

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

***N*-(3-aminopropil)piperidina como precursora na síntese de
1,3-tiazolidin-4-onas**

Juliano Bosenbecker

Pelotas, 2015

Juliano Bosenbecker

N-(3-aminopropil)piperidina como precursora na síntese de
1,3-tiazolidin-4-onas

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

Orientador: Wilson Cunico

Pelotas, 2015.

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

N-(3-AMINOPROPIL)PIPERIDINA COMO PRECURSORA NA SÍNTESE DE
1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS

elaborada por
Juliano Bosenbecker

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Wilson Cunico - Presidente/Orientador - UFPel

Prof^a. Dra. Patrícia Devantier Neuenfeldt - UFSC

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira - UFPel

Pelotas, 02 abril de 2015.

**Dedico esta dissertação ao meu orientador, o
prof. Dr. Wilson Cunico pela oportunidade e
confiança no meu trabalho e a minha mãe
Angela, pelo grande apoio e ajuda desde o início
de minha trajetória acadêmica.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a todos os meus guias espirituais, que de alguma forma sempre fizeram as coisas acontecerem prósperas ao meu lado, mesmo as vezes parecendo que não seria possível.

Agradeço ao meu orientador, o Prof. Dr. Wilson Cunico, pela oportunidade de fazer esse mestrado, acreditando no meu trabalho no laboratório.

Agradeço a minha mãe, Angela, e ao meu padrasto, Fernando Martinelli, por toda ajuda e apoio ao longo de toda minha vida acadêmica. As conversas com eles sempre me ajudaram muito a manter o foco, e discernir o certo do errado. Foram muitas caronas, desde a rodoviária para pegar o ônibus e ir a São Lourenço até ir ao campus Capão do Leão em um sábado. Enfim se hoje concluo esse trabalho, vocês têm grande participação.

Agradeço aos meus avós maternos de São Lourenço do Sul, com quem morei dos 2 anos de idade até os 17. Se hoje tenho caráter e sou honesto vocês têm grande participação nessa minha formação como pessoa. Agradeço também ao meu Tio Zé, um cara fantástico, que também contribuiu muito para a formação do meu caráter. Sempre pronto a me ajudar com o que fosse preciso, uma pessoa que gosto muito de conversar.

Agradeço a minha Tia Patrícia por toda a ajuda prestada logo que eu vim de São Lourenço do Sul para Pelotas, quando eu não conhecia a cidade e nem ao menos sabia a parada pra ir para o campus Capão. Também agradeço ao meu primo Everton Rafael, que também me ajudou bastante a me habituar a Pelotas.

Agradeço ao meu Tio Samuel *in memoriam* por toda a ajuda prestada a mim e a minha mãe em momentos difíceis das nossas vidas.

Agradeço muito aos meus padrinhos Carminha e Sarmiento, que foram muito mais que padrinhos, sendo considerados como membros da família. Nunca deixaram me faltar nada, e sempre estiveram ao meu lado desde que eu nasci.

Agradeço a minha namorada, Gabriela, pessoa que está ao meu lado desde a minha formatura de graduação. Minha companheira de todos os momentos, que eu amo muito. Obrigado pela paciência que tu teve comigo nos momentos críticos e por tu estar sempre do meu lado.

Um agradecimento especial a minha colega de laboratório e amiga Daniela Gouvêa pela grande ajuda que sempre me prestou, pelos conhecimentos passados e com grande participação nesse trabalho.

Agradeço a minha ex colega de laboratório Patrícia Devantier Neuenfeldt, pelos ensinamentos iniciais de laboratório e conhecimentos passados. E também pelas análises de RMN contidas nesta dissertação.

Aos colegas de laboratório 410: Bruna, Auri, Daniel e César, pelas ajudas prestadas e conversas sempre interessantes no laboratório; Roberta e Carol, com grande participação nesse trabalho; Gabriele Berwaldt pelas boas conversas e disposição em sempre me ajudar; Adriana pela grande ajuda prestada no manuseio dos softwares utilizados nessa dissertação; Aos demais colegas de laboratório: Andressa, Camila, Liane e Silvana; e os colegas que já deixaram o lab: Valéria, Alice, Marisani, José Campos e Héllen pela convivência.

Agradeço o Prof. Dr. Cláudio pelas análises de massas e pela excelente convivência que tenho com ele. Agradeço também os professores Geonir e Romeu, pelos bons ensinamentos e conversas.

Agradeço ao Marco e a Marina pelas amostras passadas no CG/EM, e pelas boas conversas que sempre tive com eles ao longo do tempo sobre os mais variados assuntos.

Um agradecimento ao meu amigo Marcelo Guerreiro Crizel, colega de estudo desde o tempo de graduação e durante esse metrado, pela ajuda e amizade ao longo desse tempo.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Química, e além da Universidade Federal de Pelotas, também agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina e a Universidade Estadual de Campinas.

E por fim agradeço aos órgãos de fomento CAPES e CNPQ pelo auxílio financeiro. E também a FAPERGS pelo edital PRONEM 003/2011, que permitiu as análises feitas na UNICAMP.

“Nem tudo é como você quer, nem tudo pode ser perfeito, pode ser fácil se você ver o mundo de outro jeito. Se o que é errado ficou certo, as coisas são como elas são (...) Se não faz sentido discorde comigo, não é nada demais, são águas passadas, escolha uma estrada e não olhe, não olhe prá trás (...)”

Capital Inicial

RESUMO

BOSENBECKER, Juliano. ***N*-(3-aminopropil)piperidina como precursora na síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas**. 2015. 103f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós- Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Uma série sistemática de treze 1,3-tiazolidin-4-onas inéditas foi sintetizada a partir da reação de ciclocondensação entre a *N*-(3-aminopropil)piperidina, arilaldeídos substituídos (Ph-R; onde R= 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 4-CH₃) e o ácido mercaptoacético. A relação estequiométrica dos reagentes foi de 1 equivalente da amina, 1 equivalente do aldeído e 3 equivalentes do ácido mercaptoacético. As 1,3-tiazolidin-4-onas foram sintetizadas pela via multicomponente *one pot* através da metodologia de aquecimento térmico convencional com o uso de *Dean-Stark* para remoção azeotrópica da água. Primeiramente ocorreu a adição da amina e do arilaldeído para a formação do intermediário imina *in situ* durante 2 horas de reação. Após foi adicionado o ácido mercaptoacético e acrescentado mais 3 horas de tempo de reação para ciclização intramolecular e formação dos produtos, totalizando 5 horas de reação. Quando necessário, as moléculas foram purificadas por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila 8:2 como eluente. Os rendimentos dos produtos isolados foram na faixa de 47-82%. Todas as substâncias sintetizadas foram identificadas através de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C em espectrômetros de 200/500 MHz usando CDCl₃.

Palavras-chave: heterociclos, tiazolidinonas, piperidina.

ABSTRACT

BOSENBECKER, Juliano. ***N*-(3-aminopropyl)piperidine as a precursor in the synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones**. 2015. 103f. Dissertation (Master's Degree)-Chemistry Graduate Program. Federal University of Pelotas, Pelotas.

A systematic series of thirteen unpublished thiazolidinones were synthesized through cyclocondensation reaction between *N*-(3-aminopropyl)piperidine, substituted arenaldehydes (2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 4-CH₃) and the mercaptoacetic acid. The stequiometric relationship of reactants was 1 equivalent of amine, 1 equivalent of aldehyde and 3 equivalent of mercaptoacetic acid. These 1,3-thiazolidin-4-ones were synthesized by multicomponent one-pot methodology using conventional thermal heating in a Dean-Stark trap for azeotropic removal of water. First occurred the addition of amine with the arenealdehyde to afford the imine intermediate in situ for 2 hours of reaction. After that, the mercaptoacetic acid was added and the reaction was carried out over 3 hours more to occur the intramolecular cyclization to formation of products, in a 5 hours total reaction time. If necessary the compounds were purified by column chromatography with a mixture of hexane/ethyl acetate 8:2 as the eluent. The yields of the isolated products were in the range of 47-82%. All compounds are novel in the literature and were identified by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) and ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) in the 200/500 MHz spectrometer in CDCl₃.

Key-words: heterocycles, thiazolidinones, piperidine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral das 1,3-tiazolidin-4-onas	14
Figura 2. Exemplos de 1,3-tiazolidin-4-onas com atividade biológica.....	15
Figura 3. Estratégias de reação empregadas na síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas	16
Figura 4. Esquema ilustrativo dos tipos de vias de reação	20
Figura 5. Sistema <i>Dean-Stark</i> adotado na reação.....	30
Figura 6. Estruturas comparativas dos trabalhos.....	32
Figura 7. Estrutura geral do subproduto oxatiolona observado por Kunzler et al. (2013)	33
Figura 8. Cromatograma da substância 5b	40
Figura 9. Espectro de massas da substância 5b	40
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H da substância 5b	41
Figura 11. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 5,61-5,66 ppm da substância 5b	42
Figura 12. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 3,55-3,80 ppm da substância 5b	43
Figura 13. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 6,90-7,35 ppm da substância 5b	44
Figura 14. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 2,10-2,70 ppm da substância 5b	45
Figura 15. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 1,30-1,70 ppm da substância 5b	46
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5b	48
Figura 17. Espectro de COSY da substância 5b	49
Figura 18. Espectro de HMQC da substância 5b	50
Figura 19. Espectro de HMBC da substância 5b	51
Figura 20. Comparação entre as estruturas dos trabalhos para futuros estudos.....	58
Figura 21. Espectro de CG/EM da substância 5a	65
Figura 22. Espectro de CG/EM da substância 5c	66
Figura 23. Espectro de CG/EM da substância 5d	67
Figura 24. Espectro de CG/EM da substância 5e	68
Figura 25. Espectro de CG/EM da substância 5f	69
Figura 26. Espectro de CG/EM da substância 5g	70
Figura 27. Espectro de CG/EM da substância 5h	71
Figura 28. Espectro de CG/EM da substância 5i	72
Figura 29. Espectro de CG/EM da substância 5j	73
Figura 30. Espectro de CG/EM da substância 5k	74
Figura 31. Espectro de CG/EM da substância 5l	75
Figura 32. Espectro de CG/EM da substância 5m	76

Figura 33. Espectro de RMN de ^1H da substância 5b em CDCl_3 (500 MHz).....	78
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5b em CDCl_3 (125 MHz)	79
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H da substância 5c em CDCl_3 (500 MHz)	80
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5c em CDCl_3 (125 MHz).....	81
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H da substância 5d em CDCl_3 (500MHz).....	82
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5d em CDCl_3 (125MHz).....	83
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H da substância 5e em CDCl_3 (200 MHz)	84
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5e em CDCl_3 (50 MHz)	85
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H da substância 5f em CDCl_3 (200 MHz)	86
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5f em CDCl_3 (50 MHz).....	87
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H da substância 5h em CDCl_3 (500 MHz).....	88
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5h em CDCl_3 (125 MHz)	89
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H da substância 5i em CDCl_3 (500 MHz)	90
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5i em CDCl_3 (125 MHz).....	91
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H da substância 5j em CDCl_3 (200 MHz)	92
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5j em CDCl_3 (50 MHz)	93
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H da substância 5k em CDCl_3 (500 MHz)	94
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5k em CDCl_3 (125 MHz).....	95
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H da substância 5l em CDCl_3 (200 MHz)	96
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5l em CDCl_3 (50 MHz)	97
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H da substância 5m em CDCl_3 (200 MHz).....	98
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 5m em CDCl_3 (50 MHz).....	99
Figura 55. Espectro de RMN de COSY da substância 5b	101
Figura 56. Espectro de RMN de HMQC da substância 5b	101
Figura 57. Espectro de RMN de HMBC da substância 5b	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas pelo LaQuiABio.....	17
Tabela 2. Condições de reação empregadas nos trabalhos de Kunzler et al. (2013) e Neves (2014).....	32
Tabela 3. Nomenclatura e rendimento das 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ACD- do inglês *Advanced Chemistry Development*
CCF- Cromatografia de camada fina
CDCl₃- Clorofórmio deuterado
CG/EM- Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas
COSY- do inglês *Correlation Spectroscopy*
d- duplete
DBSA- do inglês *Dodecylbenzenesulfonic acid*
DCC- *N,N*-diciclohexilcarbodiimida
dd- duplo duplete
dt- duplo tripleto
et al.- do latim *et alii*
HIV- do inglês *Human Immunodeficiency Virus*
HMBC- do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*
HMQC- do inglês *Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*
Hz- Hertz
IUPAC- do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*
J- Constante de acoplamento
m- multiplete
MestRe-C- do inglês *Magnetic Resonance Companion*
PPT- do inglês *Trypsin from Porcine Pancreas*
RMN- Ressonância Magnética Nuclear
s- simpleto
sl- sinal largo
t- tripleto
THF- Tetrahidrofurano
TMS- Tetrametilsilano
UFPEl- Universidade Federal de Pelotas
UFSC- Universidade Federal de Santa Catarina
UNICAMP- Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

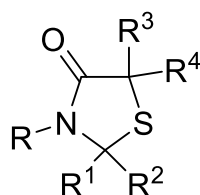
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1. Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas via multicomponente	21
2.2. Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas via multicomponente <i>one pot</i>	24
2.3. Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas via duas etapas	26
3. MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1. Reagentes e solventes utilizados	28
3.1.1. Solventes	28
3.1.2. Sais e óxidos	28
3.1.3. Reagentes	28
3.2. Equipamentos utilizados	29
3.2.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear	29
3.2.2. Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas	29
3.3. Método experimental de obtenção das 1,3-tiazolidin-4-onas	29
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	31
4.1. Síntese das moléculas propostas	31
4.2. Metodologia para a síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas 5a-m	31
4.3. Mecanismo proposto para a síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas 5a-m	37
4.4. Identificação das substâncias sintetizadas	39
4.4.1. Identificação das substâncias sintetizadas	39
4.4.2. Dados espectrométricos e espectroscópicos	52
4.5. Perspectivas futuras	58
5. CONCLUSÃO	59
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXO I- Espectros de CG/CG-EM	64
ANEXO II- Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C	77
ANEXO III- Espectros 2D da Substância 5b	100

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos são de grande interesse para a química orgânica, devido a sua vasta aplicação no campo medicinal em virtude de seus potenciais biológicos. A maioria dos fármacos em uso clínico apresenta em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico (GRAHAM, 2009).

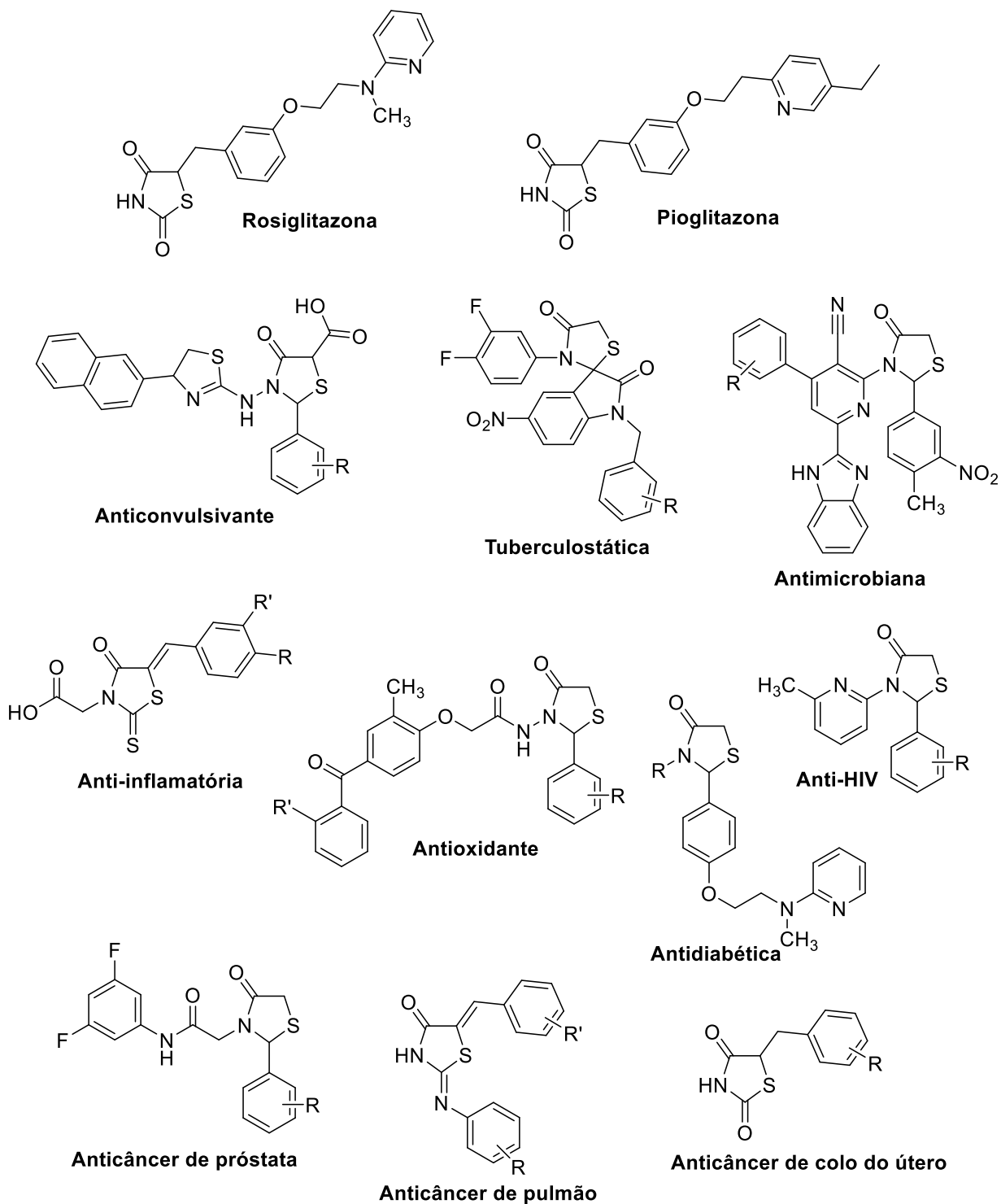
Dentro da classe de heterociclos destacam-se as 1,3-tiazolidin-4-onas, as quais são substâncias que contém um anel de cinco membros em sua estrutura, sendo um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 1) (TRIPATHI *et al.*, 2014).

Figura 1. Estrutura geral das 1,3-tiazolidin-4-onas



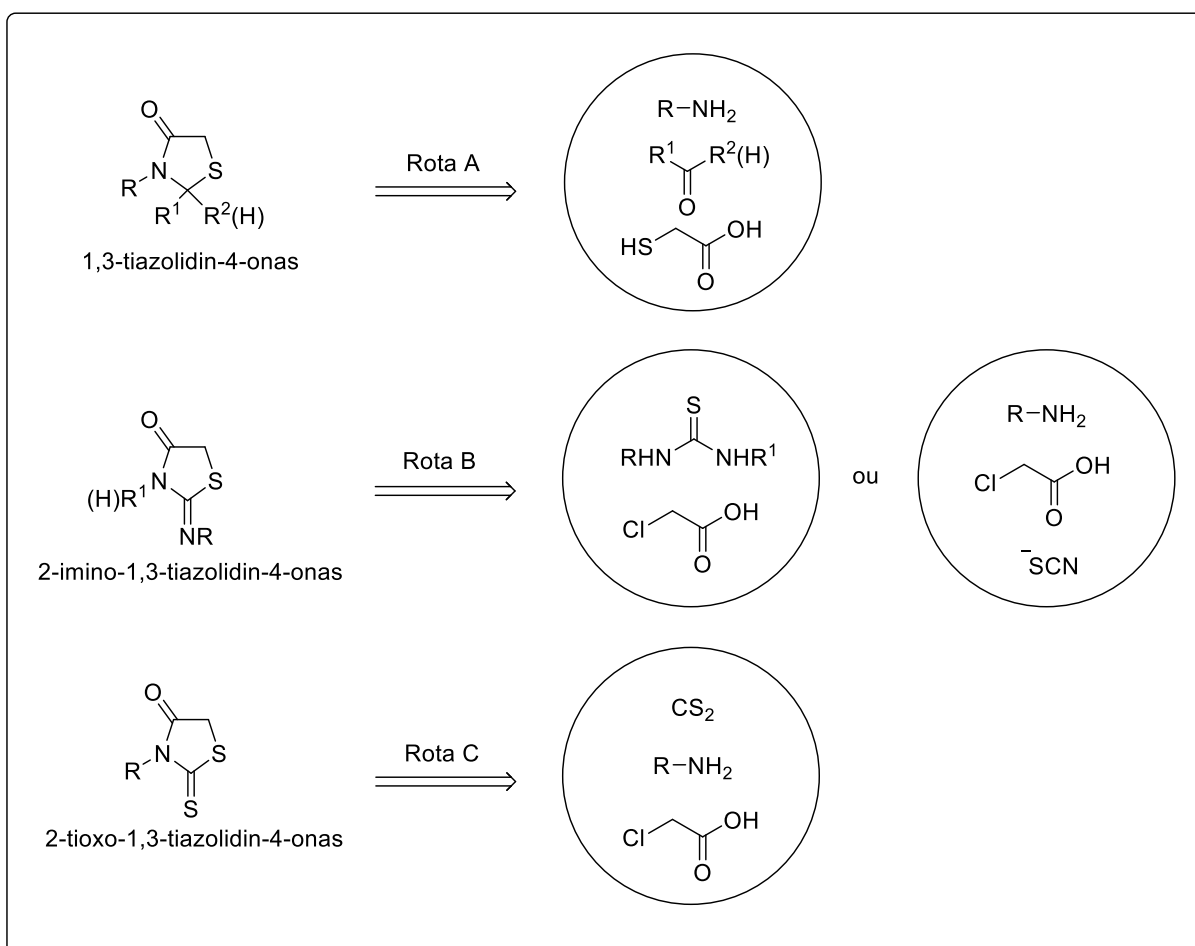
Diversos trabalhos vêm surgindo com este núcleo heterociclo devido a sua grande aplicabilidade na área medicinal. Existem dois fármacos comercialmente vendidos que contém este heterociclo, a rosiglitazona e a pioglitazona, ambos com ação farmacológica antidiabética. Além disso na literatura, são encontrados trabalhos que relatam as diferentes aplicações das 1,3-tiazolidin-4-onas na química medicinal, tais como atividade anticonvulsivante (AHMED *et al.*, 2014), tuberculostática (VINTONYAK *et al.*, 2010), antimicrobiana (DESAI *et al.*, 2014), anti-inflamatória (MACCARI *et al.*, 2014), antioxidante (RANGANATHA *et al.*, 2014), anti-HIV (ZHANG *et al.*, 2012), antidiabética (RAZA *et al.*, 2013), anticâncer de próstata (GUDUDURU *et al.*, 2004), anticâncer de pulmão e anticâncer de colo do útero (KAMEL *et al.*, 2010). A Figura 2 ilustra as estruturas químicas desses dois fármacos e as estruturas gerais das 1,3-tiazolidin-4-onas com as atividades citadas.

Figura 2. Exemplos de 1,3-tiazolidin-4-onas com atividade biológica



De maneira geral as 1,3-tiazolidin-4-onas são obtidas através de três estratégias principais: Rota A) Reação entre uma amina primária ou hidrazina, um aldeído ou cetona e o ácido mercaptoacético; Rota B) Reação de tiouréias substituídas com o ácido α -haloacético; ou reação de uma amina primária com o ácido α -haloacético e posterior reação com o tiocianato, que produz a 2-imino-1,3-tiazolidin-4-ona; Rota C) Reação entre o dissulfeto de carbono e uma amina primária e posterior reação com o ácido α -haloacético, que produz a 2-tioxo-1,3-tiazolidin-4-ona. (TRIPATHI *et al.*, 2014) (Figura 3).

Figura 3. Estratégias de reação empregadas na síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas



Nos últimos anos o grupo de pesquisa do Laboratório de Química Aplicada à Bioativos (LaQuiABio), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), vem desenvolvendo uma série de trabalhos referentes a classe de heterociclos 1,3-tiazolidin-4-onas, utilizando principalmente a Rota A. As estruturas gerais das 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas pelo LaQuiABio são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin4-onas sintetizadas pelo LaQuiABio

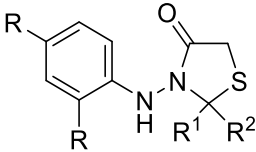
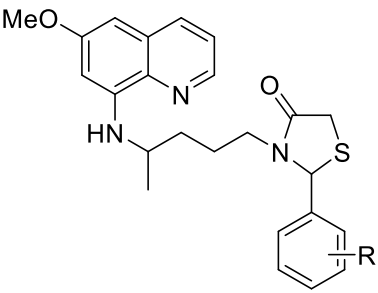
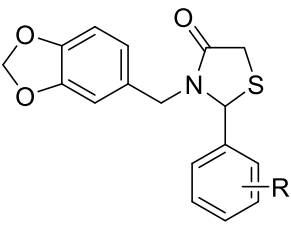
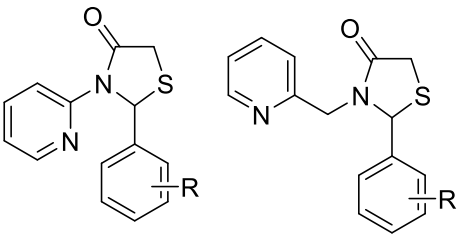
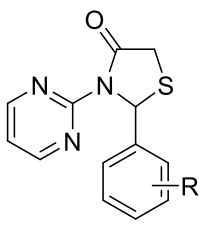
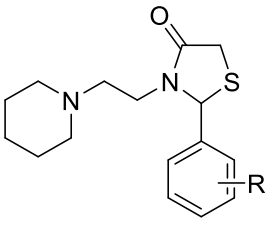
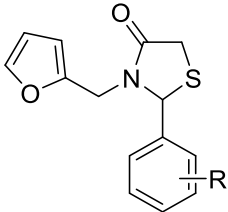
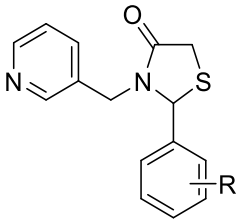
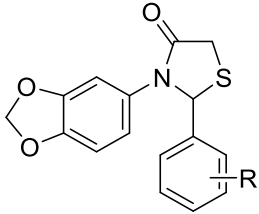
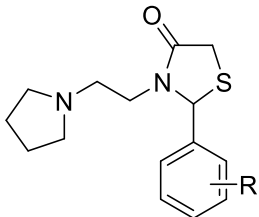
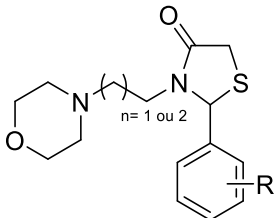
Ano	Estrutura	Autoria	Periódico
2010		Neuenfeldt <i>et al.</i>	<i>Tetrahedron Letters</i>
2011		Neuenfeldt <i>et al.</i>	<i>Synthesis</i>
2011		Neuenfeldt <i>et al.</i>	<i>Ultrasonics Sonochemistry</i>
2012		Gouvêa <i>et al.</i>	<i>Ultrasonics Sonochemistry</i>
2013		Campos <i>et al.</i>	<i>Journal of Biochemical and Molecular Toxicology</i>
2013		Kunzler <i>et al.</i>	<i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>

Tabela 1. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas pelo LaQuiABio (continuação)

Ano	Estrutura	Autoria	Periódico
2014		Marques <i>et al.</i>	<i>Medicinal Chemistry</i>
2015		Neves <i>et al.</i>	<i>Journal of the Brazilian Chemical Society</i>
2015		Mastelloto <i>et al.</i>	<i>Monatshefte für Chemie</i>
2015		Neves <i>et al.</i>	Publicação em andamento
2015		Gouvêa <i>et al.</i>	Publicação em andamento

Assim, devido a importância sintética e biológica dessa classe de heterociclos amplamente descrita na literatura, este trabalho tem por objetivos:

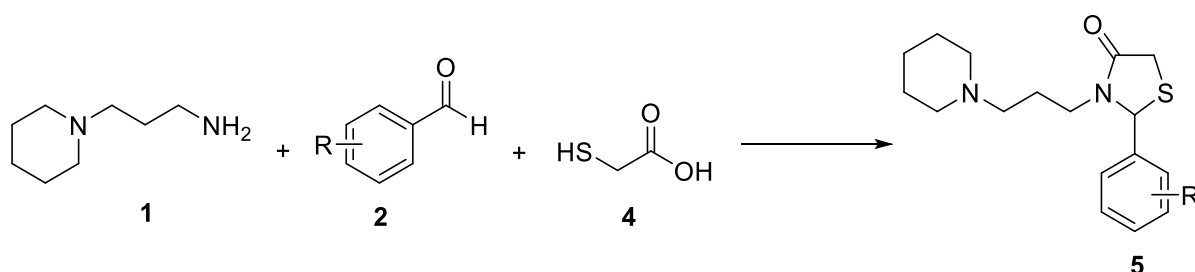
Objetivo Geral:

Obter uma série sistemática de 1,3-tiazolidin-4-onas usando a *N*-(3-aminopropil)piperidina como amina precursora.

Objetivos específicos:

a) Por meio de condições de reação já estabelecidas por trabalhos do grupo, realizar a obtenção de 2-fenil-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-onas **5**, através da reação entre a *N*-(3-aminopropil)-piperidina **1**, os arilaldeídos substituídos **2a-m** e o ácido mercaptoacético **4**, conforme o Esquema 1.

Esquema 1.



R= Grupos retiradores ou doadores de elétrons

b) Identificar a estrutura das substâncias sintetizadas, através da interpretação dos dados de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e Espectrometria de Massas.

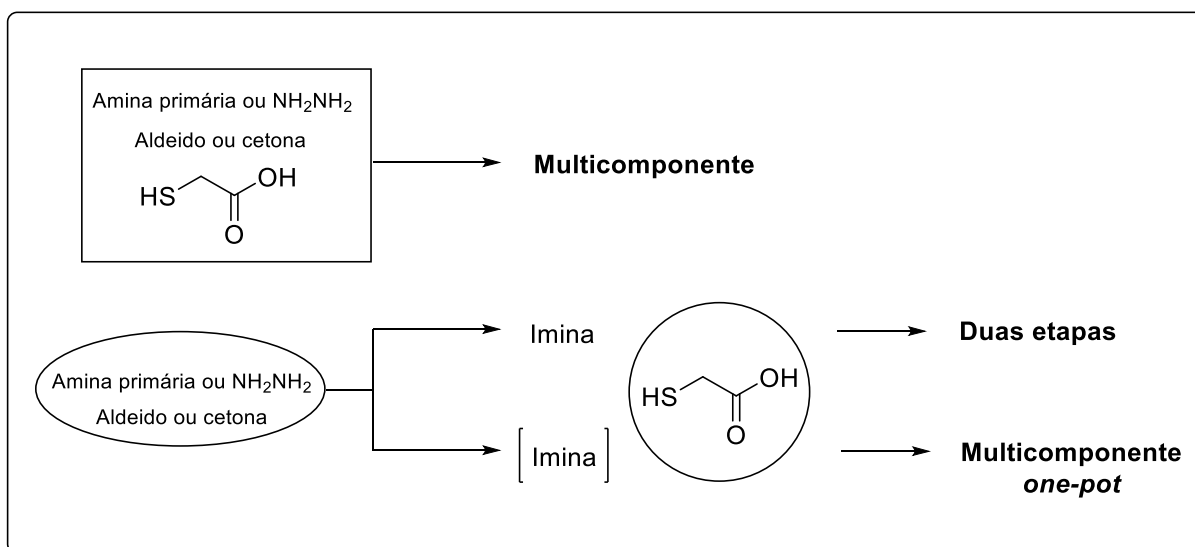
c) Tornar esta metodologia de síntese rotineira para a obtenção e utilização desta série de substâncias em futuros testes de atividade farmacológica/biológica, aumentando a gama de heterociclos da classe das 1,3-tiazolidin-4-onas obtidas pelo grupo para um futuro estudo comparativo de relação estrutura/atividade.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O review de Cunico *et al.* (2008) fala sobre as 1,3-tiazolidin-4-onas, abordando as principais estratégias de síntese e avaliação das propriedades biológicas dessa classe de substâncias orgânicas. A fim de se mostrar o que vem sendo feito recentemente no que diz respeito a síntese dessa classe de substâncias, foram utilizadas somente referências do ano de 2008 até os dias de hoje na parte de revisão bibliográfica. Recentemente duas outras revisões sobre 1,3-tiazolidin-4-onas incluindo síntese e avaliação das atividades biológicas foram publicadas nos trabalhos de Tripathi *et al.* (2014) e Jain *et al.* (2012).

A metodologia mais comum para obter as 1,3-tiazolidin-4-onas é por meio de reações de ciclocondensação via multicomponente entre uma amina primária ou hidrazina, um aldeído ou cetona e o ácido mercaptoacético, na qual todos os reagentes são adicionados juntos no início da reação. Esta síntese também pode ser realizada em duas etapas, primeiramente com a formação do intermediário imina e posterior reação de acoplamento dessa imina com o ácido mercaptoacético. Nesse caso o intermediário imina pode ser isolado para posterior reação, caracterizando a reação em duas etapas; ou formado *in situ*, sendo chamada assim uma reação de via multicomponente *one pot*.

Figura 4. Esquema ilustrativo dos tipos de vias de reação



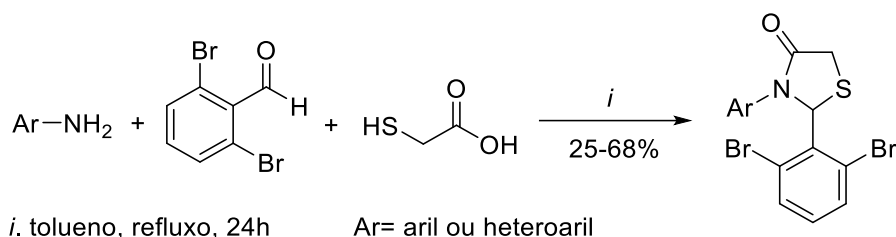
Para cada molécula de 1,3-tiazolidin-4-ona formada, duas moléculas de água são geradas, portanto normalmente é utilizado um aparelho de *Dean-Stark* para a remoção das mesmas por meio de uma destilação azeotrópica.

A fim de remover a água formada durante a reação também são usados agentes dessecantes tais como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (SENTHILRAJA *et al.*, 2012) e γ -ferita (SADASHIVA *et al.*, 2009). Ácidos de Lewis tais como BF_3 (GOUVÊA *et al.*, 2012), ZnCl_2 (PATEL *et al.*, 2014), SnCl_2 (NAGARAJAN *et al.*, 2009) e AlCl_3 (HAVALDAR *et al.*, 2011) continuam a ser utilizados, porque além de serem agentes dessecantes também atuam deixando a carbonila do aldeído mais positiva, para o caso de aminas menos reativas.

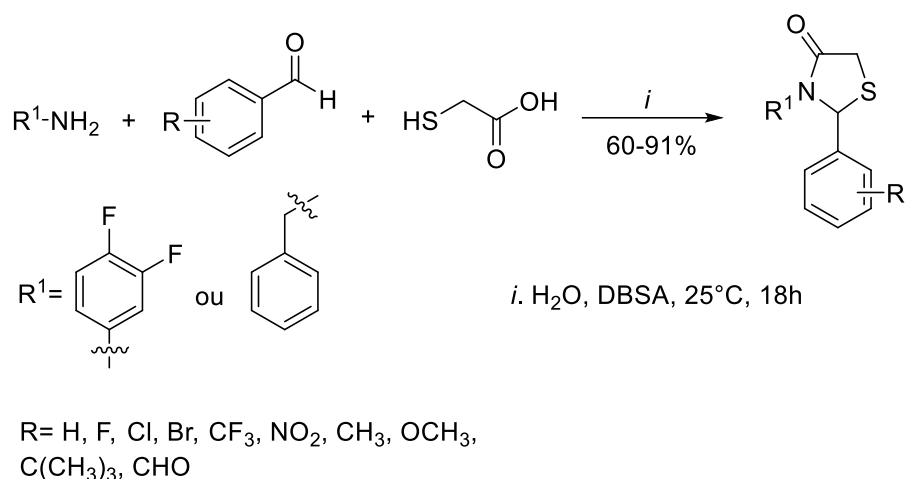
2.1. Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas via multicomponente

Através da via multicomponente Rawal *et al.* (2008) sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-onas a partir da reação entre o dibromobenzaldeído, diferentes aminas e o ácido mercaptoacético.

