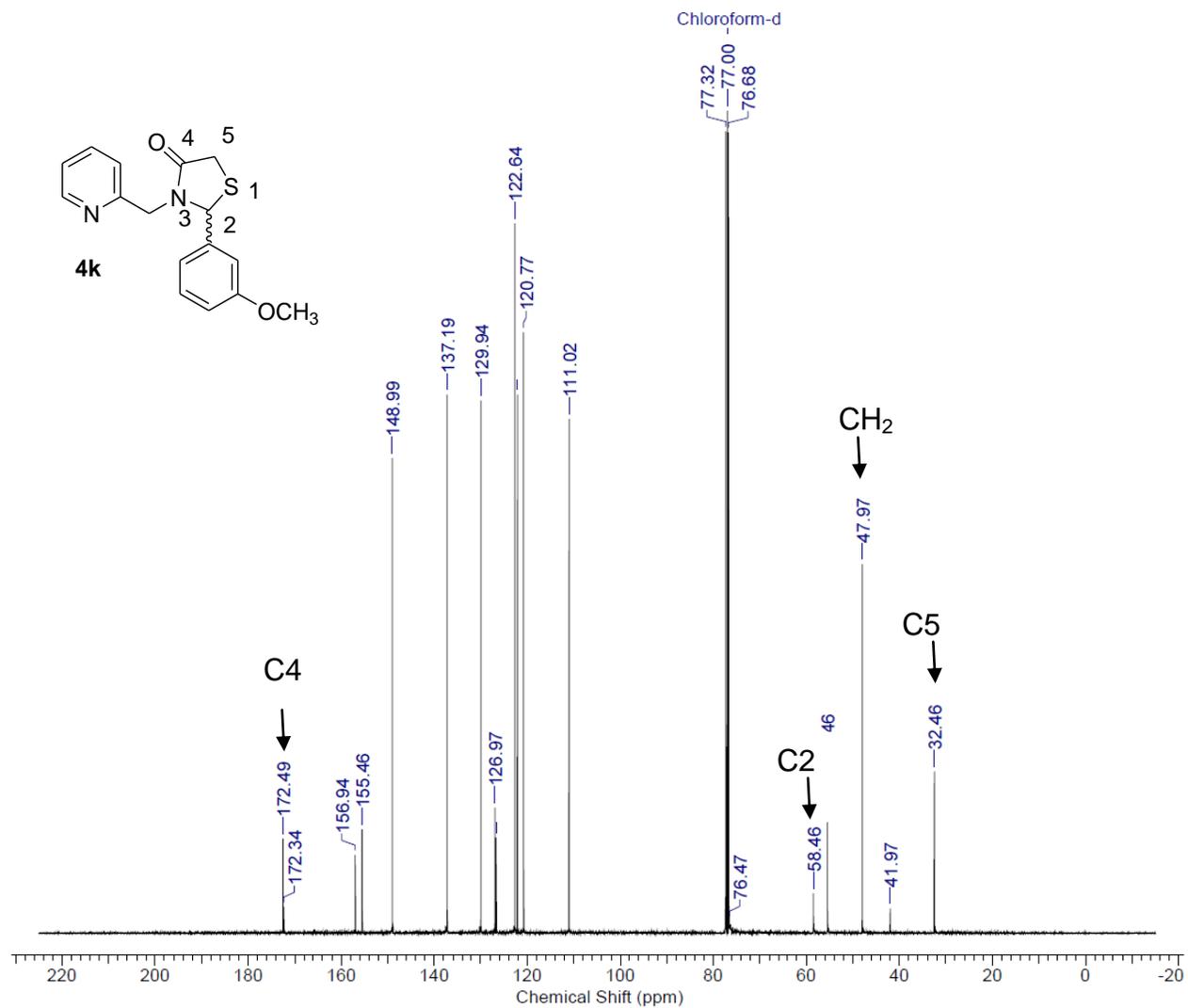


Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C da substância **4K** (100 MHz) em CDCl_3

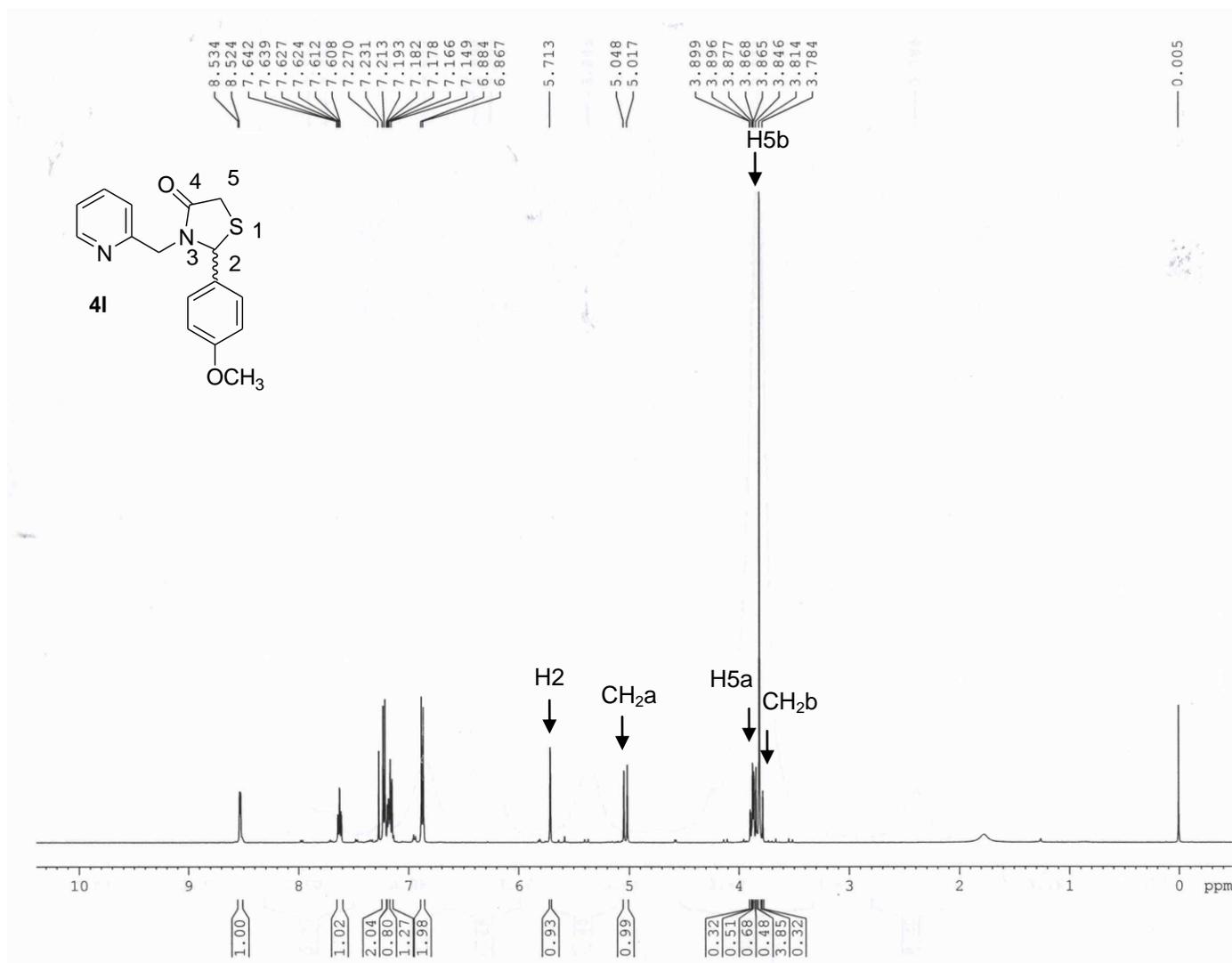


Figura 19: Espectro de RMN ¹H da substância **4I** (400 MHz) em CDCl₃

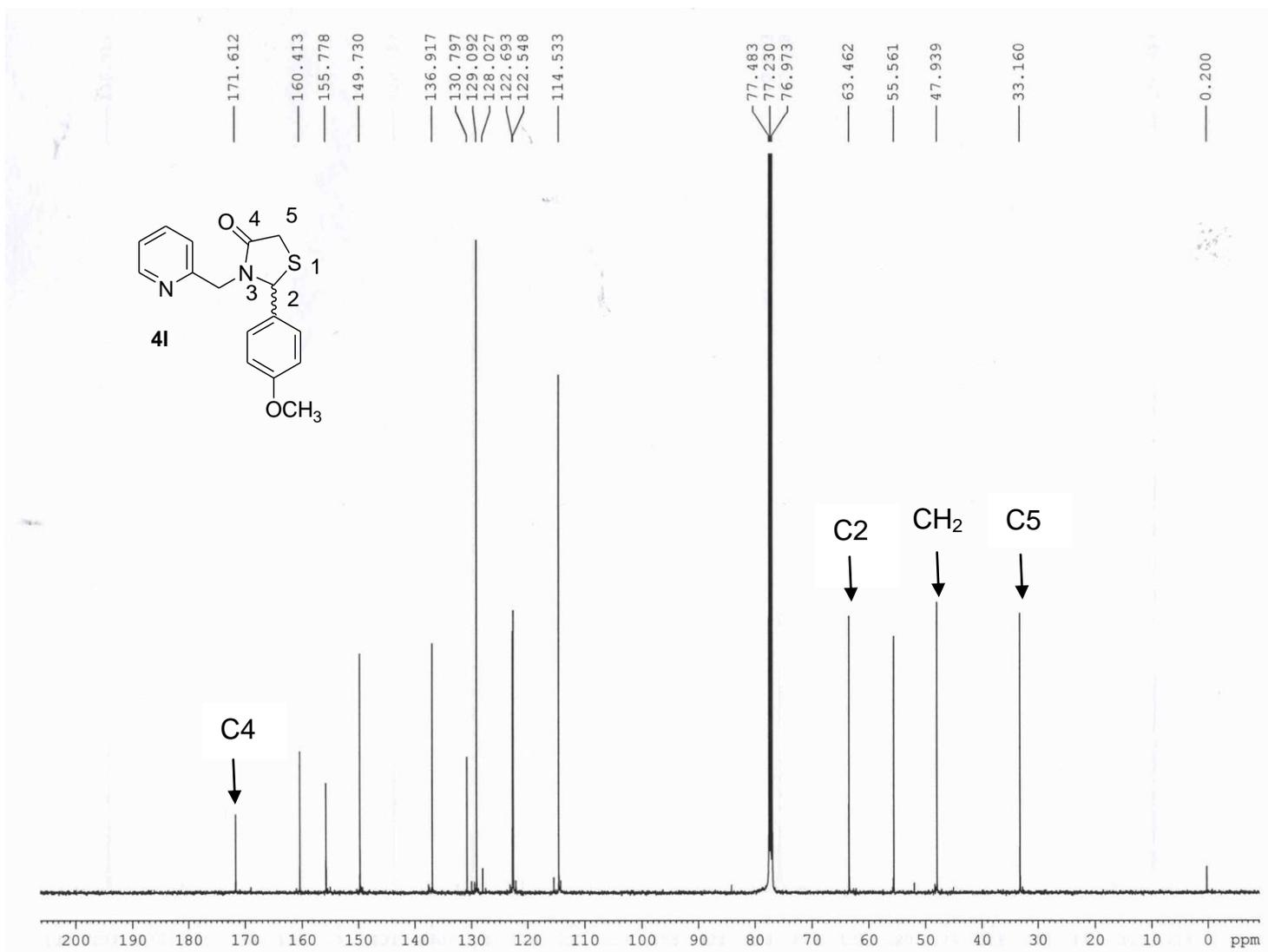


Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C da substância 4I (100 MHz) em CDCl_3

