



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

DOUGLAS FERNANDES DAMICO

**SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS CONTENDO O GRUPO
SULFONAMIDA COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTITUBERCULOSE**

Londrina
2019

DOUGLAS FERNANDES DAMICO

**SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS CONTENDO O GRUPO
SULFONAMIDA COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTITUBERCULOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Mestrado em Química - Área de concentração Química Orgânica, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marcelle de Lima Ferreira Bispo

Londrina
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

D158s Damico, Douglas Fernandes.
SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS CONTENDO O GRUPO SULFONAMIDA
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE / Douglas Fernandes
Damico. - Londrina, 2019.
82 f.

Orientador: Marcelle de Lima Ferreira Bispo.
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Londrina,
Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Sulfonamidas - Tese. 2. Tiazolidinonas - Tese. 3. Tuberculose - Tese. I.
Bispo, Marcelle de Lima Ferreira. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de
Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU 54

DOUGLAS FERNANDES DAMICO

**SÍNTESE DE TIAZOLIDINONAS CONTENDO O GRUPO
SULFONAMIDA COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE**

Defesa de Mestrado apresentada ao Departamento de Química da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre em Química.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marcelle L. F. Bispo
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof.^a Dr.^a Carla Cristina Perez
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Renato Márcio Ribeiro Viana
Universidade Tecnológica Federal do Paraná –
UTFPR

Londrina, 01 de abril de 2019.

AGRADECIMENTOS

À minha querida Mãe, Esperança, exemplo de mulher que busca incessantemente o bem comum da nossa família.

Ao meu Pai, Antonio, por manter-se íntegro e honesto no cumprimento do seu dever, mesmo diante de todas as adversidades e oportunidades de desvio de conduta.

Aos meus amigos, por me ajudarem em muitas decisões pessoais e por todas as alegrias e bons momentos, no qual me deram ânimo pra seguir em frente.

À minha orientadora, Professora Marcelle de Lima Ferreira Bispo, fundamental em todas as etapas deste trabalho e que me fez, ao longo destes dois anos, compreender o trabalho de um cientista, mostrando que ser cientista é muito mais do que assumir uma posição reconhecida na sociedade ou adquirir uma situação econômica privilegiada.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo auxílio financeiro, tornando possível o meu ingresso como aluno de mestrado no programa de mestrado em química.

Ao LAPSSO (Laboratório de Propriedades e Síntese de Substâncias Orgânicas), por todos os reagentes e equipamentos disponibilizados para a realização deste trabalho.

Ao LabESPEC (Laboratório Multiusuário de Espectroscopia) da UEL, pelo fornecimento de todos os espectros de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e de Absorção no Infravermelho.

Meus agradecimentos a todos os professores do LaSMMed (Laboratório de Síntese de Moléculas Mediciniais), que foram responsáveis pela minha formação científica neste dois anos. Demonstro também minha alegria pelas amizades estabelecidas com todos os integrantes deste grupo de pesquisa, de forma especial ao Felipe Benatti, companheiro de bancada e sinônimo de trabalho em equipe.

À banca examinadora, por aceitar o convite de avaliar o trabalho e contribuir na melhoria do mesmo.

De maneira especial, minha gratidão a Javé Deus, causa inicial de todas as coisas!!!

“O homem foi feito por Deus e para Deus, e somente em Deus ele há de encontrar a verdadeira felicidade que não cessa de procurar”

Aurelius Augustinus Hipponensis

DAMICO, Douglas Fernandes. **Síntese de Tiazolidinonas contendo o grupo sulfonamida com potencial atividade anti-tuberculose**. 2019. 82 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

RESUMO

A Tuberculose é uma doença infectocontagiosa que atinge cerca de 10 milhões de pessoas em todo o mundo, ocasionando 1,3 milhões de mortes a cada ano. Apesar de possuir um esquema de tratamento consolidado, o mesmo é longo e com muitos efeitos adversos, o que pode provocar o abandono e, conseqüentemente, o desenvolvimento de resistência micobacteriana. Portanto, é extremamente urgente a necessidade de se desenvolver novas alternativas terapêuticas para combater essa doença. Nesse contexto, a classe das tiazolidinonas pode ser considerada promissora, uma vez que várias substâncias contendo tal núcleo heterocíclico têm apresentado atividade anti-tuberculose comparável com os fármacos utilizados no tratamento de primeira escolha da doença. Outro grupo farmacofórico com atividade antimicobacteriana comprovada é a sulfonamida, portanto, nesse trabalho foi planejada uma série de tiazolidinonas contendo o grupamento sulfonamídico por meio da estratégia de hibridização molecular, com o intuito de avaliar seu potencial *in vitro* frente ao *Mycobacterium tuberculosis* e realizar um estudo de relação estrutura-atividade dessa classe de substâncias. Sendo assim, as substâncias propostas foram sintetizadas através da reação entre a *p*-toluenosulfonohidrazina e diferentes benzaldeídos *para*-substituídos para formar o intermediário hidrazona *in situ*, que por sua vez, sofreu uma reação de ciclização com ácido tioglicólico em uma metodologia *one-pot* sequencial. Dessa forma, foram sintetizadas seis tiazolidinonas com bom grau de pureza e com rendimentos que variaram de 11% a 64%, dentre as quais, quatro são inéditas na literatura. Todas as substâncias foram devidamente caracterizadas por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C e serão avaliadas frente ao *M. tuberculosis*. Como perspectiva, pretende-se realizar um estudo de relação estrutura-atividade preliminar dessa classe de substâncias, visando mapear os pontos-chave responsáveis pela atividade antimicobacteriana dessa classe de substâncias.