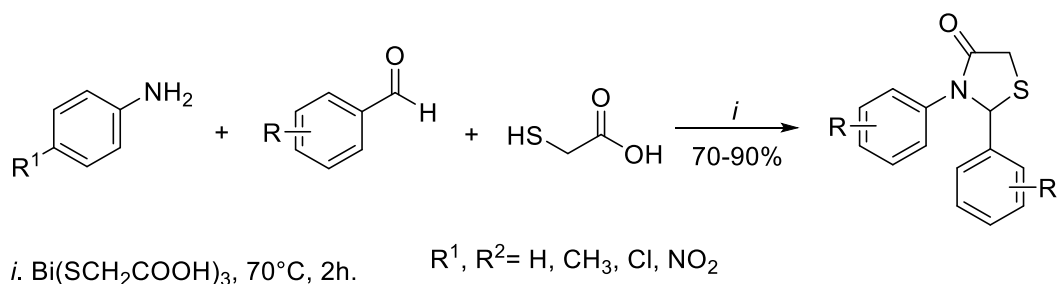
Esquema 2.



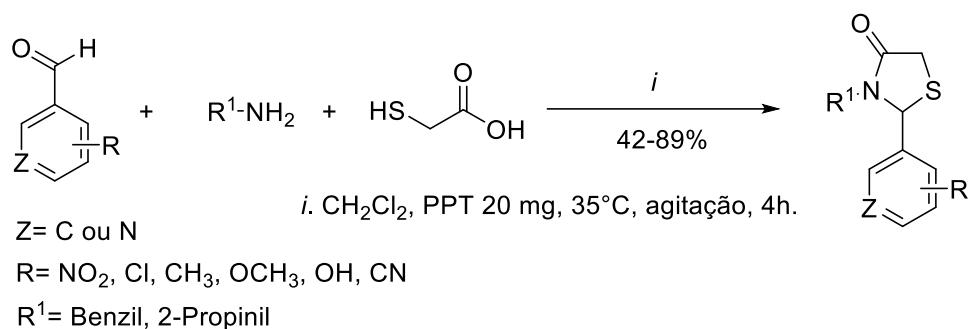
Prasad *et al.* (2012) sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-onas usando água como solvente à temperatura ambiente (Esquema 3). Para isso foi utilizado o ácido p-dodecilbenzenossulfônico (DBSA) como um catalisador ácido de Brønsted, agindo como um surfactante. A capacidade do DBSA de formar gotículas de emulsão com substratos orgânicos em solução aquosa gera um núcleo interno hidrofóbico, que é suficiente para excluir as moléculas de água formadas durante a reação e não permitir que o solvente interfira no processo. O potencial catalítico de vários ácidos próticos em diferentes valores de pKa foi relatado no trabalho de Kumar *et al.* (2013).

Esquema 3.

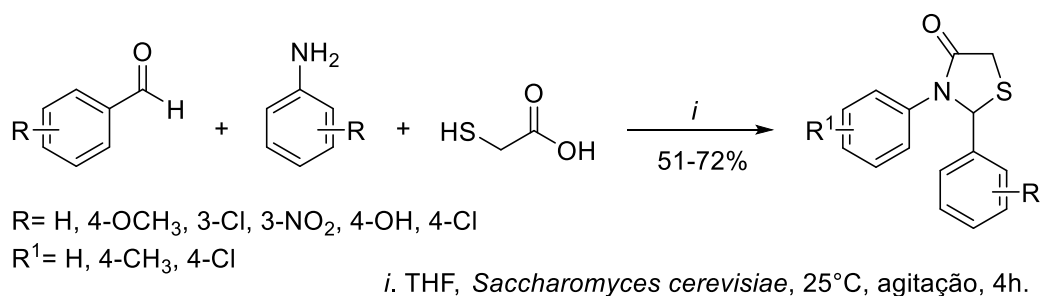
Foroughifar *et al.* (2013) realizaram a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas via multicomponente variando as aminas e os aldeídos (Esquema 4). A reação foi livre de solvente, e um catalisador de bismuto foi utilizado.

Esquema 4.

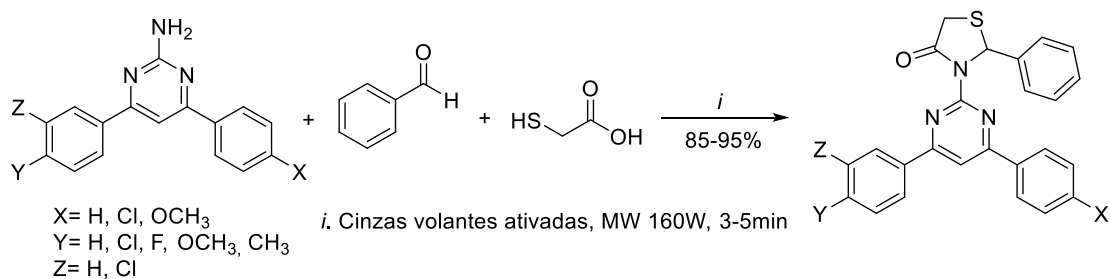
Zheng *et al.* (2013) sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-onas pela via multicomponente (Esquema 5) utilizando um biocatalisador na reação, sendo realizado um estudo com várias enzimas. No estudo os autores utilizaram a proporção molar de 1:1:1 de amina, aldeído e ácido mercaptoacético. A tripsina do pâncreas suíno (PPT) foi a que apresentou os melhores resultados, sendo realizado testes para saber a quantidade de PPT ideal para a reação, na qual chegaram ao valor de 20 mg.

Esquema 5.

Pratap *et al.* (2011) sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-onas pela via multicomponente, utilizando um agente biológico como catalisador da reação (Esquema 6). A reação ocorreu à temperatura ambiente, sendo o agente responsável pela catálise da reação a levedura *Saccharomyces cerevisiae*.

Esquema 6.

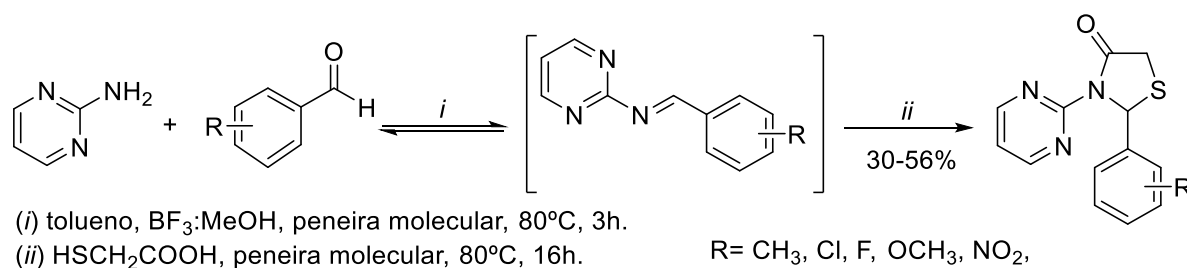
Kanagarajan *et al.* (2009) realizaram a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas pela via multicomponente, livre de solvente, reagindo o benzaldeído, o ácido mercaptoacético e uma variedade de aminas derivadas da 2-aminopirimidina (Esquema 7). Os autores desse trabalho empregaram o uso de irradiação por micro-ondas e usaram “cinzas volantes” como agente catalisador da reação. Cinzas volantes são minerais produzidos a partir da queima do carvão mineral.

Esquema 7.

2.2. Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas via multicomponente *one pot*

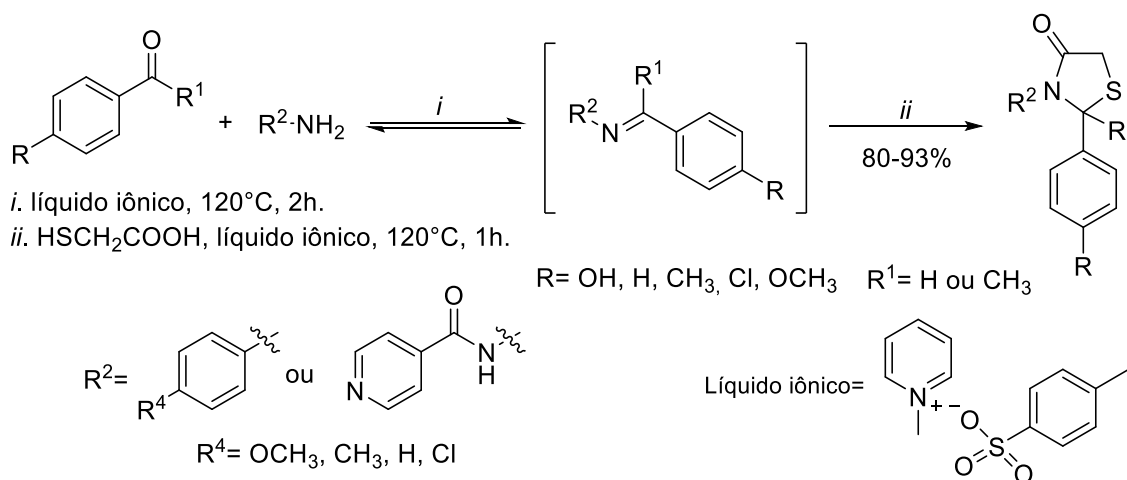
Um sistema que utiliza peneira molecular para a remoção da água formada durante a reação é relatado no trabalho de Campos *et al.* (2013). Os autores sintetizaram uma série de 1,3-tiazolidin-4-onas derivadas da 2-aminopirimidina utilizando tolueno como solvente em uma temperatura de 80°C, e em um tempo de reação total de 19 horas (Esquema 8). As moléculas sintetizadas foram submetidas a testes de atividade antioxidante.

Esquema 8.



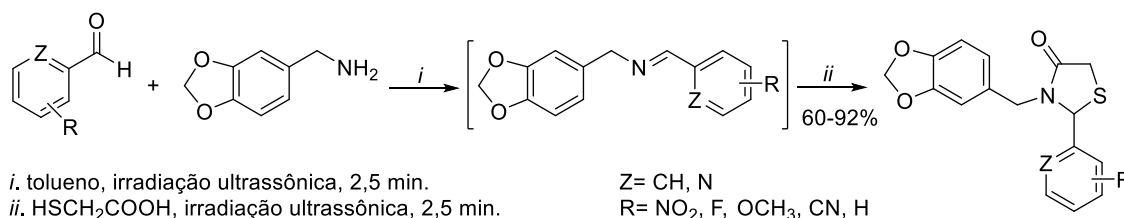
Lingampalle *et al.* (2010) realizou a síntese dessa classe de substâncias mediada com o uso do líquido iônico 4-metilbenzenosulfonato de metilpiridina, sem solvente e em duas etapas sem isolar o intermediário imina num total de 3 horas de reação (Esquema 9), com a recuperação do catalisador ao fim da reação. Novos líquidos iônicos como 1-butil-3-metil-imidazol-tetrafluoroborato [BMIM] $[\text{BF}_4]$ e 1-metoxietil-3-metilimidazol-trifluoroacetato [MOEMIM] [TFA] (YADAV *et al.*, 2009) e 1-butil-3-metilimidazol [BMIM] $[\text{PF}_6]$ (ZHANG *et al.*, 2009) têm sido utilizados como catalisadores na síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas.

Esquema 9.



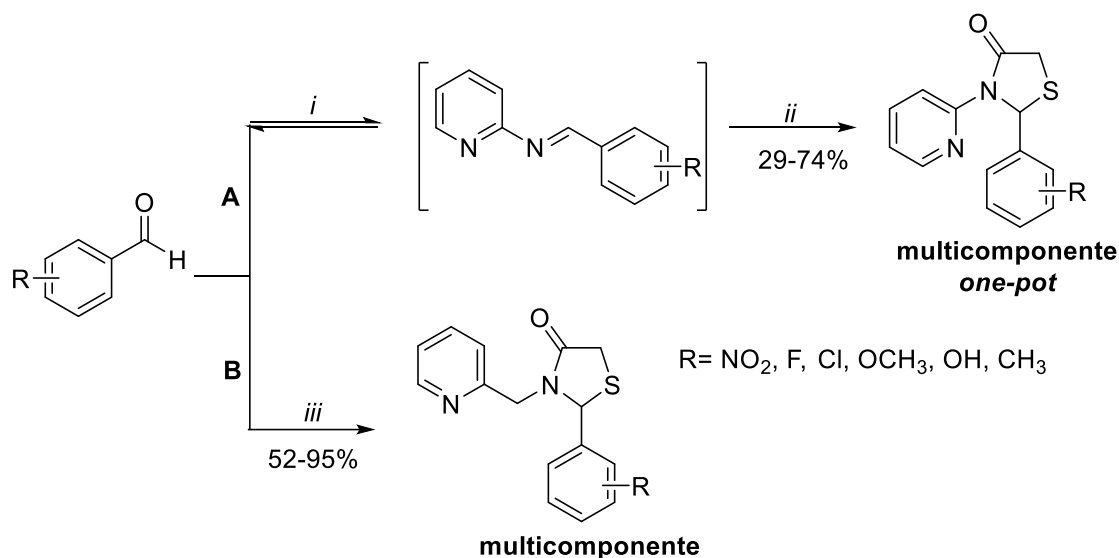
Neuenfeldt *et al.* ((b) 2011) foram pioneiros na síntese de 1,3-tiazolin-4-onas utilizando a metodologia que emprega a irradiação ultrassônica. Utilizando a piperonilamina, arilaldeídos substituídos e o ácido mercaptoacético, os produtos foram sintetizados pela via multicomponente *one pot* em um tempo total de reação de 5 minutos (Esquema 10).

Esquema 10.



Seguindo essa linha, Gouvêa *et al.* (2012) realizaram a síntese de duas séries de reação. A série A utilizando a 2-aminopiridina como precursor pela via multicomponente *one pot* e com a utilização de um ácido de lewis, o BF₃, perfazendo a reação num total de 35 minutos; e a série B utilizando a 2-picolilamina como precursor, em uma reação multicomponente de 10 minutos (Esquema 11). Nesse estudo os autores puderam constatar a diferença de reatividade que existe entre aminas aromáticas e aminas alifáticas. Pelo fato do nitrogênio da 2-aminopiridina (amina aromática) estar ligado a um carbono sp² de um sistema aromático, o par de elétrons deste não está tão disponível quanto o par de elétrons do nitrogênio da 2-picolilamina (amina alifática), na qual está ligado a um carbono sp³. O par de elétrons do nitrogênio fica comprometido com a ressonância do anel benzênico, o que deixa ele menos suscetível para um ataque nucleofílico. Além disso, o carbono sp² por ser mais eletronegativo exerce um efeito indutivo elétron-atrator maior, deixando consequentemente o par de elétrons do nitrogênio menos disponível para um ataque nucleofílico. Portanto, fez-se necessário a utilização de um ácido de Lewis para deixar o grupamento carbonila do aldeído mais eletrofílico. Em decorrência disso, foi necessário um maior tempo de reação para a formação das 1,3-tiazolidin-4-onas quando a 2-aminopiridina foi utilizada como precursor.

Esquema 11.



(i) 2-aminopiridina, tolueno, $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$, irradiação ultrassônica, 10 min.

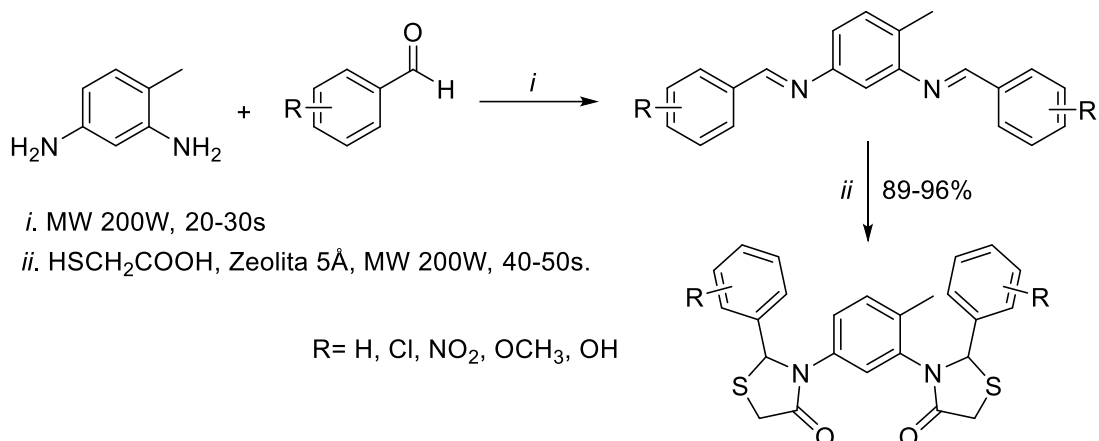
(ii) HSCH_2COOH , irradiação ultrassônica, 25 min.

(iii) 2-picolilamina, tolueno, HSCH_2COOH , irradiação ultrassônica, 10 min.

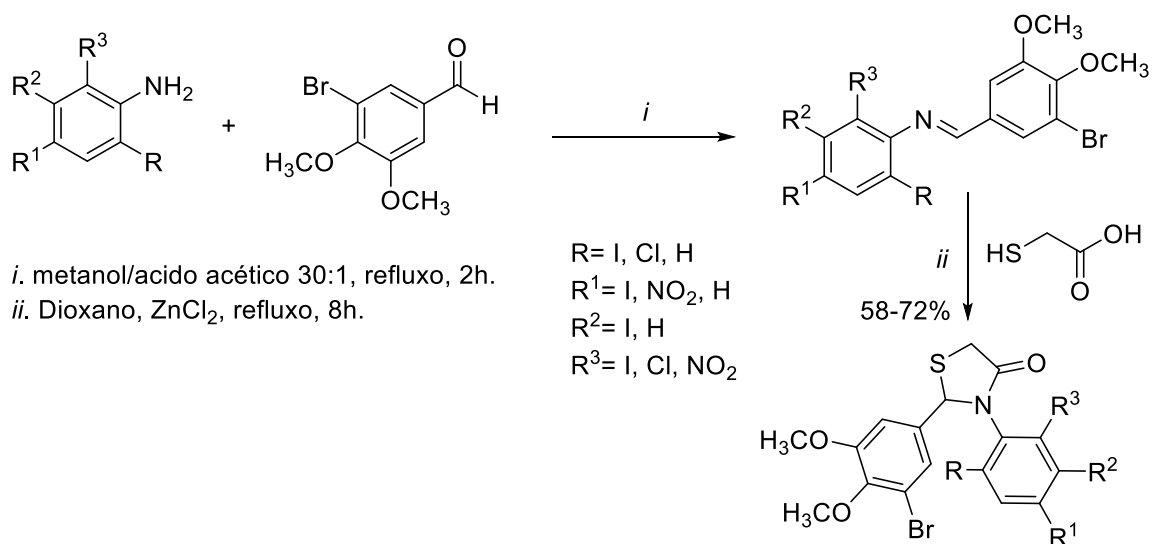
2.3. Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas via duas etapas

Um trabalho de síntese de *bis*-1,3-tiazolidin-4-onas foi reportado por Meshram *et al.* (2010), sendo a síntese realizada em duas etapas, com o isolamento do intermediário imina (Esquema 12). Em nenhuma das etapas foi utilizado solvente, sendo empregado irradiação por micro-ondas e o uso de uma zeólita, ocorrendo em um baixo tempo de reação.

As zeólitas são aluminossilicatos hidratados cristalinos com elementos do grupo I e II da tabela periódica, sendo sua estrutura baseada em infinitas redes tridimensionais de tetraedros de $[\text{SiO}_4]^{4-}$ e $[\text{AlO}_4]^{5-}$ unidos pelos vértices por oxigênio, que formam uma grande quantidade de espaços vazios e abertos. Como consequência desta estrutura das zeólitas, estas podem ser usadas como catalisadores de reações químicas, baseado em sua seletividade eletrônica (ROCHA JÚNIOR *et al.*, 2012).

Esquema 12.

Chavan *et al.* (2013) também realizaram a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas em duas etapas, com isolamento do intermediário imina (Esquema 13). Os autores utilizaram o 3-bromo-4,5-dimetoxi-benzaldeído e aminas derivadas da anilina para obter o intermediário imina. Depois realizaram a síntese deste intermediário com o ácido mercaptoacético.

Esquema 13.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Reagentes e solventes utilizados

3.1.1. Solventes

- ✓ Tolueno Beckan
- ✓ Acetato de etila P. A- ACS Synth
- ✓ Hexano P. A- ACS Synth
- ✓ Diclorometano P. A- ACS Synth
- ✓ Acetona P. A- ACS Dinamica
- ✓ Metanol P. A- ACS Synth

3.1.2. Sais e óxidos

- ✓ Bicarbonato de sódio P. A Synth
- ✓ Sulfato de magnésio P. A Synth
- ✓ Sílica gel 60 (35-70 mesh) Vetec

3.1.3. Reagentes

- ✓ *N*-(3-aminopropil)piperidina 95% Aldrich Chemistry
- ✓ 2-Fluorbenzaldeído 97% Aldrich Chemistry
- ✓ 3-Fluorbenzaldeído 97% Aldrich Chemistry
- ✓ 4-Fluorbenzaldeído 98% Aldrich Chemistry
- ✓ 2-Clorobenzaldeído 99% Aldrich Chemistry
- ✓ 3-Clorobenzaldeído 97% Aldrich Chemistry
- ✓ 4-Clorobenzaldeído 97% Aldrich Chemistry
- ✓ 2-Nitrobenzaldeído 98% Aldrich Chemistry
- ✓ 3-Nitrobenzaldeído 99% Aldrich Chemistry
- ✓ 4-Nitrobenzaldeído 98% Aldrich Chemistry
- ✓ 2-Metoxibenzaldeído 98% Aldrich Chemistry
- ✓ 3-Metoxibenzaldeído 97% Aldrich Chemistry
- ✓ 4-Metoxibenzaldeído 98% Aldrich Chemistry
- ✓ 4-Metilbenzaldeído 97% Aldrich Chemistry
- ✓ Ácido mercaptoacético 99% Aldrich Chemistry

3.2. Equipamentos utilizados

3.2.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN-1D foram obtidos utilizando-se dois espectrômetros: Bruker Ac-200F (^1H de 200 MHz e ^{13}C de 50 MHz) e Bruker Avance 500 (^1H de 500 MHz e ^{13}C de 125 MHz) em clorofórmio deuterado (CDCl_3), contendo tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. As análises de RMN-1D de ^1H e carbono ^{13}C das substâncias **5e**, **5f**, **5j**, **5l** e **5m** foram obtidas na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). As análises de RMN-1D de ^1H e carbono ^{13}C das substâncias **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5g**, **5h**, **5i** e **5k** e RMN-2D da substância **5b** foram obtidas na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

O processamento dos espectros ocorreu por meio do arquivo PData-1r utilizando o Programa *Advanced Chemistry development* (ACD 1D NMR Manager), e do arquivo Fid utilizando o programa *Magnetic Resonance Companion* (MestRe-C 1D NMR Manager).

3.2.2. Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas

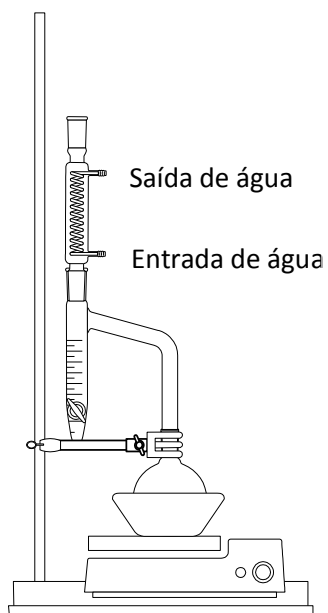
Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás da marca *Shimadzu Gas Chromatography CG 2010*, coluna de síntese HP-1 30m x 0,32mm x 0,25 μm . Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de *Shimadzu CG 2010-Plus*, com injetor automático *CG-MS-QP2010SE System AOC-20i*, coluna RDS-SMS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

3.3. Método experimental de obtenção das 1,3-tiazolidin-4-onas

Em um balão de 50 mL, conectado em um sistema *Dean-Stark* (Figura 5), foi adicionado 1 mmol da *N*-(3-aminopropil)piperidina **1** e 1 mmol do arilaldeído **2a-m** sob agitação e refluxo de tolueno anidro (35 mL) por 2 horas. A seguir adicionou-se 3 mmol do ácido mercaptoacético **4** e a reação foi mantida sob agitação e refluxo por mais 3 horas. A mistura de reação foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3 3 x 10 mL), sendo separada a fase orgânica, a qual foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido no aparelho evaporador rotativo. A purificação do produto bruto foi realizada, quando necessário, por meio de

uma cromatografia em coluna com sílica gel 60 (35-70 mesh), utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 8:2 como solvente à pressão ambiente e a proporção de 10:1 de sílica e produto a ser purificado.

Figura 5. Sistema *Dean-Stark* adotado na reação



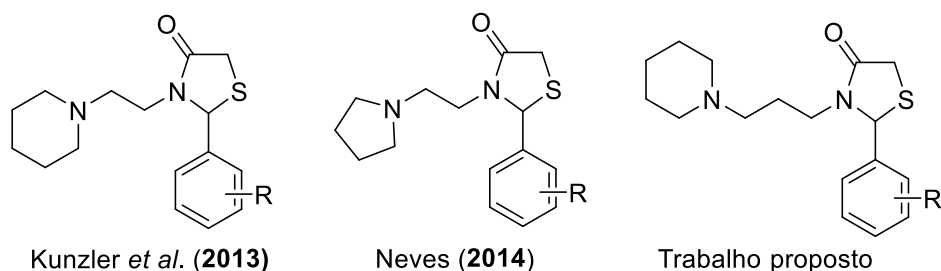
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1. Síntese das moléculas propostas

A proposta para a síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas utilizando a *N*-(3-aminopropil)piperidina como precursora, baseou-se em estudos anteriores do LaQuiABio. A variação da amina é um importante fator no tempo de reação, já que a disponibilidade do par de elétrons do nitrogênio interfere na nucleofilicidade da amina. Sendo assim, aminas alifáticas são mais reativas que aminas aromáticas. Outro fator importante é o procedimento da reação, que pode ocorrer por meio de três vias diferentes: multicomponente, onde todos os reagentes são adicionados juntos no início da reação; multicomponente *one pot*, onde primeiramente são adicionados a amina e o aldeído, com a formação do intermediário imina *in situ*, e posterior adição do ácido mercaptoacético; e duas etapas, onde primeiramente são adicionados a amina e o aldeído, com isolamento do intermediário imina, e posterior adição do ácido mercaptoacético para a formação do anel tiazolidinônico. Na reação multicomponente ocorre a formação do produto enquanto ainda há material de partida para formar o intermediário imina; já na reação multicomponente *one pot*, toda a quantidade estequiométrica do intermediário imina está formada, quando o produto 1,3-tiazolidin-4-ona começa a se formar.

4.2. Metodologia para a síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas 5a-m

A metodologia utilizada para a síntese das substâncias **5a-m** foi a mesma já realizada pelo grupo de pesquisa, descrita nos trabalhos de Kunzler *et al.* (2013) e Neves (2014), já que as aminas utilizadas nestes trabalhos apresentam grande similaridade estrutural entre si, e consequentemente reatividades semelhantes. Estes autores sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-onas derivadas da *N*-(2-aminoetil)piperidina e da *N*-(2-aminoetil)pirrolidina (Figura 6), empregando no trabalho a reação pela via multicomponente *one pot*.

Figura 6. Estruturas comparativas dos trabalhos

Nestes trabalhos foram realizados estudos de condições de reação. Todas as reações ocorreram em refluxo de tolueno com variação nos parâmetros: via de reação, estequiometria e tempo de reação, como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2. Condições de reação empregadas nos trabalhos de Kunzler *et al.* (2013) e Neves (2014)

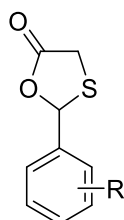
Kunzler <i>et al.</i> (2013)		
Via	Estequiometria (amina:aldeído:ácido)	Tempo (horas)
Multicomponente	1:1:3	6
Multicomponente	1:2:3	6
* Multicomponente <i>one pot</i>	1:1:3	2+3
Neves (2014)		
Via	Estequiometria (amina:aldeído:ácido)	Tempo (horas)
Multicomponente <i>one pot</i>	1:1:1	1+3
Multicomponente <i>one pot</i>	1:1:2	1+3
* Multicomponente <i>one pot</i>	1:1:3	2+3
Multicomponente <i>one pot</i>	1:2:3	1+4

* Melhor condição de reação observada

No trabalho reportado por Kunzler *et al.* (2013) foi constatada a presença do subproduto oxatiolona quando a reação foi feita pela via multicomponente (Figura 7). Esse subproduto é oriundo da reação direta entre o aldeído e o ácido mercaptoacético. Pela via multicomponente *one pot* não é comum ocorrer a formação deste subproduto, uma vez que não há o contato direto do ácido mercaptoacético com o material de partida aldeído. Sendo assim, no trabalho reportado por Neves (2014) somente foi testada a via de reação multicomponente

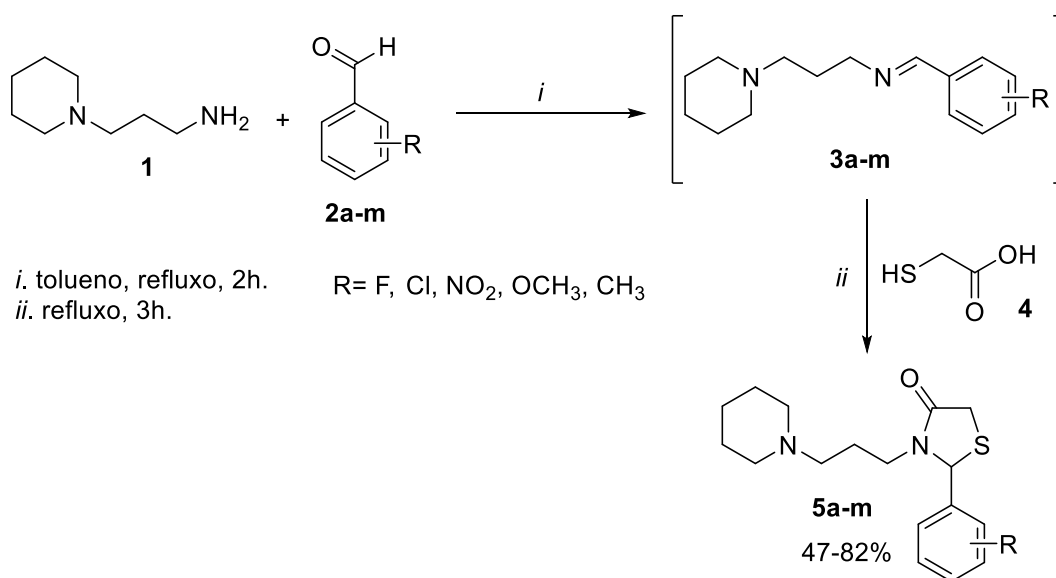
one pot, onde foi variado a estequiometria e o tempo de reação. Em ambos os trabalhos a reação pela via multicomponente *one pot*, em uma proporção molar de 1:1:3 de amina, aldeído e ácido mercaptoacético e um tempo de reação de 2+3 horas foi a mais eficiente (Tabela 2).

Figura 7. Estrutura geral do subproduto oxatiolona observado por Kunzler *et al.* (2013)



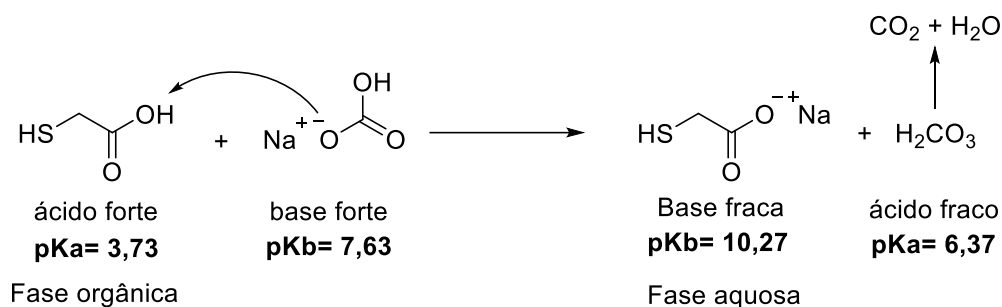
Assim, as 2-fenil-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-onas **5a-m** foram obtidas através da reação entre 1 mmol da *N*-(3-aminopropil)piperidina **1** e 1 mmol do arilaldeído substituído **2a-m** em refluxo de tolueno por 2 horas para a formação inicial do intermediário imina **3a-m** *in situ*. Após esse tempo, foi adicionado 3 mmol do ácido mercaptoacético **4** e foi acrescido mais 3 horas de tempo de reação, para que ocorresse a ciclização intramolecular e formação dos produtos perfazendo um tempo de reação total de 5 horas (Esquema 14). Desta forma uma nova série de 1,3-thiazolidin-4-onas foi obtida com um rendimento dos produtos isolados na faixa de 47-82%, sendo esta metodologia eficiente para a obtenção dos heterociclos deste trabalho.

Esquema 14.



As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada fina (CCF) e quando necessário foi realizada uma purificação por cromatografia em coluna de sílica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 8:2 como solvente eluente para remoção de alguma quantidade do material de partida aldeído presente. O excesso de ácido mercaptoacético é removido através da lavagem da mistura de reação com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3), através de um mecanismo ácido-base, conforme o Esquema 15. Uma vez que reações ácido-base favorecem a formação de ácidos e bases mais fracos, o ácido mercaptoacético ($\text{pK}_a = 3,73$), contido na fase orgânica é desprotonado pelo bicarbonato de sódio, sendo convertido à sua base conjugada carboxilato solúvel em água. O bicarbonato de sódio da origem ao ácido carbônico ($\text{pK}_a = 6,37$), um ácido mais fraco que o ácido mercaptoacético que espontaneamente se decompõe em gás carbônico e água.

Esquema 15.



O rendimento das substâncias sintetizadas isoladas encontra-se na Tabela 3, bem como a designação adotada ao longo desta dissertação para cada uma destas substâncias. A nomenclatura utilizada está de acordo com a regras da IUPAC.