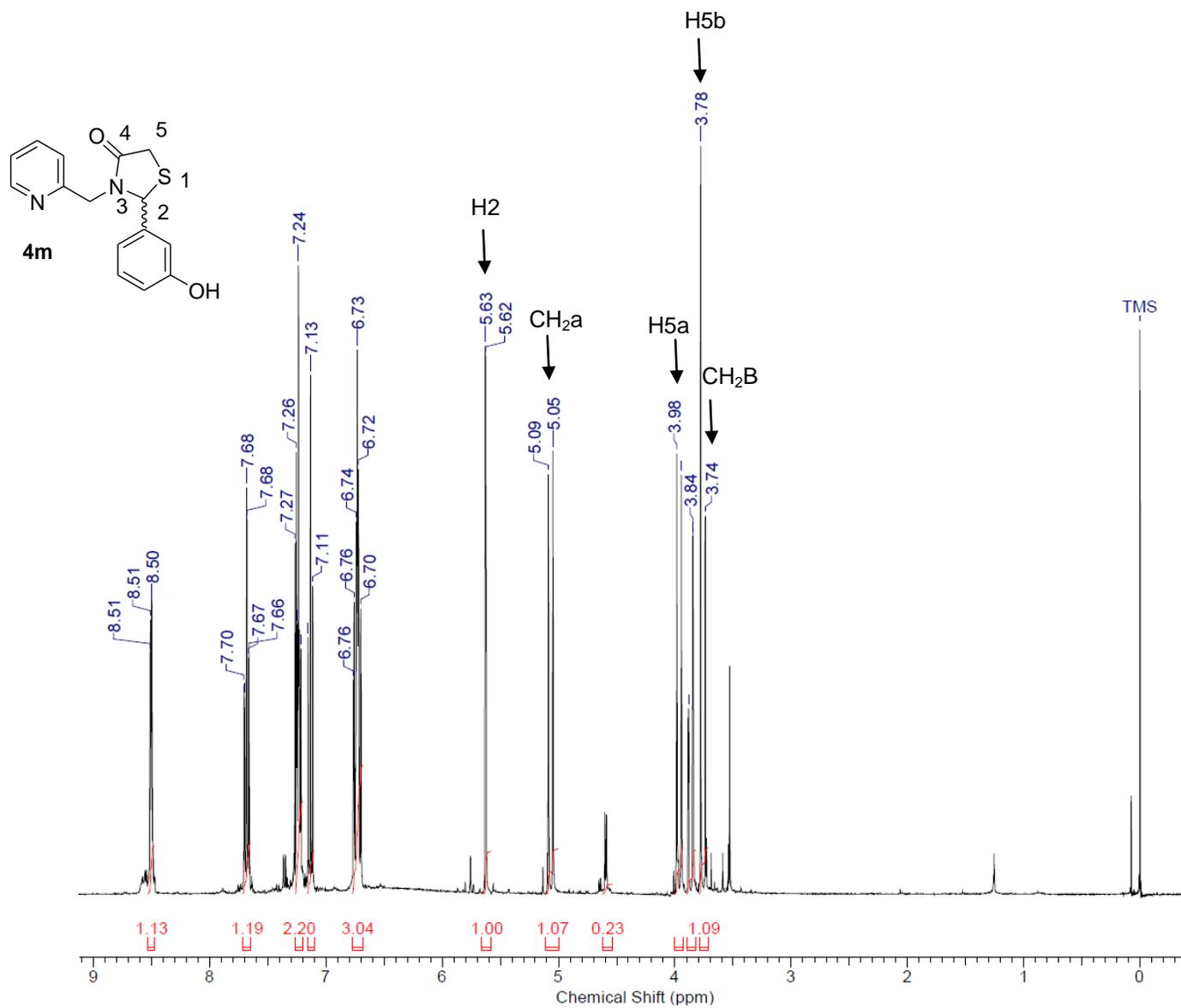


Figura 21: Espectro de RMN ¹H da substância **4m** (400 MHz) em CDCl₃

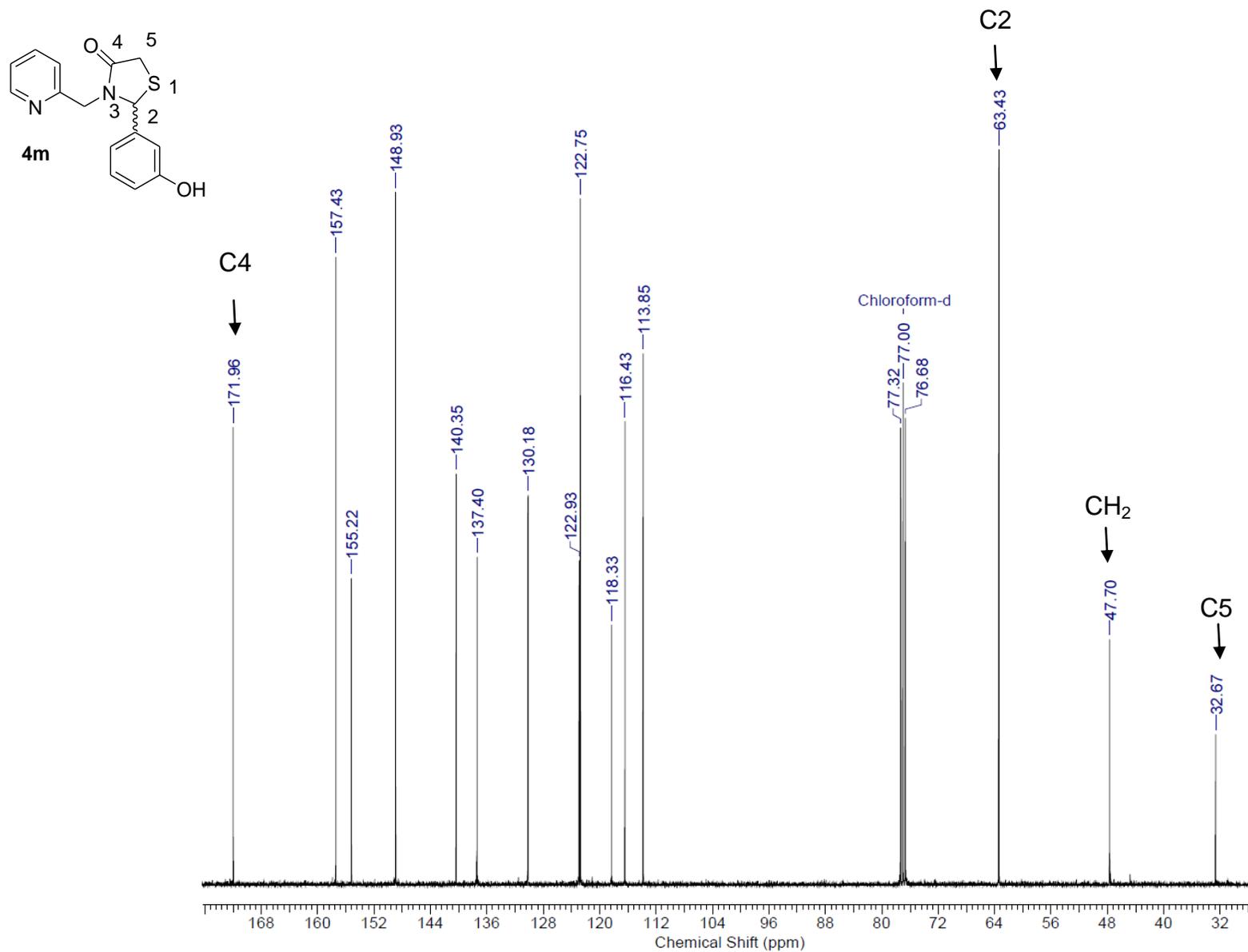


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C da substância **4m** (100 MHz) em CDCl_3

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

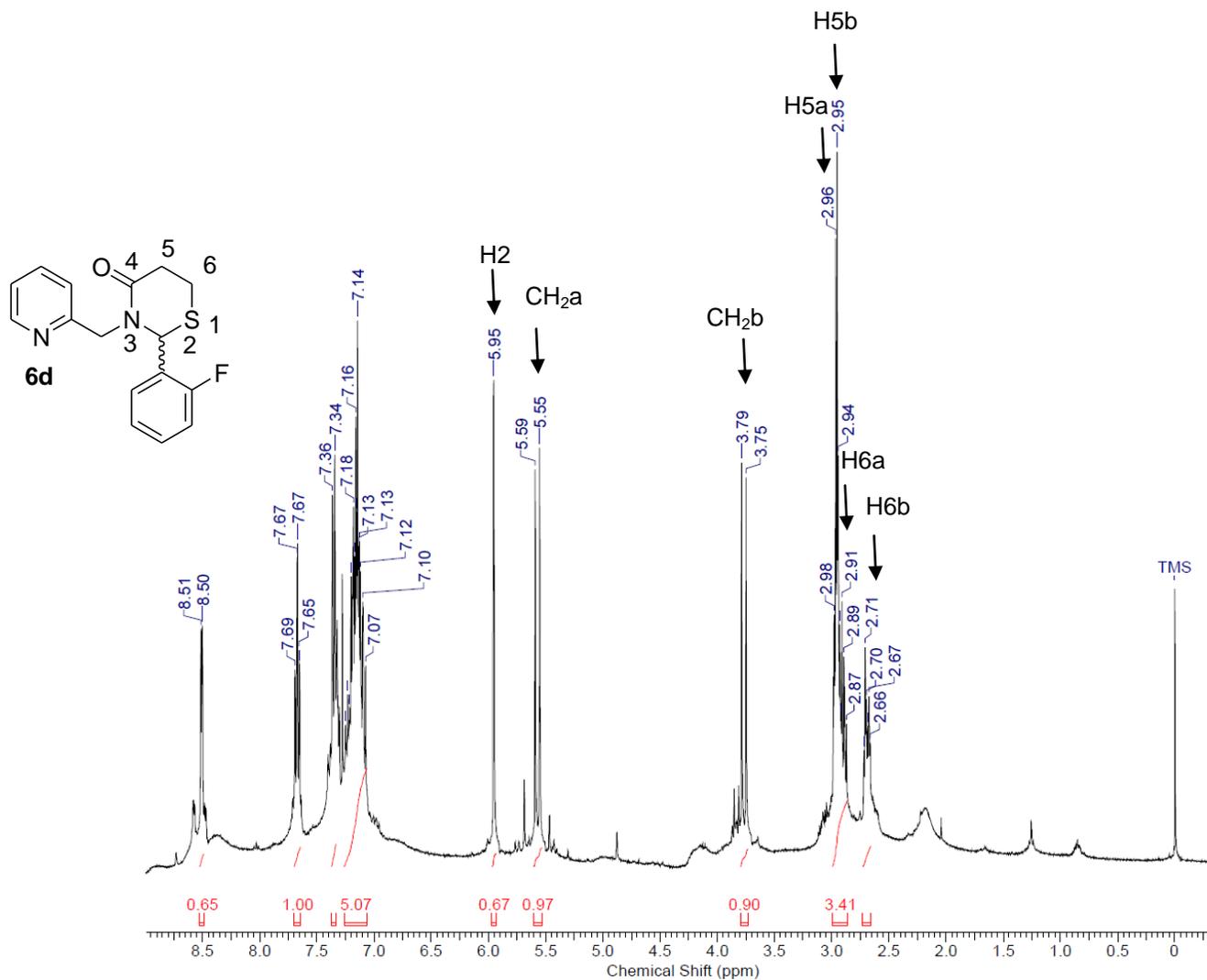


Figura 23: Espectro de RMN ¹H da substância **6d** (400 MHz) em CDCl₃

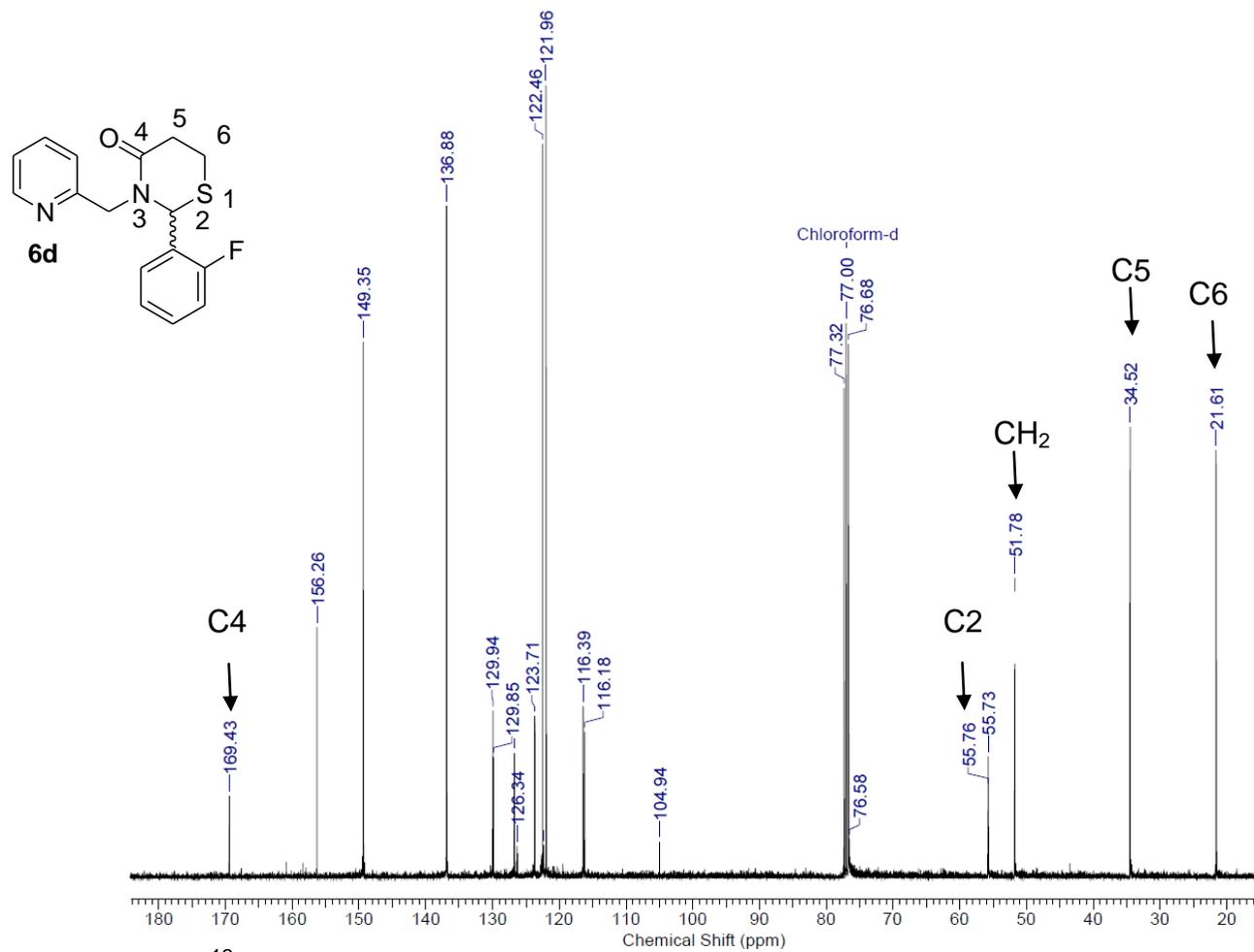


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C da substância **6d** (100 MHz) em CDCl_3