Palavras-chave: Sulfonamidas. Tiazolidinonas. Tuberculose.

DAMICO, Douglas Fernandes. **Synthesis of thiazolidinones containing the sulfonamide group with potential anti-tuberculosis activity.** 2019. 82 p. Dissertation (Chemistry Master's Degree) – State University of Londrina, 2019.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease that affects around 10 million people worldwide, resulting in 1.3 million deaths each year. Although tuberculosis has a consolidated treatment, the first-choice regimen is long and with many adverse effects, which can lead to the abandonment and, consequently, the development of mycobacterial resistance. Therefore, the need to develop new therapeutic alternatives to combat this disease is extremely urgent. In this context, the class of thiazolidinones may be considered promising since several substances containing this heterocyclic nucleus have shown antituberculosis activity comparable to the drugs used in the first-choice treatment of the disease. Another pharmacophore with proven antimycobacterial activity is sulfonamide, so in this work, a series of thiazolidinones containing sulfonamide group was planned through the molecular hybridization strategy in order to evaluate *in vitro* potential against *Mycobacterium tuberculosis* and conducting a structure-activity relationship study of this class of substances. Thus, the proposed substances were synthesized through the reaction between *p*-toluenesulfonohydrazine and different *para*-substituted benzaldehydes to form the hydrazone intermediate *in situ*, which in turn underwent a cyclization reaction with thioglycolic acid in a sequential *one-pot* methodology. Therefore, six thiazolidinones were synthesized in good purity and yields ranging from 11% to 64%, among them four are unpublished in the literature. All substances were properly characterized by ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy and will be evaluated against *M. tuberculosis*. As a perspective, we intend to carry out a preliminary structure-activity relationship study of this class of substances, aiming at mapping the key points responsible for the antimycobacterial activity of this class of substances.

Key words: Sulfonamides. Thiazolidinones. Tuberculosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Micrografia do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , agente etiológico da Tuberculose | 9 |
| Figura 2 – Estrutura da Estreptomina, o primeiro fármaco utilizado no combate à tuberculose | 10 |
| Figura 3 – Estrutura dos fármacos utilizados no tratamento de primeira escolha..... | 11 |
| Figura 4 – Taxas de incidência para a Tuberculose no ano de 2017 | 12 |
| Figura 5 – Fármacos de segunda escolha utilizados no tratamento da TB..... | 14 |
| Figura 6 – Estrutura das 1,3-tiazolidinonas com o grupo carbonila nas três posições possíveis | 16 |
| Figura 7 – Atividades biológicas relacionadas ao núcleo tiazolidinônico..... | 17 |
| Figura 8 – Fármacos que contém o núcleo tiazolidinônico..... | 18 |
| Figura 9 – Atividades anti-TB de uma tiazolidinona sintetizada por Jaju e colaboradores (2009) e da Isoniazida | 18 |
| Figura 10 – Tiazolidinonas promissoras frente ao <i>M. tuberculosis</i> , sintetizadas por Subhedar e colaboradores (2016a)..... | 19 |
| Figura 11 – Substâncias promissoras frente ao <i>M. tuberculosis</i> sintetizadas por Bialy e colaboradores (2011) | 20 |
| Figura 12 – Substâncias que possuem o grupo farmacofórico sulfonamida (destacado em vermelho) e apresentam atividade anti-TB significativa..... | 26 |
| Figura 13 – Diminuição da atividade anti-TB de uma substância após a substituição do grupo sulfonamida pelo grupo amida, demonstrada no trabalho de Ranjith Karuvalam e colaboradores (2014)..... | 27 |
| Figura 14 – Planejamento estrutural das tiazolidinonas (pontilhado em azul) contendo o grupamento sulfonamida (pontilhado em vermelho) (3a-f) por meio da estratégia de hibridização molecular..... | 28 |
| Figura 15 – Mecanismo proposto para a formação de hidrazonas sob catálise ácida | 38 |
| Figura 16 – Influência do catalisador [HDBU][HSO ₄] no mecanismo proposto para a formação da tiazolidinona | 40 |