Tabela 3. Nomenclatura e rendimento das 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas

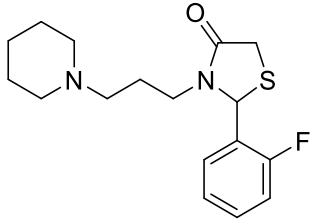
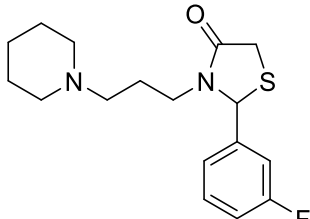
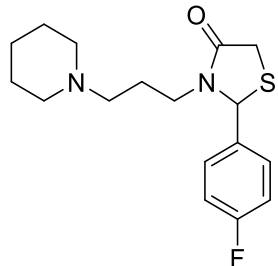
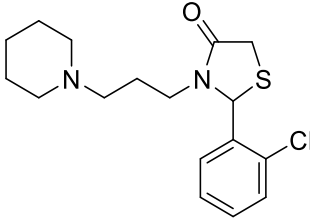
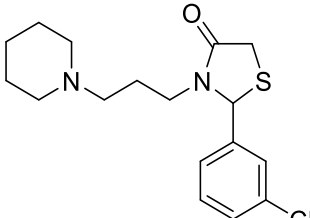
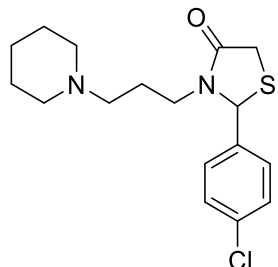
Produto	Estrutura	Nomenclatura	Rendimento ^a
5a		2-(2-fluorfenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona	68
5b		2-(3-fluorfenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona	50
5c		2-(4-fluorfenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona	69
5d		2-(2-clorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona	68
5e		2-(3-clorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona	47
5f		2-(4-clorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)tiazolidin-4-ona	79

Tabela 3. Nomenclatura e rendimento das 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas (continuação)

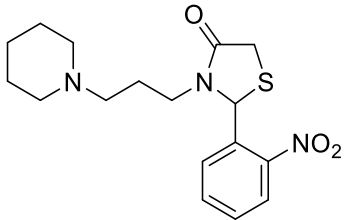
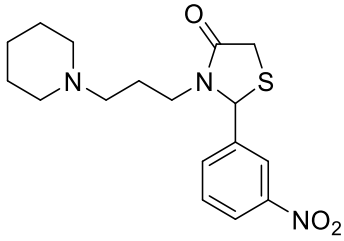
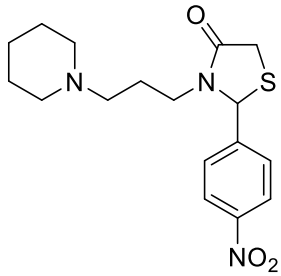
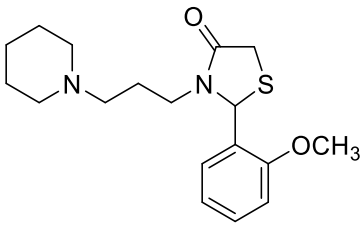
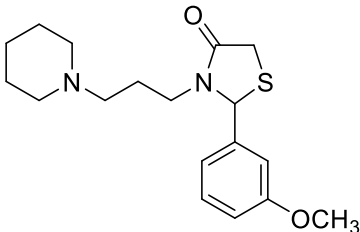
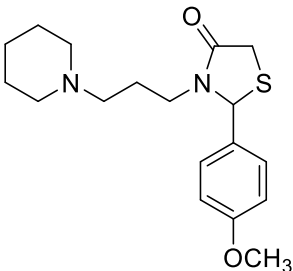
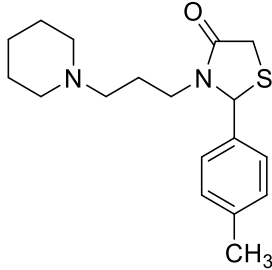
Produto	Estrutura	Nomenclatura	Rendimento ^a
5g		2-(2-nitrofenil)-3-(3-(piperidin-1-yl)propil)thiazolidin-4-ona	82
5h		2-(3-nitrofenil)-3-(3-(piperidin-1-yl)propil)thiazolidin-4-ona	82
5i		2-(4-nitrofenil)-3-(3-(piperidin-1-yl)propil)thiazolidin-4-ona	62
5j		2-(2-metoxifenil)-3-(3-(piperidin-1-yl)propil)thiazolidin-4-ona	76
5k		2-(3-metoxifenil)-3-(3-(piperidin-1-yl)propil)thiazolidin-4-ona	47

Tabela 3. Nomenclatura e rendimento das 1,3-tiazolidin-4-onas sintetizadas (continuação)

Produto	Estrutura	Nomenclatura	Rendimento ^a
5l		2-(4-metoxifenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona	71
5m		3-(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(p-toluid)thiazolidin-4-ona	72

^a Rendimento dos produtos isolados e purificados.

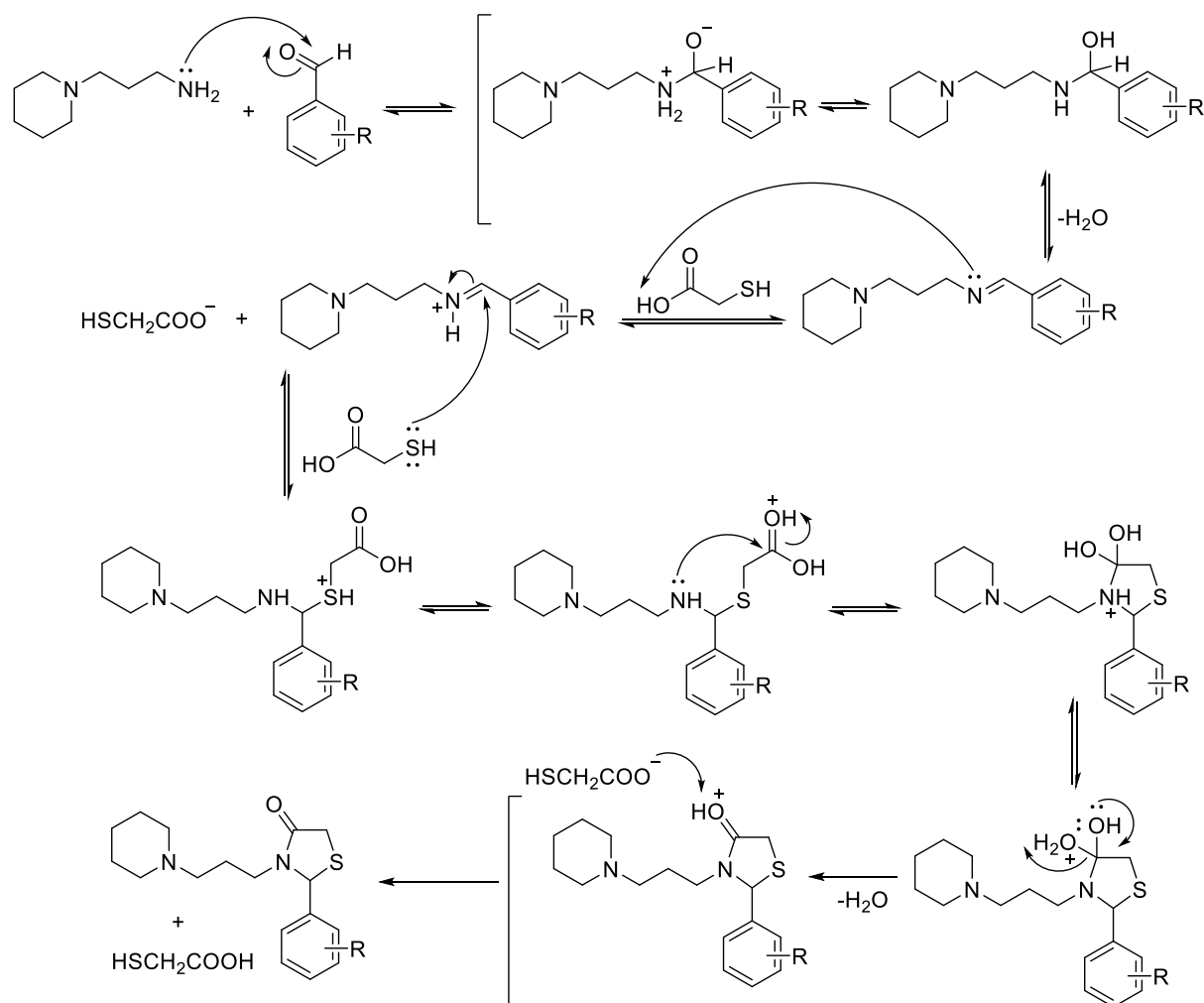
Assim como nos trabalhos de Kunzler *et al.* (2013) e Neves (2014), neste trabalho também foi verificado que os diferentes substituintes não têm efeito significativo na velocidade da reação e no rendimento. Mesmo se for comparado o grupo 4-nitro (4-NO₂), que é um grupo retirador de elétrons, com o grupo 4-metóxi (4-OCH₃), que é um grupo doador de elétrons, não é notada diferença significativa. Pelo Esquema 16, que mostra o mecanismo da reação de formação do produto, vemos que em nenhum momento há carga no carbono do aldeído que está ligado ao carbono do anel aromático substituído, o que faz com que o grupo ligado ao anel aromático não exerça seu efeito de ressonância, apenas o seu efeito indutivo.

4.3. Mecanismo proposto para a síntese das 1,3-tiazolidin-4-onas 5a-m

A proposta de mecanismo envolvendo a formação do anel tiazolidinônico segue o modelo proposto no trabalho de Mastelloto *et al.* (2015). O par de elétrons do nitrogênio mais disponível da *N*-(3-aminopropil)piperidina ataca a carbonila do aldeído, deslocando os elétrons da dupla ligação para o oxigênio, na qual ocorre sua protonação através de um equilíbrio, com formação do intermediário imina e de uma molécula de água, num mecanismo de adição seguido de substituição à carbonila. Como a reação foi feita pela via multicomponente *one pot*, espera-se que toda a

quantidade estequiométrica de imina já esteja formada antes da adição do ácido mercaptoacético, sendo nisso que este mecanismo se baseia. Seguindo esta lógica, ocorre a protonação do nitrogênio imínico a partir de uma molécula de ácido mercaptoacético. A seguir o par de elétrons do enxofre de uma outra molécula de ácido mercaptoacético ataca o carbono imínico parcialmente positivo, com deslocamento dos elétrons da dupla ligação para o nitrogênio, havendo assim a formação do intermediário tetraédrico. Depois o par de elétrons do nitrogênio ataca a carbonila proveniente do ácido mercaptoacético, em uma ciclização intramolecular, ocorrendo a formação do anel tiazolidinônico e a liberação de mais uma molécula de água. Por fim ocorre a desprotonação da carbonila do anel tiazolidinônico pelo carboxilato, finalizando o processo e regenerando uma molécula de ácido mercaptoacético.

Esquema 16.



Há um equilíbrio no estágio de formação do intermediário imina, podendo esta reação voltar aos reagentes de partida. Por este ponto é que vemos a importância de usarmos um aparelho *Dean-Stark*, peneira molecular ou algum agente dessecante, afim de remover essas moléculas de água que vão se formando e deslocar a reação no sentido de formação dos produtos.

4.4. Identificação das substâncias sintetizadas

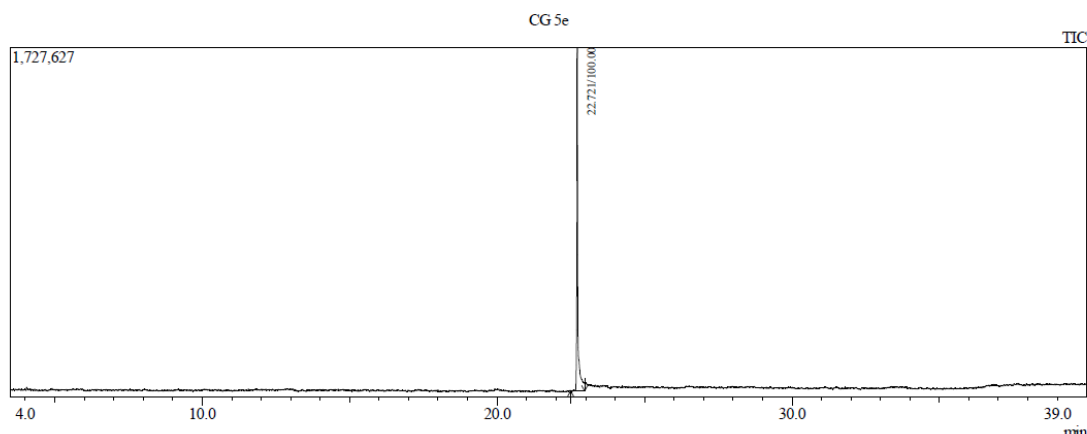
4.4.1. Identificação das substâncias sintetizadas

Todas as 1,3-tiazolidin-4-onas derivadas da *N*-(3-aminopropil)piperidina foram identificadas por cromatografia gasosa (CG), através de comparação do tempo de retenção com outros tempos de retenção de outras 1,3-tiazolidin-4-onas já sintetizadas e isoladas pelo grupo de pesquisa LaQuiABio. As substâncias sintetizadas são inéditas na literatura, sendo necessária a confirmação e caracterização dos sinais das estruturas por análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e Espectrometria de Massas (EM). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das substâncias foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3), utilizando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interno. A numeração dada ao produto foi efetuada próxima a numeração oficial, recomendada pela IUPAC, mas com algumas alterações para melhor entendimento dos sinais na leitura dos espectros.

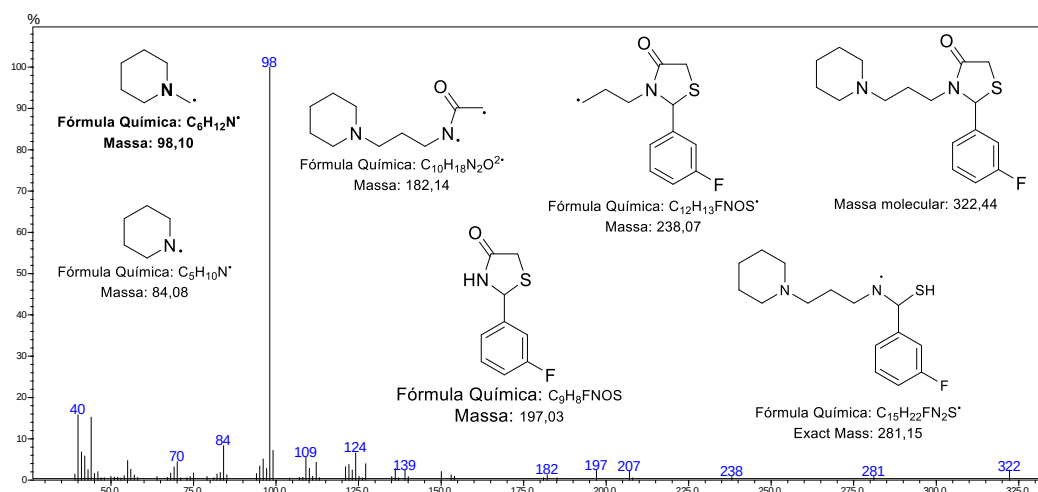
Foi escolhida a substância **5b** para a apresentação e identificação detalhada dos dados espectrométricos, pelo fato de seu anel aromático ser *meta* substituído por um átomo de flúor, o que deixa o espectro de RMN de ^{13}C mais interessante devido aos acoplamentos que este átomo realiza com o carbono.

4.4.1.1. Identificação por Espectrometria de CG/EM

Na Figura 8 é ilustrado o Comatograma da substância **5b**, na qual podemos ver a presença de somente um pico em um tempo de retenção de aproximadamente 23 minutos.

Figura 8. Cromatograma da substância **5b**

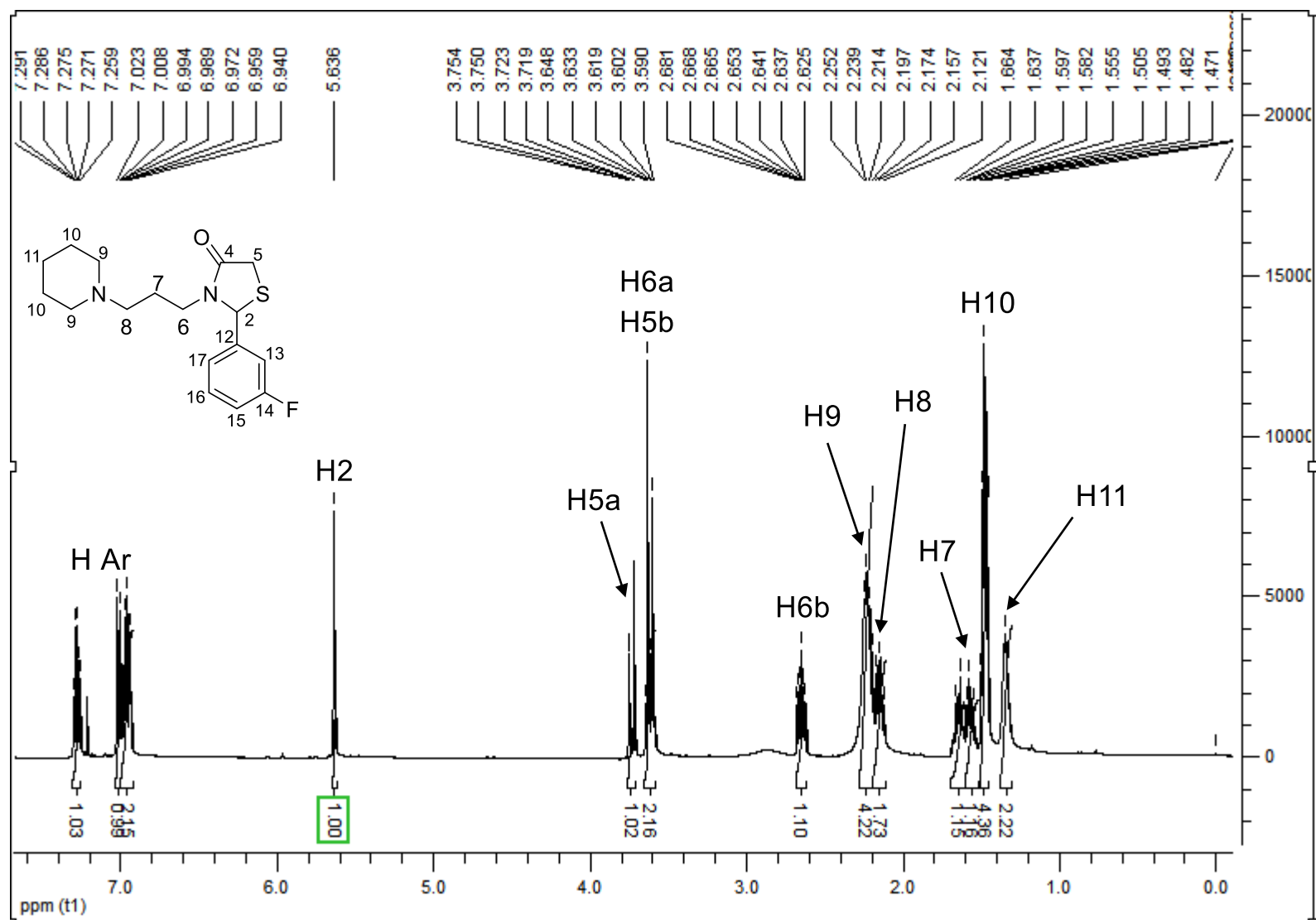
Na Figura 9 é ilustrado o espectro de massas da substância **5b**, na qual são analisados os fragmentos de massa mais importantes desta molécula. O íon do pico molecular pode ser observado na m/z 322. O íon metil piperidina é o pico base na m/z 98. A quebra de fragmento m/z 84 corresponde ao íon piperidina. A quebra clássica que acontece no anel tiazolidinona é vista pelo fragmento m/z 182. Outras quebras de m/z 281, 238 e 197 provenientes do produto sintetizado também podem ser vistas. O fragmento m/z 207 não é proveniente do produto, ele é um íon de “sangria de coluna” (HÜBSCHMANH, 2009). Esse padrão de quebra e fragmentos de massa segue para todas as outras substâncias analisadas.

Figura 9. Espectro de massas da substância **5b**

4.4.1.2. Identificação dos sinais de RMN de 1H

A Figura 10 ilustra o espectro de RMN de 1H do produto **5b**, com as atribuições dos sinais.

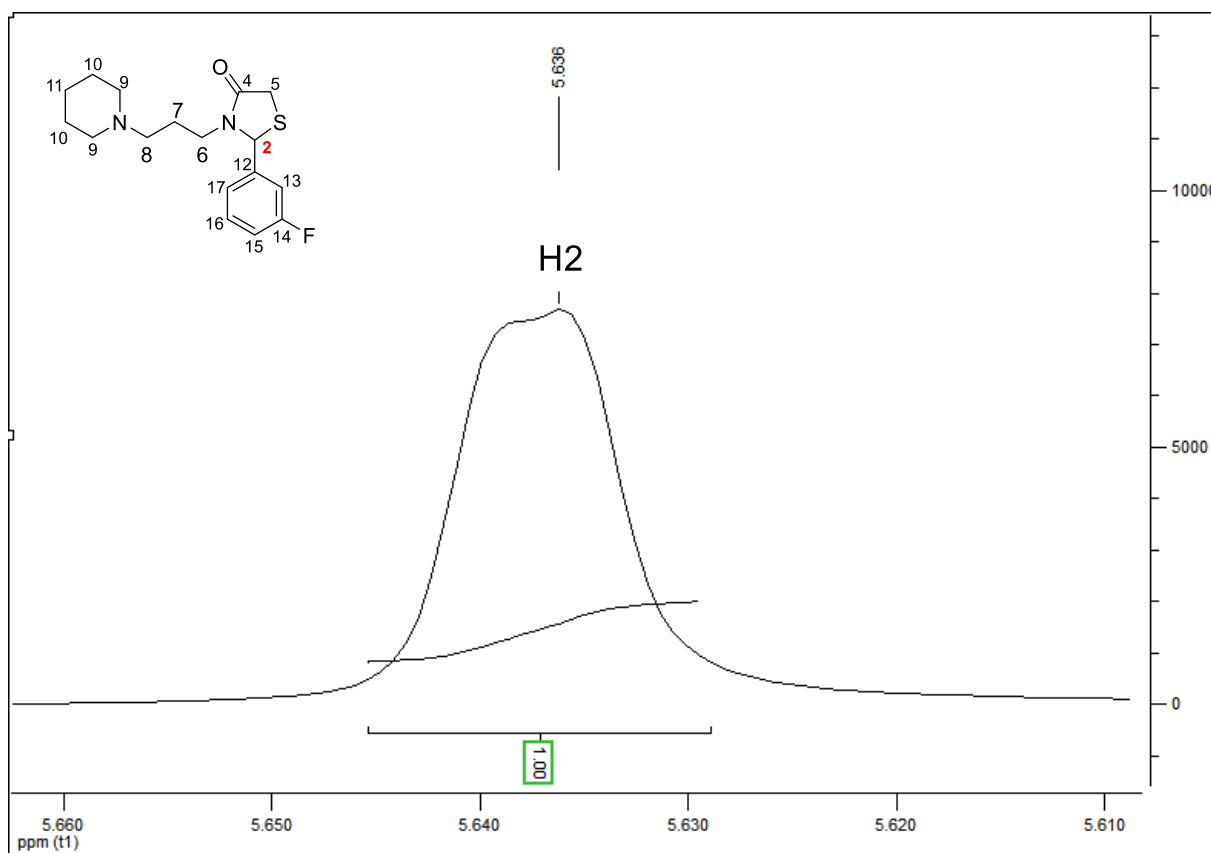
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H da substância **5b**



Em trabalhos do grupo, um dos sinais característicos que se observa nas 1,3-tiazolidin-4-onas é o hidrogênio H2, que aparece como um simpleto ou duplete ($^4J = 1$ a 2 Hz) ((a) NEUENFELDT *et al.*, 2011; GOUVÊA *et al.*, 2012; KUNZLER *et al.*, 2013; MARQUES *et al.*, 2014; NEVES *et al.*, 2015) ou ainda como um sinal largo (MASTELOTTO *et al.*, 2015). Conforme a Figura 11, o H2 da substância **5b** aparece como um sinal largo em 5,64 ppm. Porém foi observado para as substâncias **5c**, **5h**, **5j**, **5k**, **5i** e **5m** o H2 como um duplete, com constante de acoplamento na faixa 1,6-1,8 Hz. Nessas substâncias o H2 aparece com um duplete devido ao acoplamento deste com um dos hidrogênios H5.

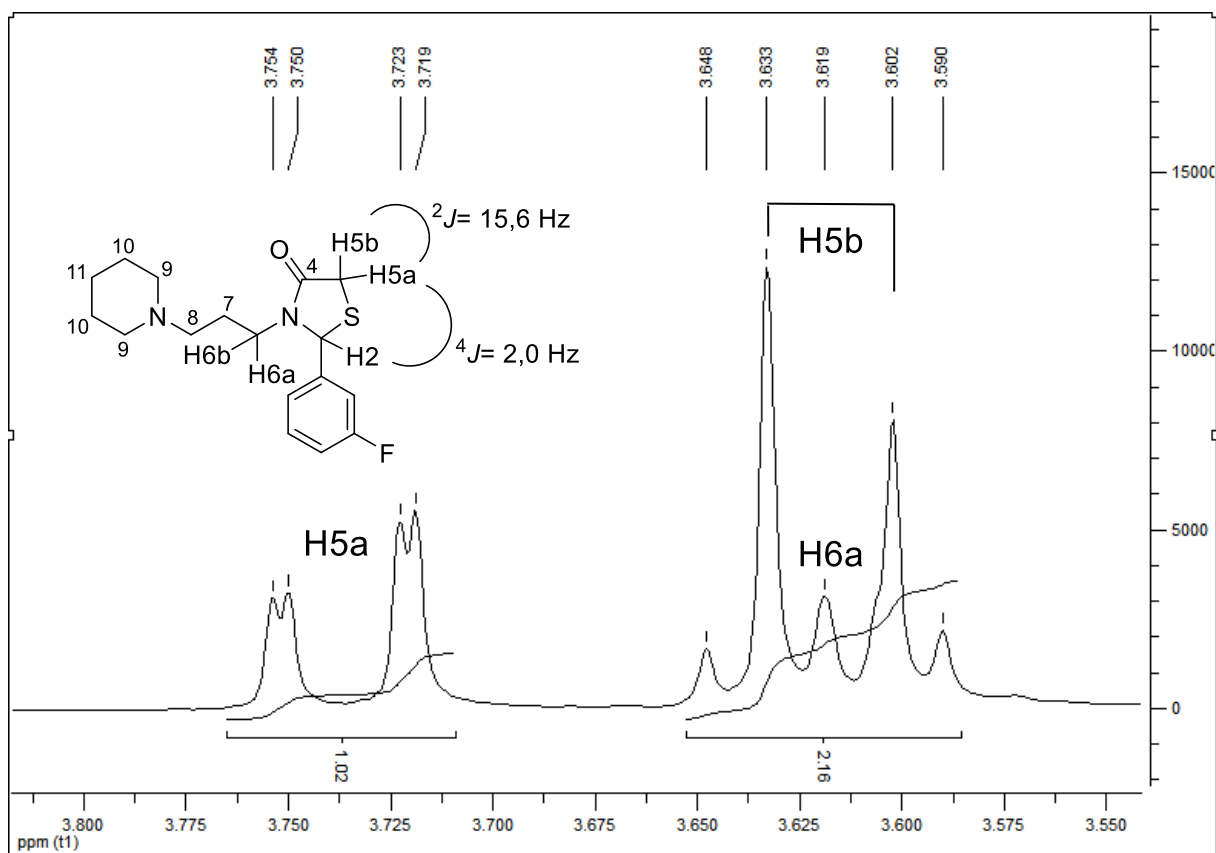
A formação do anel tiazolidinônico é confirmada pelos sinais do H2 e dos hidrogênios diasterotópicos H5 (Figura 12).

Figura 11. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 5,61-5,66 ppm da substância **5b**



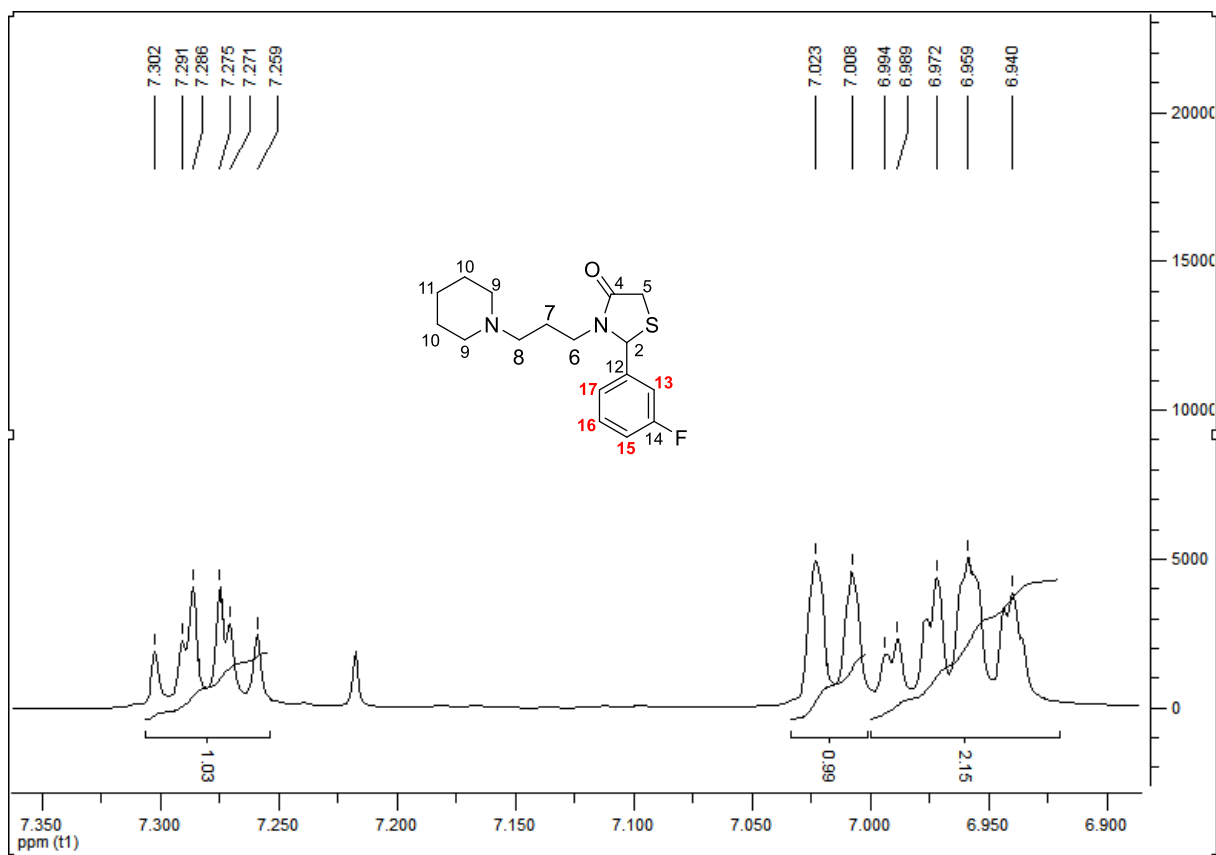
Em 3,73 e 3,63 ppm estão os sinais dos H5, sendo um sinal para cada um dos hidrogênios diasterotópicos. Convencionalmente adotou-se que o H5a está *syn* ao H2 e que o H5b está *anti* ao H2. O H5a acopla com o H2 ($^4J = 2,0$ Hz) e com o H5b ($^2J = 15,6$ Hz), se apresentando como um duplo duplete e o H5b tem um acoplamento geminal com o H5a ($^2J = 15,4$ Hz), se apresentando com um duplete. Hidrogênios vizinhos a nitrogênios amídicos são mais desblindados que hidrogênios vizinhos a nitrogênios amínicos, o que indica que os próximos sinais sejam referentes aos hidrogênios diasterotópicos H6, que aparecem em regiões diferentes. Partindo desta premissa, o H6a aparece com um multiplete, devido a sobreposição de sinais em 3,62 ppm. Uma expansão do espectro na faixa que compreende os H5 e o H6a pode ser vista na Figura 12.

Figura 12. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 3,55-3,80 ppm da substância **5b**



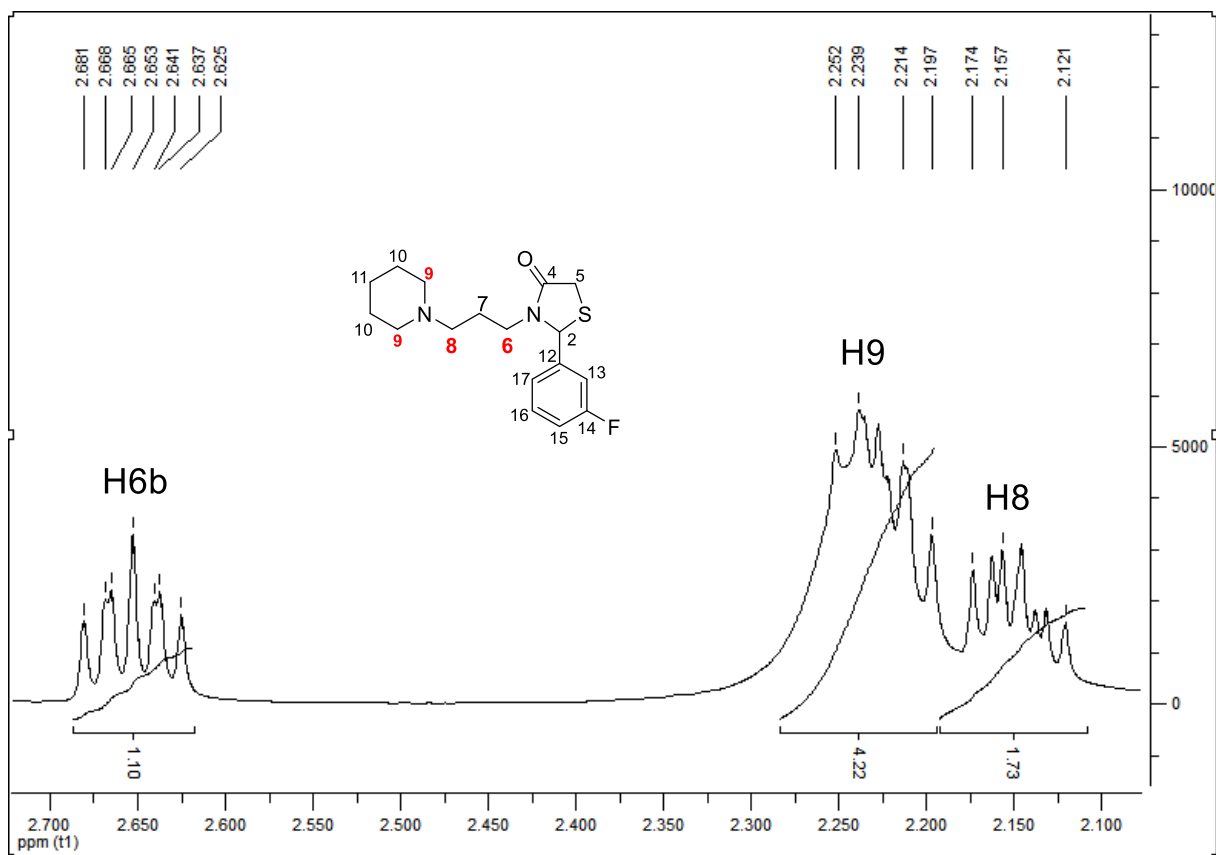
No espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa de 6,90 a 7,35 ppm do produto **5b**, presente na Figura 13, é possível observar os sinais característicos dos hidrogênios aromáticos do anel benzênico *meta* substituído. Em 7,28 ppm observa-se um duplo triplete com integração correspondente a um hidrogênio. Em 7,01 ppm se observa um duplete e em 6,97 ppm é observado um multiplete, que na integração correspondem a 1 e 2 hidrogênios respectivamente.