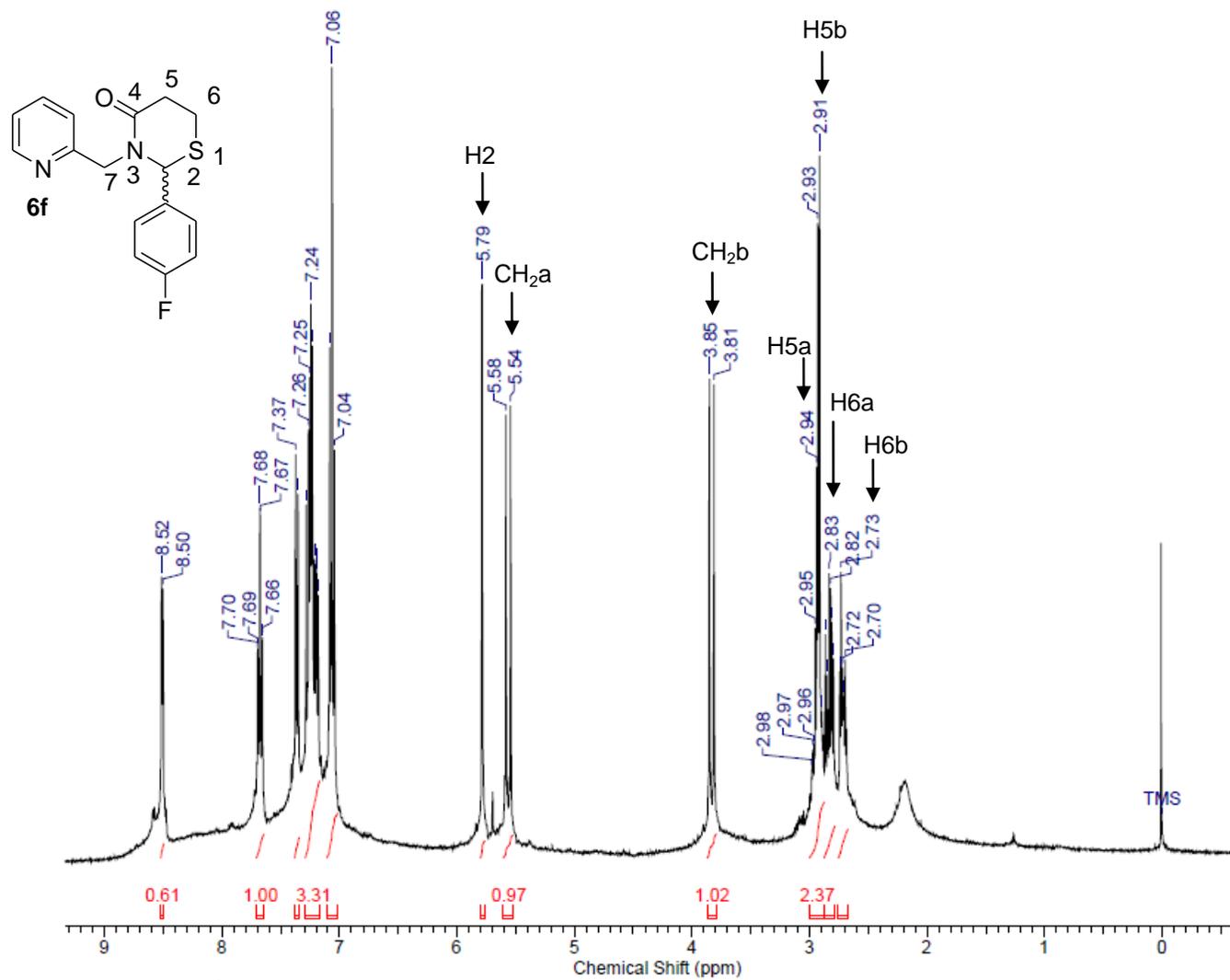


Figura 25: Espectro de RMN ¹H da substância **6f** (400 MHz) em CDCl₃

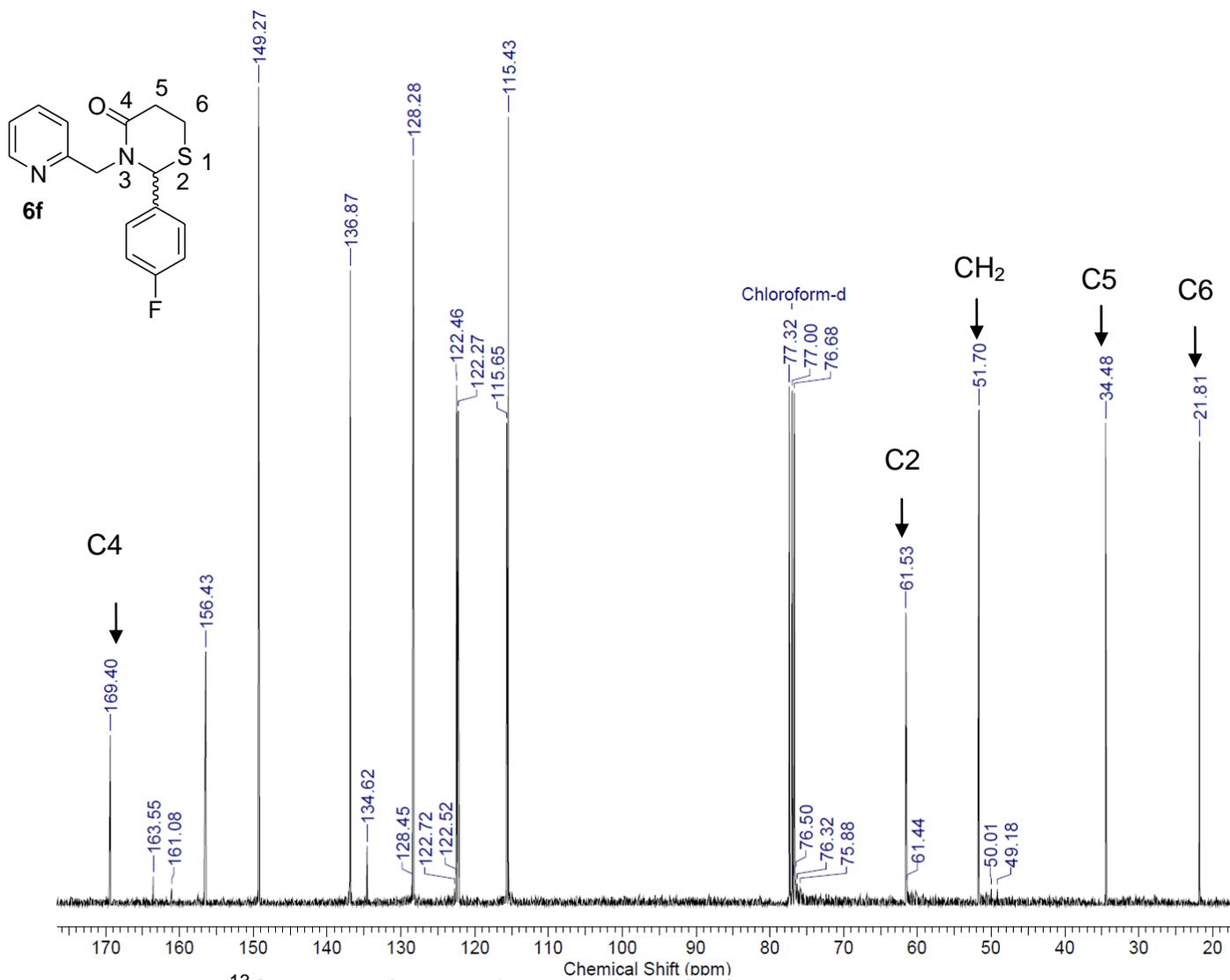


Figura 26:: Espectro de RMN ^{13}C da substância **6f** (100 MHz) em CDCl_3

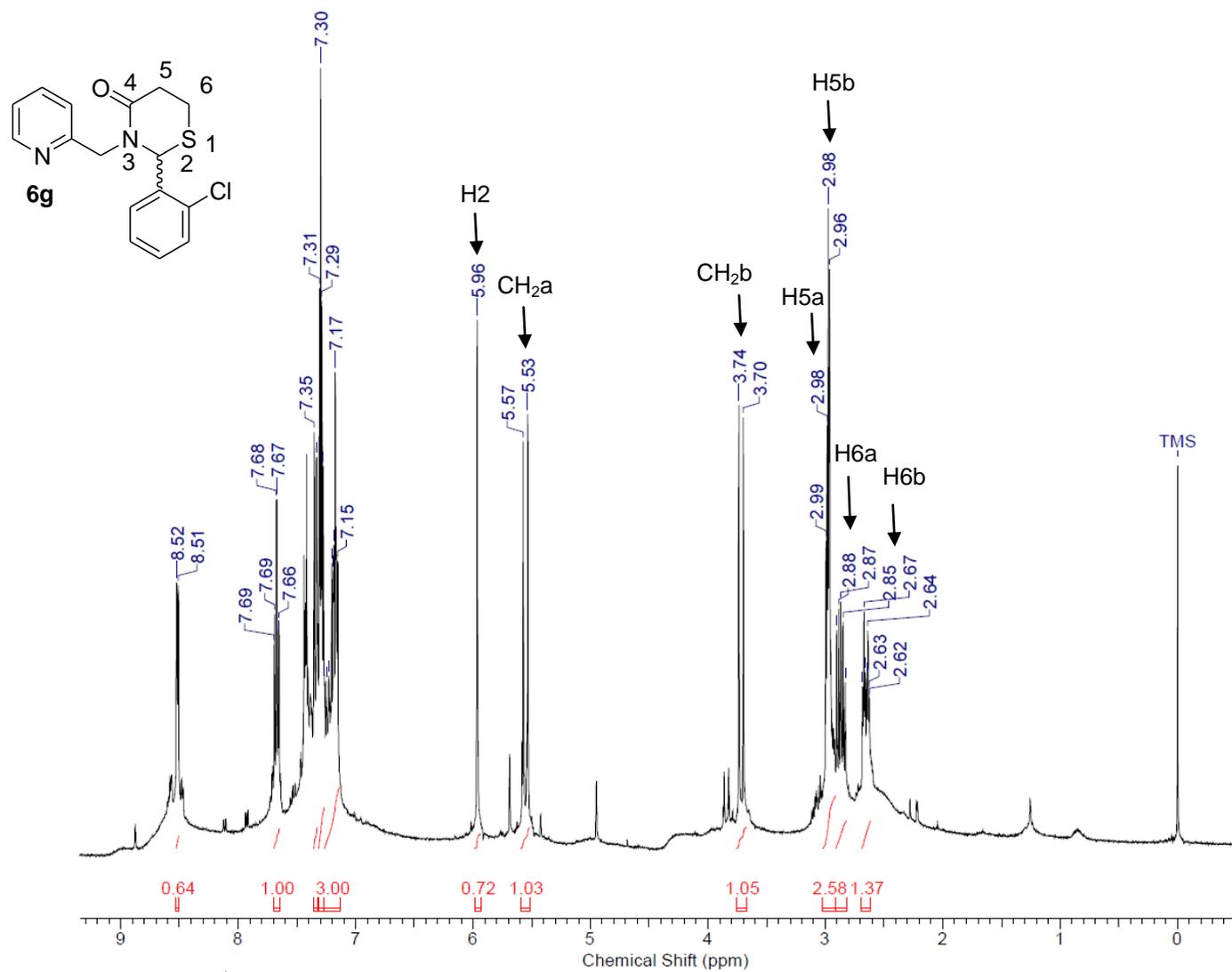


Figura 27: Espectro de RMN ¹H da substância **6g** (400 MHz) em CDCl₃

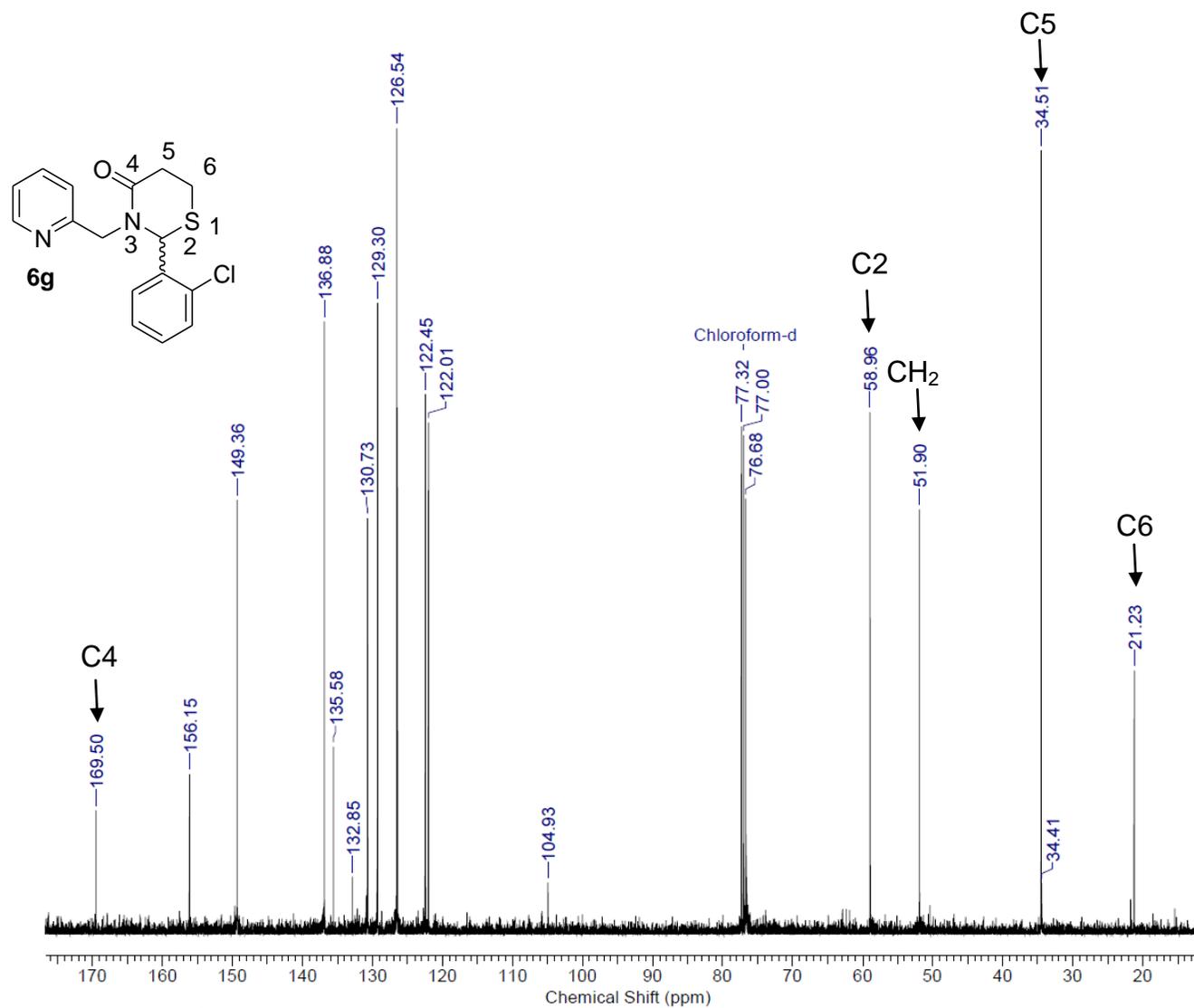


Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C da substância **6g** (100 MHz) em CDCl_3