| | |
|--|----|
| Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H do produto que foi obtido a partir da metodologia de Subhedar e colaboradores (2016b), utilizando CDCl_3 como solvente..... | 44 |
| Figura 18 – Estruturas de ressonância em iminas e hidrazonas. No caso das hidrazonas, a estrutura b explica a diminuição da reatividade frente a nucleófilos quando comparada às iminas | 45 |
| Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H da tiazolidinona 3b, utilizando CDCl_3 como solvente | 49 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1 – Obtenção de tiazolidinonas a partir da ciclização de acetamidas com tiocianato de amônio descrito por Vicini e colaboradores (2006)..... | 21 |
| Esquema 2 – Ciclização da N-propil-N-feniltiouréia com cloreto de acetila em clorofórmio para formação do núcleo tiazolidinônico, descrito por Ottanà e colaboradores (2005)..... | 21 |
| Esquema 3 – Diferentes rotas sintéticas para obtenção de tiazolidinonas a partir da metodologia que utiliza uma amina, uma substância carbonilada (aldeído ou cetona) e ácido tioglicólico como agente de ciclização..... | 22 |
| Esquema 4 – Síntese de tiazolidinonas utilizando DCC como agente desidratante, descrito por Srivastava e colaboradores (2005) | 23 |
| Esquema 5 – Síntese de tiazolidinonas utilizando cloreto de zinco como agente desidratante descrito por Kelarev e colaboradores (2003)..... | 23 |
| Esquema 6 – Síntese de tiazolidinonas utilizando irradiação em micro-ondas, descrito por Kavitha e colaboradores (2006)..... | 24 |
| Esquema 7 – Síntese de tiazolidinonas utilizando um catalisador iônico, descrito por Subhedar e colaboradores (2016a)..... | 25 |
| Esquema 8 – Análise retrossintética para preparação das tiazolidinonas (3a-f) | 37 |
| Esquema 9 – Síntese das tiazolidinonas 3a e 3c, descrito por Subhedar e colaboradores (2016b)..... | 39 |
| Esquema 10 – Síntese das tiazolidinonas 3e e 3f | 52 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Eficiência de alguns catalisadores iônicos na síntese da tiazolidinona 3a, apresentado nos estudos de Subhedar e colaboradores (2016b) | 41 |
| Tabela 2 – Modificações realizadas no procedimento de Subhedar e colaboradores (2016b) para a síntese da tiazolidinona 3a | 42 |
| Tabela 3 – Metodologia de Cunico e colaboradores (2008) para a síntese da tiazolidinona 3a | 44 |
| Tabela 4 – Identificação e rendimentos em duas etapas para as tiazolidinonas 3a-c..... | 46 |
| Tabela 5 – Deslocamentos químicos de ^1H (400 MHz) em ppm, relativos a substância 3b, utilizando CDCl_3 como solvente..... | 50 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 | TUBERCULOSE | 12 |
| 1.2 | 1,3-TIAZOLIDINONAS - UMA IMPORTANTE CLASSE DE MOLÉCULAS PROMISSORAS FRENTE AO M. TUBERCULOSIS | 18 |
| 1.3 | SÍNTESE DAS TIAZOLIDINONAS | 23 |
| 1.4 | PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DA TIAZOLIDINONAS | 28 |
| 2 | OBJETIVOS | 32 |
| 2.1 | OBJETIVOS GERAIS | 32 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 32 |
| 3 | METODOLOGIA | 33 |
| 3.1 | PROCEDIMENTOS GERAIS | 33 |
| 3.2 | MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO | 33 |
| 3.3 | SÍNTESE DAS TIAZOLIDINONAS | 34 |
| 3.3.1 | Preparação Das Tiazolidinonas (3a-c)..... | 34 |
| 3.3.2 | Preparação Do Ácido 4-(3-(4-Metilfenilsulfonamida)-4-Oxotiazolidin-2-il) Benzóico (3d)..... | 36 |
| 3.3.3 | Preparação Do Éster Metílico (3e) E Etílico (3f) A Partir Do Ácido 4-(3-(4-Metilfenilsulfonamida)-4-Oxotiazolidin-2-il) Benzóico (3d) | 37 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 39 |
| 4.1 | ANÁLISE RETROSSÍNTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DAS TIAZOLIDIONAS (3A-F) | 39 |
| 4.2 | OBTENÇÃO DAS TIAZOLIDINONAS 3A-C | 40 |
| 4.3 | SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA TIAZOLIDINONA 3D | 54 |
| 4.4 | SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS TIAZOLIDINONAS 3E-F | 55 |
| 5 | CONCLUSÃO | 57 |
| | REFERÊNCIAS | 58 |
| | APÊNDICES | 63 |

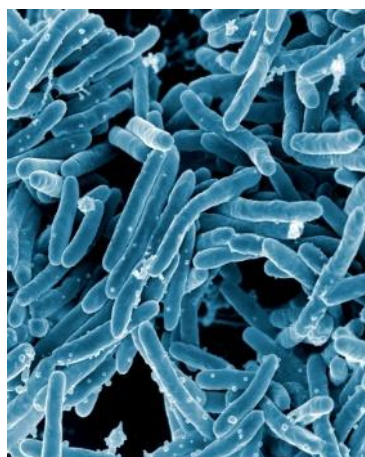
1 INTRODUÇÃO

1.1 TUBERCULOSE

Pesquisas indicam que a tuberculose (TB) está presente na vida humana desde as primeiras civilizações. Apesar da precariedade dos registros acerca da doença, indícios da mesma foram identificados em múmias egípcias de aproximadamente 6 mil anos de idade, evidenciando a presença da tuberculose no antigo Egito. Sinais em corpos preservados de outras civilizações também foram registrados, como na Índia e no Peru (BERTOLLI FILHO, 2001).

No entanto, foi somente a partir do surgimento da teoria dos germes (século XIX) que a doença começou a ser compreendida. Esta teoria se ancorava no pressuposto de que os micro-organismos seriam os responsáveis por grande parte das doenças. A comprovação da teoria veio da contribuição do médico alemão Heinrich Robert Koch, ganhador do prêmio Nobel de Medicina no ano de 1905, que identificou em 1876 a bactéria causadora do antraz, uma doença infecciosa grave. Além desta grande contribuição, em 1882, Koch identificou outro agente causador de doenças, mas desta vez uma das mais importantes descobertas da história, que foi a identificação do *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1), responsável pela tuberculose (BERTOLLI FILHO, 2001).

Figura 1 – Micrografia do *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da Tuberculose

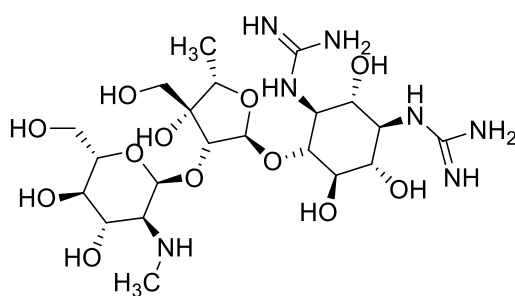


Fonte: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/>

A transmissão do bacilo de Koch ocorre pelo ar, através da tosse, do espirro e da fala da pessoa contaminada, tendo como principais sintomas, a tosse por mais de três semanas, falta de apetite e emagrecimento. Quando transmitido, o *M. tuberculosis* aloja-se no pulmão devido à alta presença de oxigênio, causando a tuberculose pulmonar. Apesar de ser aeróbia, a micobactéria pode se disseminar por diversas partes do organismo, dando origem à tuberculose extrapulmonar e atingindo os sistemas geniturinário, nervoso central, gastrointestinal, entre outros (SOUZA e LIMA 2008).