Figura 13. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 6,90-7,35 ppm da substância **5b**



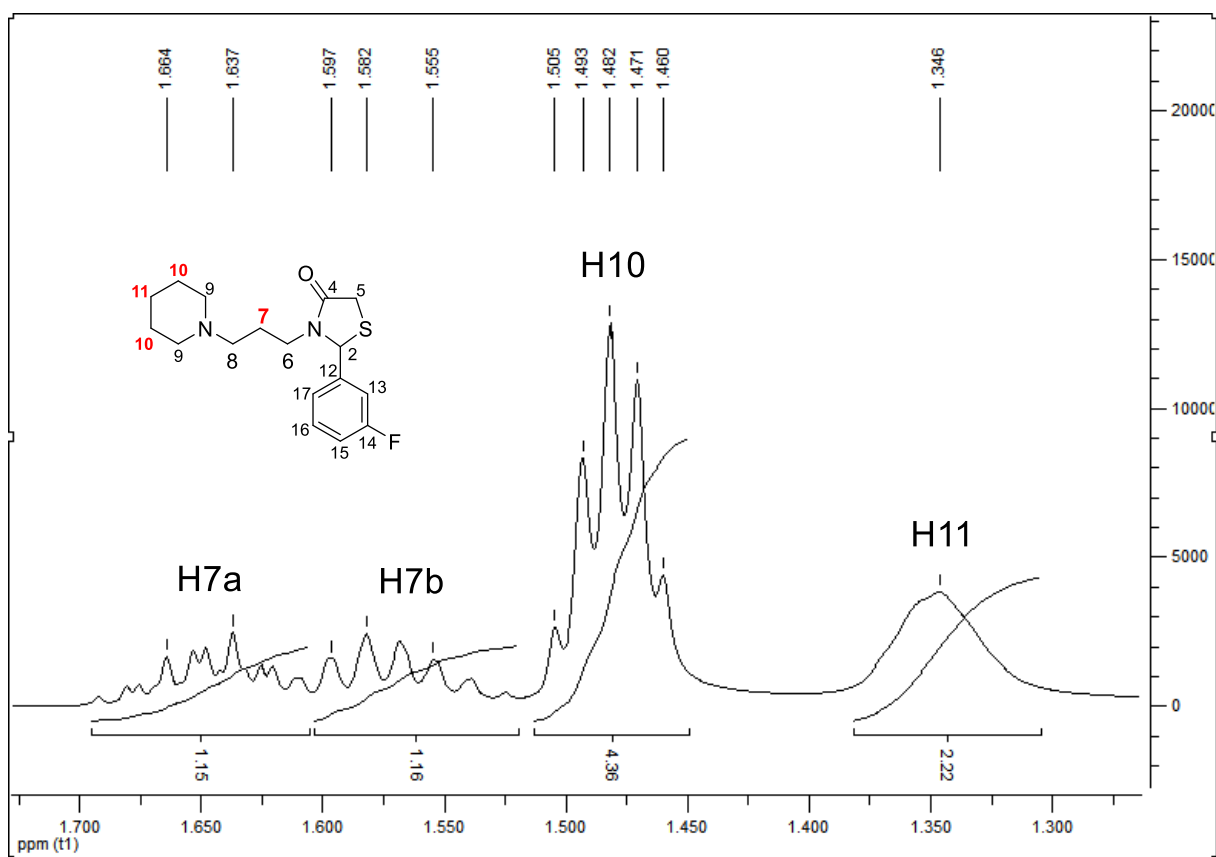
O H6b aparece como um duplo triplete em 2,65 ppm, com acoplamento vicinal com o H7 gerando um $^3J = 7,8$ Hz e geminal com o H6a gerando um $^2J = 13,6$ Hz. O multiplete em 2,23 que na integral corresponde a 4 hidrogênios, faz alusão aos H9 e o multiplete em 2,15 ppm que na integral corresponde a 2 hidrogênios, faz alusão aos H8. Uma expansão do espectro na faixa 2,1-2,7 ppm pode ser vista na Figura 14.

Figura 14. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 2,10-2,70 ppm da substância 5b



Os multipletos em 1,65 e 1,57 ppm que integralmente correspondem a 1 hidrogênio cada, são referentes aos hidrogênios diastereotópicos H7. O quinteto visto em 1,48 ppm, que na integral corresponde a 4 hidrogênios, é referente aos hidrogênios H10 e por fim o sinal largo em 1,35 ppm, integralmente correspondendo a 2 hidrogênios, é referente aos hidrogênios H11. Uma expansão do espectro na faixa 1,3-1,7 ppm pode ser vista na Figura 15.

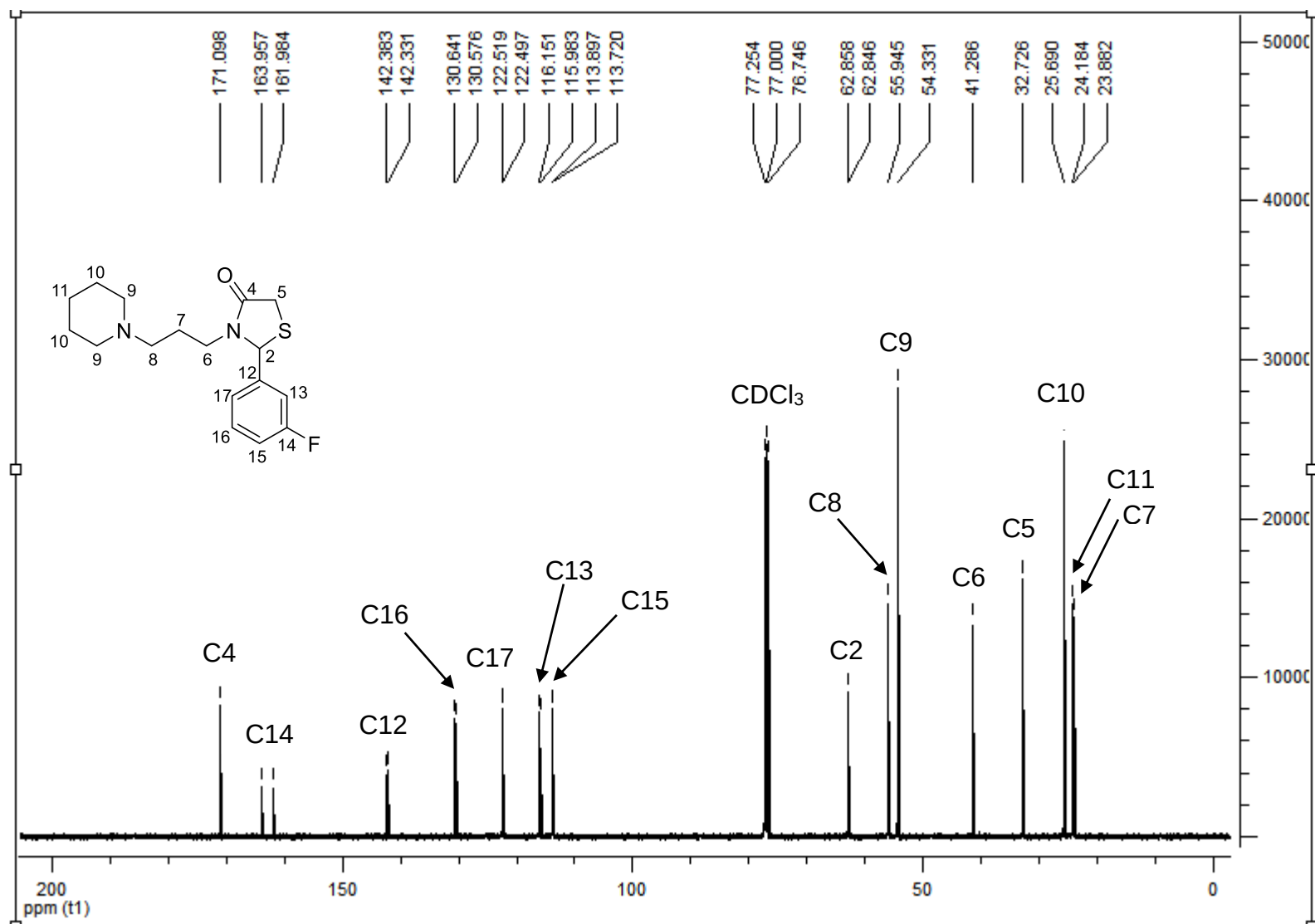
Figura 15. Espectro ampliado de RMN de ^1H na faixa 1,30-1,70 ppm da substância **5b**



4.4.1.3. Identificação dos sinais de RMN de ^{13}C

No espectro de RMN de ^{13}C do produto **5b**, presente na Figura 16, o sinal do carbono mais desblindado em 171,1 ppm é referente a carbonila do anel tiazolidinônico. Os sinais na faixa de 163,0 a 113,8 ppm pertencem aos carbonos aromáticos, sendo que o mais desblindado em 163,0 ppm é um duplete correspondente ao carbono diretamente ligado a átomo de flúor (C14), na qual possui um $^1J_{\text{C-F}} = 248,0$ Hz. Os demais carbonos aromáticos foram identificados através das constantes de acoplamento com o átomo de flúor, sabendo-se que o C12 será mais desblindado que o C16 devido ao efeito elétron-atrator que o C2 do anel tiazolidinônico exerce sobre ele. A distinção entre os sinais do C13 e C15 foi elucidada no espectro de HMBC, mostrado na Figura 19. O primeiro sinal depois da faixa dos aromáticos, neste caso em 62,8 ppm, corresponde ao C2 característico do anel tiazolidinônico, que se apresenta como um duplete com um $^4J_{\text{C-F}} = 1,8$ Hz. No espectro, o sinal em 54,3 ppm é mais intenso devido ao efeito nuclear *overhauser*, correspondendo a dois carbonos (C9). Em 55,9 ppm aparece o C8 e o sinal em 41,3 ppm é referente ao C6 (para a atribuição correta dos sinais do C6 e C8 foi necessário o espectro de HMBC). Em 32,7 ppm está o C5, faixa característica desse carbono em tiazolidinonas ((a) NEUENFELDT *et al.*, 2011; GOUVÊA *et al.*, 2012; KUNZLER *et al.*, 2013; MARQUES *et al.*, 2014; NEVES *et al.*, 2015; MASTELOTTO *et al.*, 2015). Finalmente, em 25,7; 24,2; e 23,9 ppm aparecem respectivamente os C10, C11 e C7 (a atribuição correta dos sinais dos carbonos C7 e C11 foi possível pelo espectro de HMQC, apresentado na Figura 18). Sabe-se que o sinal em 25,7 ppm corresponde aos C10 porque o sinal é mais intenso, correspondendo a dois carbonos.

Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5b**

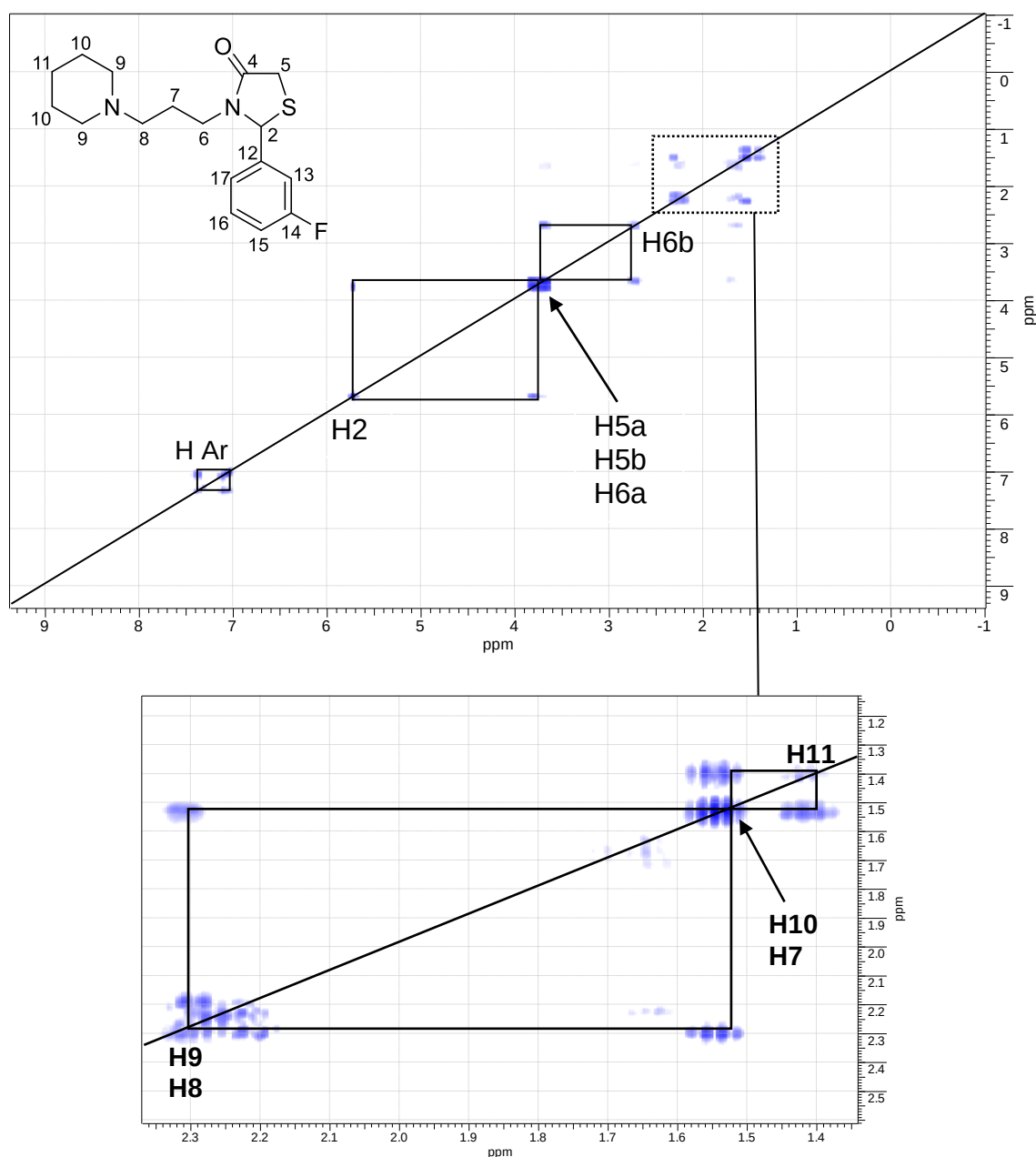


4.4.1.4. Identificação por RMN-2D

O completo assinalamento dos sinais de ^1H e ^{13}C apresentados anteriormente só foi possível após as análises de COSY, HMBC e HMQC, para a completa identificação da estrutura da substância **5b** sintetizada.

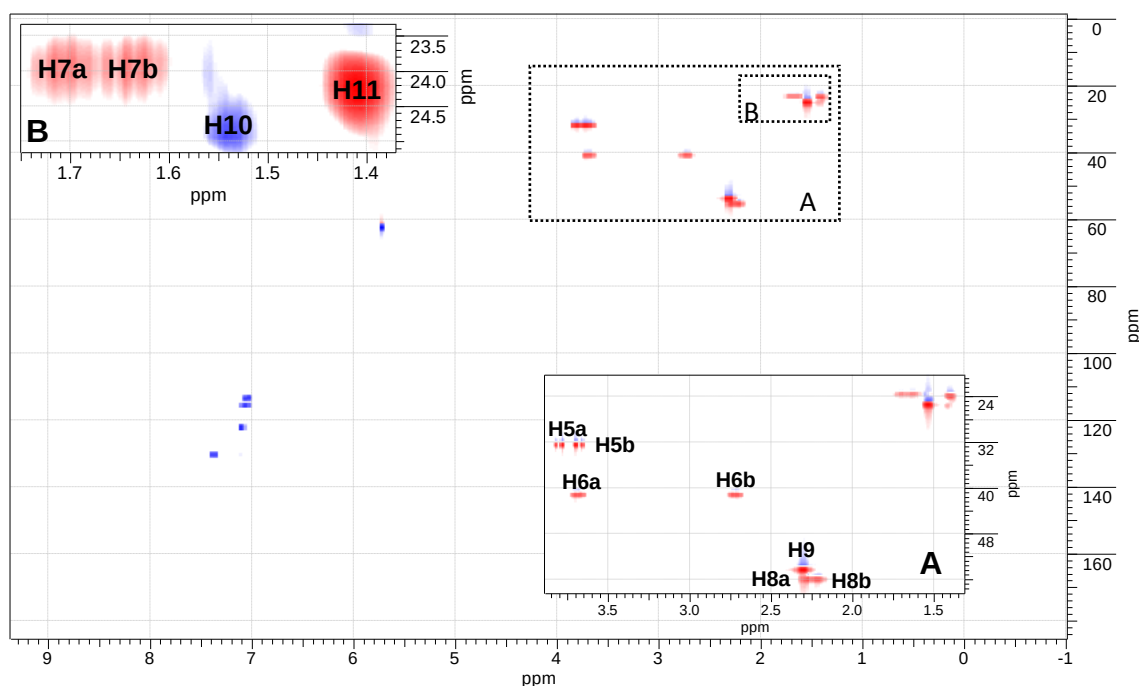
No espectro de COSY verificam-se os acoplamentos dos hidrogênios vizinhos ^1H - ^1H (SILVERSTEIN *et al.*, 2013). Os hidrogênios do anel da piperidina foram confirmados na região 2,0-2,5 ppm para os H9, 1,4-1,6 ppm para os H10 e 1,0-1,4 ppm para os H11, onde estes acoplam entre si gerando as manchas características como identificadas na Figura 17.

Figura 17. Espectro de COSY da substância **5b**



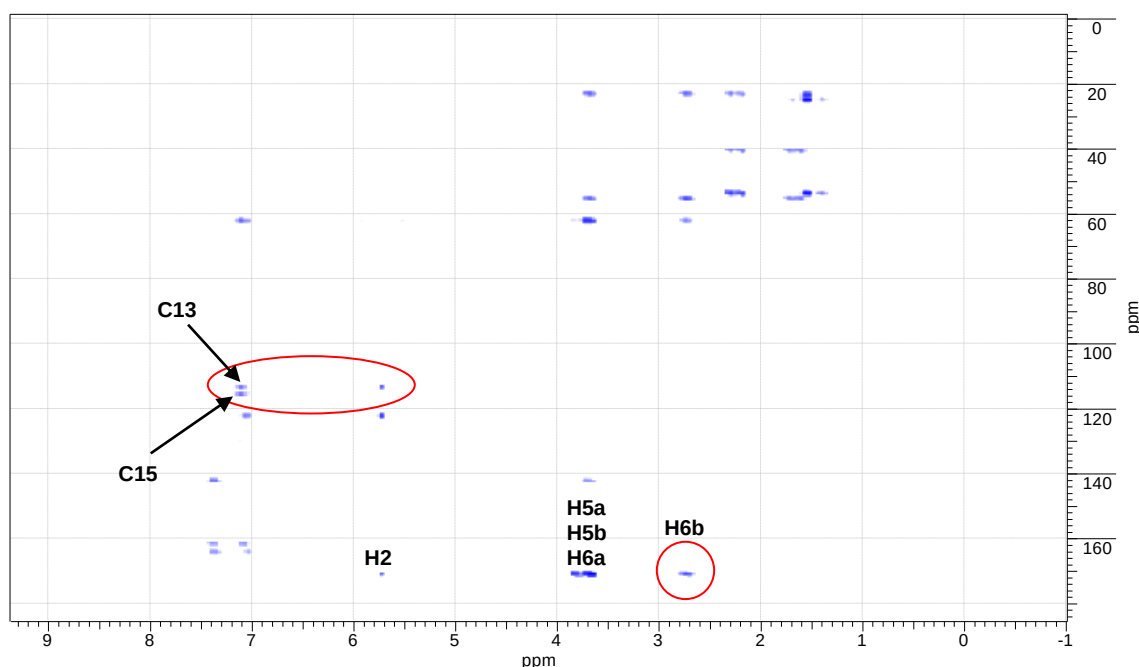
No espectro de HMQC verifica-se o acoplamento do carbono com seus respectivos hidrogênios (1J) (SILVERSTEIN *et al.*, 2013). A análise do HMQC permitiu através dos acoplamentos dos carbonos com seus respectivos hidrogênios, assinalar o C7 e C11, com seus sinais em 23,9 e 24,2 ppm respectivamente. No quadro B do espectro de HMQC (Figura 18) é possível ver o carbono situado em 23,9 ppm acoplar com dois hidrogênios em 1,65 e 1,57 ppm. Estes hidrogênios próximos um do outro, mas em diferentes regiões, são os hidrogênios diastereotópicos H7a e H7b. É importante salientar que ocorreu uma inversão de deslocamento comparado aos respectivos hidrogênios, ou seja, o H7 possui sinal desblindado em relação ao H11 e o C7 possui sinal blindado em relação ao C11.

Figura 18. Espectro de HMQC da substância **5b**



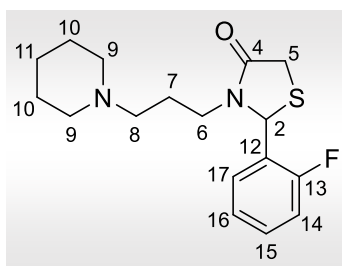
No espectro de HMBC (Figura 19) verifica-se o acoplamento do carbono com os hidrogênios próximos até 3 ligações (2J e 3J) (SILVERSTEIN *et al.*, 2013). O HMBC foi importante para assinalar uma última caracterização necessária, distinguir os sinais H6 e H8; e C6 e C8. Analisando a estrutura química da substância, pode-se dizer que por questões de distância de ligação, o carbono da carbonila C4 vai acoplar apenas com o H6.

Figura 19. Espectro de HMBC da substância **5b**



Pelo espectro de HMBC apresentado pode-se ver além das correlações do carbono em 171,1 ppm (C4) com o H5a e H5b, uma correlação com um hidrogênio situado em 2,65 ppm. Portanto, 2,65 ppm corresponde ao H6b. No espectro de HMQC, correlacionando esse sinal com seu respectivo carbono, chegamos ao valor de 41,3 ppm para o C6. Assim sendo, o C8 situa-se em 55,9 ppm. É importante ressaltar que nesse caso também ocorreu uma inversão de deslocamento comparado aos respectivos hidrogênios, ou seja, o H6 possui sinal desblindado em relação ao H8 e o C6 possui sinal blindado em relação ao C8. Outra informação que o HMBC nos fornece é a correlação do H2 com um dos carbonos na faixa 110-120 ppm (C13 ou C15). É possível observar a correlação do hidrogênio H2 com o carbono em 113,8 ppm. Analisando a estrutura química, pode-se dizer que por questões de distância de ligação, o H2 vai correlacionar apenas com o C13. Portanto para o C15 foi atribuído o sinal em 116,1 ppm.

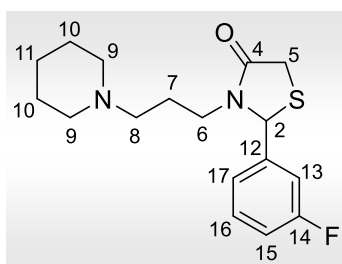
4.4.2. Dados espectrométricos e espectroscópicos



2-(2-fluorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5a**). $C_{17}H_{23}FN_2OS$, 322,44 g/mol, óleo, Rendimento: 68%.

Aguardando análises de RMN.

EM m/z : 322 (M^+ , 2); 281 (1); 207 (2); 182 (1); 139 (2); 127 (4); 109 (6); 98 (100); 84 (10); 41 (7).

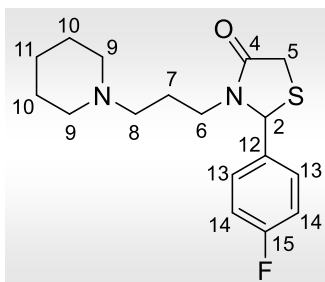


2-(3-fluorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5b**). $C_{17}H_{23}FN_2OS$, 322,44 g/mol, óleo, Rendimento: 50%.

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{H-H} = Hz): 7,28 (dt, 1H, Ar); 7,01 (d, 1H, Ar, 3J = 7,6 Hz); 6,97 (m, 2H, Ar); 5,64 (d, 1H, H2, 4J = 1,2 Hz); 3,73 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 2,0 Hz); 3,63 (d, 1H, H5b, 2J = 15,4 Hz); 3,62 (m, 1H, H6a); 2,65 (dt, 1H, H6b, 2J = 13,9 Hz, 3J = 7,8 Hz); 2,23 (m, 4H, H9); 2,14 (m, 2H, H8); 1,65 (m, 1H, H7a); 1,57 (m, 1H, H7b); 1,48 (quint., 4H, H10, 3J = 5,6 Hz); 1,35 (sl, 2H, H11).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{C-F} = Hz): 171,1 (C4); 163,0 (d, C14, 1J = 248,0 Hz); 142,3 (d, C12, 3J = 6,4 Hz); 130,6 (d, C16, 3J = 8,2 Hz); 122,5 (d, C17, 4J = 2,7 Hz); 116,1 (d, C15, 2J = 20,9 Hz); 113,8 (d, C13, 2J = 21,8 Hz); 62,8 (d, C2, 4J = 1,8 Hz); 55,9 (C8); 54,3 (2C, C9); 41,3 (C6); 32,7 (C5); 25,7 (2C, C10); 24,2 (C11); 23,9 (C7).

EM m/z : 322 (M, 2); 281 (1); 238 (1); 207 (1); 197 (2); 182 (1); 139 (2); 127 (4); 98 (100); 84 (8); 44 (12).

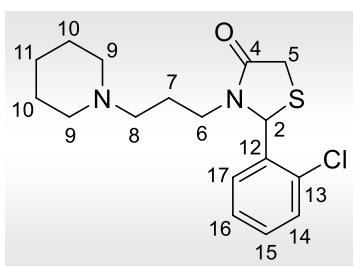


2-(4-fluorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5c**). $C_{17}H_{23}FN_2OS$, 322,44 g/mol, óleo, Rendimento: 69%.

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{H-H} = Hz): 7,23 (m, 2H, Ar); 7,00 (m, 2H, Ar); 5,64 (d, 1H, H2, 4J = 1,7 Hz); 3,72 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 1,8 Hz); 3,62 (d, 1H, H5b, 2J = 15,6 Hz); 3,56 (m, 1H, H6a); 2,63 (dt, 1H, H6b, 2J = 13,9 Hz, 3J = 7,9 Hz); 2,20 (m, 5H, H9, H8a); 2,13 (m, 1H, H8b); 1,63 (m, 1H, H7a); 1,54 (m, 1H, H7b); 1,47 (quint., 4H, H10, 3J = 5,6 Hz); 1,34 (sl, 2H, H11).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{C-F} = Hz): 171,0 (C4); 162,9 (d, C15, 1J = 248,0 Hz); 135,3 (d, C12, 4J = 6,4 Hz); 128,9 (d, 2C, C13, 3J = 8,2 Hz); 115,9 (d, 2C, C14, 2J = 21,8 Hz); 62,9 (C2); 56,0 (C8); 54,3 (2C, C9); 41,2 (C6); 32,8 (C5); 25,7 (2C, C10); 24,2 (C11); 23,9 (C7).

EM m/z : 322 (M^+ , 2); 281 (1); 238 (1); 207 (2); 197 (2); 150 (3); 124 (6); 109 (7); 98 (100); 84 (19); 40 (12).

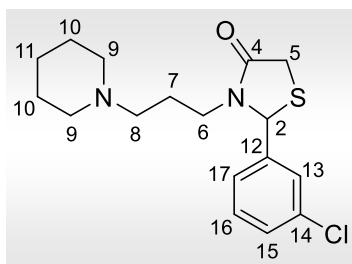


2-(2-clorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5d**). $C_{17}H_{23}ClN_2OS$, 338,89 g/mol, óleo, Rendimento: 68%.

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{H-H} = Hz): 7,33 (dd, 1H, Ar, 3J = 7,6 Hz, 4J = 1,7 Hz); 7,22 (m, 2H, Ar); 7,11 (dd, 1H, Ar, 3J = 7,3 Hz, 2J = 2,0 Hz); 6,1 (sl, 1H, H2); 3,73 (dt, 1H, H6a, 2J = 13,9 Hz, 3J = 7,4 Hz); 3,67 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 1,4 Hz); 3,57 (d, 1H, H5b, 2J = 15,6 Hz); 2,66 (dt, 1H, H6b, 2J = 13,9 Hz, 3J = 7,2 Hz); 2,31 (m, 4H, H9); 2,23 (m, 2H, H8); 1,69 (m, 2H, H7); 1,51 (quint., 4H, H10, 3J = 5,8 Hz); 1,35 (sl, 2H, H11).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171,9 (C4); 137,1; 132,8; 130,3; 129,7; 127,5; 126,7; 59,9 (C2); 56,0 (C8); 54,3 (2C, C9); 41,7 (C6); 32,2 (C5); 25,5 (2C, C10); 24,1 (C11); 23,9 (C7).

EM m/z : 338 (M^+ , 3); 281 (1); 254 (1); 207 (1); 185 (1); 152 (2); 112 (2); 98 (100); 84 (10); 41 (9).

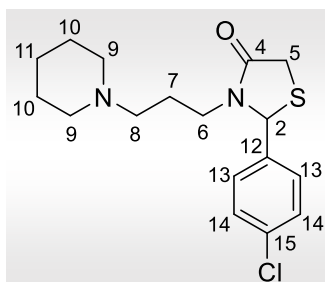


2-(3-clorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5e**). $C_{17}H_{23}ClN_2OS$, 338,89 g/mol, óleo, Rendimento: 47%.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{H-H} = Hz): 7,28 (m, 4H, Ar); 5,74 (sl, 1H, H2); 3,81 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 1,1 Hz); 3,70 (m, 1H, H5b); 3,69 (m, 1H, H6a); 2,75 (m, 1H, H6b); 2,63 (sl, 4H); 2,49 (m, 2H); 1,76 (m, 6H); 1,50 (sl, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171,5 (C4); 141,6; 135,0; 130,4; 129,3; 127,1; 125,4; 62,6 (C2); 55,1 (C8); 53,7 (2C, C9); 40,7 (C6); 32,8 (C5); 24,3 (2C, C10); 23,3 (C11); 22,8 (C7).

EM m/z : 338 (M^+ , 2); 281 (2); 254 (1); 207 (4); 182 (1); 166 (1); 152 (1); 140 (3); 127 (5); 98 (100); 84 (8); 40 (23).

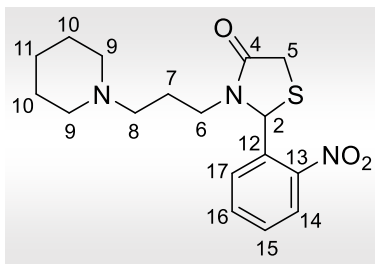


2-(4-clorofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5f**). $C_{17}H_{23}ClN_2OS$, 338,89 g/mol, óleo, Rendimento: 79%.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{H-H} = Hz): 7,32 (dt, 4H, Ar, 3J = 8,3 Hz); 5,72 (sl, 1H, H2); 3,70 (d, 1H, H5b, 2J = 14,8 Hz); 3,69 (m, 2H, H5a, H6a); 2,70 (dt, 1H, H6b, 2J = 13,8 Hz, 3J = 6,8 Hz); 2,35 (m, 6H); 1,60 (m, 8H).

RMN de ^{13}C (50MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171,2 (C4); 138,1; 134,9; 129,2 (2C); 128,5 (2C); 62,8 (C2); 55,7 (C8); 54,2 (2C, C9); 41,1 (C6); 32,8 (C5); 25,3 (2C, C10); 24,0 (C11); 23,6 (C7).

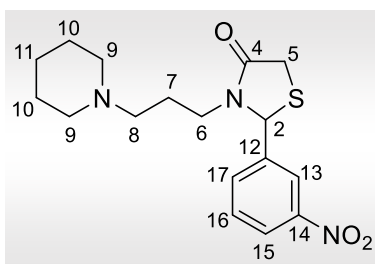
EM m/z : 338 (M^+ , 1); 281 (4); 253 (1); 207 (6); 152 (2); 127 (6); 98 (100); 84 (9); 44 (9).



2-(2-nitrofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5g**). $C_{17}H_{23}N_3O_3S$, 349,45 g/mol, óleo, Rendimento: 82%.

Aguardando análises de RMN.

EM m/z : 341 (M-8, 1); 319 (3); 281 (3); 234 (2); 207 (9); 142 (3); 124 (5); 98 (100); 84 (9); 44 (45).

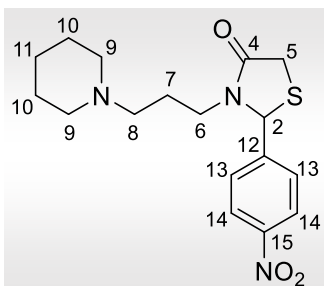


2-(3-nitrofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5h**). $C_{17}H_{23}N_3O_3S$, 349,45 g/mol, óleo, Rendimento: 82%.

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{H-H} = Hz): 8,14 (m, 1H, Ar); 8,11 (m, 1H, Ar); 7,59 (t, 1H, Ar, 3J = 7,9 Hz); 5,76 (d, 1H, H2, 4J = 1,8 Hz); 3,78 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 2,0 Hz); 3,66 (d, 1H, H5b, 2J = 15,6 Hz); 3,64 (m, 1H, H6a); 2,63 (dt, 1H, H6b, 2J = 14,0 Hz, 3J = 7,2 Hz); 2,22 (m, 4H, H9); 2,12 (m, 2H, H8a, H8b); 1,67 (m, 1H, H7a); 1,55 (m, 1H, H7b); 1,46 (quint., 4H, H10, 3J = 5,6 Hz); 1,34 (sl, 2H, H11).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171,0 (C4); 148,5; 142,4; 132,9; 130,2; 124,0; 122,0; 62,6 (C2); 55,9 (C8); 54,4 (2C, C9); 41,5 (C6); 32,7 (C5); 25,9 (2C, C10); 24,3 (C11); 24,0 (C7).

EM m/z : 349 (M^+ , 1); 332 (5); 281 (2); 207 (4); 182 (1); 163 (1); 112 (3); 98 (100); 84 (6); 44 (17).



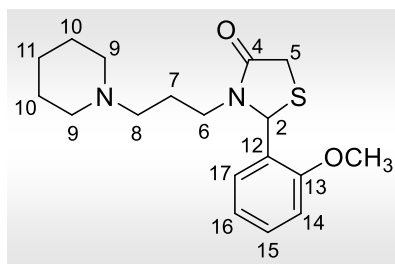
2-(4-nitrofenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5i**). $C_{17}H_{23}N_3O_3S$, 349,45 g/mol, óleo, Rendimento: 62%:

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm, J_{H-H} = Hz): 8,17 (d, 2H, Ar, 3J = 8,7 Hz); 7,41 (d, 2H, Ar, 3J = 8,7 Hz); 5,78 (d, 1H, H2, 4J = 1,7 Hz); 3,75 (dd, 1H, H5a, 2J = 15,6 Hz, 4J = 1,8 Hz); 3,68 (dt, 1H, H6a, 2J = 14,3 Hz, 3J = 7,2 Hz); 3,66 (d, 1H, H5b, 2J = 15,6

Hz); 2,61 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,7$ Hz, $^3J=7,3$ Hz); 2,30 (m, 4H, H9); 2,19 (m, 2H, H8); 1,66 (m, 2H, H7); 1,61 (quint., 4H, H10, $^3J=5,6$ Hz); 1,37 (sl, 2H, H11).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,2 (C4); 148,1; 147,1; 127,7 (2C); 124,4 (2C); 62,3 (C2); 55,7 (C8); 54,3 (2C, C9); 41,3 (C6); 32,7 (C5); 25,5 (2C, C10); 24,0 (C11); 23,8 (C7).

EM m/z : 338 (M-11, 2); 281 (1); 254 (1); 207 (2); 182 (1); 166 (1); 152 (2); 127 (6); 98 (100); 84 (9); 41 (8).

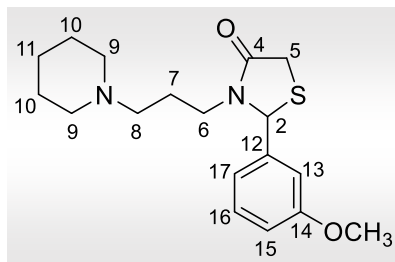


2-(2-metoxifenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5j**). $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 349,45 g/mol, óleo, Rendimento: 76%.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ Hz): 7,30 (m, 1H, Ar); 7,10 (dd, 1H, Ar, $^3J=7,6$ Hz, $^4J=1,8$ Hz); 6,95 (m, 2H, Ar); 6,07 (d, 1H, H2, $^4J=1,6$ Hz); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 3,75 (m, 2H, H5a, H6a); 3,63 (d, 1H, H5b, $^2J=15,3$ Hz); 2,73 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,8$ Hz, $^3J=6,9$ Hz); 2,31 (m, 6H); 1,58 (m, 8H).

RMN de ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,9 (C4); 156,8; 129,7; 127,8; 126,5; 120,8; 110,9; 58,0 (C2); 56,1 (OCH_3); 55,5 (C8); 54,3 (2C, C9); 41,5 (C6); 32,6 (C5); 25,7 (2C, C10); 24,3 (C11); 24,2 (C7).