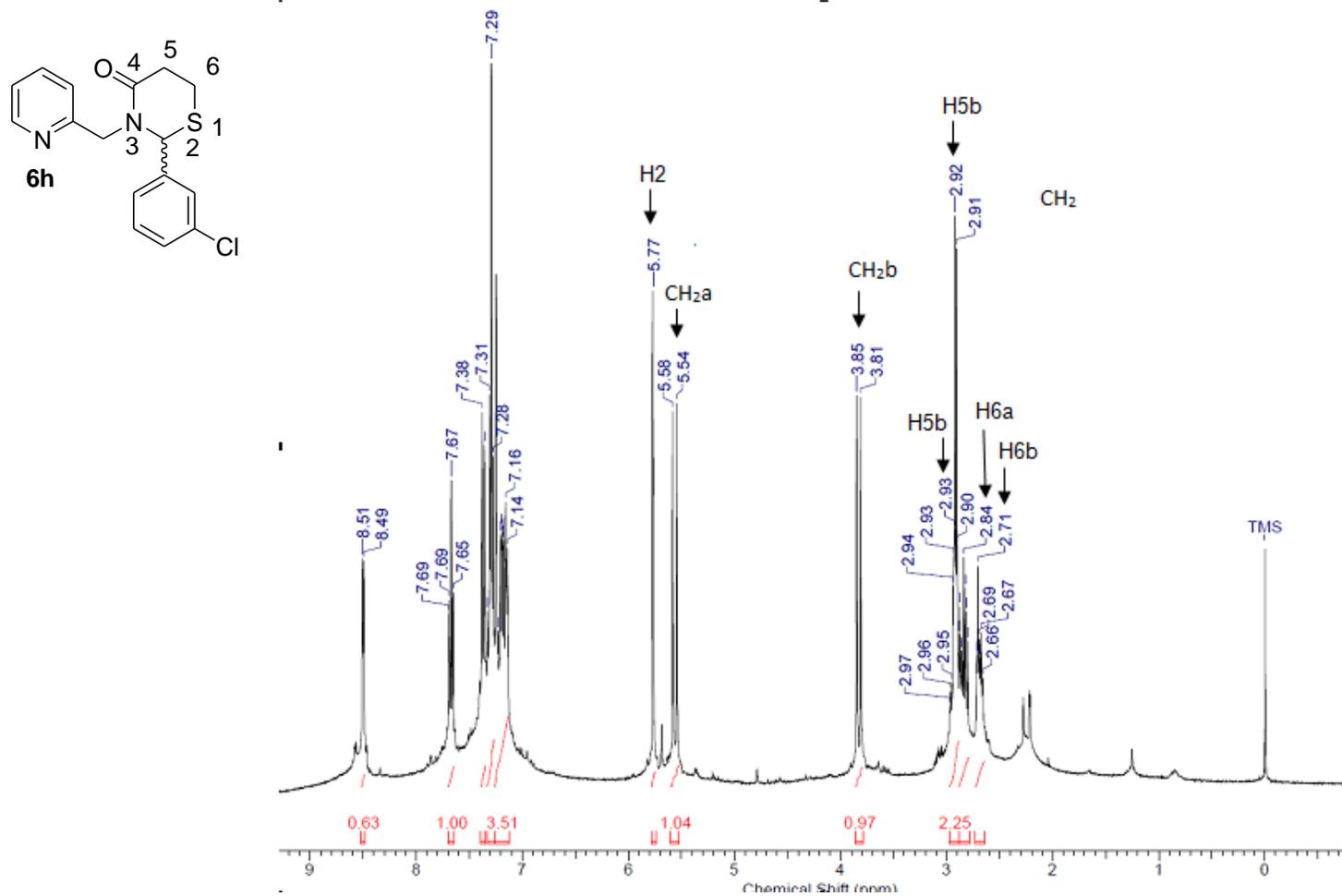


Figura 29: Espectro de RMN ^1H da substância **6h** (400 MHz) em CDCl_3

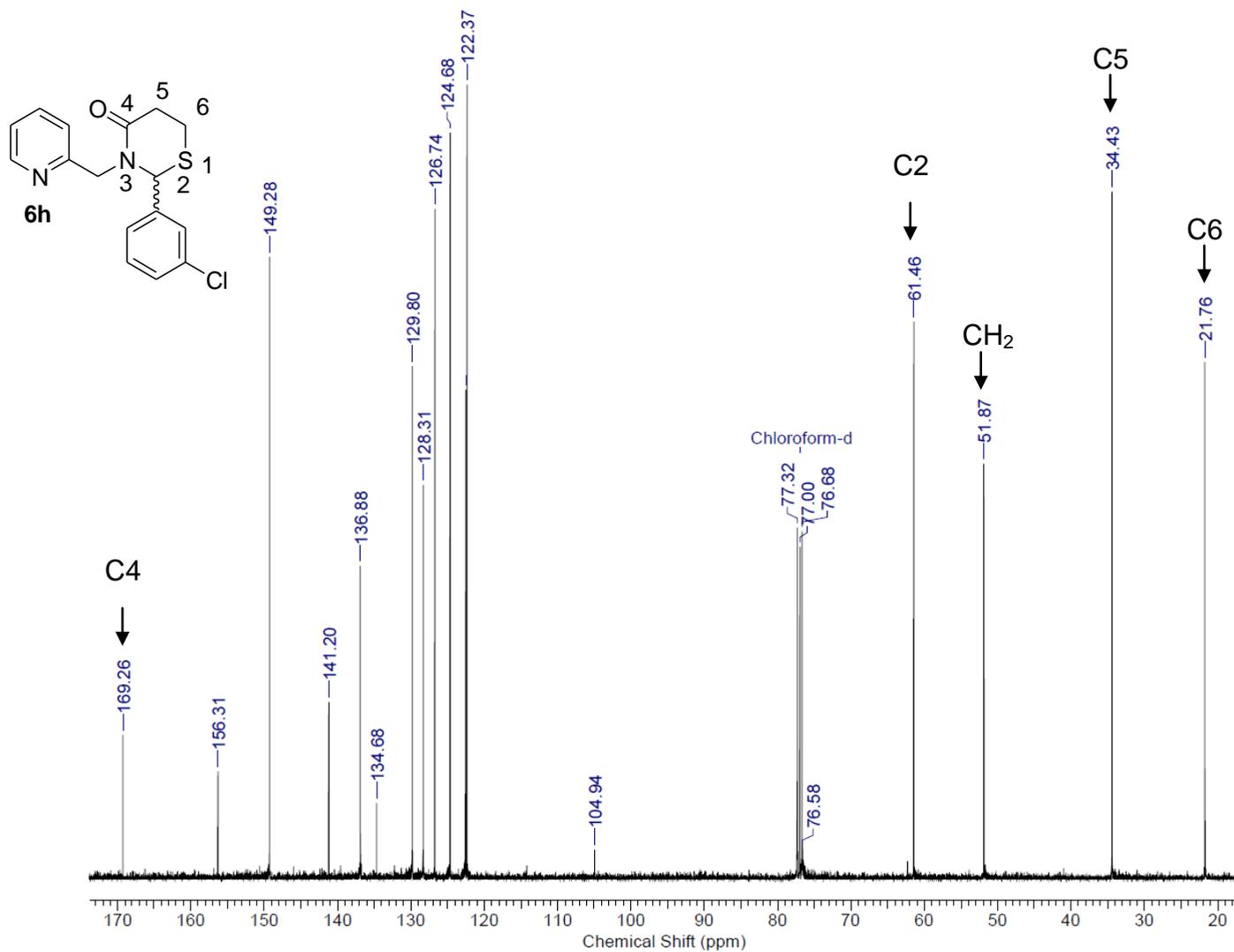


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C da substância **6h** (100 MHz) em CDCl_3

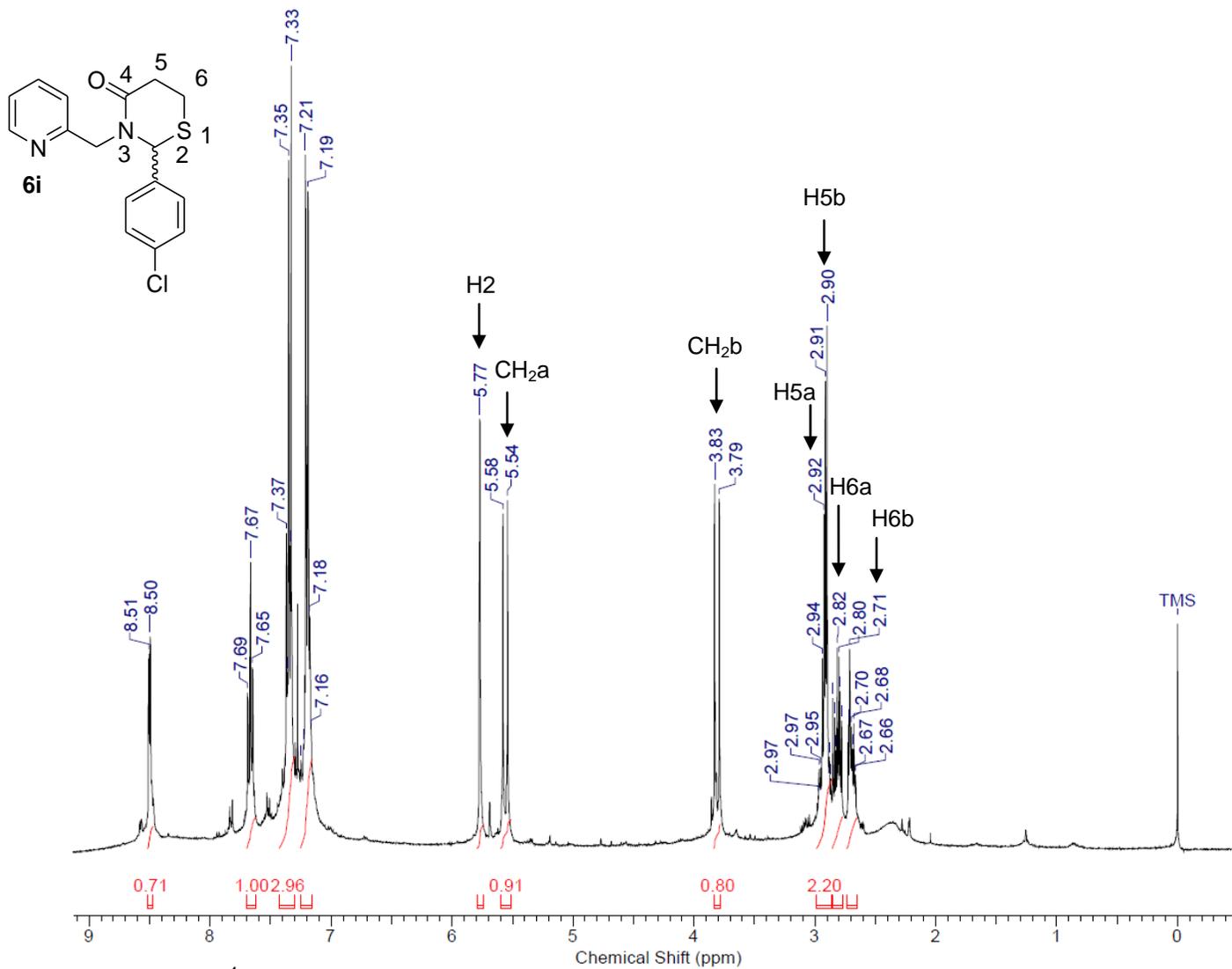


Figura 31 : Espectro de RMN ¹H da substância **6i** (400 MHz) em CDCl₃

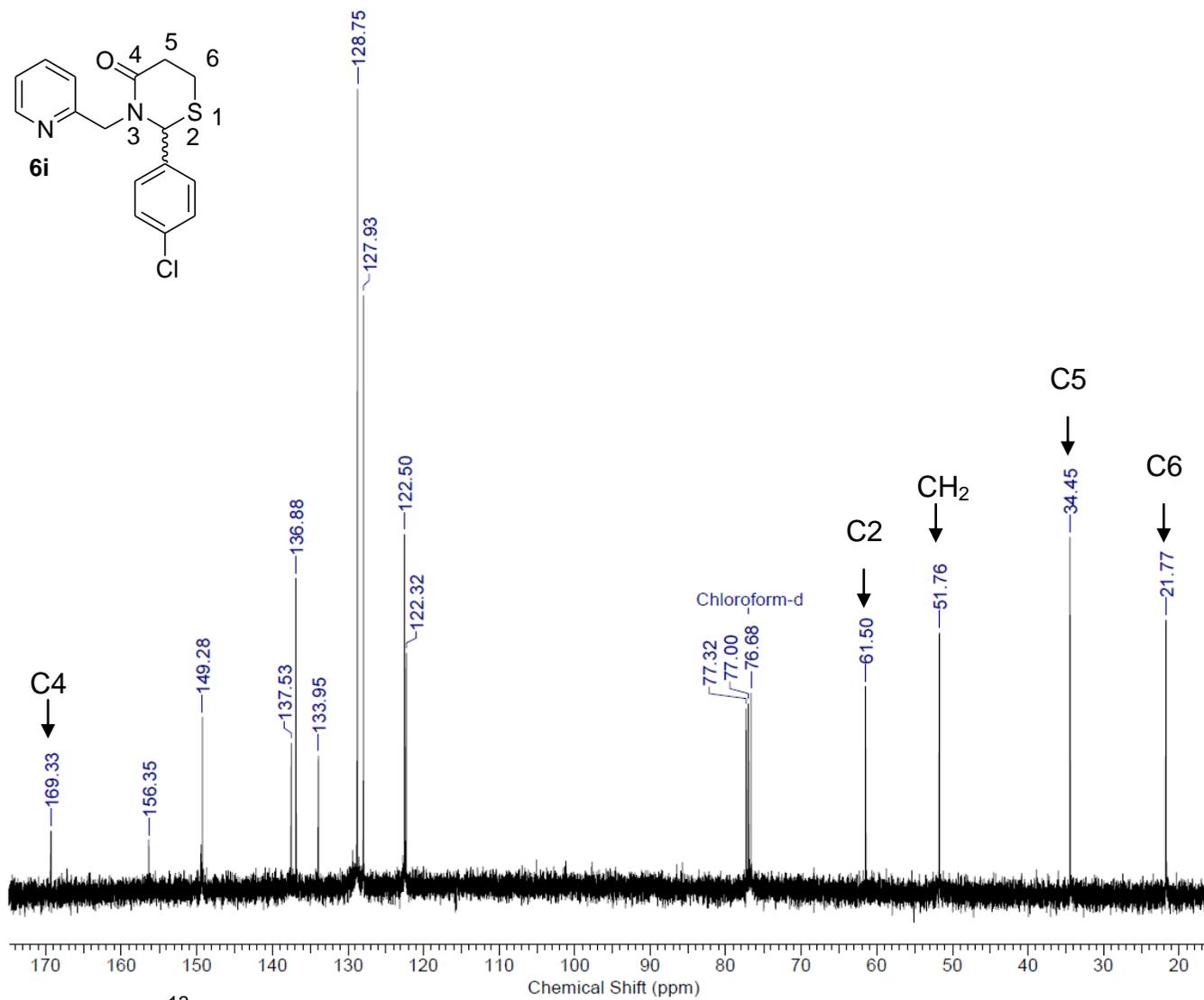


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C da substância **6i** (100 MHz) em CDCl_3