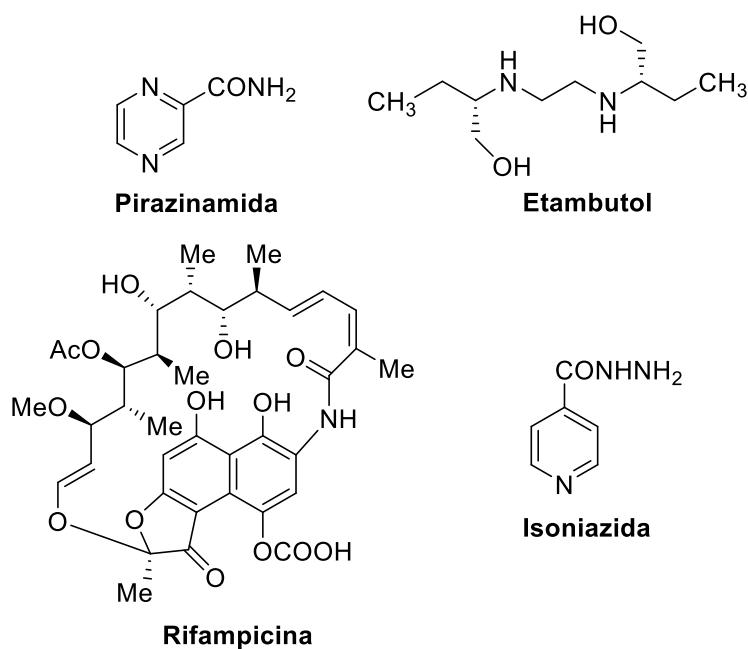
Mesmo com todo desenvolvimento da medicina no século XIX, foi somente em 1940 que o primeiro medicamento eficaz contra a tuberculose foi descoberto. Denominado estreptomicina (Figura 2), este fármaco de origem natural foi responsável pela cura e controle de epidemias que assolaram o mundo desde as primeiras civilizações (BERTOLLI FILHO, 2001). Contudo, a administração indiscriminada da estreptomicina como monoterapia possibilitou o surgimento de bactérias resistentes ao fármaco, forçando a descoberta de novas alternativas terapêuticas.

Figura 2 – Estrutura da Estreptomicina, o primeiro fármaco utilizado no combate à tuberculose



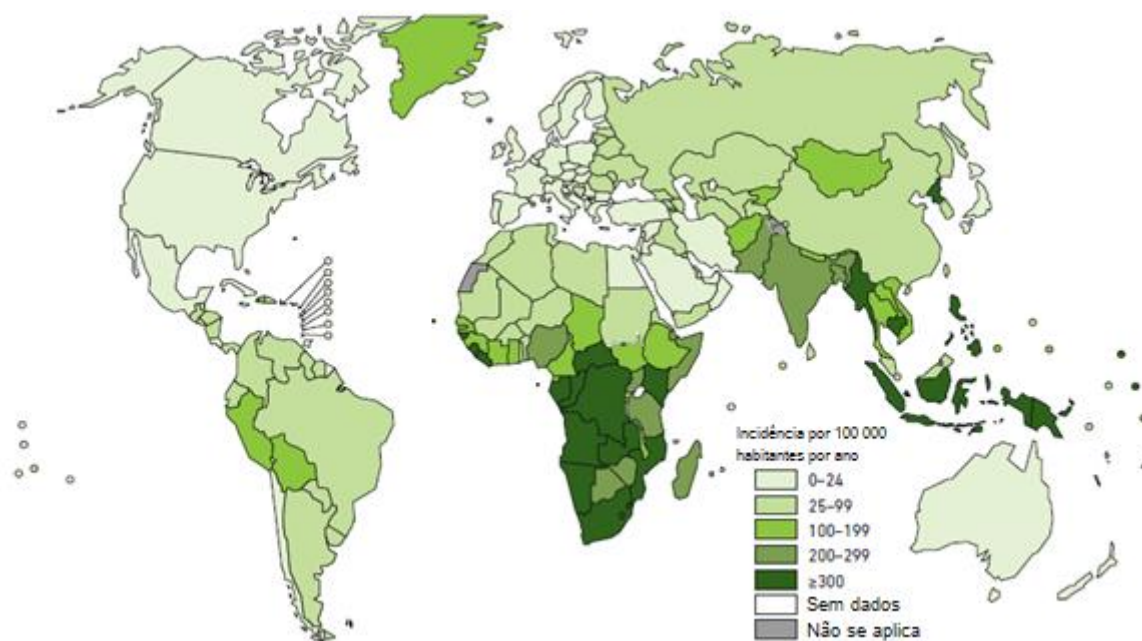
Estreptomicina

A partir desse fato, surgiu a necessidade da descoberta de novos fármacos, fazendo com que nas duas décadas seguintes, quatro outras substâncias fossem identificadas e utilizadas no combate da tuberculose: isoniazida e pirazinamida em 1950, rifampicina e etambutol em 1960 (Figura 3). Juntamente com outros avanços que possibilitaram o diagnóstico preciso da doença, como a descoberta dos raios-X pelo alemão Wilhelm Conrad Roentgen, um tratamento eficaz contra a tuberculose foi implantado, possibilitando a cura e o controle da mesma (FERREIRA et al., 2007).