EM m/z : 334 (M^+ , 5); 281 (1); 207 (2); 185 (1); 167 (1); 148 (2); 112 (5); 98 (100); 84 (10); 44 (9).



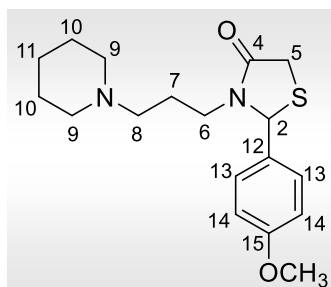
2-(3-metoxifenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5k**). $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 349,45 g/mol, óleo, Rendimento: 47%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ Hz): 7,22 (m, 1H, Ar); 6,81 (m, 2H, Ar); 6,75 (m, 1H, Ar); 5,61 (d, 1H, H2, $^4J=1,7$ Hz); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,73 (dd, 1H, H5a, $^2J=15,7$ Hz, $^4J=1,7$ Hz); 3,62 (d, 1H, H5b, $^2J=15,4$ Hz); 3,60 (m, 1H, H6a); 2,68 (dt, 1H, H6b, $^2J=13,9$ Hz, $^3J=7,8$ Hz); 2,24 (m, 4H, H9); 2,16 (m, 2H, H8a, H8b); 1,63

(m, 1H, H7a); 1,57 (m, 1H, H7b); 1,49 (quint., 4H, H10, $^3J= 5,6$ Hz); 1,35 (sl, 2H, H11).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,2 (C4); 160,1; 141,2; 130,1; 119,1; 114,5; 112,4; 63,5 (C2); 56,0 (C8); 55,3 (OCH_3); 54,3 (2C, C9); 41,3 (C6); 32,9 (C5); 25,6 (2C, C10); 24,2 (C11); 23,9 (C7).

EM m/z : 334 (M^+ , 4); 281 (1); 250 (1); 207 (1); 185 (1); 127 (9); 98 (100); 84 (8); 41 (5).

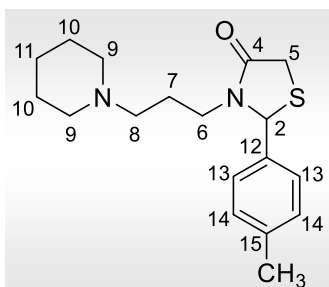


2-(4-metoxifenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)thiazolidin-4-ona (**5l**). $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 349,45 g/mol, óleo, Rendimento: 71%.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$): 7,26 (d, 2H, Ar, $^3J= 8,4$ Hz); 6,89 (d, 2H, Ar, $^3J= 8,7$ Hz); 5,69 (sl, 1H, H2); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,72 (m, 3H, H5a, H5b, H6a); 2,73 (dt, 1H, H6b, $^2J= 13,8$ Hz, $^3J= 7,3$ Hz); 2,31 (m, 6H); 1,60 (m, 8H).

NMR de ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,1 (C4); 160,2; 131,1; 128,6 (2C); 114,3 (2C); 63,3 (C2); 56,0 (OCH_3); 55,3 (C8); 54,3 (2C, C9); 41,1 (C6); 33,0 (C5); 25,4 (2C, C10); 24,1 C11); 23,7 (C7).

EM m/z : 334 (M^+ , 2); 281 (3); 267 (1); 250 (1); 207 (8); 162 (5); 135 (6); 121 (6); 98 (100); 84 (10); 40 (23).



3-(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(p-toluil)thiazolidin-4-ona (**5m**). $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$, 349,45 g/mol, óleo, Rendimento: 72%.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}} = \text{Hz}$): 7,19 (s, 4H, Ar); 5,67 (d, 1H, H2, $^4J= 1,6$ Hz); 3,80 (dd, 1H, H5a, $^2J= 15,4$ Hz, $^4J= 1,7$ Hz); 3,66 (m, 2H, H5b, H6a); 2,72 (dt, 1H, H6b, $^2J= 13,5$ Hz, $^3J= 7,6$ Hz); 2,36 (s, 3H, CH_3); 2,28 (m, 6H); 1,64 (m, 8H).

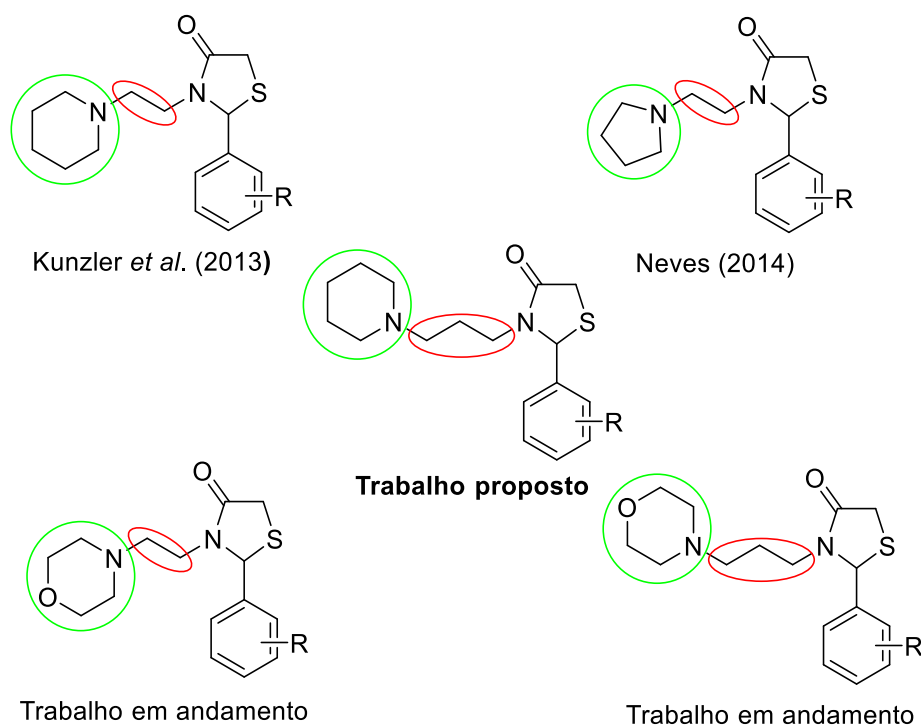
RMN de ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,1 (C4); 139,0; 136,5; 129,6 (2C); 127,0 (2C); 63,5 (C2); 56,1(C8); 54,4 (2C, C9); 41,3 (C6); 32,9 (C5); 25,8 (2C, C10); 24,3 (C11); 24,0 (C7); 21,1 (CH_3).

EM m/z : 318 (M, 2); 281 (3); 253 (1); 207 (9); 163 (1); 127 (6); 112 (5); 98 (100); 84 (11); 44 (15).

4.5. Perspectivas futuras

As estruturas sintetizadas possuem um carbono a mais entre o anel proveniente da amina e o anel tiazolidinona, quando comparada aos trabalhos de Kunzler *et al.* (2013) e Neves (2014). Além disso, está em andamento o estudo da síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas derivadas da 4-(2-aminoetil)morfolina e 4-(3-aminopropil)morfolina, aminas estruturalmente semelhantes a utilizada neste trabalho. Todas essas substâncias (Figura 20) futuramente serão submetidas a estudos para observar a influência do heterociclo (piperidina, pirrolidina ou morfolina) e do *linker* (etileno ou propileno) nas propriedades biológicas das 1,3-tiazolidin-4-onas.

Figura 20. Comparação entre as estruturas dos trabalhos para futuros estudos



5. CONCLUSÃO

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

Foram sintetizadas treze 1,3-tiazolidin-4-onas inéditas na literatura, derivadas da *N*-(3-aminopropil)piperidina, pela via multicomponente *one pot* e utilizando uma proporção molar de 1:1:3 de amina, arilaldeído substituído e ácido mercaptoacético em um tempo de 5 horas de reação. Essa condição de reação foi eficiente para a obtenção desta série sistemática de 1,3-tiazolidin-4-onas obtendo-se um rendimento dos produtos na faixa de 47-82%.

As estruturas das substâncias sintetizadas foram confirmadas pelas análises de RMN de ^1H e ^{13}C e CG-EM. A completa atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono foi realizada com o auxílio de análises de RMN-2D HMQC e HMBC. Assim, a estrutura química da substância **5b** foi totalmente elucidada, servindo de base para o assinalamento dos sinais de hidrogênio e carbono das demais.

Aumentou-se a gama de substâncias da classe das 1,3-tiazolidin-4-onas obtidas pelo grupo de pesquisa, que serão objetos de testes biológicos no futuro, contribuindo para um estudo de relação estrutura/atividade.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, O.; SHARMA, P.; SINGHVI, I. Anticonvulsant activity of some novel substituted thiazolidinone derivatives against maximal electro shock induced seizure. **International Journal of Pharmaceutical Research Scholars**, v. 3, p. 289-294, 2014.

CAMPOS Jr., J.C.; GOUVÊA, D.P.; RIBEIRO, C. S.; DUTRA, F. S. P.; STEFANELLO, F. M.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W.; SIQUEIRA, G. M. Efficient synthesis and antioxidant evaluation of 2-aryl-3-(pyrimidin-2-yl)-thiazolidinones. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 27, p. 445-450, 2013.

CHAVAN, S.; ZANGADE, S.; VIBHUTE, A.; VIBHUTE, Y. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-azetidinones and 4-thiazolidinones derivatives. **European Journal of Chemistry**, v. 3, p. 98-101, 2013.

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

DESAI, N. C.; PANDYA, D. D.; BHATT, K. A.; KOTADIYA, G. M.; DESAI, P. Synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of novel benzimidazole derivatives bearing cyanopyridine and 4-thiazolidinone motifs. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 3823-3835, 2014.

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

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

GRAHAM, P. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. 4^a ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 2009, 752p.

GUDUDURU, V.; HURH, E.; DALTON, J. T.; MILLER, D. D. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 5289-5293, 2004.

HAVALDAR, F. H.; SHARMA, A. S.; PINTO, P. R. F. Synthesis of new thiazolidinones and their microbial activity. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 725-731, 2011.

HÜBSCHMANH, H. J. **Handbook of GC/MS: Fundamentos and Aplications**. 2 ed. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, 2009. 732p.

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

KAMEL, M. M.; ALI, H. I.; ANWAR, M. M.; MOHAMED, N. A.; SOLIMAN, A. M. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 572-580, 2010.

KANAGARAJAN, V.; THANUSU, J.; GOPALAKRISHNAN, M. Three component one-pot synthesis of novel pyrimidino thiazolidin-4-ones catalyzed by activated fly ash. **Green Chemistry and Letters Reviews**, v. 2, p. 161-167, 2009.

KUMAR, D.; SONAWANE, M.; PUJALA, B.; JAIN, V. K.; BHAGAT, S.; CHAKRABORTI, A. K. Supported protic acid-catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones: enhancement of the catalytic potential of protic acid by adsorption on solid supports. **Green Chemistry**, v. 15, p. 2872-2884, 2013.

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

LINGAMPALLE, D.; JAWALE, D.; WAGHMARE, R.; MANE, R. Ionic liquid-mediated, one-pot synthesis for 4-thiazolidinones. **Synthetic Communications**, v. 40, p. 2397-2401, 2010.

MACCARI, R.; VITALE, R. M.; OTTANÀ, R.; ROCCHICCIOLI, M.; MARRAZZO, A.; CARDILE, V.; GRAZIANO, A. C. E.; AMODEO, P.; MURA, U.; DEL CORSO, A.; Structure-activity relationships and molecular modelling of new 5-arylidene-4-thiazolidinone derivatives as aldose reductase inhibitors and potential anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 81, p. 1-14, 2014.

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

MASTELLOTO, H. G.; DRAWANZ, B. B.; BERWALDT, G. A.; NEUENFELDT, P. D.; SIQUEIRA, G. M.; CUNICO, W. 3,4-(Methylenedioxy)aniline as precursor to the synthesis of thiazolidin-4-ones. **Monatshefte für Chemie**, v. 146, p. 327-334, 2015.

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

NAGARAJAN, A. S.; KAMALRAJ, S.; MUTHUMARY, J.; REDDY, B. S. R. Synthesis of biologically active benzothiazole substituted thiazolidinone derivatives via cyclization of unsymmetrical imines. **Indian Journal of Chemistry**, v. 48B, p. 1577-1582, 2009.

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

a) NEUENFELDT, P. D.; DRAWANZ, B. B.; AGUIAR, A. C.; FIGUEIREDO Jr., F.; KRETTLI, A. U.; CUNICO, W. Multicomponent synthesis of new primaquine thiazolidinone derivatives. **Synthesis**, p. 3866-3870, 2011.

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

NEVES, A. M. Síntese de tiazolidinonas derivadas da 1-(2-aminoetil)pirrolidina e estudo da atividade antimicrobiana. 2014. 138f. Dissertação (Mestrado em Química-Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas).

NEVES, A. M.; DUVAL, A. R.; BERWALDT, G. A.; GOUVÊA, D. P.; FLORES, N. P.; Silva, P. G.; STEFANELLO, F. M.; CUNICO, W. Thiazolidin-4-ones from 3-(aminomethyl)pyridine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid: Synthesis and radical scavenger activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, p. 381-388, 2015.

PATEL, N. B.; PATEL, H. R.; SHAIKH, F. M.; RAJANI, D. New 4-thiazolidinones from 5-ethyl pyridine-2-ethanol: their antibacterial, antifungal, and antitubercular activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, p. 1360-1370, 2014.

PRASAD, D.; PREETAM, A.; NATH, M. DBSA catalyzed, one-pot three-component "on water" green protocol for the synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. **RSC Advances**, v. 2, p. 3133-3140, 2012.

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

RANGANATHA, V. L.; BEGUM, A. B.; NAVEEN, P.; ZAMEER, F.; HEGDEKATTE, R.; ARA KHANUM, S. Synthesis, xanthine oxidase inhibition, and antioxidant screening of benzophenone tagged thiazolidinone analogs. **Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences**, v. 347, p. 589-598, 2014.

RAWAL, R. K.; TRIPATHI, R.; KATTI, S. B.; PANNECOUQUE, C.; CLERCQ, E. Design and synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 2800-2806, 2008.

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

ROCHA JUNIOR, C. F. A.; SANTOS, S. C. A.; SOUZA, C. A. G.; ANGÉLICA, R. S.; NEVES, R. F.; Síntese de zeólitas a partir de cinza volante de caldeiras: Caracterização física, química e mineralógica. **Cerâmica**, v. 58, p. 43-52, 2012.

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

SENTHILRAJA, M.; ALAGARSAMY, V.; SOLOMON, V. R. 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones: Novel class of anticonvulsant agents. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 9, p. 731-735, 2012.

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X., KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006. 506p.

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

VINTONYAK, V. V.; WARBURG, K.; KRUSE, H.; GRIMME, S.; HÜBEL, K.; RAUH, D.; WALDMANN, H. Identification of thiazolidinones spiro-fused to Indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase B. **Angewandte Chemie**, v. 49, p. 5902-5905, 2010.

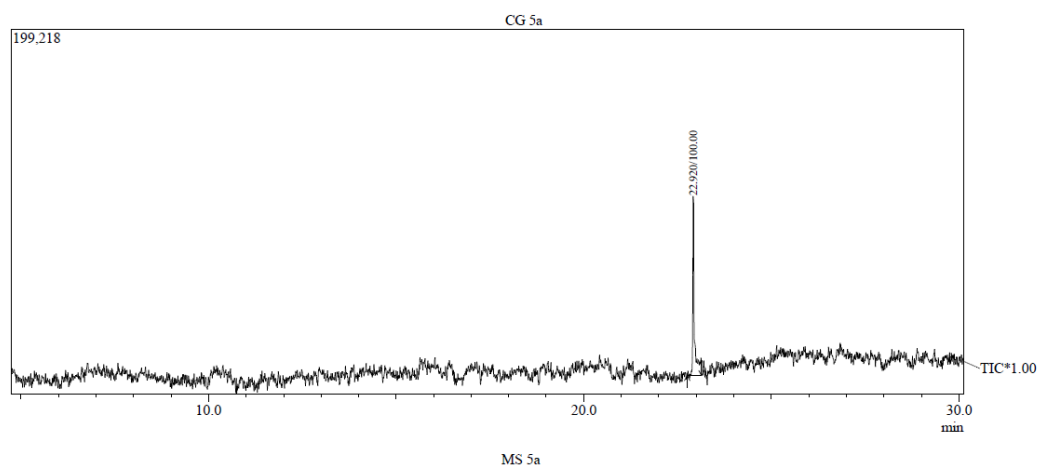
YADAV, A. K.; KUMAR, M.; YADAV, T.; JAIN, R. An ionic liquid mediated one-pot synthesis of substituted thiazolidinones and benzimidazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 5031-5034, 2009.

ZHANG, T.; LI, J.; DONG, Y.; ZHAI, D.; LAI, L.; DAI, F.; DENG, H.; CHEN, Y.; LIU, M.; YI, Z. Cucurbitacin E inhibits breast tumor metastasis by suppressing cell migration and invasion. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 135, p. 445-458, 2012.

ZHANG, X.; LI, X.; LI, D.; QU, G.; WANG, J.; LOISEAU, P. M.; FAN, X. Ionic liquid mediated and promoted eco-friendly preparation of thiazolidinones and pyrimidine nucleoside-thiazolidinone hybrids and their antiparasitic activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, p. 6280-6283, 2009.

ZHENG, H.; MEI, Y. J.; DU, K.; SHI, Q. Y.; ZHANG, P. F. Trypsin-catalyzed one-pot multicomponent synthesis of 4-thiazolidinones. **Catalysis Letters**, v. 143, p. 298-301, 2013.

ANEXO I- Espectros de CG/CG-EM

Figura 21. Espectro de CG/EM da substância **5a**

Line#:1 R.Time:22.917(Scan#:2331)
MassPeaks:80
RawMode:Averaged 22.900-22.958(2329-2336) BasePeak:98.10(17139)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

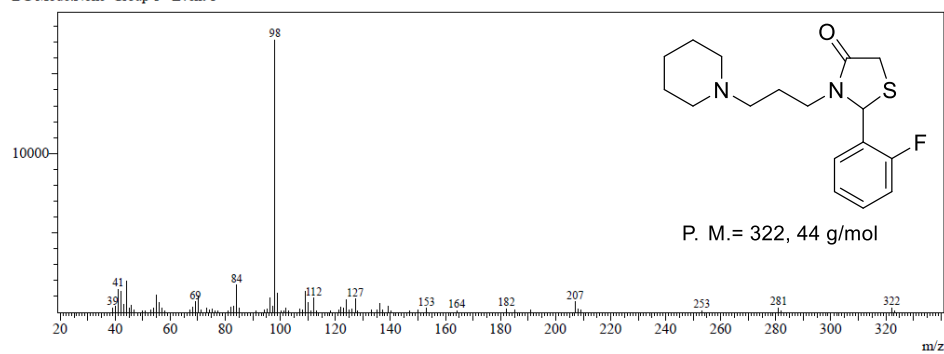
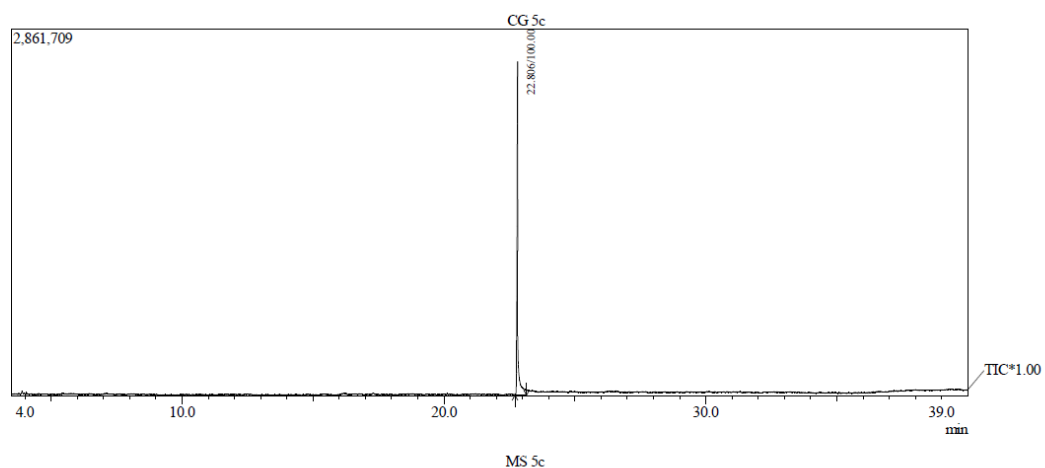


Figura 22. Espectro de CG/EM da substância **5c**

Line#:1 R.Time:22.808(Scan#:2318)
MassPeaks:70
RawMode:Averaged 22.642-23.150(2298-2359) BasePeak:98.15(77166)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

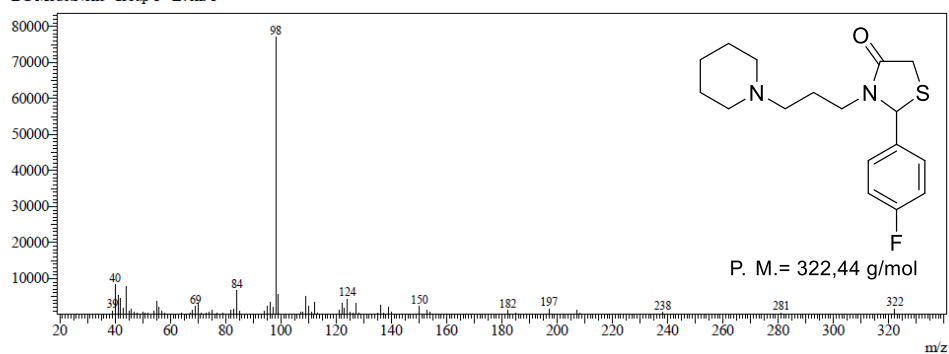
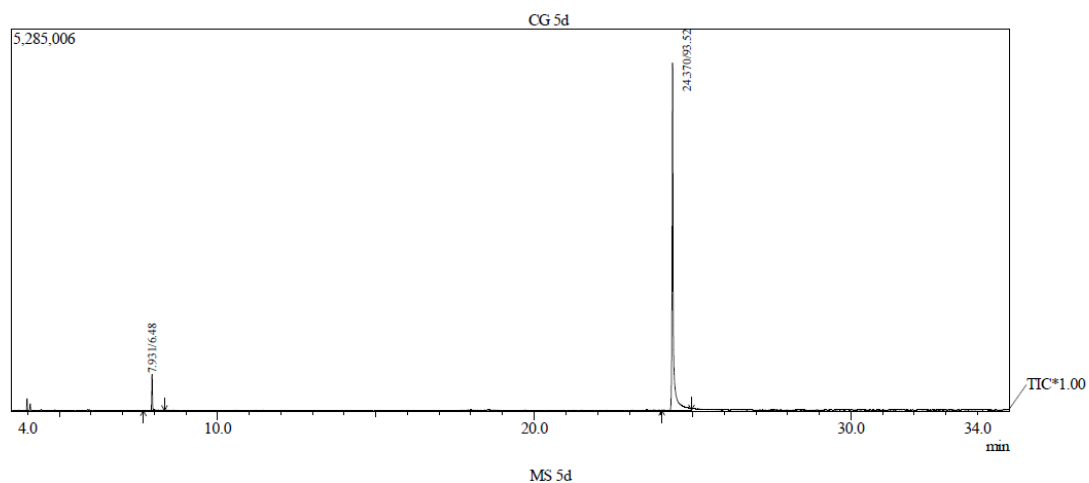


Figura 23. Espectro de CG/EM da substância **5d**

Line#:1 R.Time:24.442(Scan#:2514)
MassPeaks:87
RawMode:Averaged 24.433-24.650(2513-2539) BasePeak:98.10(49589)
BG Mode:Averaged 12.608-16.050(1094-1507) Group 1 - Event 1

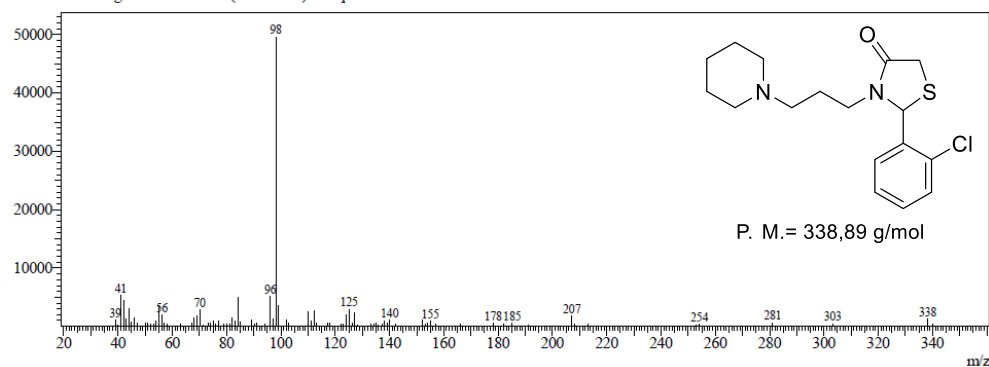
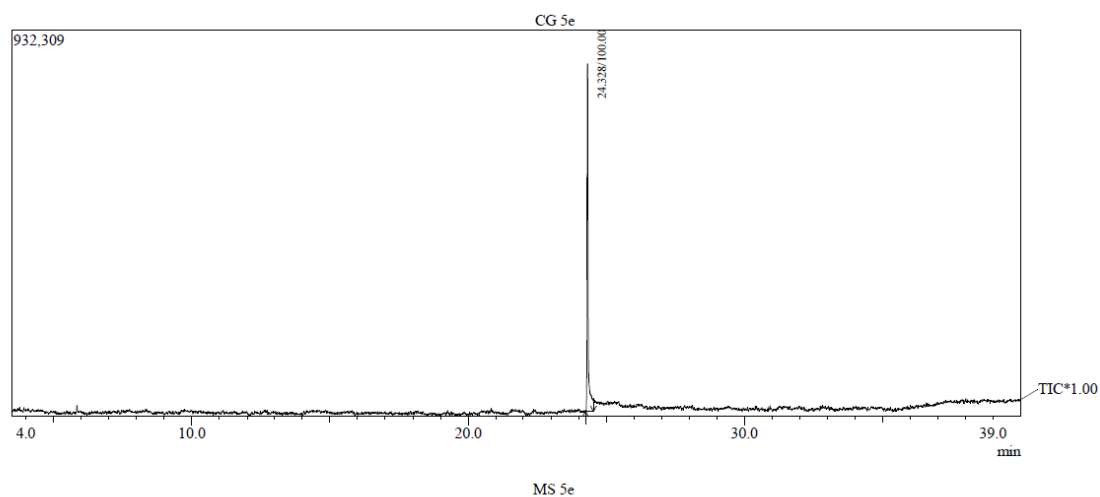


Figura 24. Espectro de CG/EM da substância **5e**

Line#:1 R.Time:24.325(Scan#:2500)
MassPeaks:86
RawMode:Averaged 24.250-24.542(2491-2526) BasePeak:98.10(45681)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

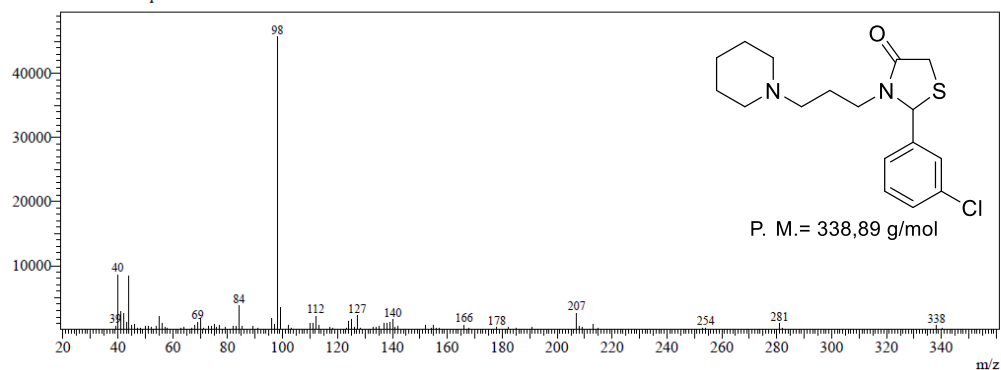


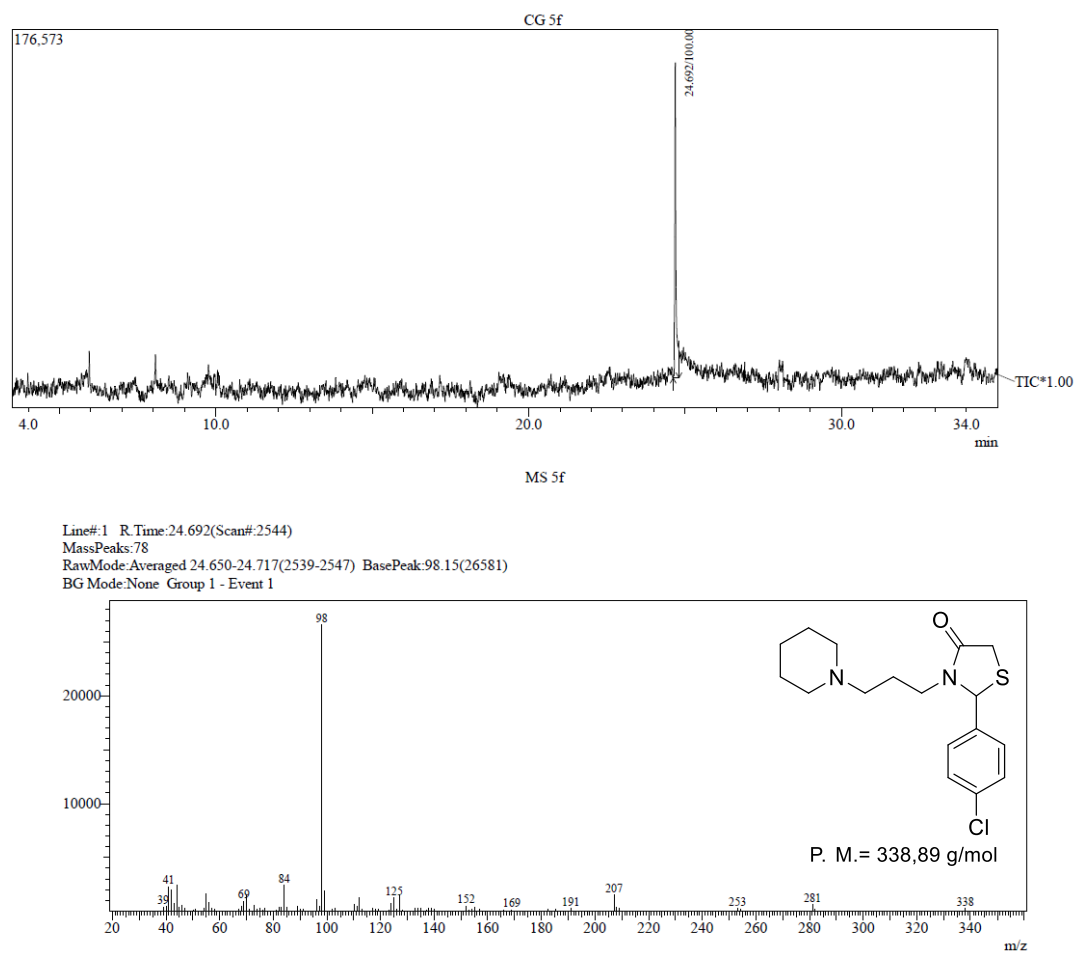
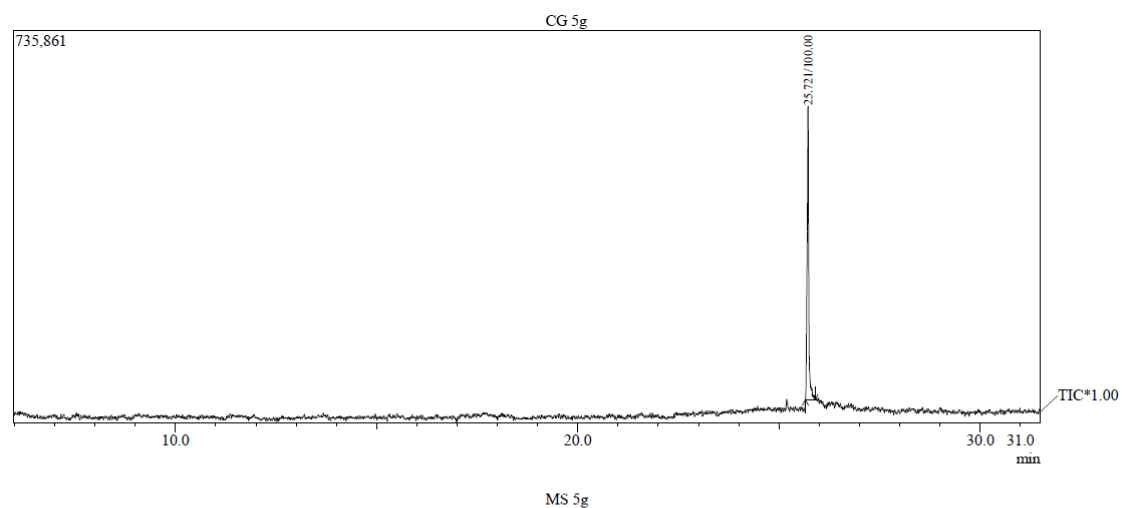
Figura 25. Espectro de CG/EM da substância **5f**

Figura 26. Espectro de CG/EM da substância **5g**

Line#:1 R.Time:25.725(Scan#:2668)
MassPeaks:165
RawMode:Averaged 25.600-25.858(2653-2684) BasePeak:98.10(34082)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