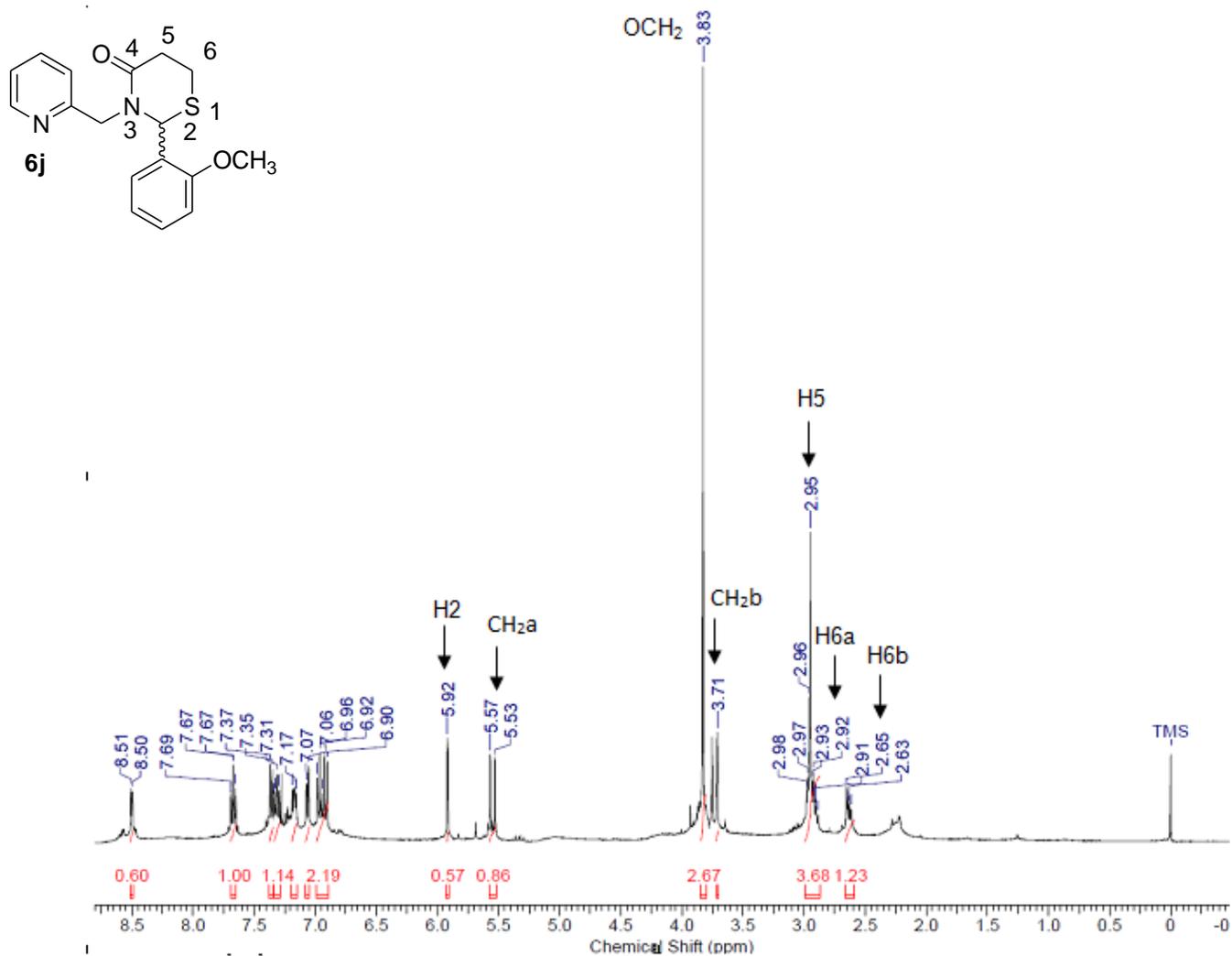


Figura 33: Espectro de RMN ^1H da substância **6j** (400 MHz) em CDCl_3

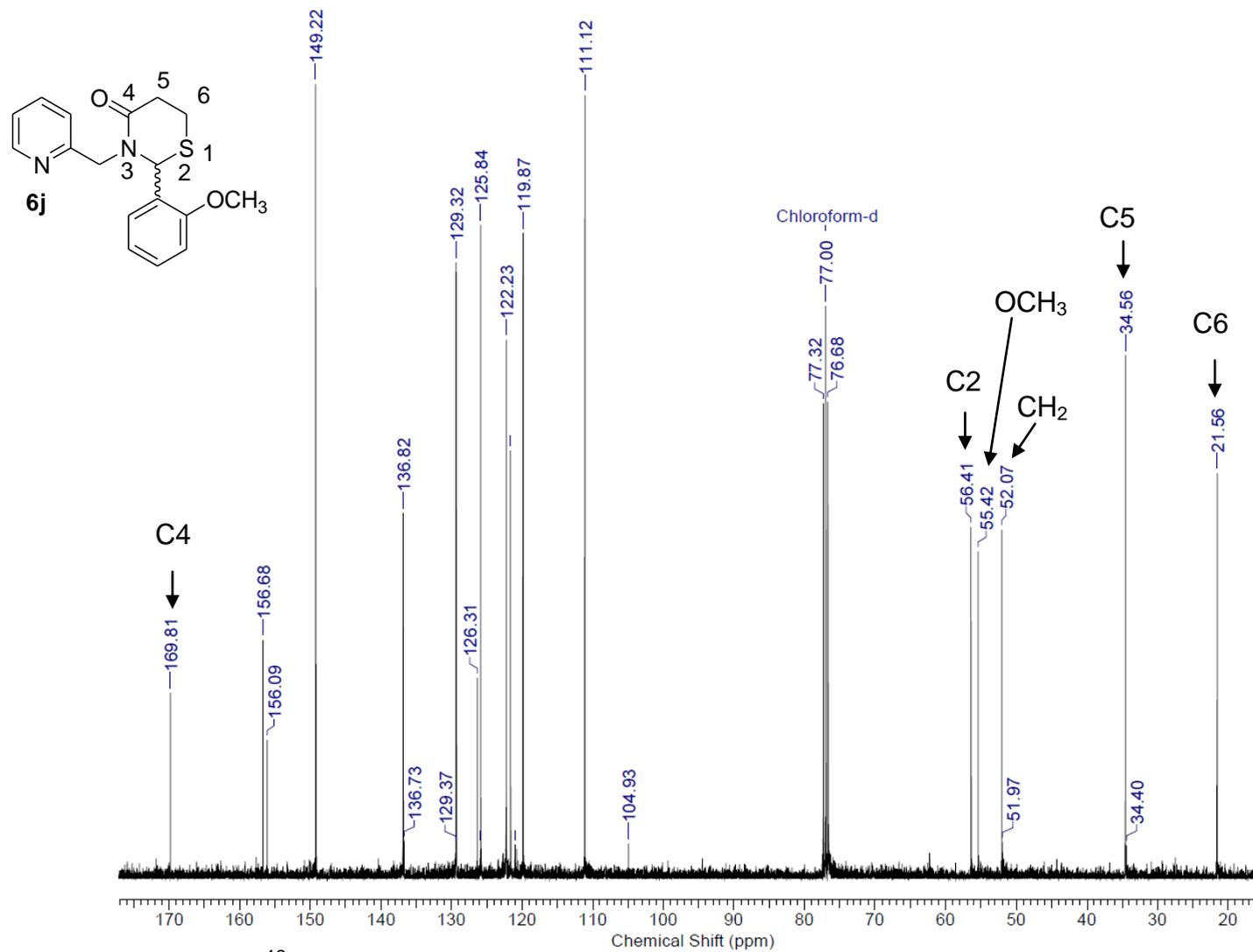


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C da substância **6j** (100 MHz) em CDCl₃

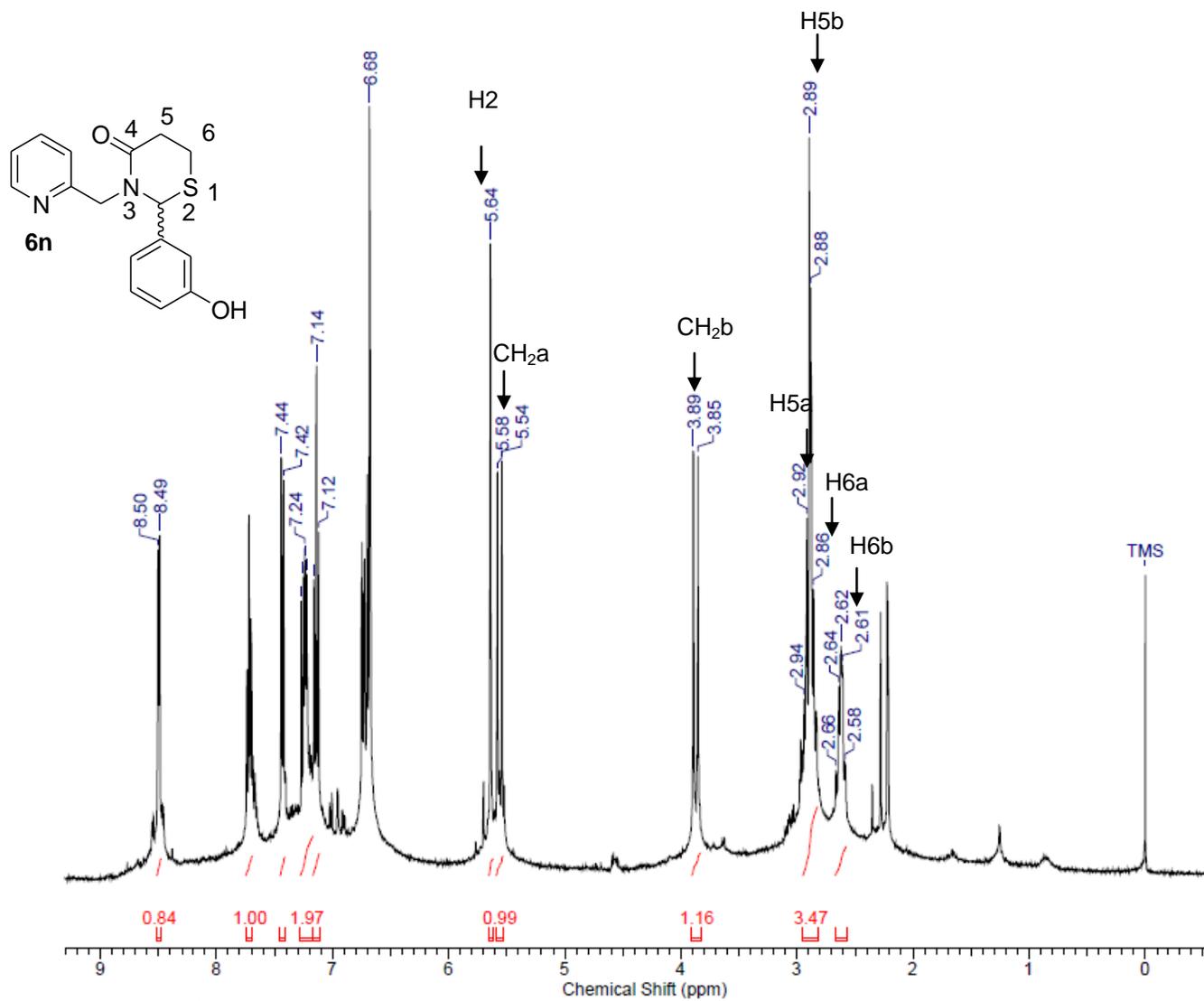


Figura 35: Espectro de RMN ¹H da substância **6n** (400 MHz) em CDCl₃

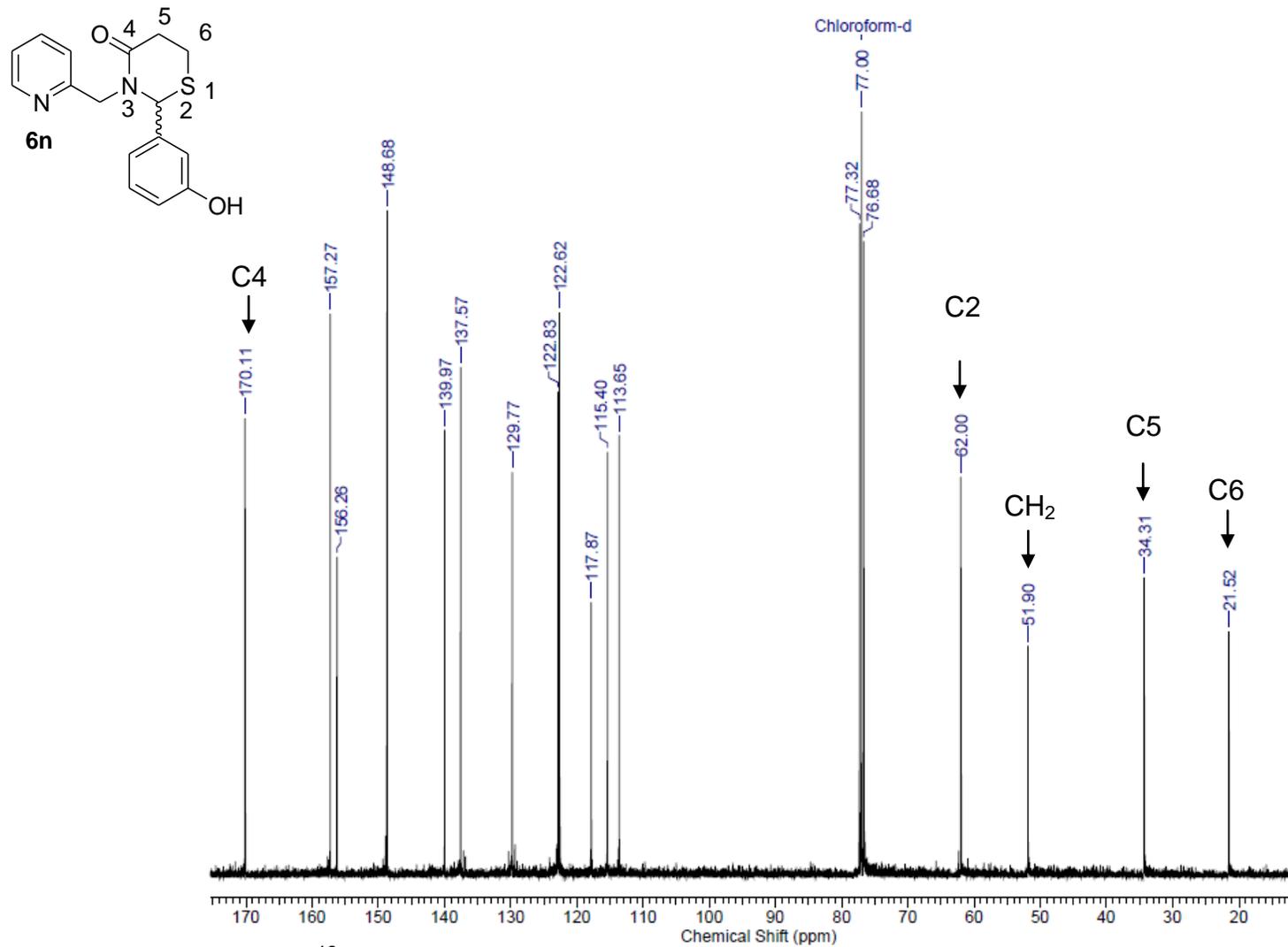
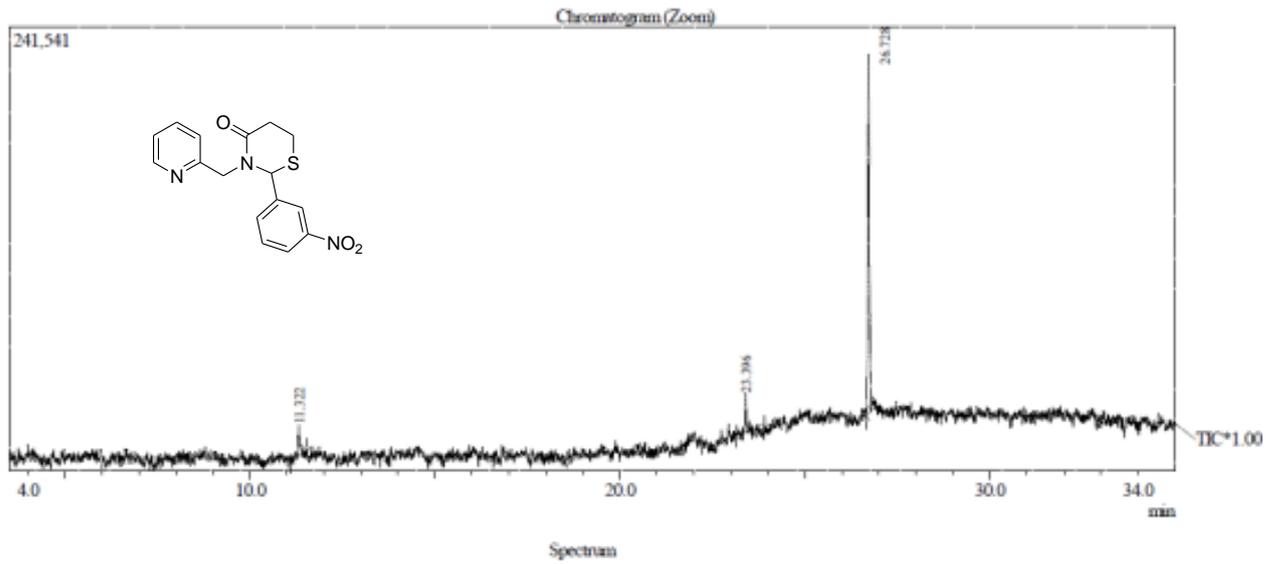


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C da substância **6n** (100 MHz) em CDCl_3

ANEXO III – Espectros de CG-EM das
tiazinanonas



Line# 1 R. Time: 26.725 (Scan#: 2788)
Mass Peaks: 52
Raw Mode: Averaged 26.133-27.708 (2717-2906) Base Peak: 93.10 (2701)
BG Mode: Averaged 27.517-28.433 (2883-2993) Group 1 - Event 1