Figura 3 – Estrutura dos fármacos utilizados no tratamento de primeira escolha

Ainda assim, as condições precárias de saneamento e higiene nos países em desenvolvimento, somadas com a alta taxa populacional e a escassez de políticas públicas eficientes, acarretaram o alto índice de proliferação do *M. tuberculosis*. Dados recentes do relatório mundial sobre a Tuberculose do ano de 2018, apresentado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mostram que a tuberculose ainda é uma das 10 maiores causas de morte no mundo e a principal causa por um único agente infeccioso. Estima-se que cerca de 10 milhões de pessoas desenvolveram a doença no ano de 2017, ocasionando 1,3 milhões de mortes. Houve casos em todos os países e grupos etários, mas apenas 30 países, incluindo o Brasil, responderam por 87% de todos os casos. Como se pode observar pela Figura 4, os países africanos e asiáticos são os mais vulneráveis à doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Figura 4 – Taxas de incidência para a Tuberculose no ano de 2017



Fonte: Adaptado de WHO Global tuberculosis report 2017 - World Health Organization

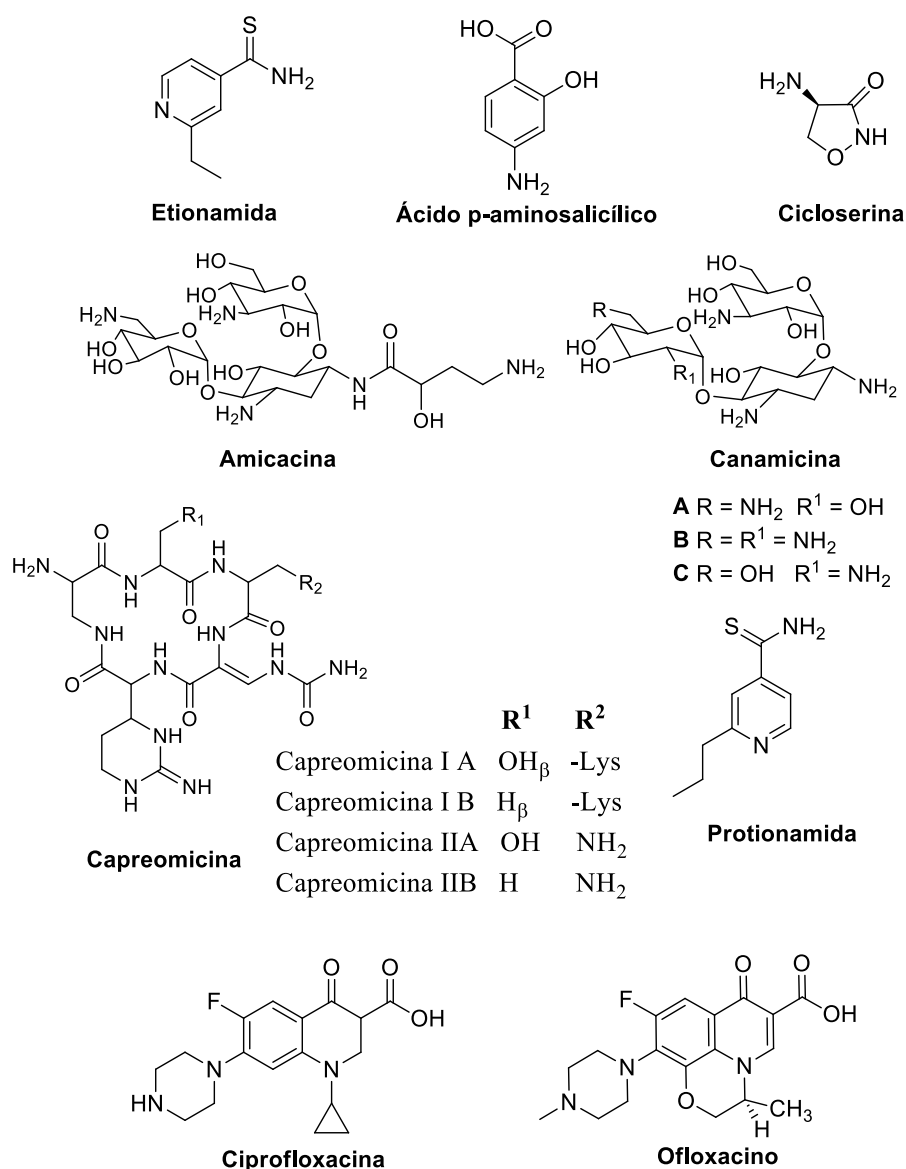
Além disso, o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS) na década de 1980, acelerou a taxa de pessoas infectadas com a tuberculose também nos países desenvolvidos, já que o Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) atua diretamente no sistema imunológico. Mesmo recentemente, a tuberculose continua sendo considerada a maior causa de morte entre as pessoas portadoras do vírus HIV. Somente no ano de 2017, o número estimado de pessoas soropositivas que morreram por tuberculose foi de 300 mil, o que correspondeu a cerca de 32% do total de mortes entre as pessoas com AIDS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Uma série histórica disponibilizada pelo Ministério da Saúde, que apresenta o número de casos da doença nos últimos 10 anos no Brasil, demonstra a enorme dificuldade que o país possui para superar o problema, já que nesse período não houve redução significativa no número de novos casos, mantendo-se próximo dos 70 mil. Além disso, entre o ano de 2016 e 2017 houve um pequeno aumento no número de óbitos, no qual foram registradas 4.534 mortes. Entre os estados mais suscetíveis à doença, o Amazonas e o Rio de Janeiro concentram o maior número de casos entre 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No Brasil, o tratamento atual de primeira escolha da TB ainda consiste na combinação dos quatro medicamentos citados anteriormente (Figura 2). Apesar de ser bastante eficiente, esse esquema terapêutico é considerado longo, com duração de 6 meses, e apresenta muitos efeitos adversos para o paciente, tais como, irritação gástrica acompanhada de náuseas e vômitos, artrite, febre, alterações neurológicas, psiquiátricas e exantemas. Por esses motivos, muitos pacientes acabam abandonando o tratamento antes do período recomendado, diminuindo as chances de cura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Quando o tratamento é abandonado, aumentam as chances das bactérias se tornarem resistentes a esses fármacos. Nesses casos, o paciente é submetido ao tratamento de segunda escolha (Figura 5), que possui um tempo de duração ainda maior, entre 18 a 24 meses. Além disso, esses medicamentos possuem menor atividade frente à bactéria da tuberculose e são mais caros e mais tóxicos, se comparados com os medicamentos de primeira escolha. Desse modo, o abandono do tratamento acaba sendo maior do que no esquema terapêutico de primeira escolha, o que pode gerar bactérias mais resistentes, dificultando ainda mais o tratamento da doença (DA SILVA LIMA; FERREIRA BISPO; DE SOUZA, 2011).