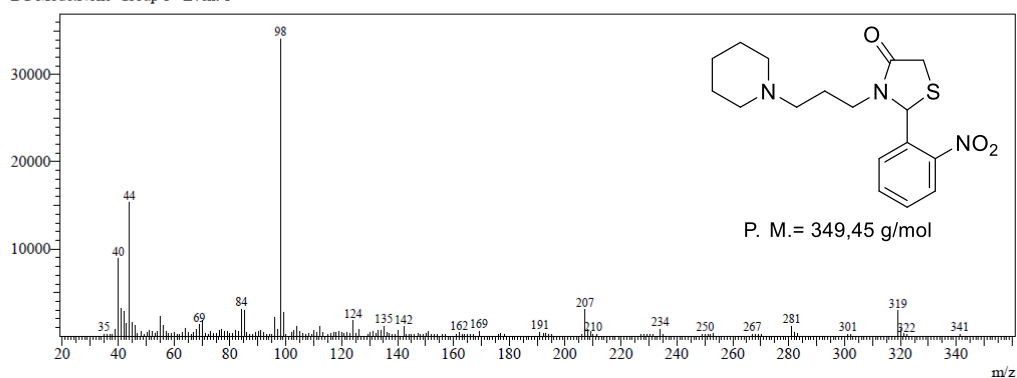


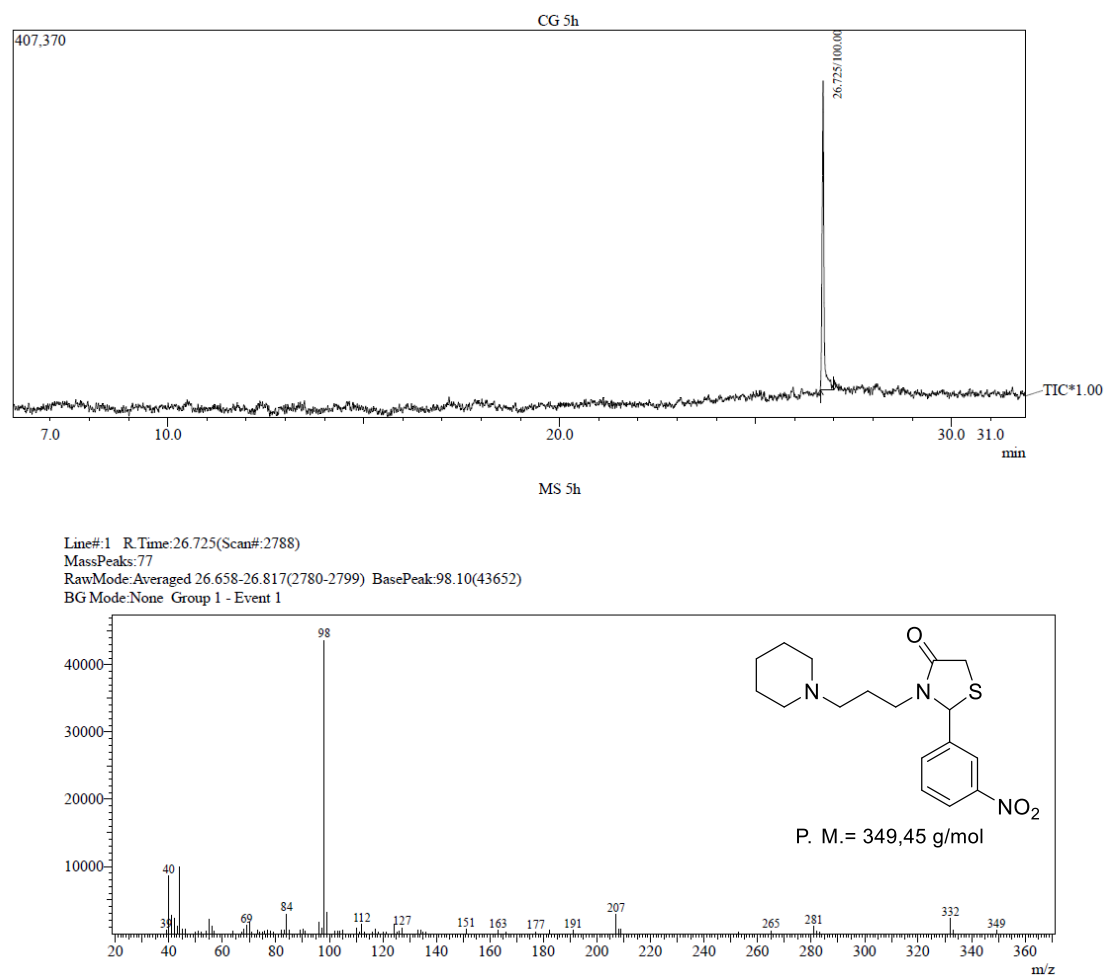
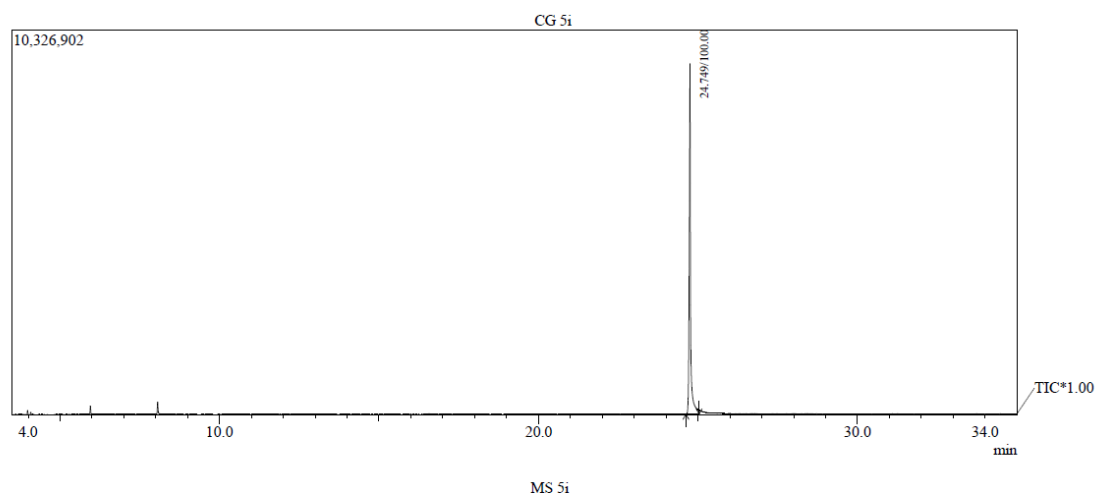
Figura 27. Espectro de CG/EM da substância **5h**

Figura 28. Espectro de CG/EM da substância **5i**

Line#:1 R.Time:24.750(Scan#:2551)
MassPeaks:73
RawMode:Averaged 19.417-30.608(1911-3254) BasePeak:98.15(18042)
BG Mode:Averaged 14.975-19.608(1378-1934) Group 1 - Event 1

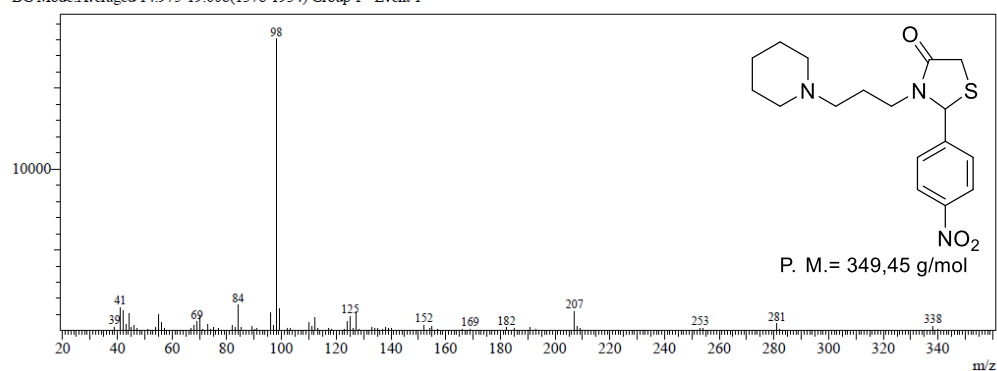
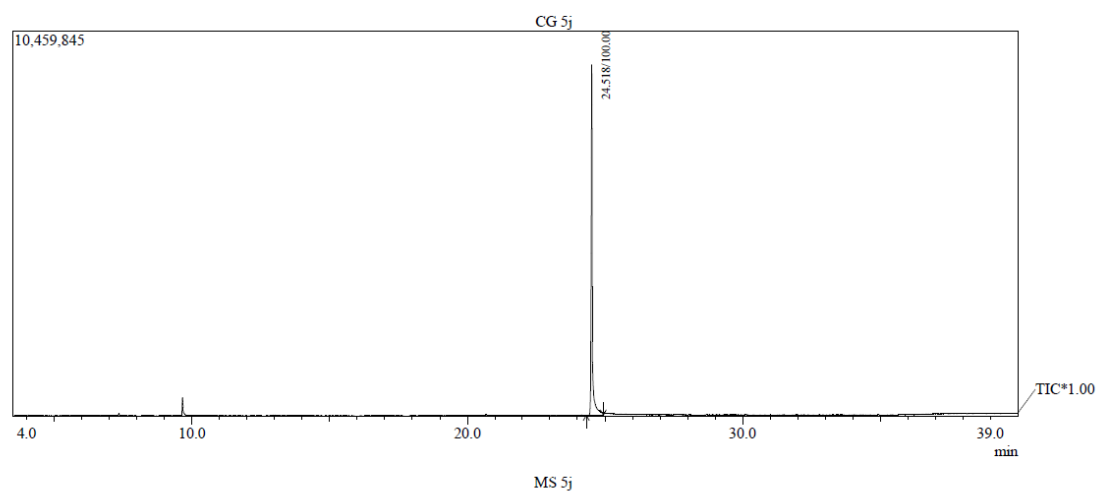


Figura 29. Espectro de CG/EM da substância **5j**

Line#:1 R.Time:24.550(Scan#:2527)
MassPeaks:83
RawMode:Averaged 24.542-24.683(2526-2543) BasePeak:98.10(223163)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

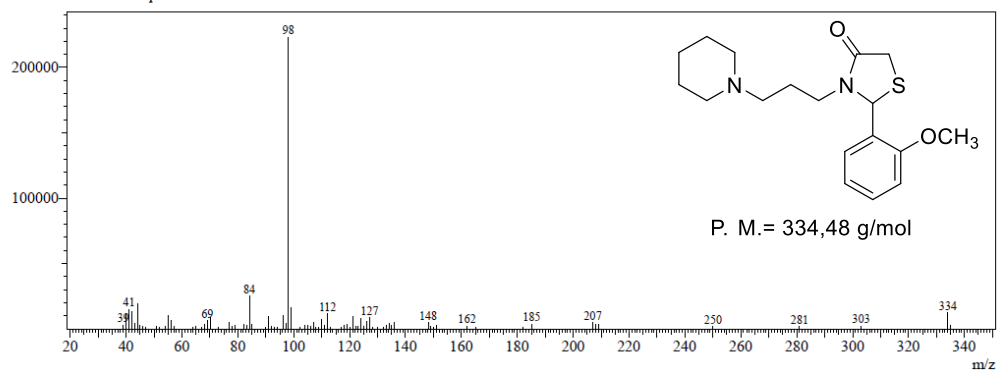
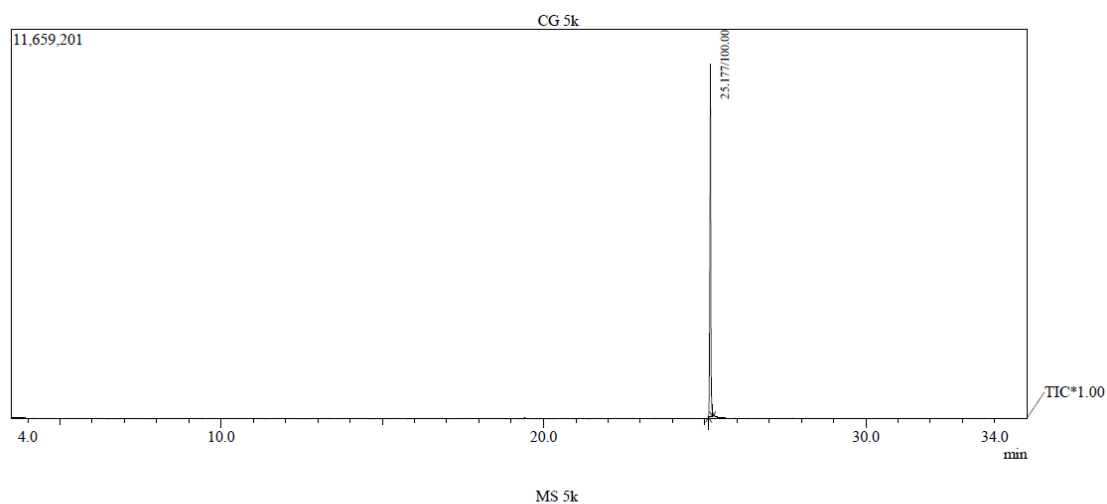


Figura 30. Espectro de CG/EM da substância **5k**

Line#1 R.Time:25.175(Scan#:2602)

MassPeaks:666

RawMode:Averaged 6.908-33.100(410-3553) BasePeak:98.15(8203)

BG Mode:None Group 1 - Event 1

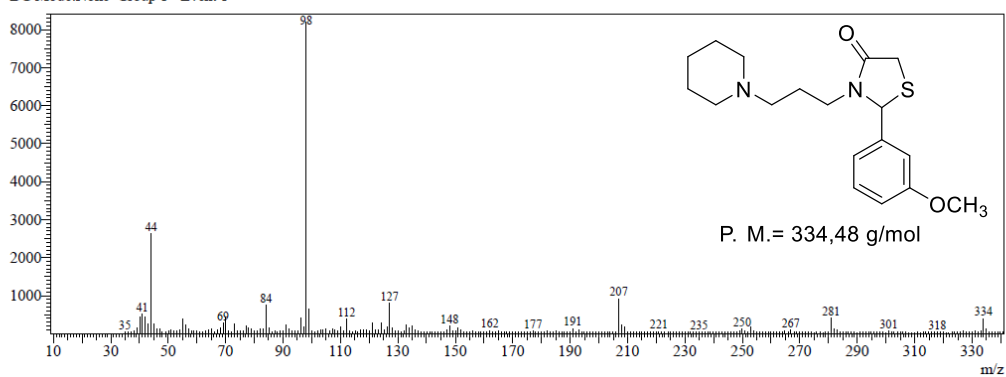
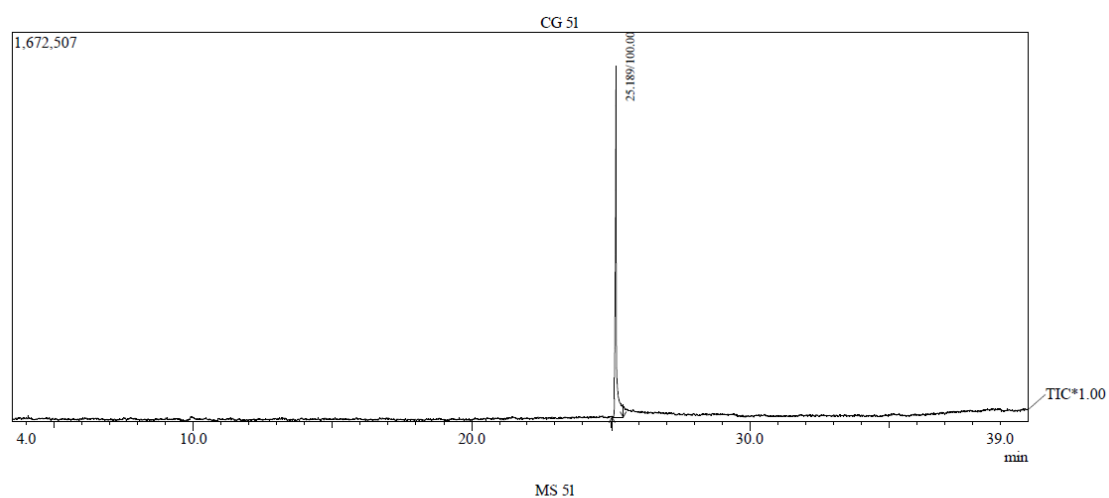


Figura 31. Espectro de CG/EM da substância **5I**

Line#:1 R.Time:25.192(Scan#:2604)
MassPeaks:87
RawMode:Averaged 25.092-25.450(2592-2635) BasePeak:98.10(73041)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

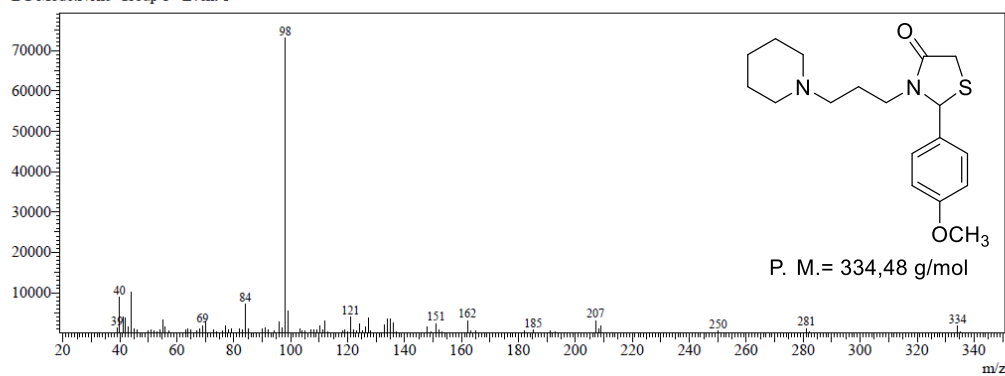
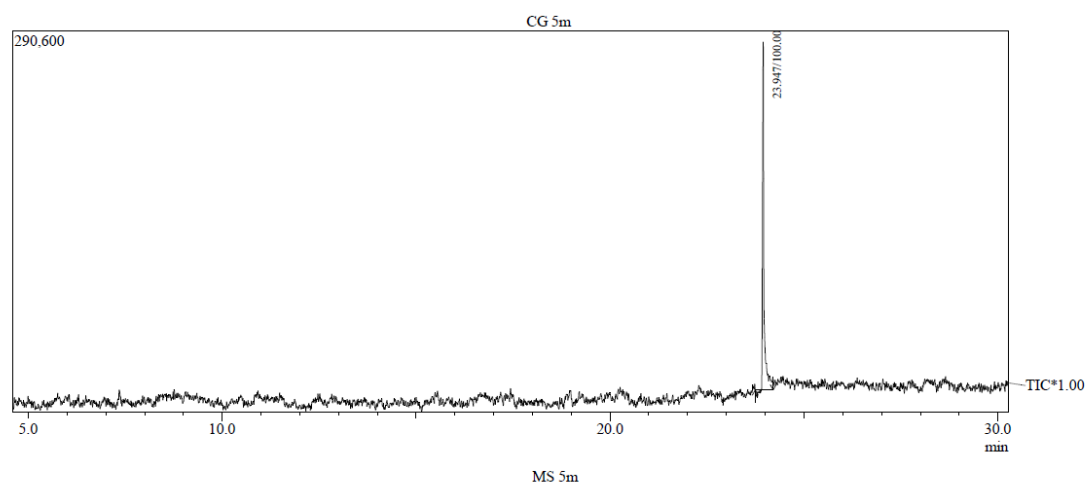
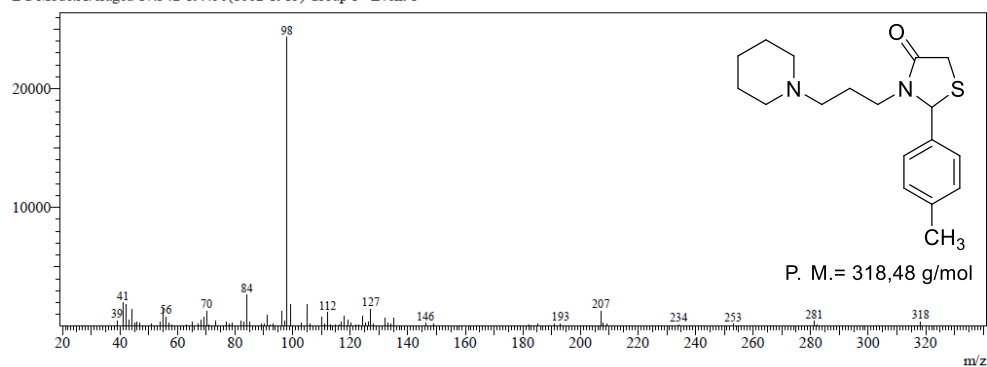


Figura 32. Espectro de CG/EM da substância **5m**

Line#:1 R.Time:23.950(Scan#:2455)
MassPeaks:76
RawMode:Averaged 23.917-24.075(2451-2470) BasePeak:98.10(24338)
BG Mode:Averaged 17.342-19.450(1662-1915) Group 1 - Event 1



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

Figura 33. Espectro de RMN de ^1H da substância **5b** em CDCl_3 (500 MHz)

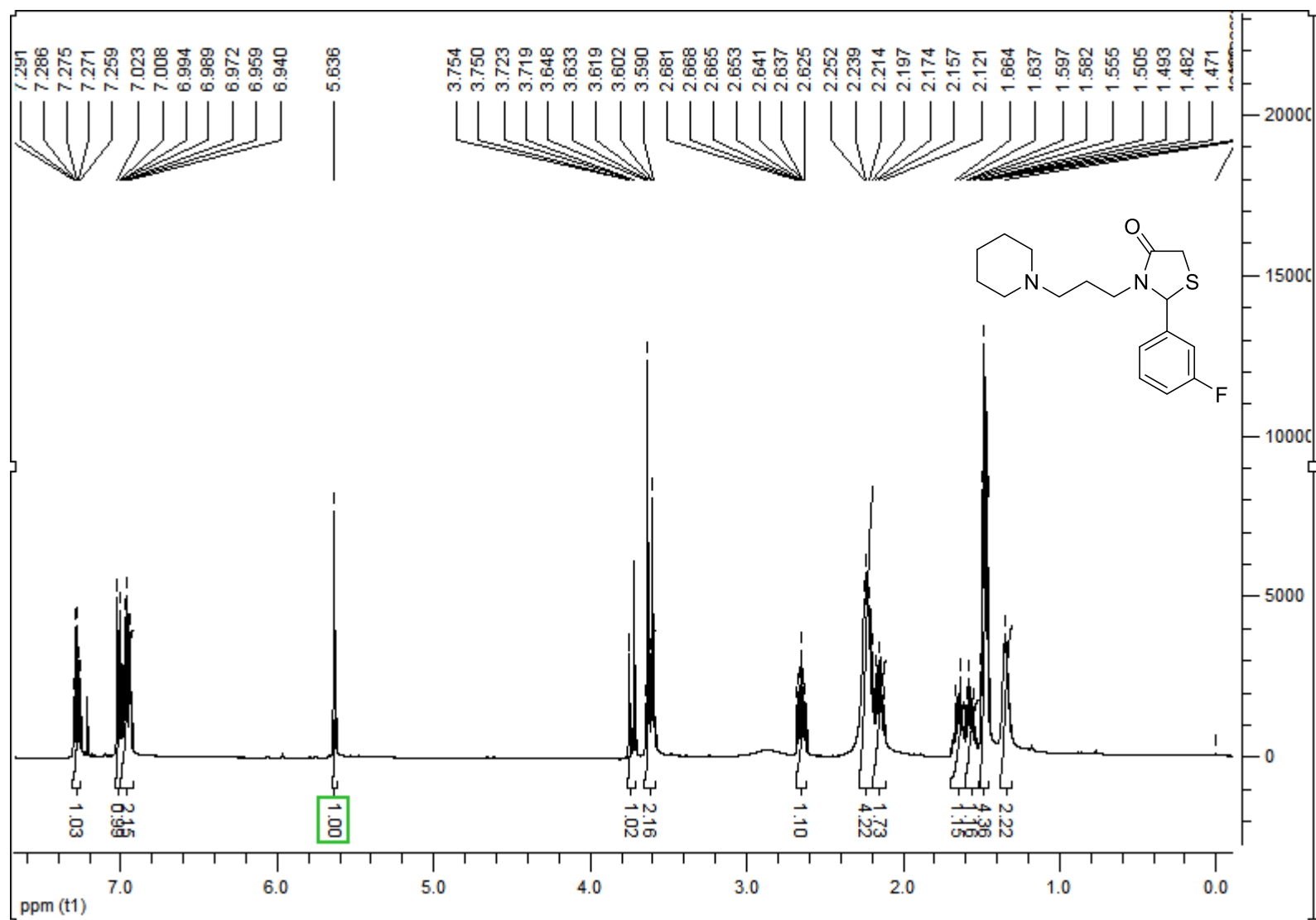


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5b** em CDCl_3 (125 MHz)

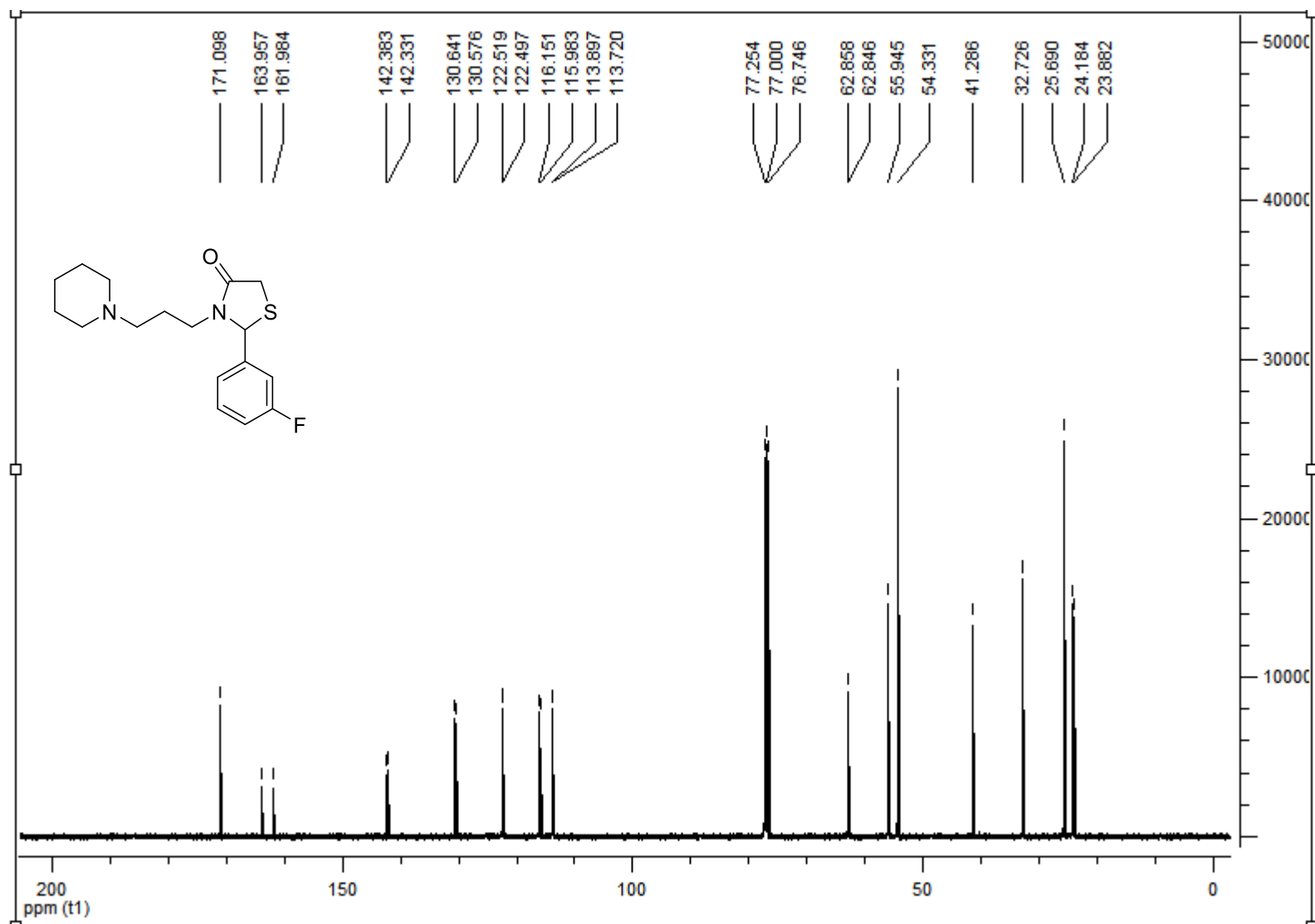


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H da substância **5c** em CDCl_3 (500 MHz)

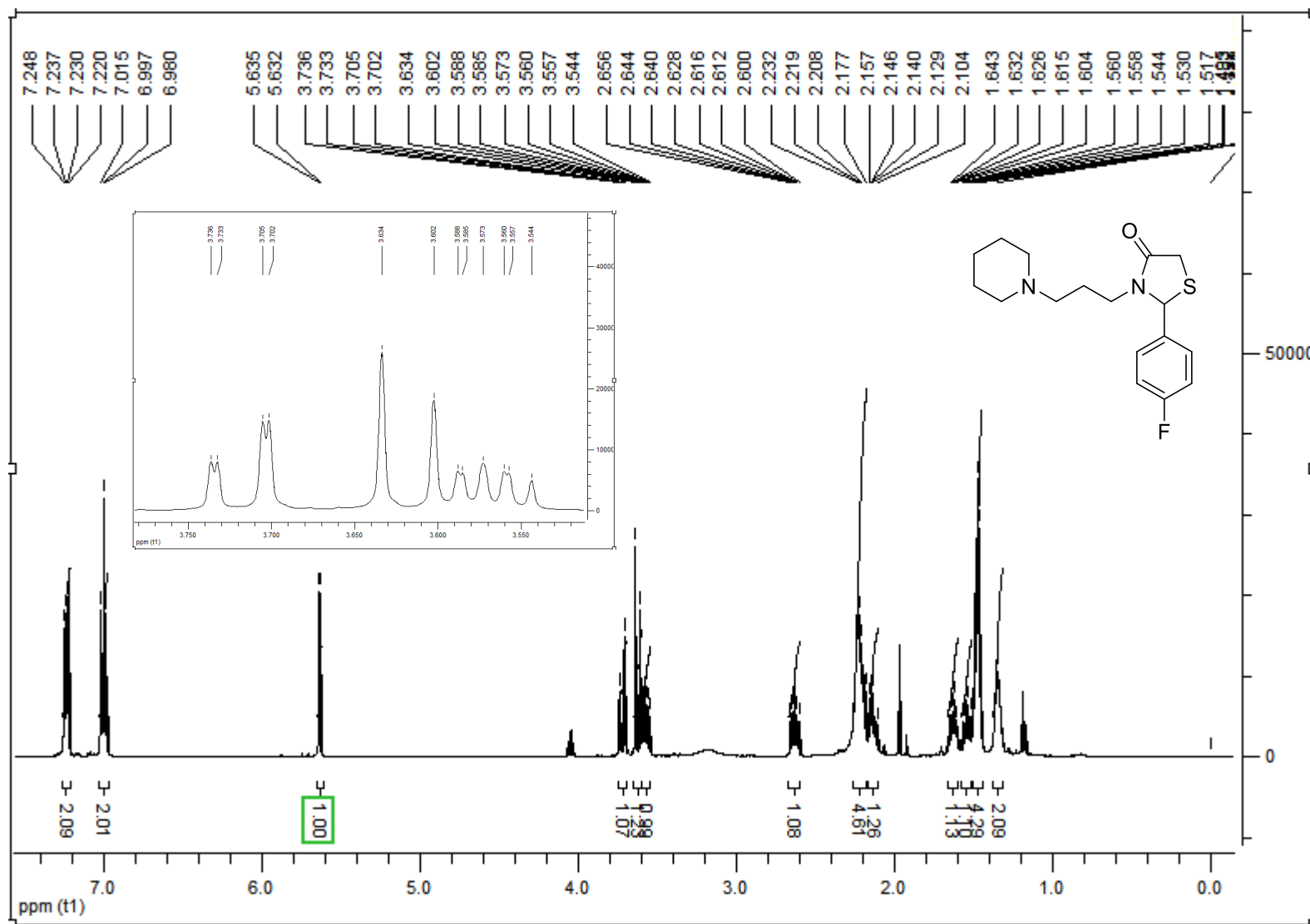


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5c** em CDCl_3 (125 MHz)

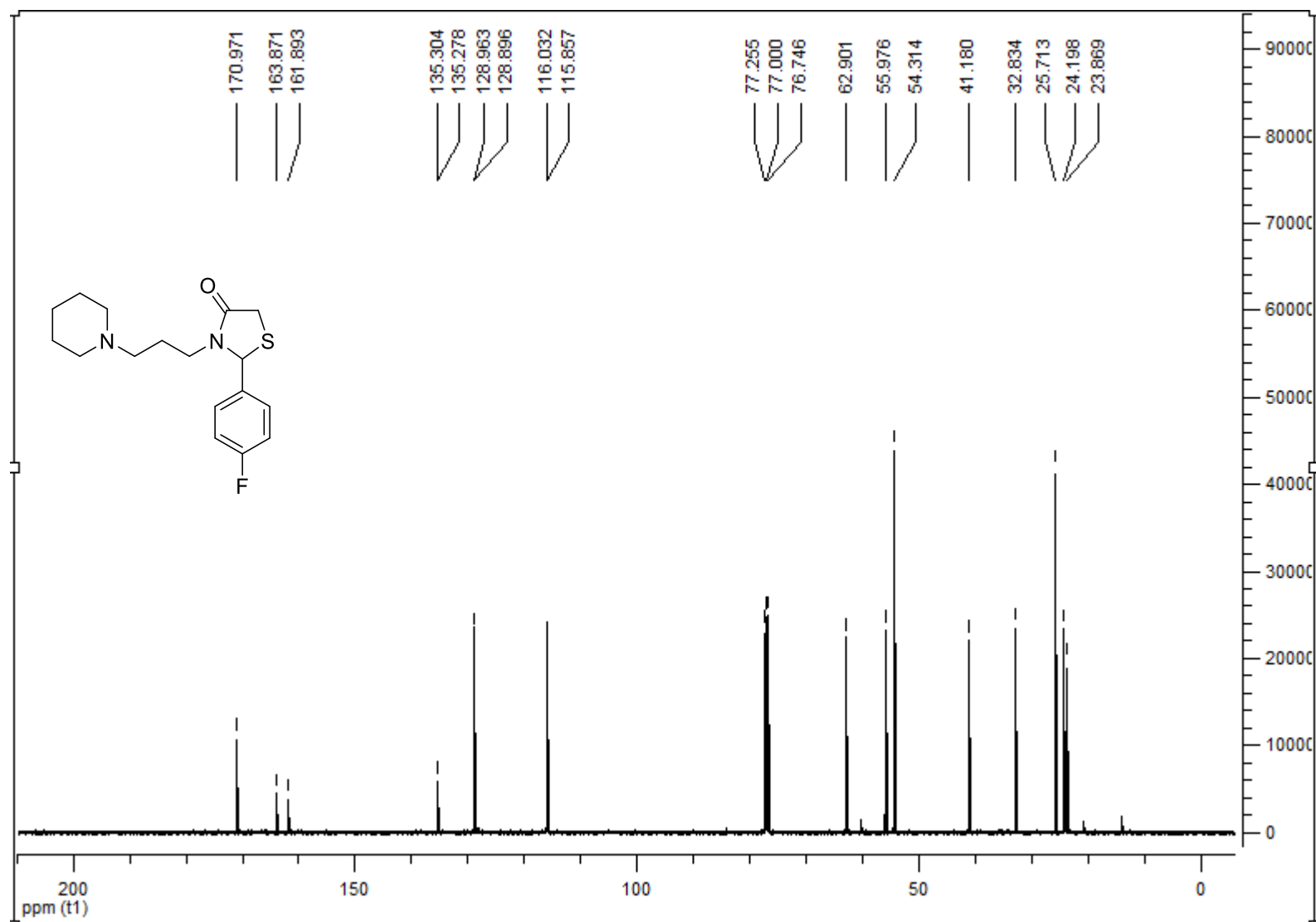


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H da substância **5d** em CDCl_3 (500MHz)

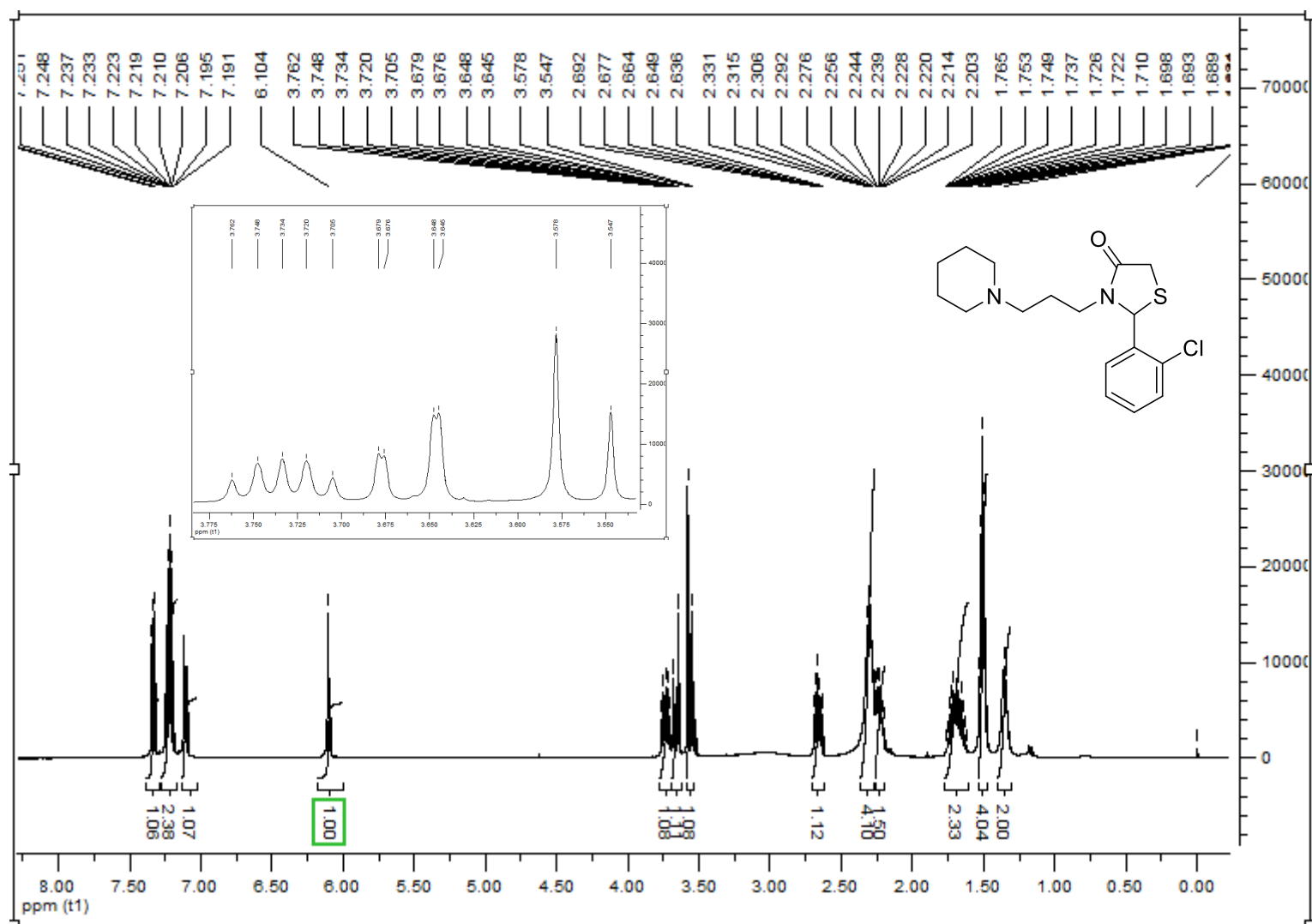


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5d** em CDCl_3 (125MHz)