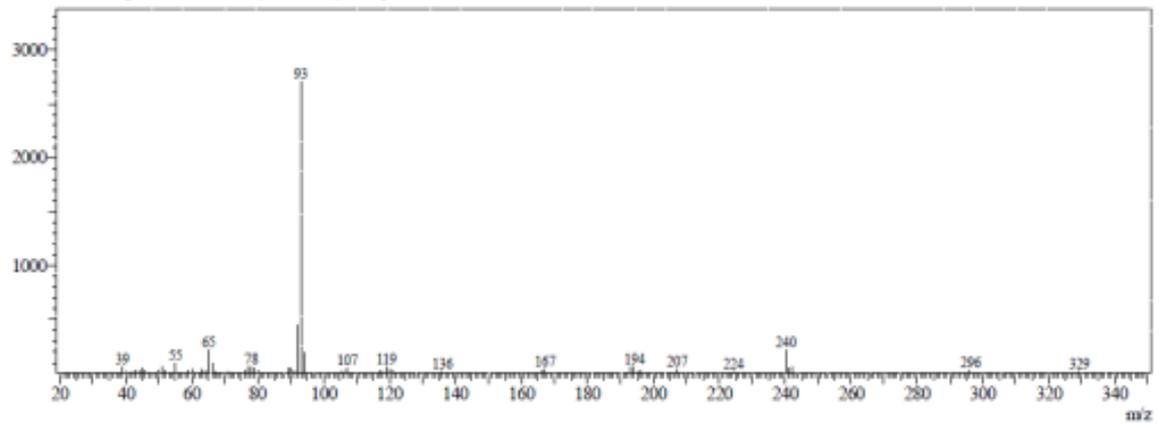


Figura 37: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6b**

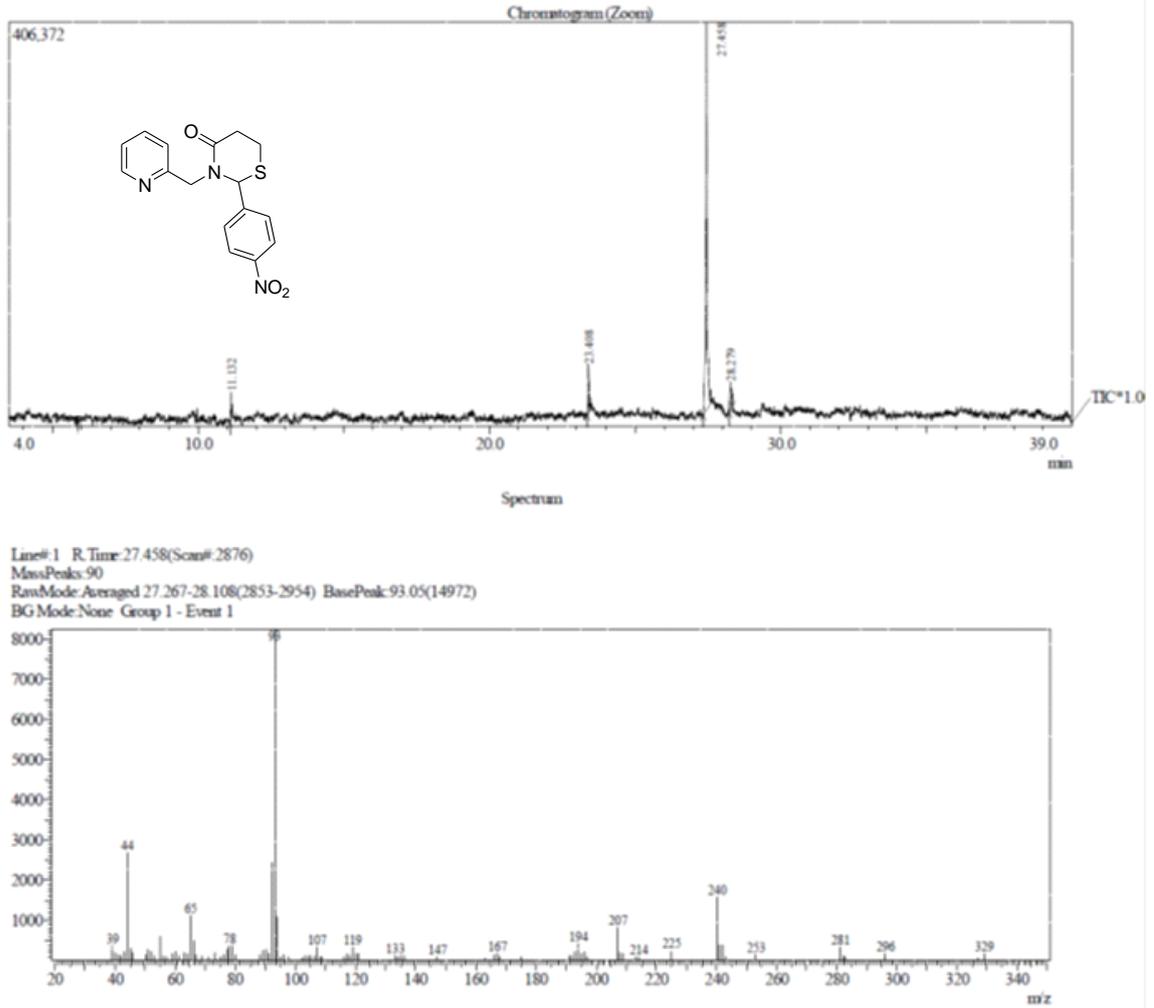
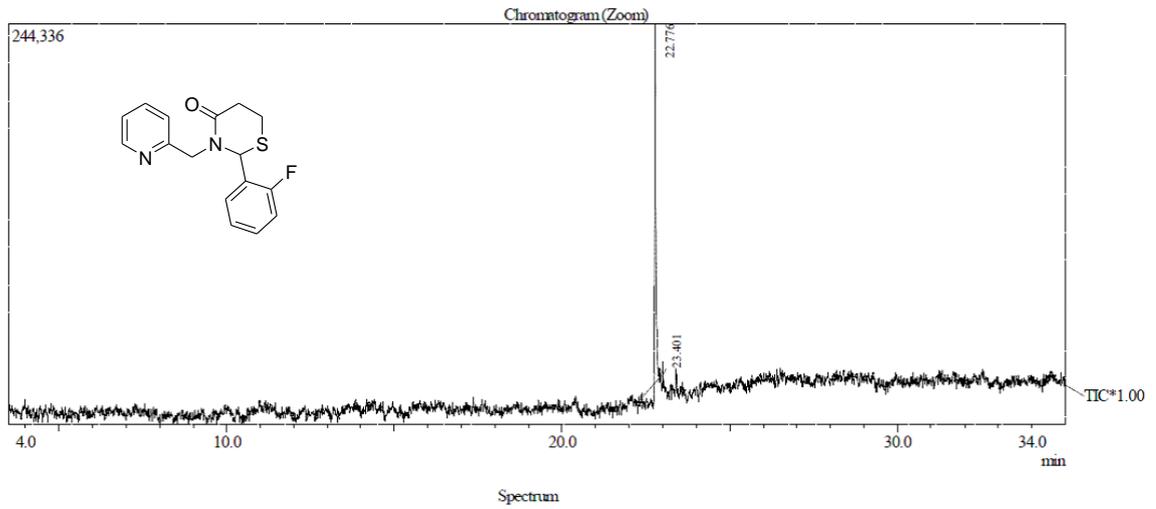


Figura 38: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6c**



Line#:1 R.Time:22.775(Scan#:2314)
MassPeaks:102
RawMode:Averaged 22.258-23.300(2252-2377) BasePeak:93.10(3651)
BG Mode:Averaged 18.350-20.300(1783-2017) Group 1 - Event 1

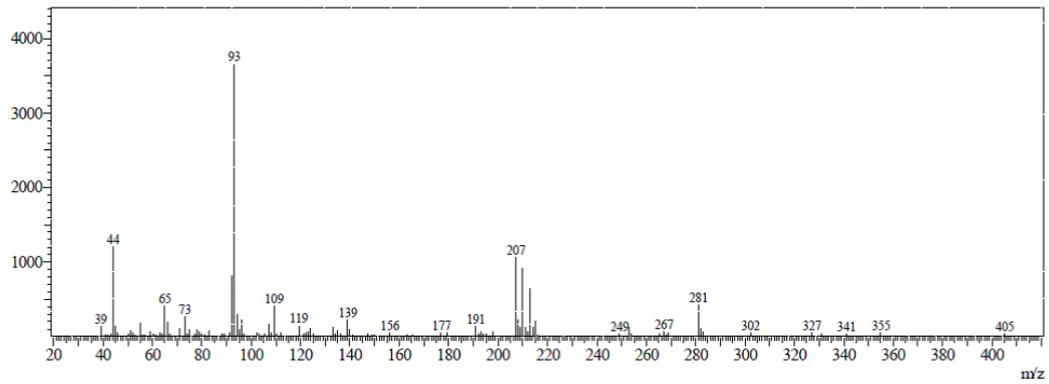
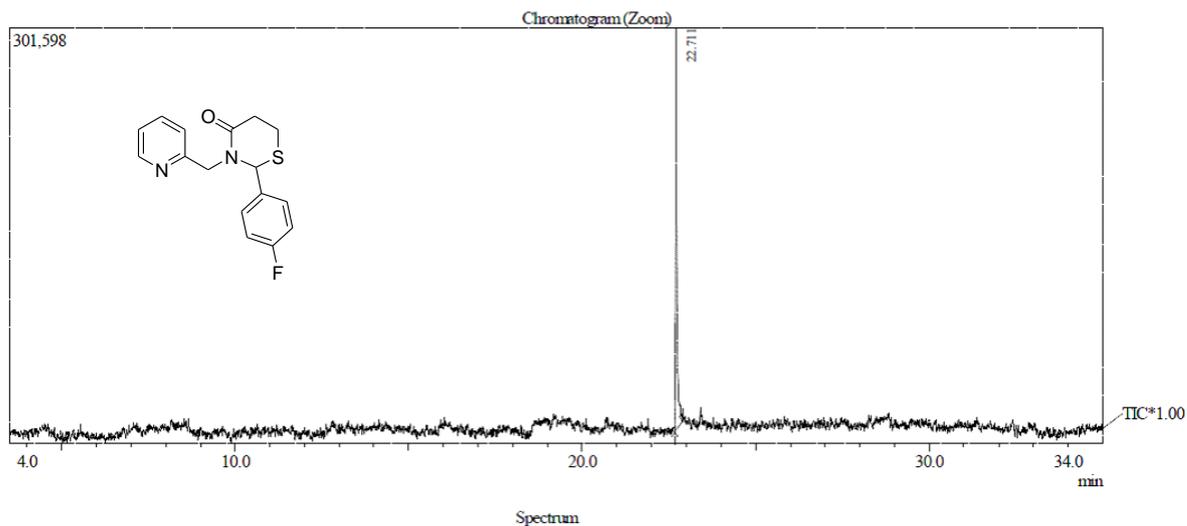


Figura 39: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6d**



Line# 1 R_Time: 22.708 (Scan#: 2306)
MassPeaks: 44
RawMode: Averaged 21.975-23.167 (2218-2361) BasePeak: 93.10 (4356)
BG Mode: Averaged 24.617-25.500 (2535-2641) Group 1 - Event 1

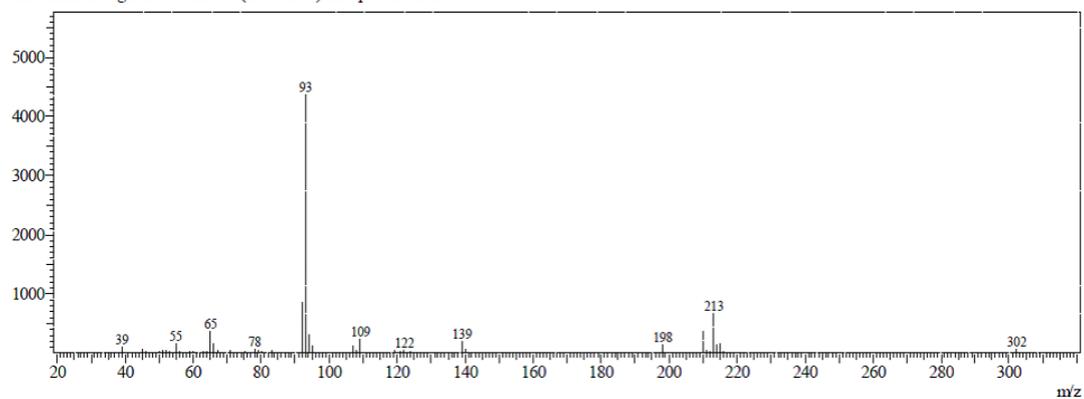
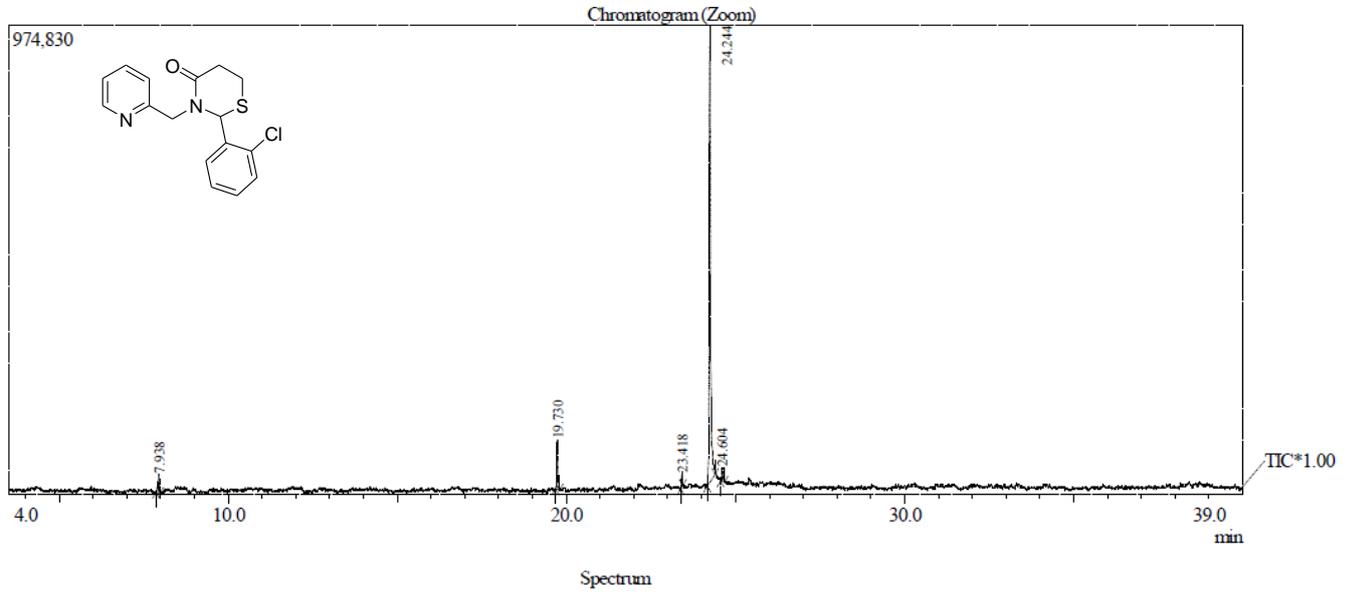