Figura 5 – Fármacos de segunda escolha utilizados no tratamento da TB



As micobactérias resistentes são classificadas pela OMS em dois níveis de resistência: a tuberculose multirresistente (TB-MDR), que é caracterizada pela resistência à dois dos principais fármacos de primeira escolha, isoniazida e rifampicina; e TB extensivamente resistente (TB-XDR), que é definida como uma cepa de TB-MDR, com resistência adicional à uma das fluoroquinolonas e pelo menos outro medicamento utilizado no tratamento de segunda escolha (amicacina, capreomicina ou canamicina) (ISLAM et al., 2017).

Estudos sobre o motivo da resistência vem sendo realizados desde o início da observação de bactérias resistentes. Os resultados mostram que a resistência ocorre principalmente pela falta de programas de tratamento bem

estabelecidos e pela adesão inadequada do paciente frente ao tratamento. No entanto, evidências recentes sugerem que a resistência pode ocorrer também em pacientes que alcançam um resultado satisfatório superior a 98% no tratamento. A justificativa para esse fato inesperado até então, consiste na variabilidade farmacocinética de cada indivíduo. Estudos comprovaram que a absorção, distribuição e eliminação para os medicamentos de primeira escolha utilizados no tratamento da TB, foram diferentes em uma série de pacientes (MCBRYDE et al., 2017).

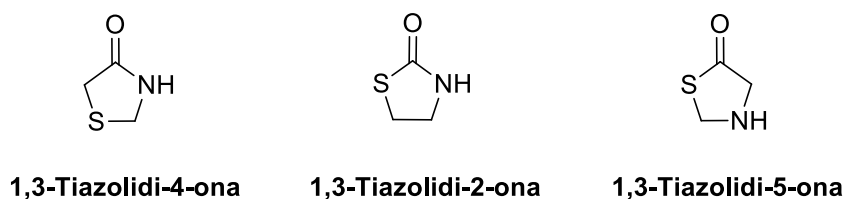
Além disso, estudos de epidemiologia têm revelado que a transmissão de cepas resistentes é a fonte dominante de contaminação da bactéria multirresistente, quando comparado com os casos de resistência adquirida. Para reforçar estes dados, uma pesquisa recente na China mostrou que a maioria das crianças acometidas pela tuberculose, foram diagnosticadas logo no início com TB multirresistente (MCBRYDE et al., 2017).

Todos estes fatos corroboram para a urgente necessidade de desenvolver novos fármacos que sejam potentes e eficazes frente à micobactéria causadora da tuberculose. Resultados de trabalhos científicos têm demonstrado que a classe das 1,3-tiazolidinonas são promissoras frente ao *M. tuberculosis* e poderiam contribuir de maneira satisfatória para o controle da doença no mundo.

1.2 1,3-TIAZOLIDINONAS - UMA IMPORTANTE CLASSE DE MOLÉCULAS PROMISSORAS FRENTE AO *M. TUBERCULOSIS*

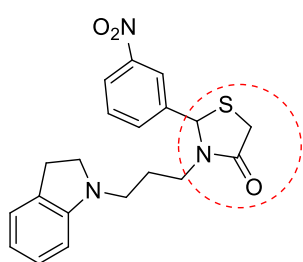
As 1,3-tiazolidinonas são classificadas como compostos heterocíclicos de cinco membros, contendo um átomo de enxofre, um de nitrogênio e três de carbono, incluindo um grupo carbonila. Os átomos de enxofre e nitrogênio são estabelecidos respectivamente nas posições 1 e 3 do anel e dependendo da posição do grupo carbonila, essas substâncias podem ser classificadas como 2, 4 ou 5-tiazolidinona (Figura 6) (KAUR et al., 2017).