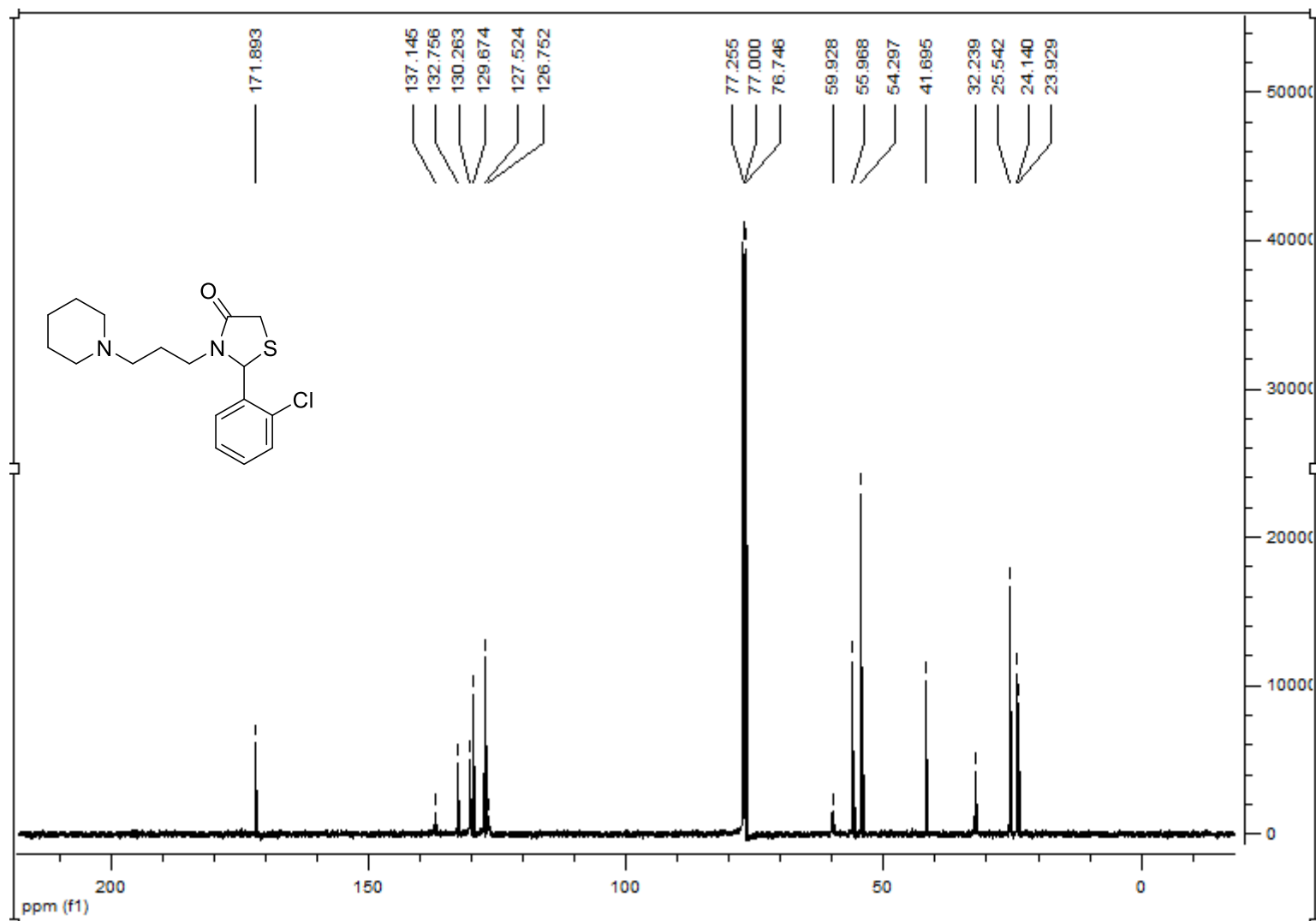


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H da substância **5e** em CDCl_3 (200 MHz)

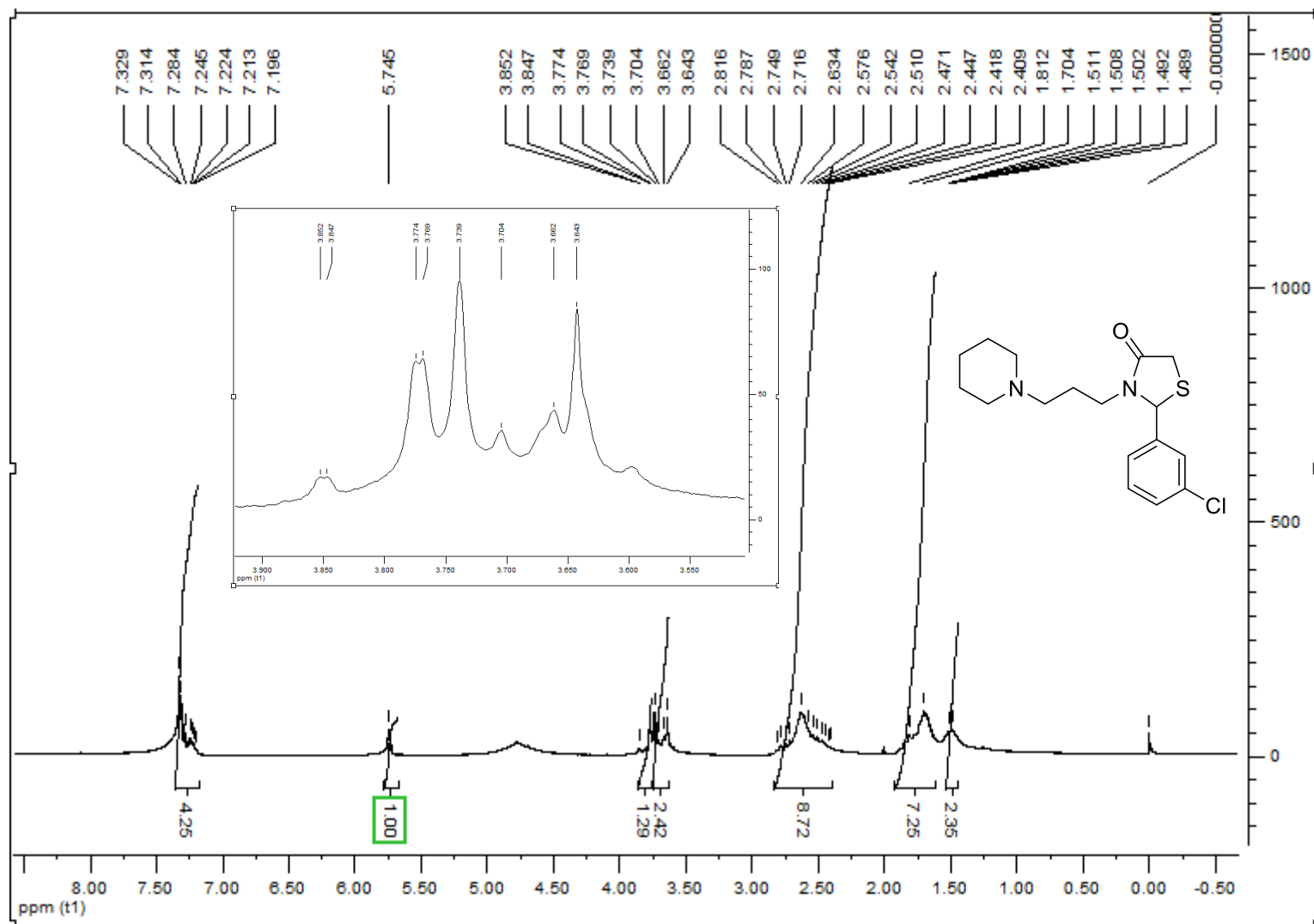


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5e** em CDCl_3 (50 MHz)

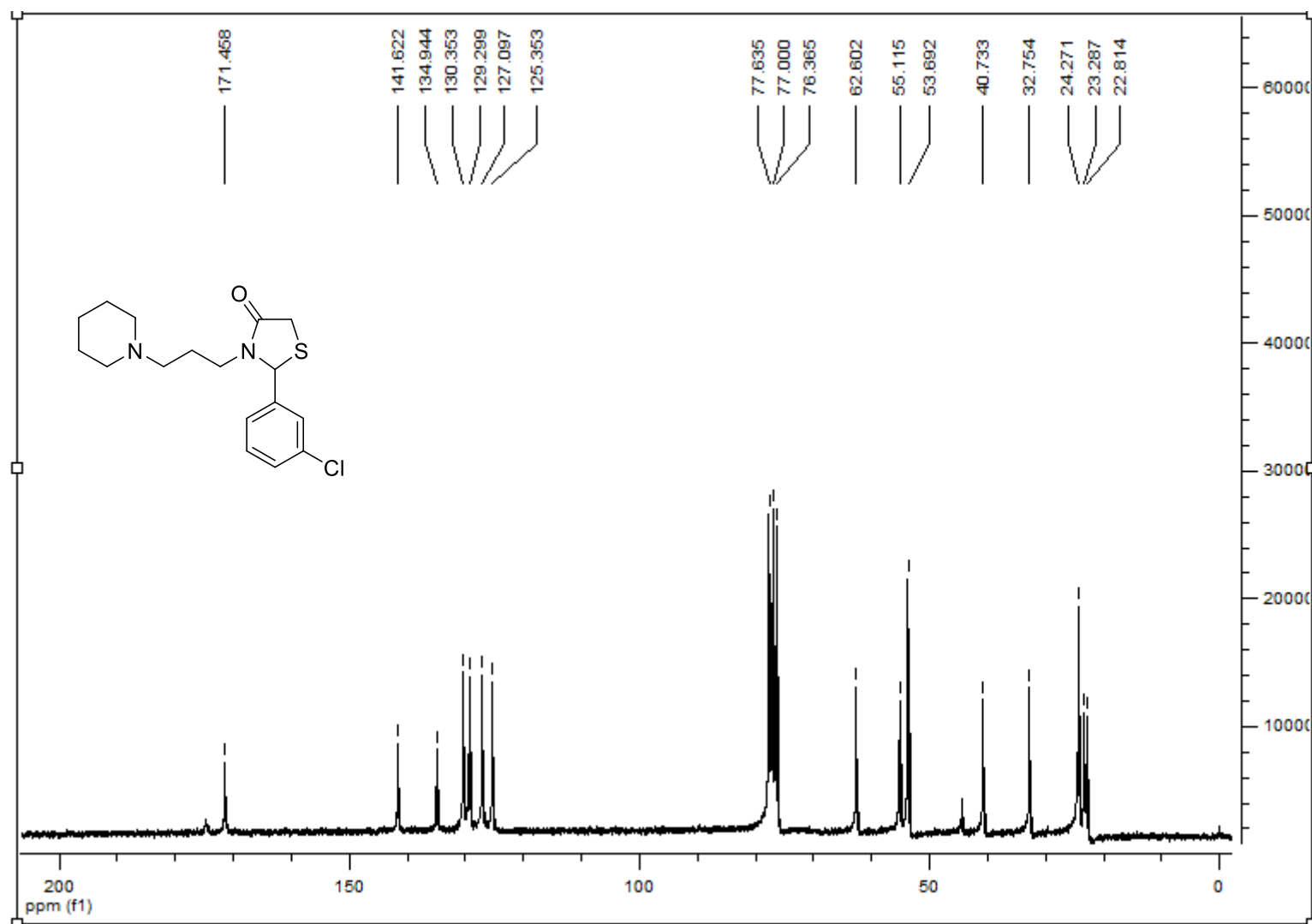


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H da substância **5f** em CDCl_3 (200 MHz)

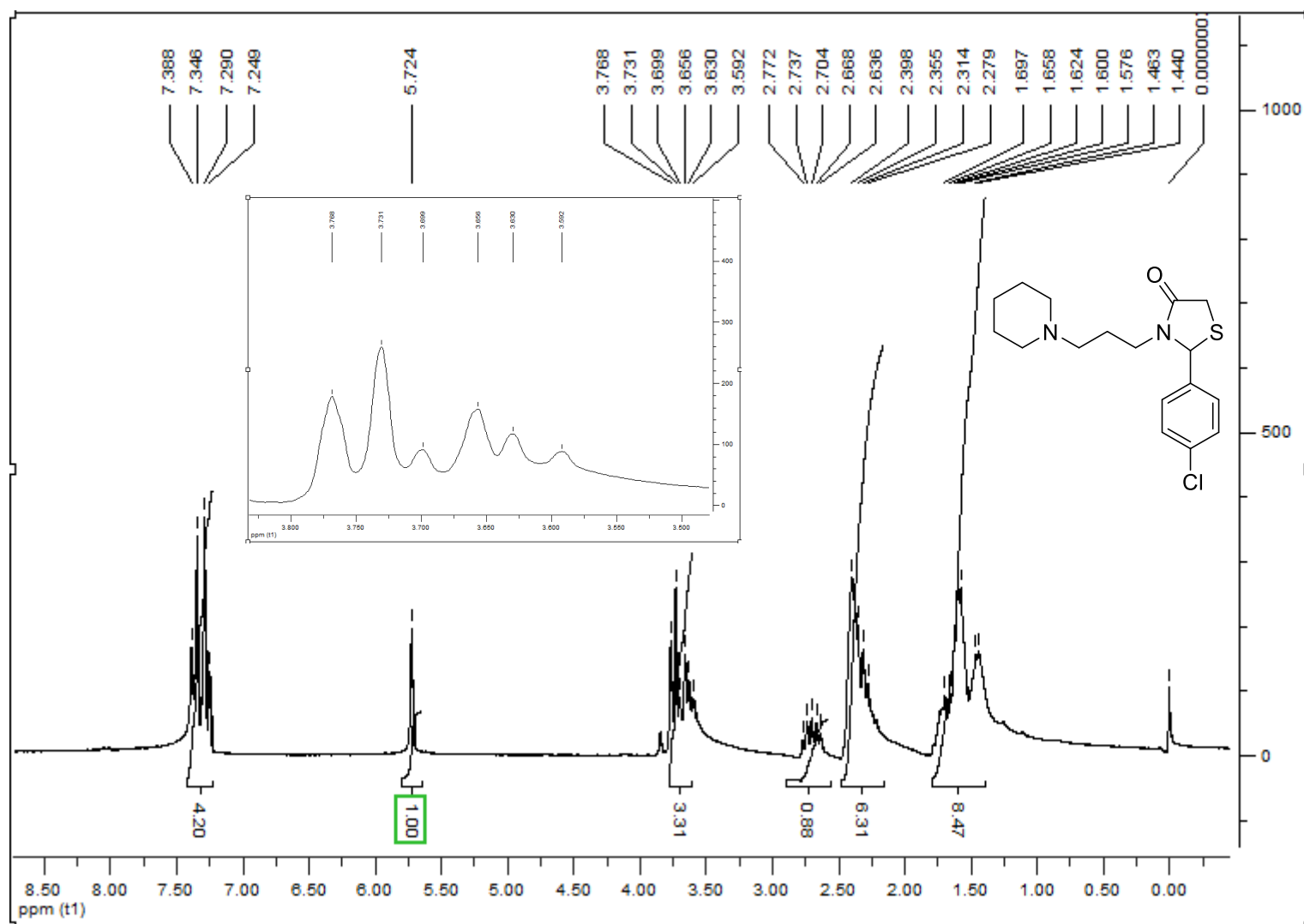


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5f** em CDCl_3 (50 MHz)

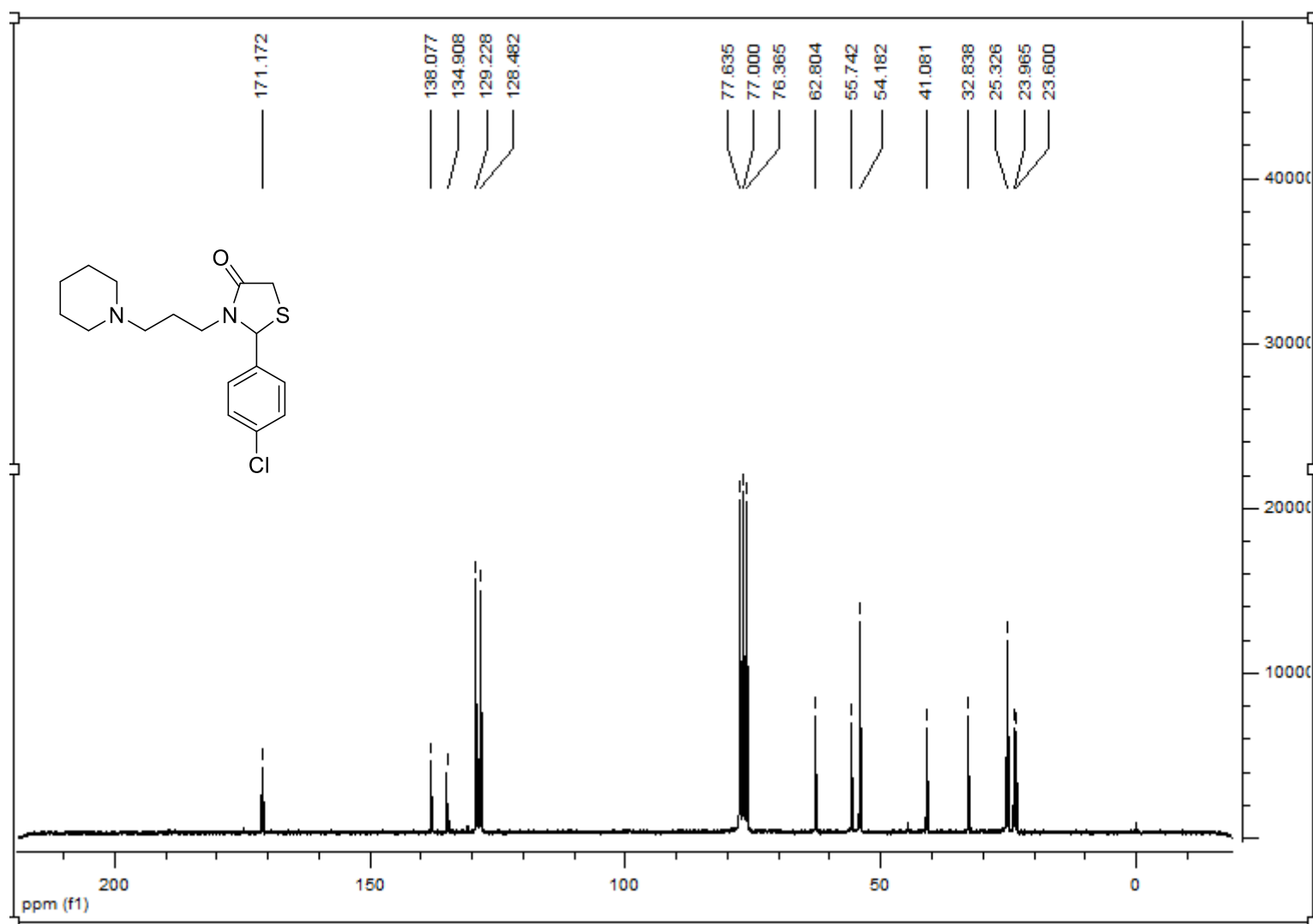


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H da substância **5h** em CDCl_3 (500 MHz)

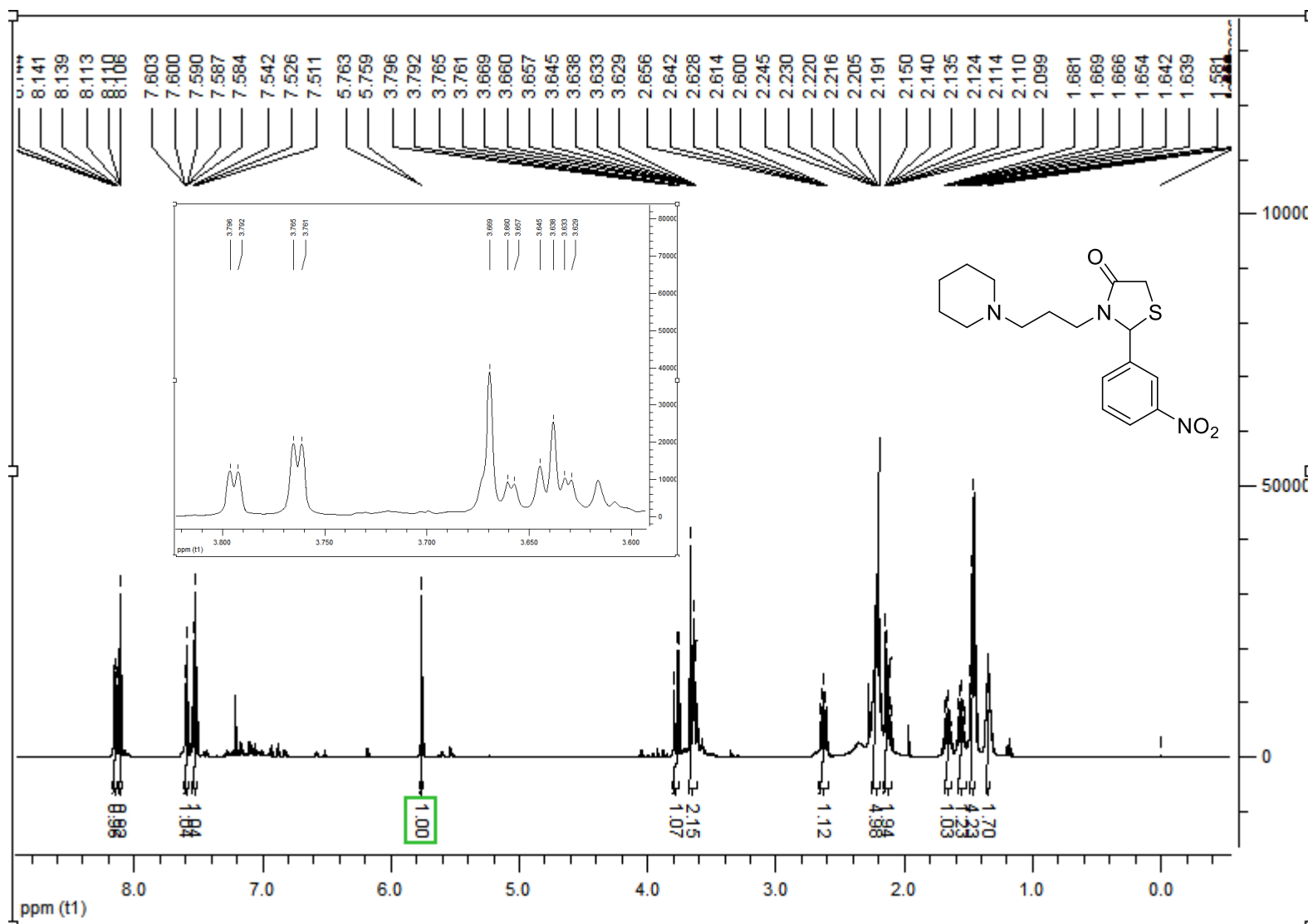


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5h** em CDCl_3 (125 MHz)

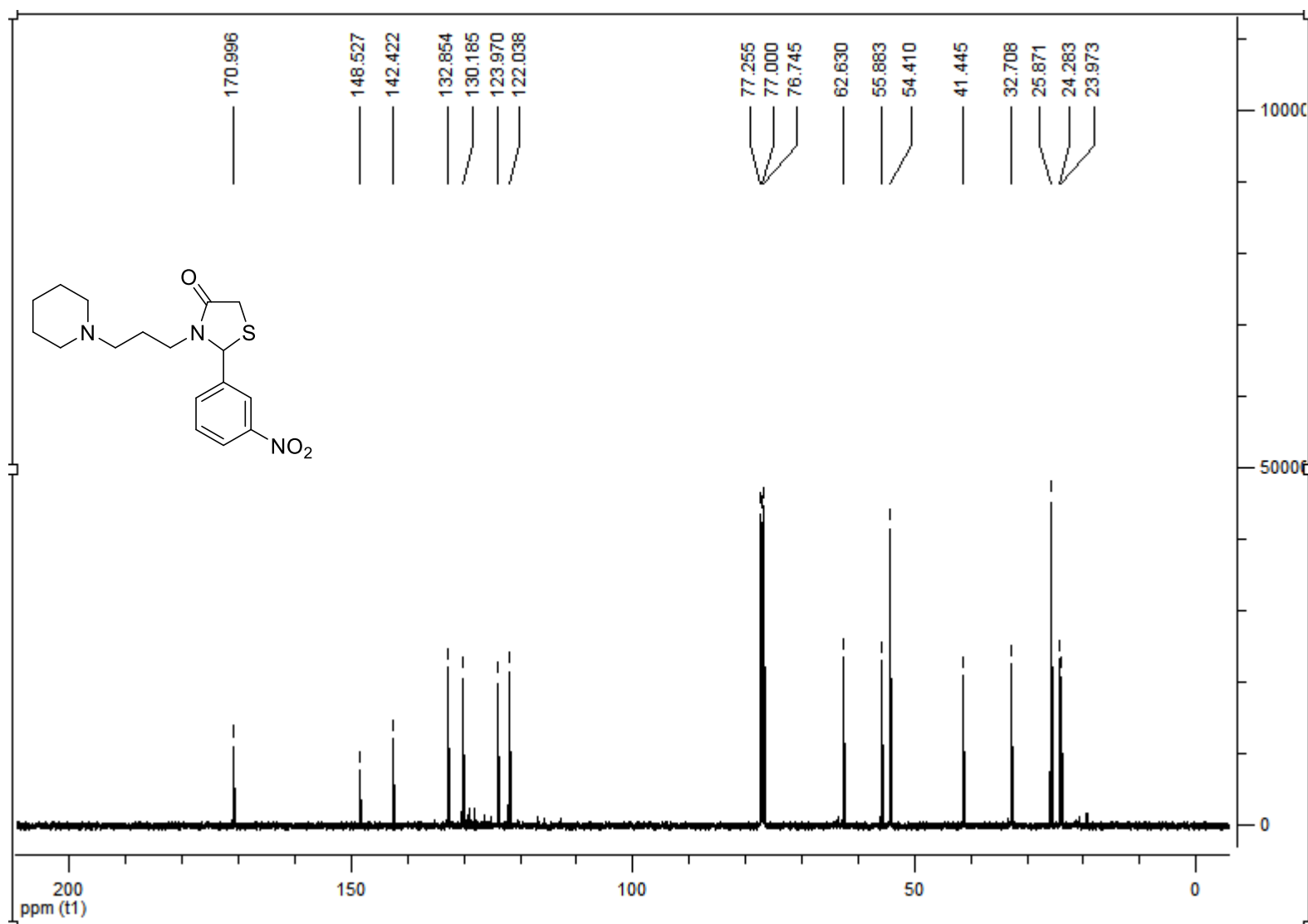


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H da substância **5i** em CDCl_3 (500 MHz)

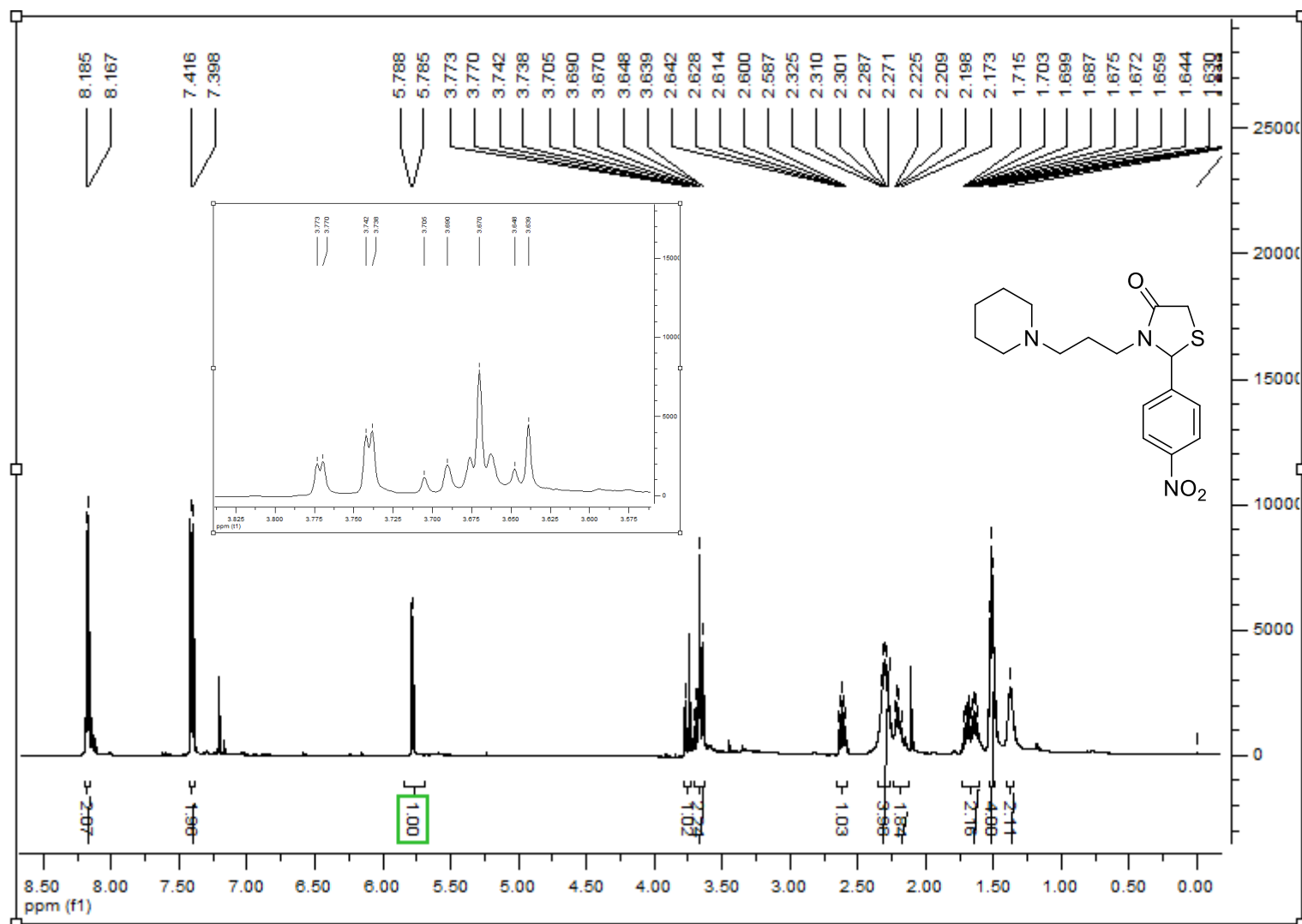


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5i** em CDCl_3 (125 MHz)

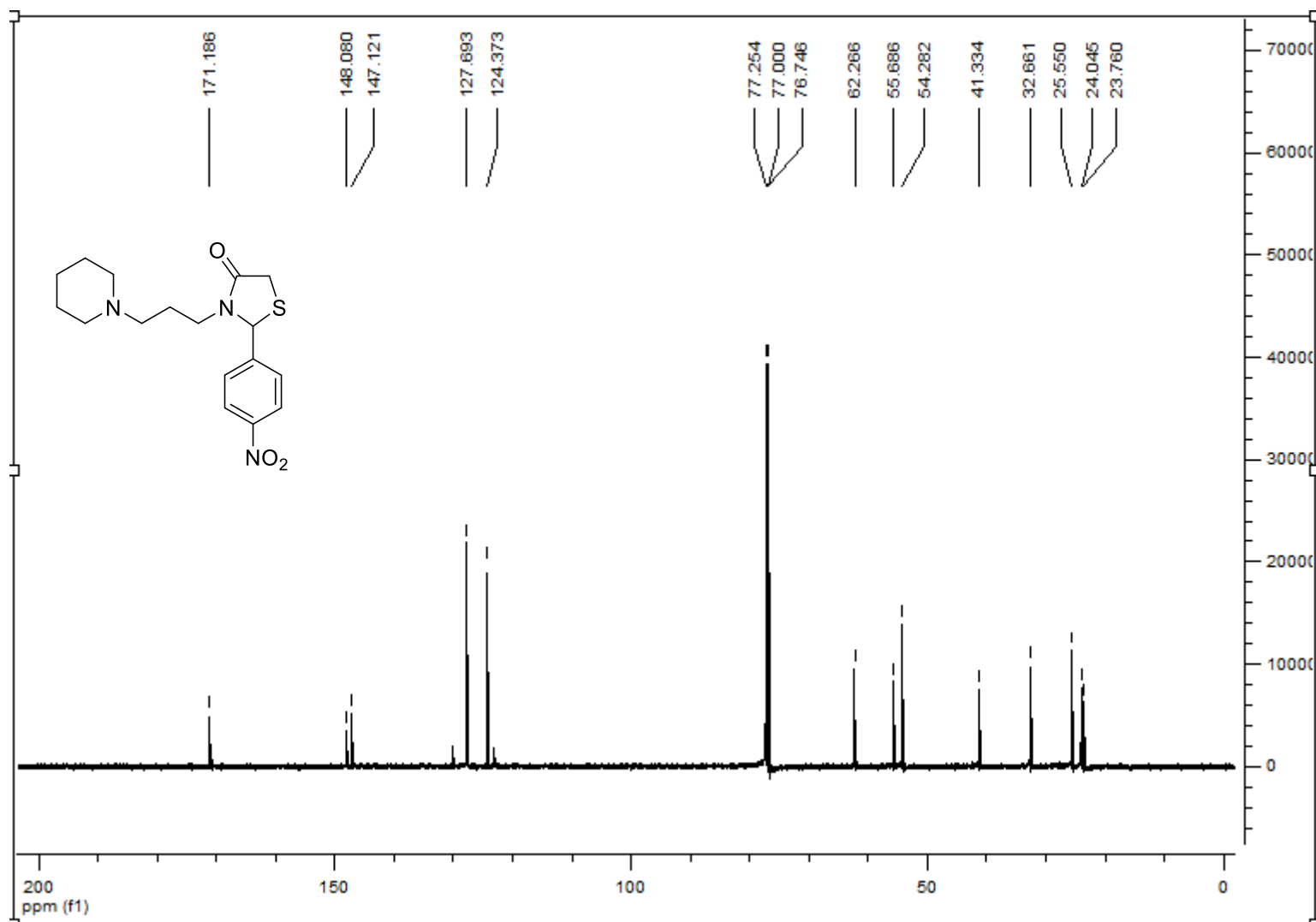


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H da substância **5j** em CDCl_3 (200 MHz)