Figura 41: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6f**



Line#:1 R.Time:24.242(Scan#:2490)
 MassPeaks:82
 RawMode:Averaged 24.000-24.633(2461-2537) BasePeak:93.10(27568)
 BG Mode:None Group 1 - Event 1

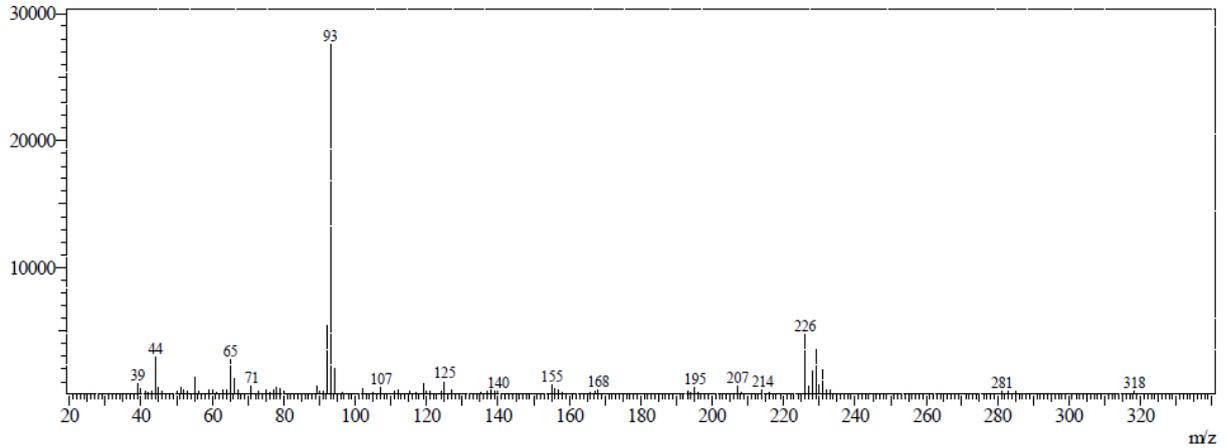
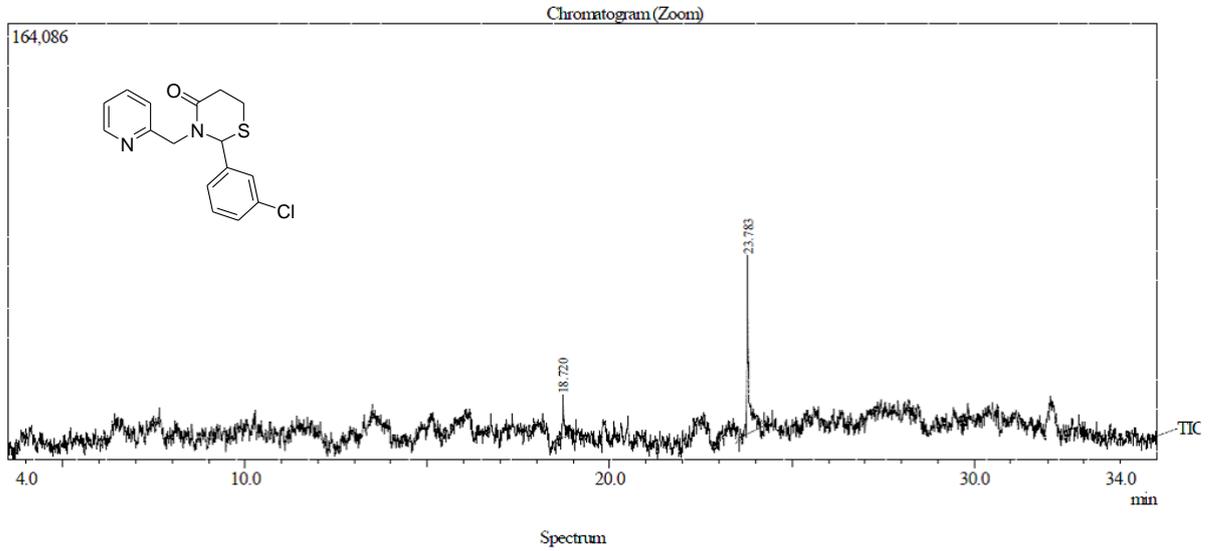


Figura 42: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6g**



Line#: 1 R. Time: 23.783 (Scan#: 2435)
MassPeaks: 346
RawMode: Averaged 23.358-24.333 (2384-2501) BasePeak: 93.10 (843)
BG Mode: Averaged 21.092-21.783 (2112-2195) Group 1 - Event 1

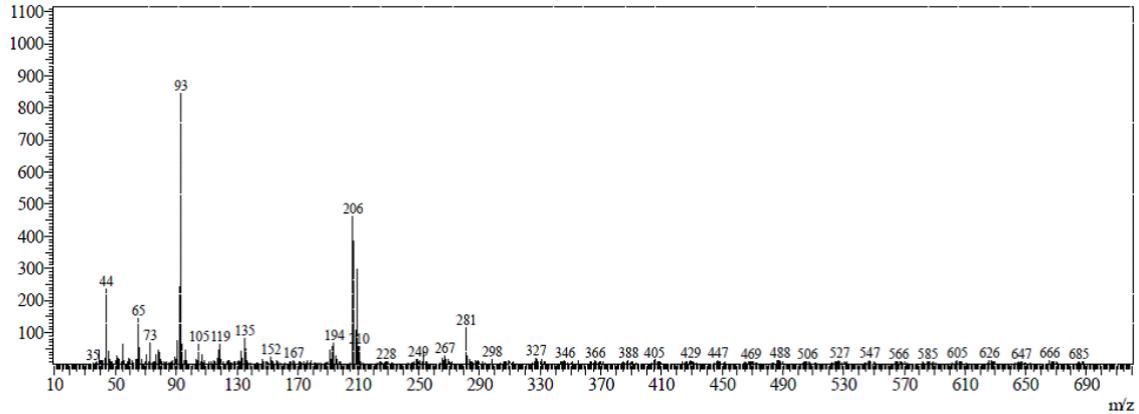


Figura 43: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6h

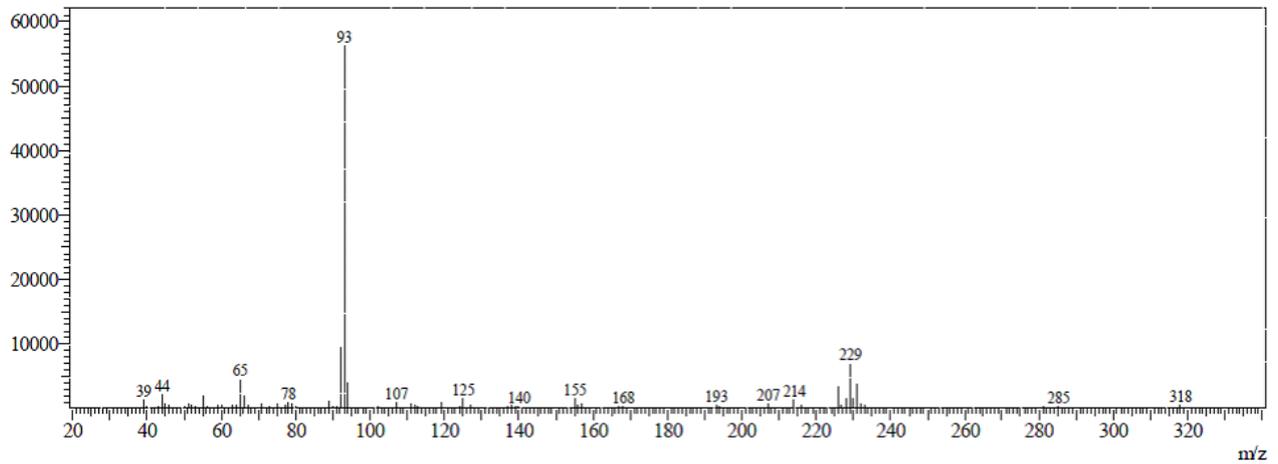
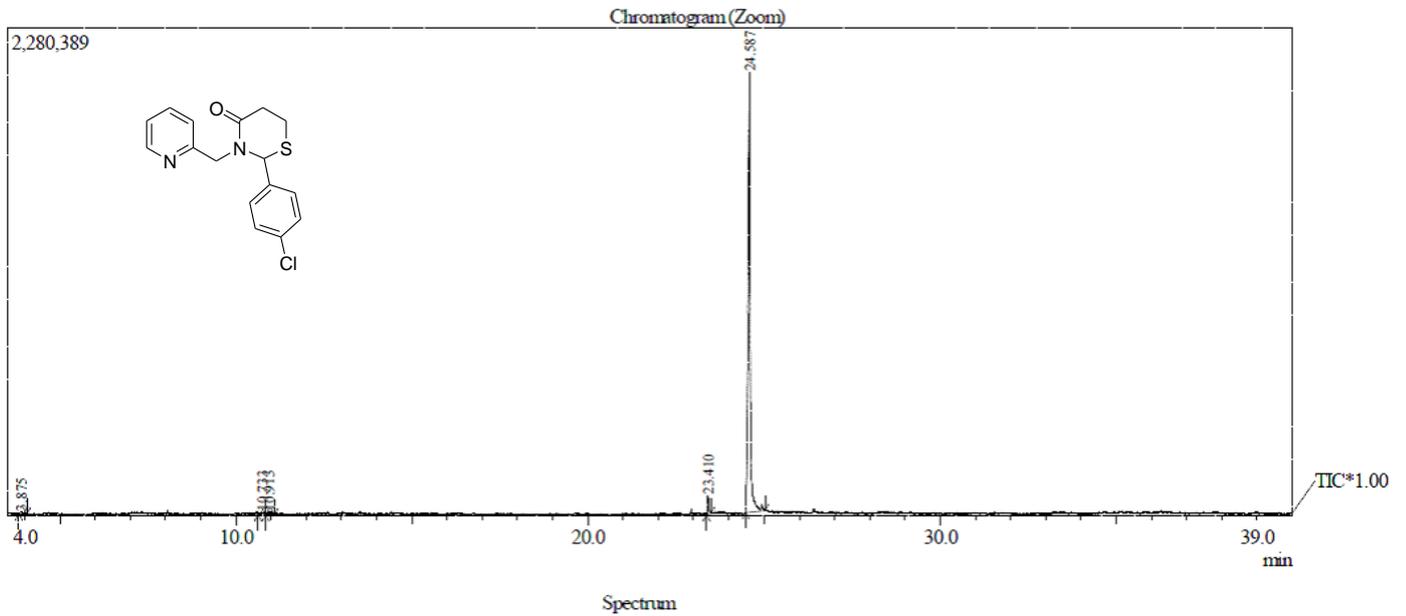
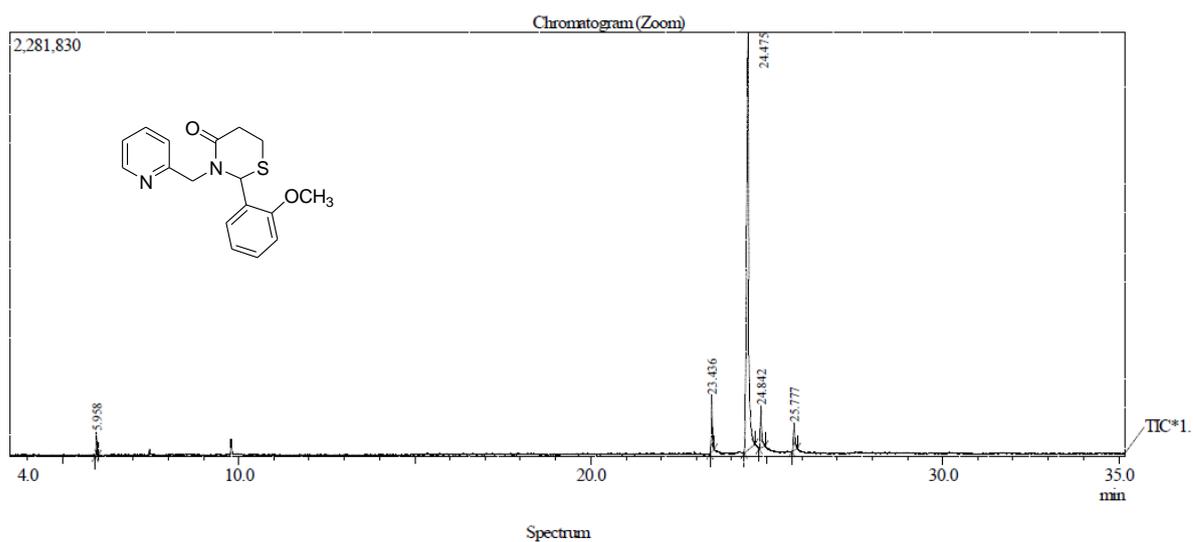


Figura 44: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6i**



Line# 1 R.Time: 24.475 (Scan#: 2518)
MassPeaks: 111
RawMode: Averaged 24.042-25.083 (2466-2591) BasePeak: 93.10 (32464)
BG Mode: None Group 1 - Event 1

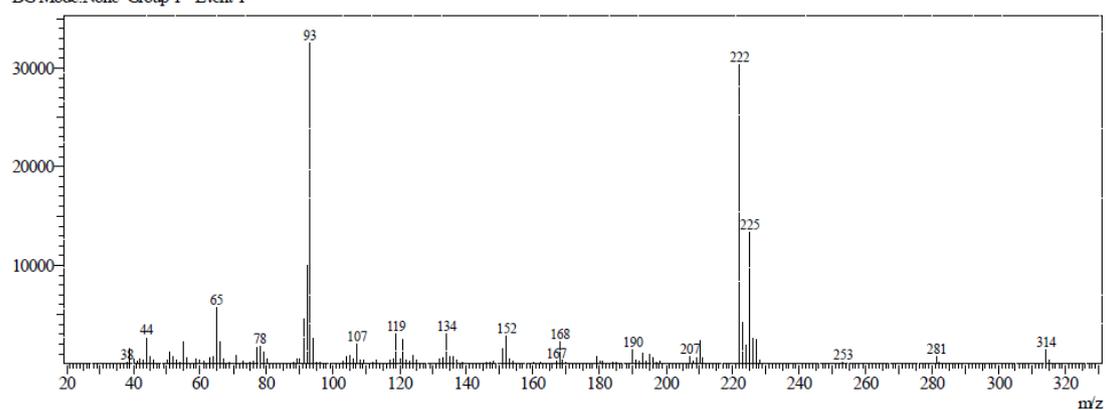
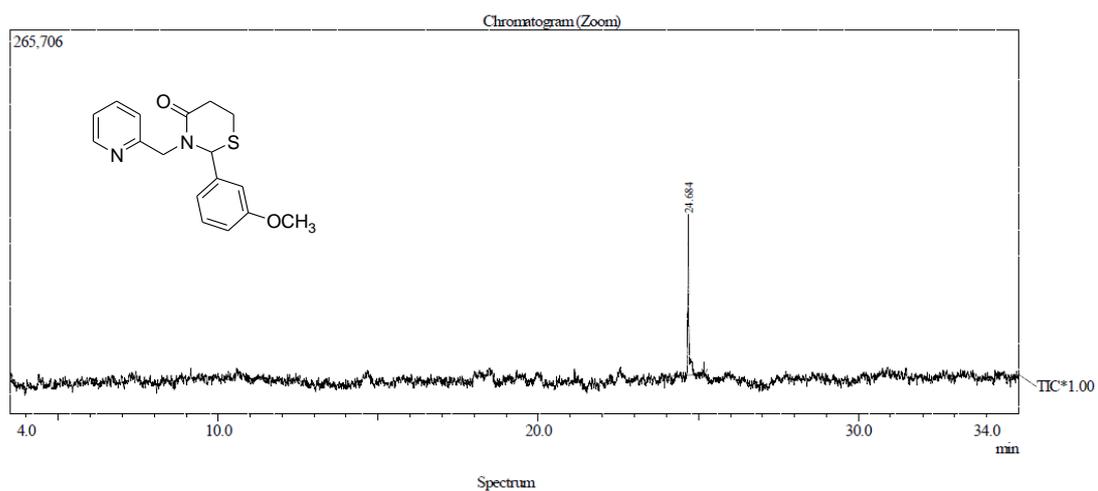