Figura 6 – Estrutura das 1,3-tiazolidinonas com o grupo carbonila nas três posições possíveis

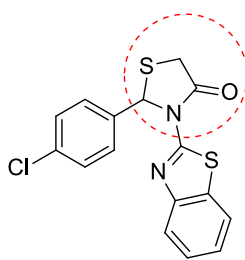


Entre os diversos tipos de 1,3-tiazolidinonas, as que possuem o grupo carbonila na posição 4 do anel (1,3-tiazolidin-4-onas) são descritas na literatura com mais frequência, pois são sintetizadas a partir de procedimentos mais simples e apresentam diversas atividades biológicas relacionadas, tais como: antibacteriana (GOGIA et al., 2018), anticonvulsiva (ARCHANA, 2016), antimalárica (SOLOMON et al., 2013), antiviral (GUZELDEMIRCI; PEHLIVAN; NAESENS, 2018), anticâncer (DA SILVEIRA et al., 2017) e também atividade anti-TB (DUBEY; SRIVASTAVA; SRIVASTAVA, 2010), conforme apresentado na Figura 7.

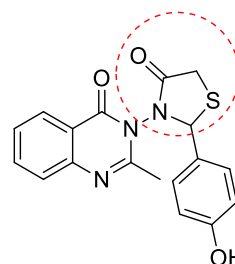
Figura 7 – Atividades biológicas relacionadas ao núcleo tiazolidinônico



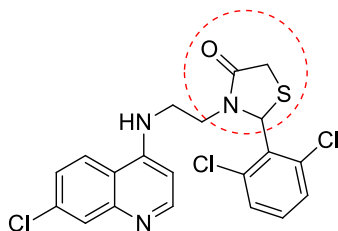
Antituberculose
($IC_{50} = 3,12 \mu M$)
Mycobacterium tuberculosis
Adesh Dubey et al., 2010



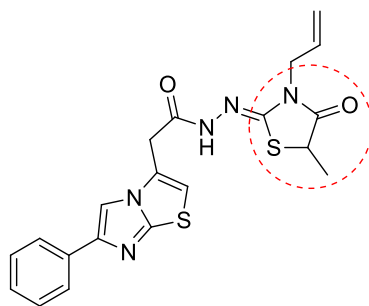
Antibacteriana
(CIM = $25 \mu g mL^{-1}$)
Bacillus subtilis
Gogia et al., 2018



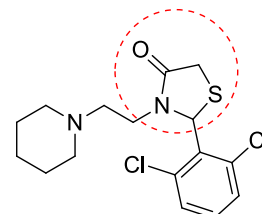
Anticonvulsiva
(Atividade anticonvulsivante = $50 mg Kg^{-1}$)
(Toxicidade aguda ALD50 $>> 1000 mg Kg^{-1}$)
Archana, 2016



Antimalárica
(CIM = $0,27 \mu M$)
($IC_{50} = 0,35 \mu M$)
P. falciparum
Solomon et al., 2012

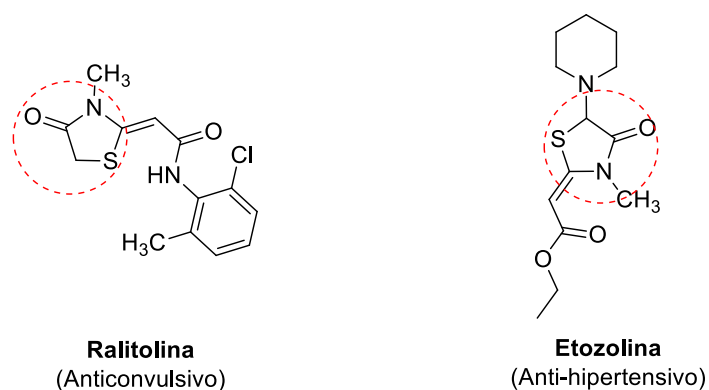


Antiviral
($IC_{50} = 9 \mu M$)
Vírus Vesicular stomatitis
Guzeldemirci et al., 2017

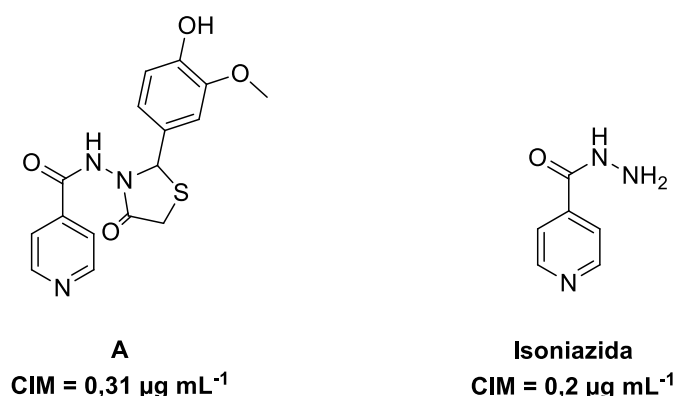


Anticâncer
($IC_{50} = 25 mM$ - GBM)
Silveira et al., 2017

Devido à sua importância no contexto da química medicinal, a partir de então as 1,3-tiazolin-4-onas serão chamadas apenas de tiazolidinonas e serão o foco desse texto. Essa importância pode ser ilustrada pelos dois fármacos comercialmente disponíveis que possuem o núcleo tiazolidinônico: ralitolina (anticonvulsivo) e etozolina (anti-hipertensivo) (Figura 8). (TRIPATHI et al., 2014)