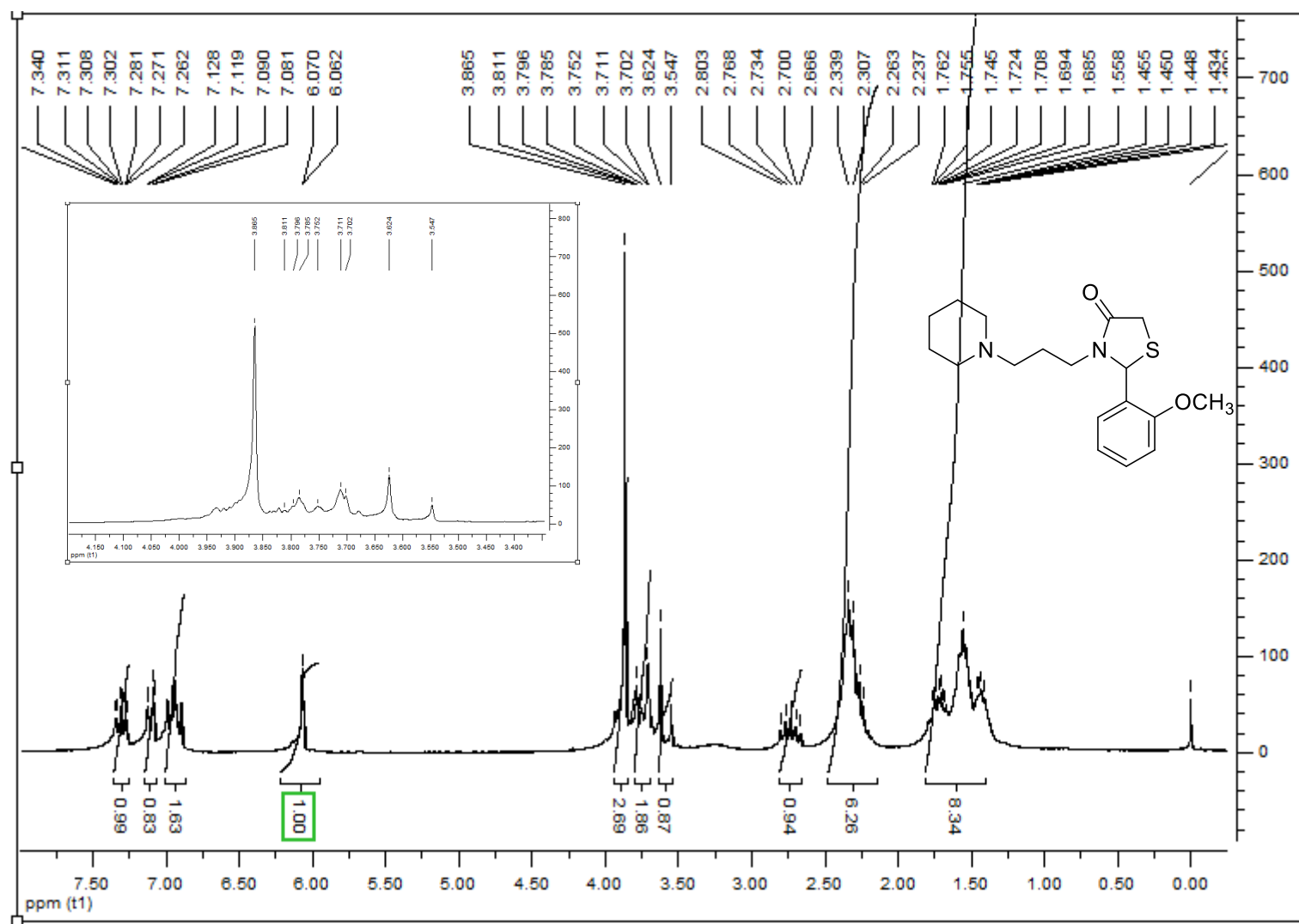


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5j** em CDCl_3 (50 MHz)

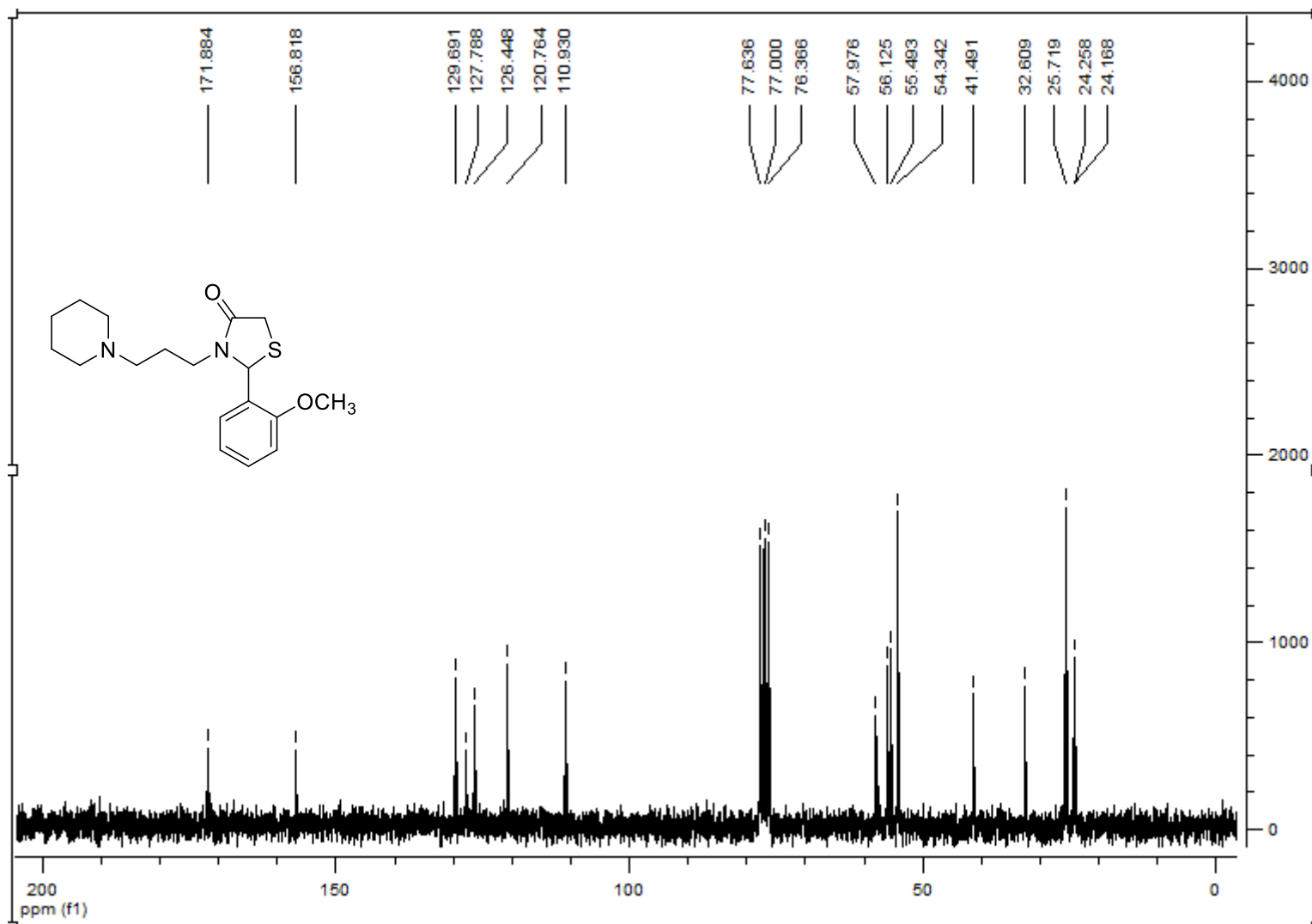


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H da substância **5k** em CDCl_3 (500 MHz)

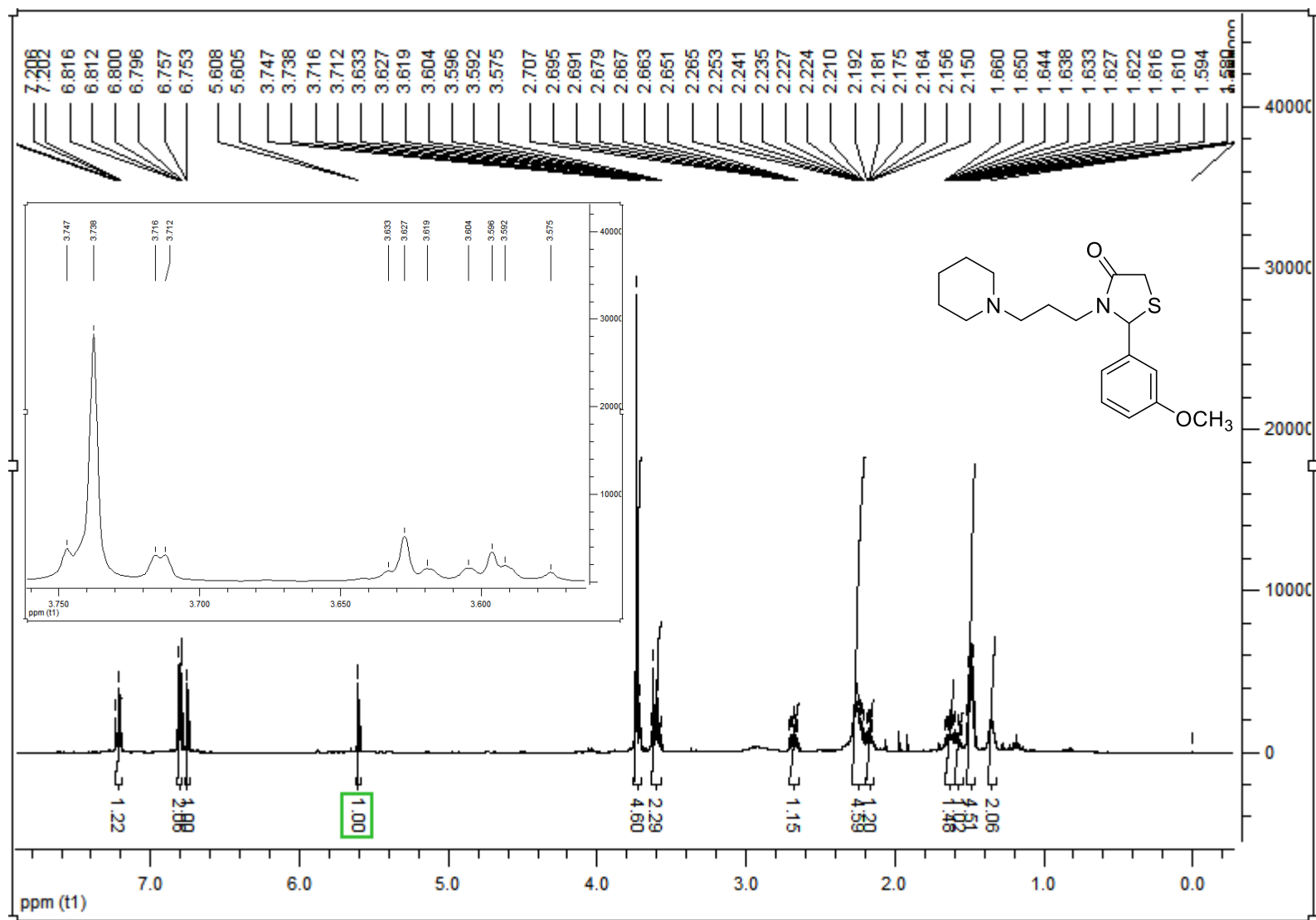


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5k** em CDCl_3 (125 MHz)

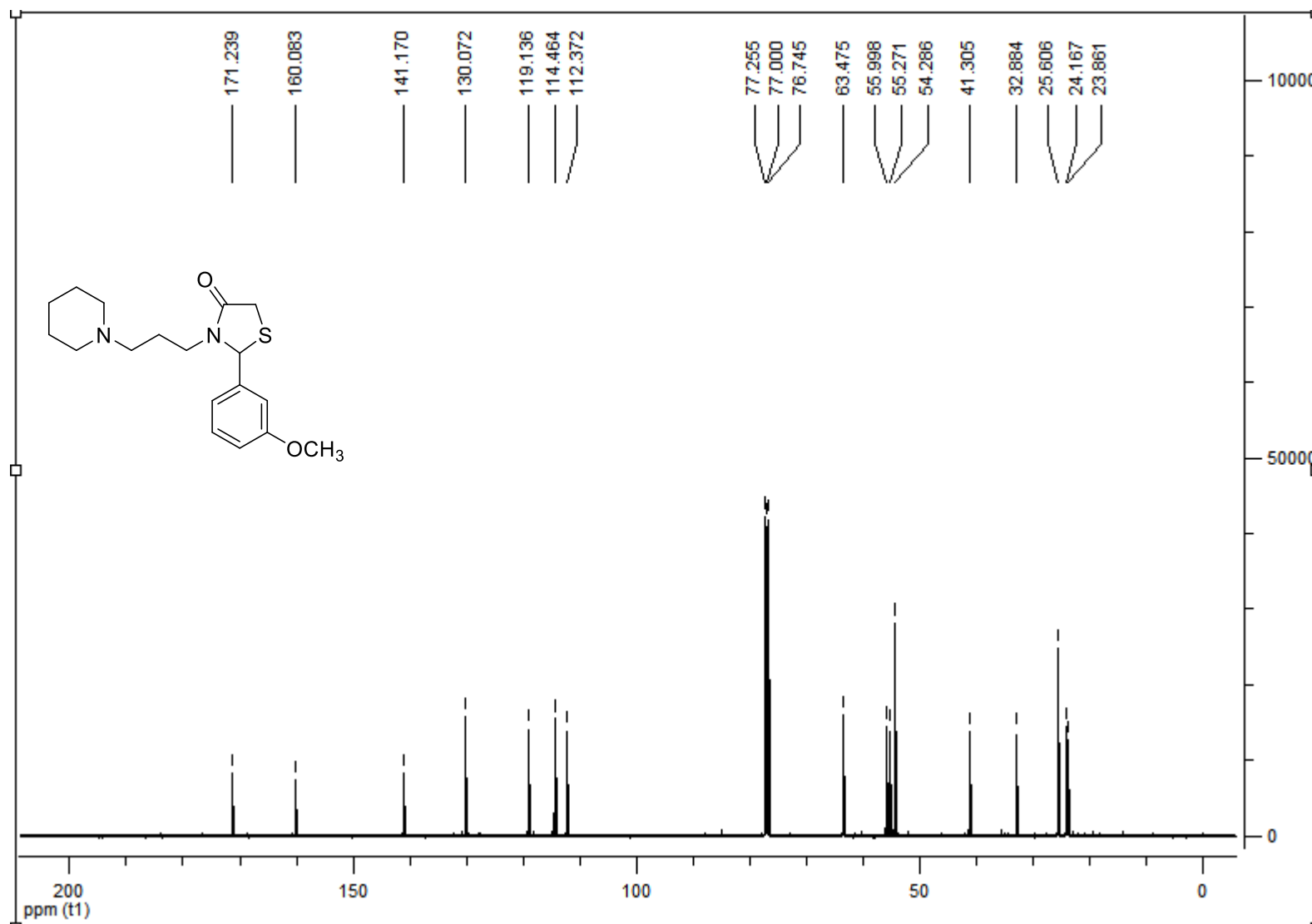


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H da substância **5l** em CDCl_3 (200 MHz)

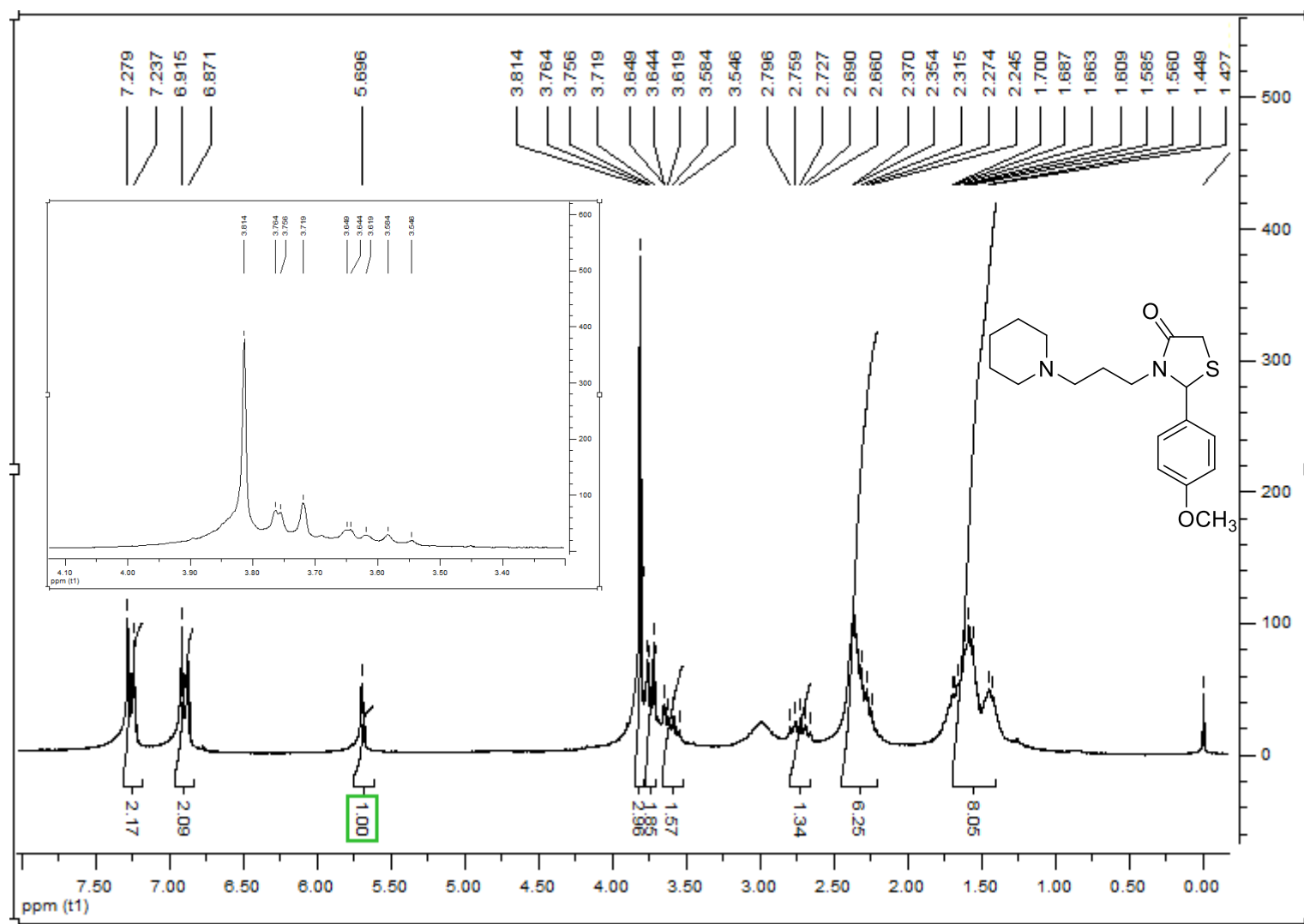


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5l** em CDCl_3 (50 MHz)

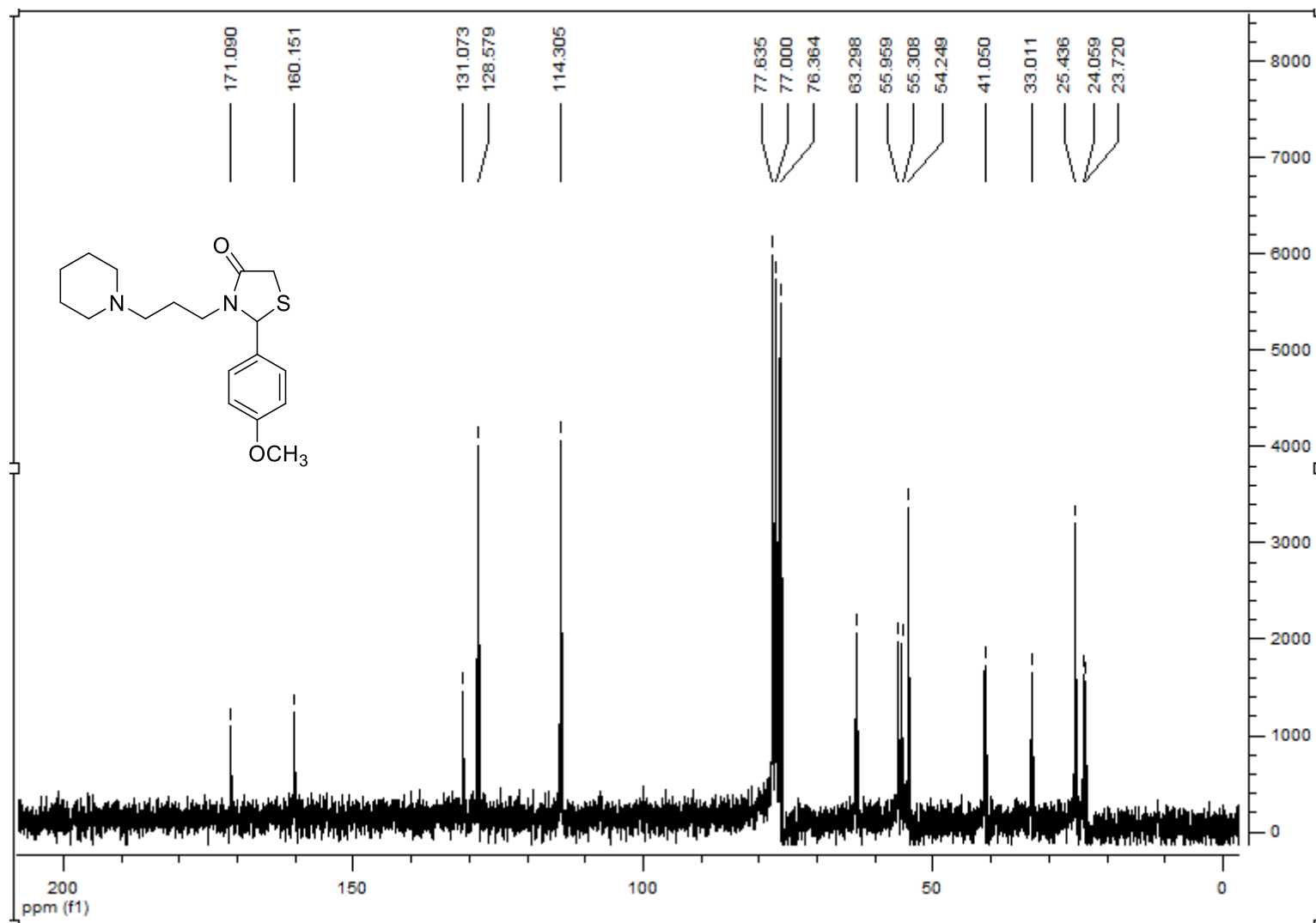


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H da substância **5m** em CDCl_3 (200 MHz)

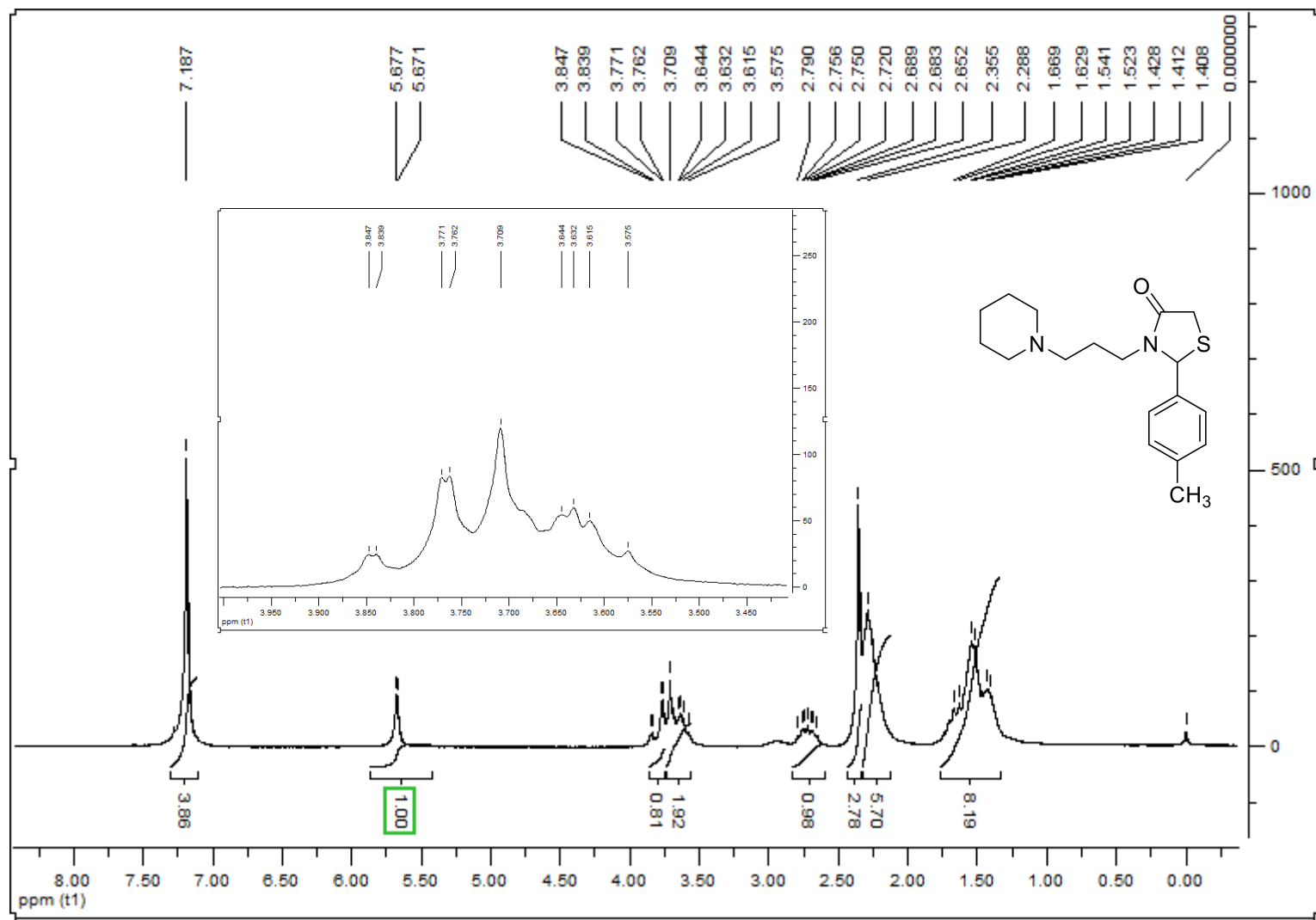
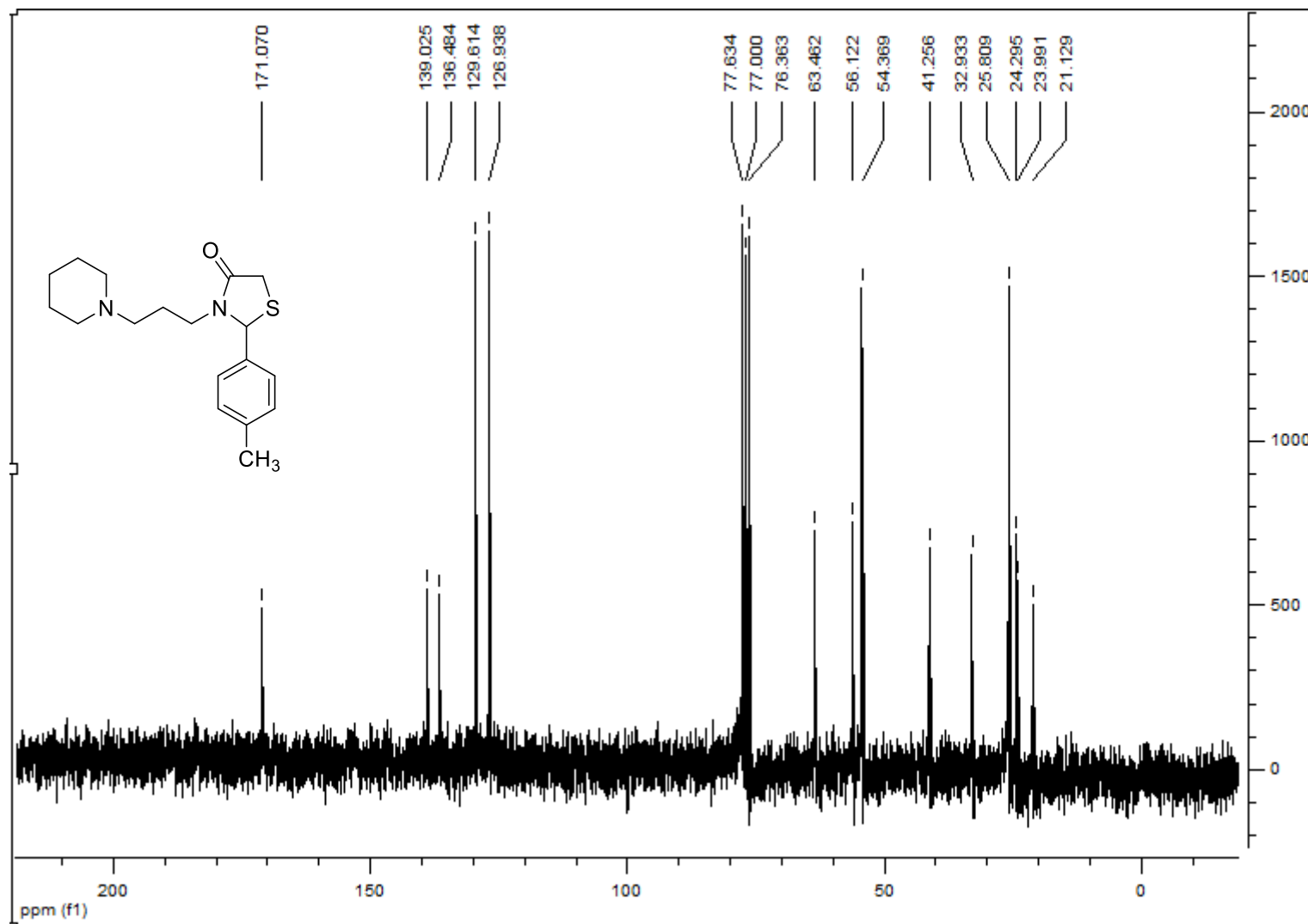


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **5m** em CDCl_3 (50 MHz)



ANEXO III- Espectros 2D da Substância 5b

Figura 55. Espectro de RMN de COSY da substância **5b**

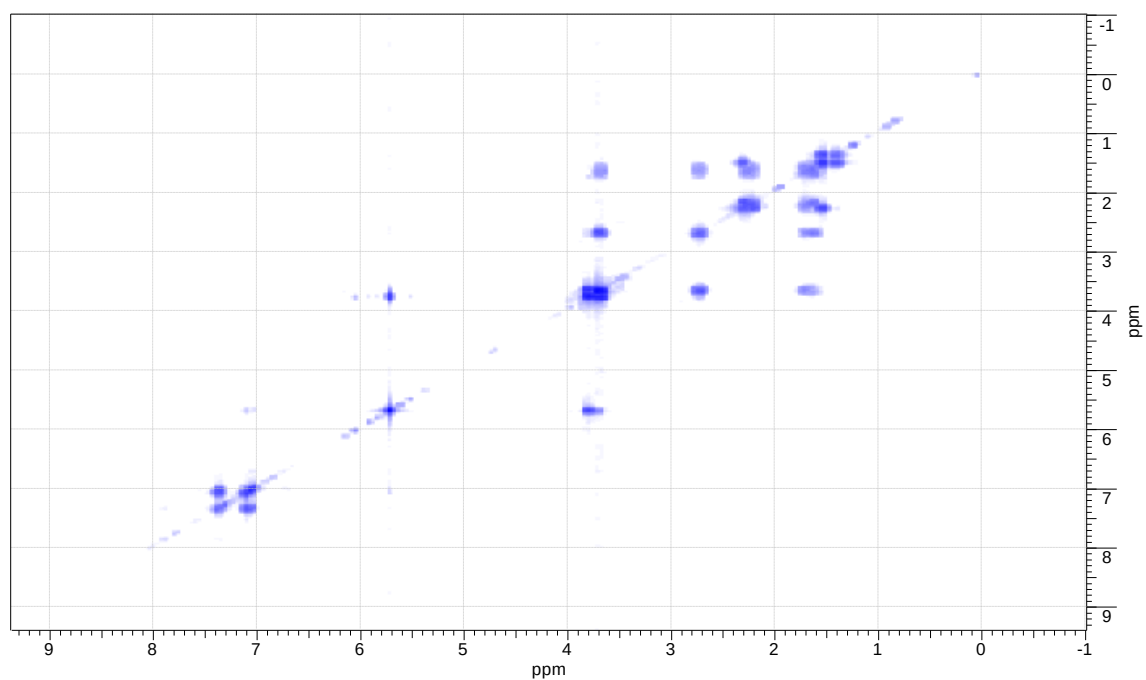


Figura 56. Espectro de RMN de HMQC da substância **5b**

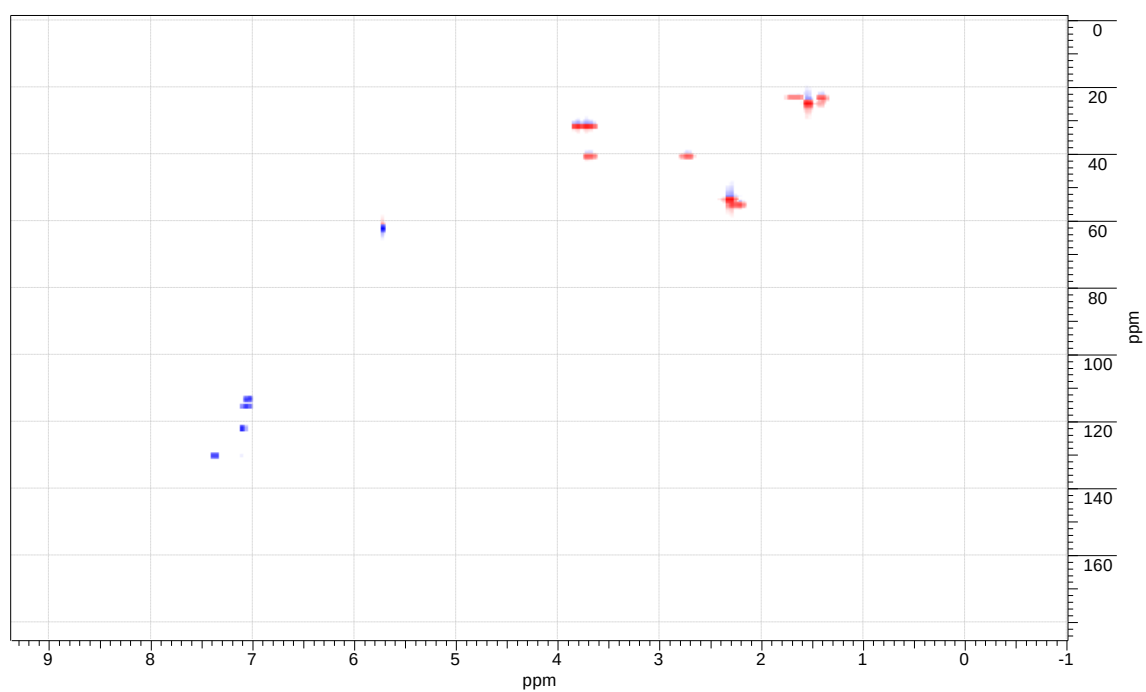


Figura 57. Espectro de RMN de HMBC da substância **5b**