Figura 45: Espectro de CG-EM da tiazinanona 6j



Line# 1 R.Time: 24.683 (Scan#: 2543)
MassPeaks: 86
RawMode: Averaged 24.367-25.283 (2505-2615) BasePeak: 93.05 (1928)
BG Mode: Averaged 27.933-28.342 (2933-2982) Group 1 - Event 1

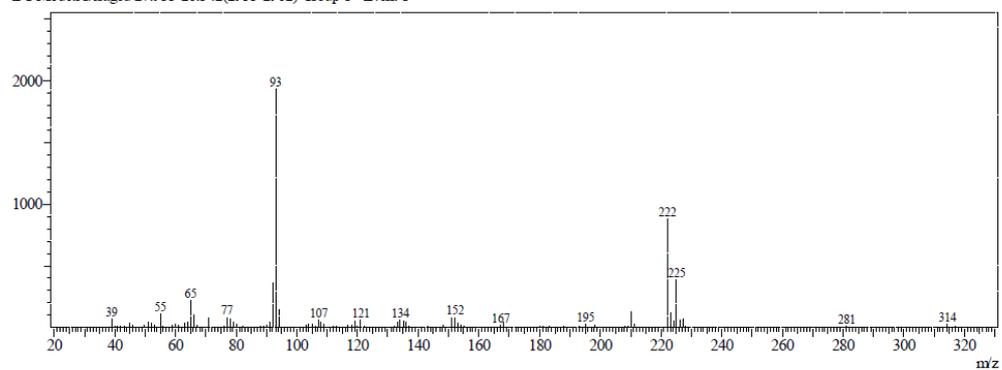
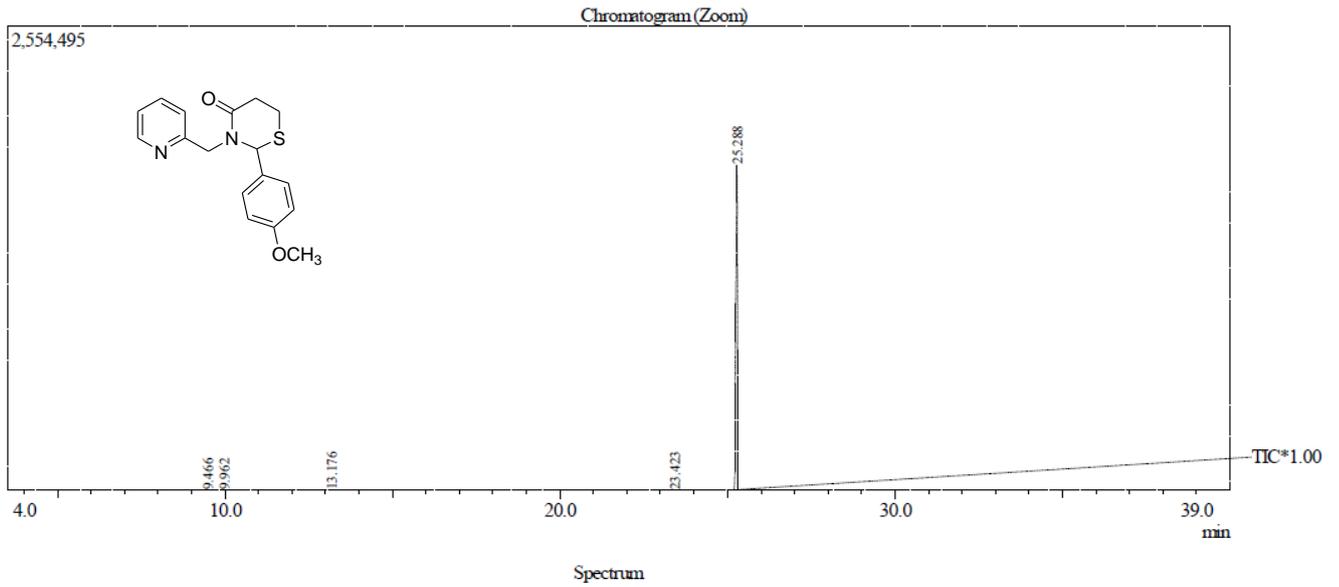


Figura 46: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6k**



Line#1 R.Time:25.292(Scan#:2616)
MassPeaks:118
RawMode:Averaged 24.467-26.475(2517-2758) BasePeak:93.10(20070)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

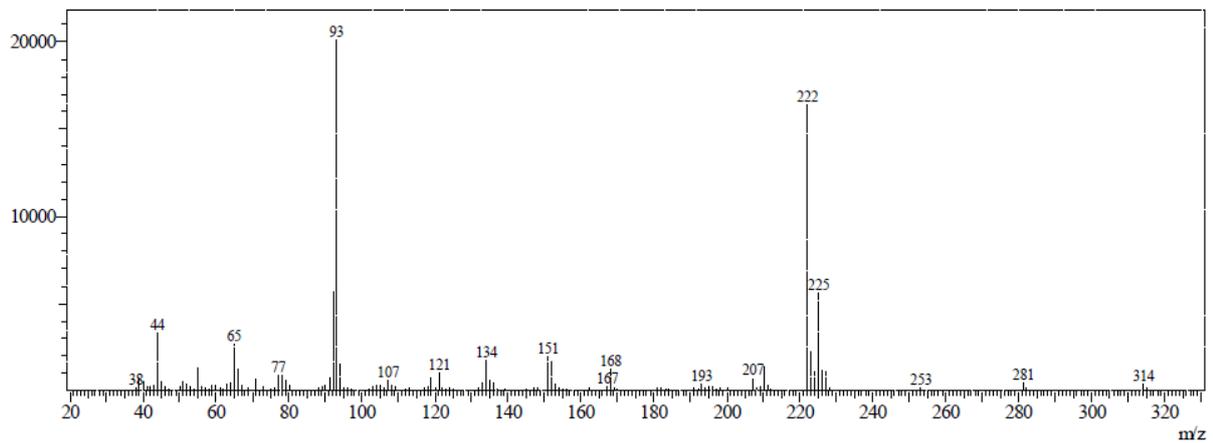


Figura 47: Espectro de CG-EM da tiazinanona **61**

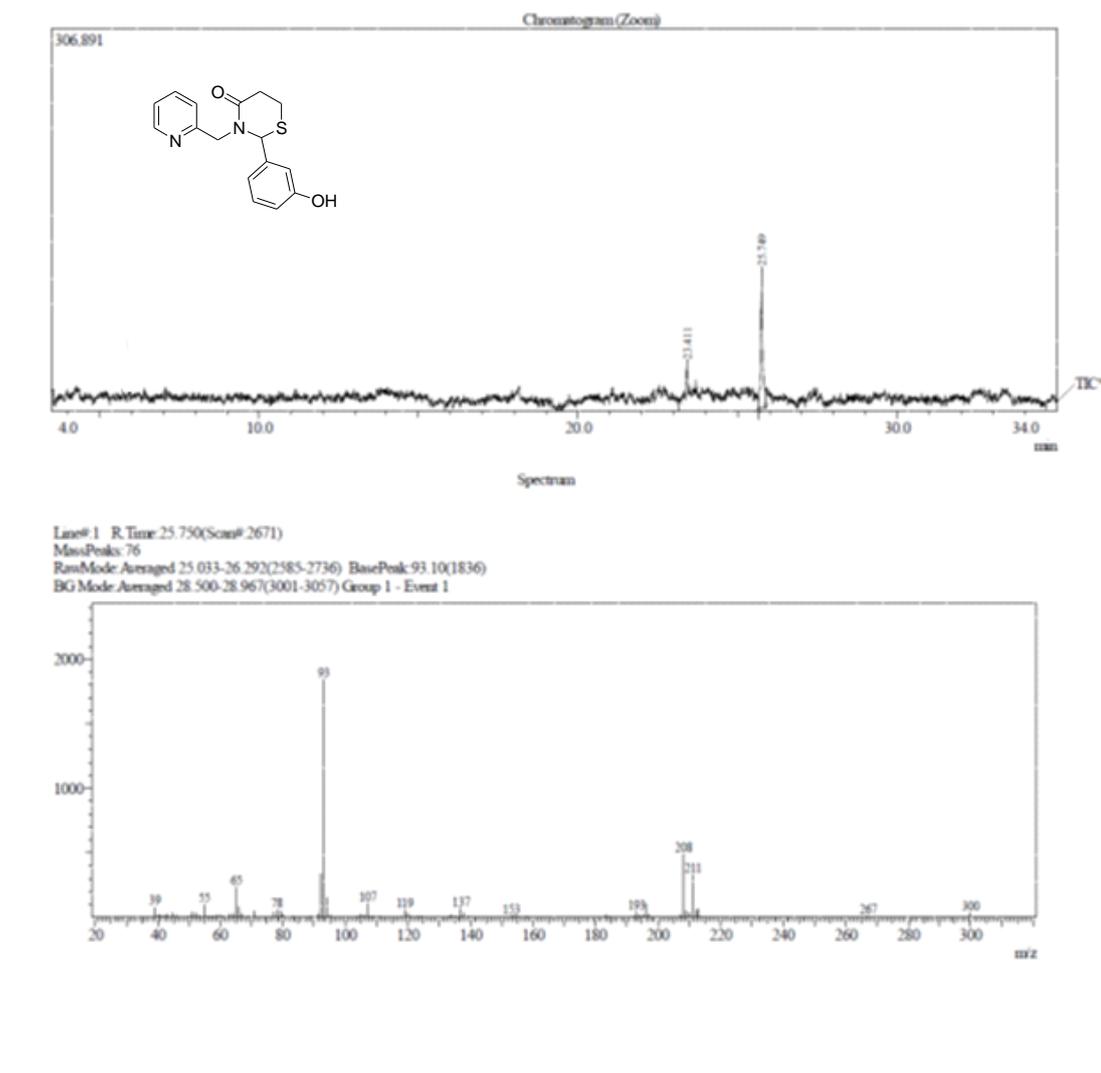
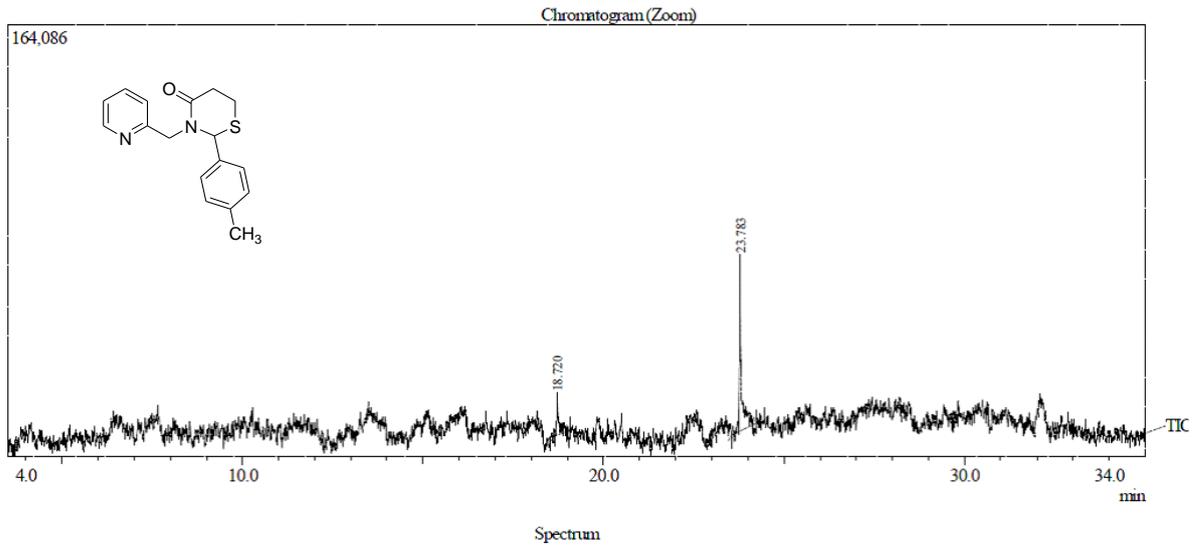


Figura 48: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6n**



Line#: 1 R. Time: 23.783 (Scan#: 2435)
 MassPeaks: 346
 RawMode: Averaged 23.358-24.333 (2384-2501) BasePeak: 93.10 (843)
 BG Mode: Averaged 21.092-21.783 (2112-2195) Group 1 - Event 1

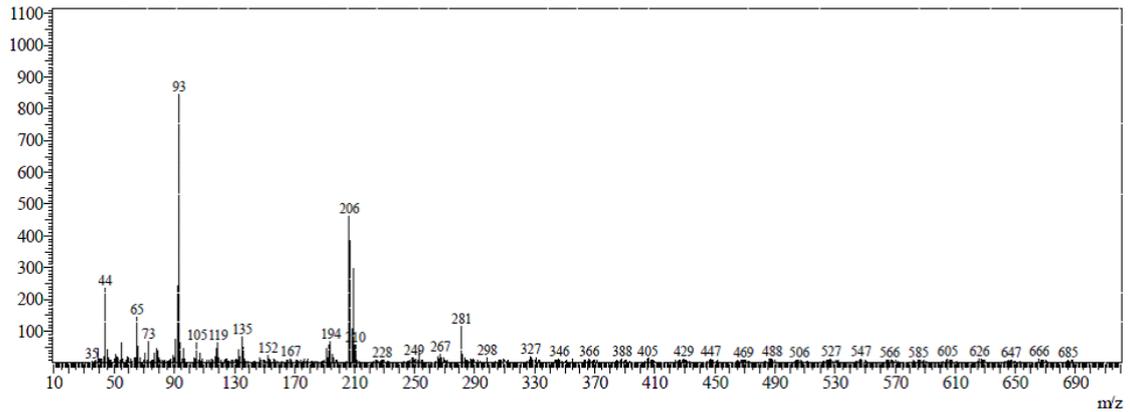


Figura 49: Espectro de CG-EM da tiazinanona **6o**