Figura 8 – Fármacos que contêm o núcleo tiazolidinônico

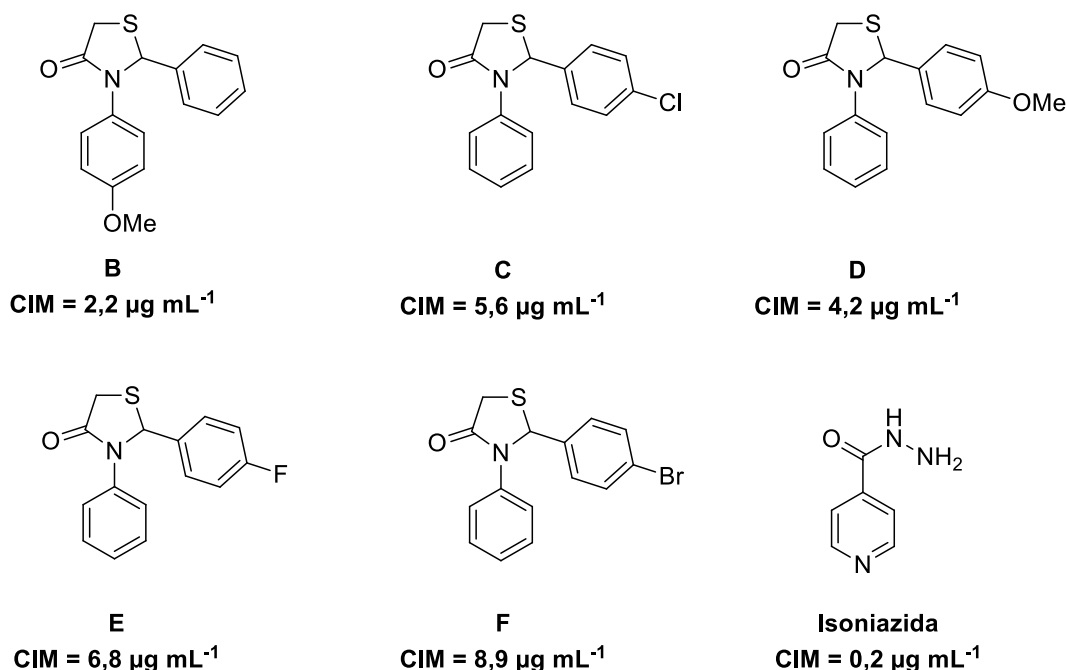
Tendo em vista o potencial dessa classe de substâncias no campo da descoberta de novos fármacos, muitos grupos de pesquisa têm avaliado diferentes tiazolidinonas quanto à sua capacidade de combater o *M. tuberculosis*. Por exemplo, Jaju e colaboradores (2009) sintetizaram tiazolidinonas a partir da ciclização de hidrazidas com ácido tioglicólico e obtiveram a substância **A**, que possui valor de Concentração Inibitória Mínima (CIM) comparável ao da isoniazida (Figura 9). A partir de um estudo de relação estrutura-atividade (REA) das moléculas obtidas, foi possível constatar que os grupos hidroxila e metoxila presentes no anel aromático que está ligado à posição 2 do núcleo tiazolidinônico, aumentaram a atividade biológica anti-TB desta classe de substâncias (JAJU et al., 2009).

Figura 9 – Atividades anti-TB de uma tiazolidinona sintetizada por Jaju e colaboradores (2009) e da Isoniazida

Em um outro trabalho, Subhedar e colaboradores (2016a) relataram atividade anti-TB significativa para uma série de tiazolidinonas. Com um rastreamento preliminar, a atividade antimicrobacteriana das moléculas foi

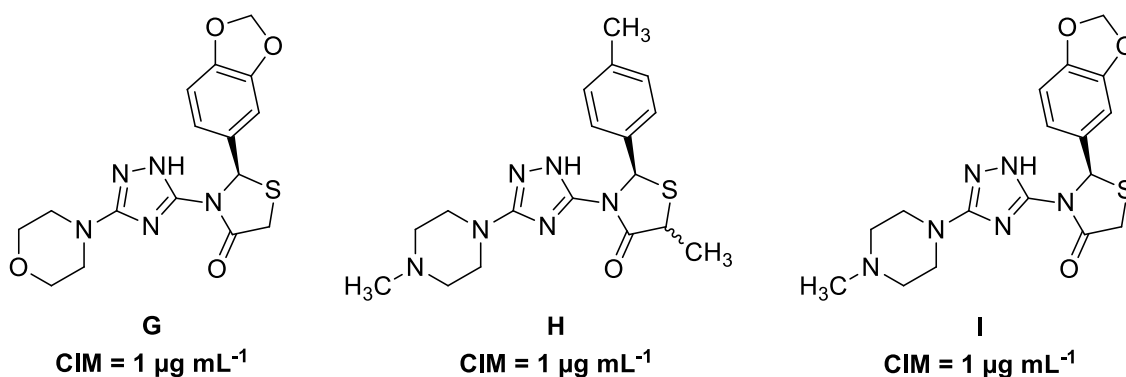
avaliada em concentrações de 30, 10 e 3 $\mu\text{g mL}^{-1}$, utilizando como referência os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da tuberculose. As tiazolidinonas (**B-F**) apresentadas na Figura 10 apresentaram valores de CIM relevantes variando entre 2,2 e 8,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$, indicando que estas moléculas são agentes promissores frente ao *M. tuberculosis*. (SUBHEDAR et al., 2016a).

Figura 10 – Tiazolidinonas promissoras frente ao *M. tuberculosis*, sintetizadas por Subhedar e colaboradores (2016a)



Bialy e colaboradores (2011) sintetizaram tiazolidinonas a partir de reações multicomponentes e obtiveram moléculas que apresentaram atividade anti-TB com CIM entre 1 e 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os testes biológicos foram realizados pelo método de Alamar Blue Assay (MABA), utilizando rifampicina como padrão de referência (CIM = 0,062 $\mu\text{g mL}^{-1}$). As substâncias **G**, **H** e **I** exibiram os melhores valores de atividade *in vitro*, com CIM de 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (Figura 11) (BIALY; NAGY; ABDEL-RAHMAN, 2011).

Figura 11 – Substâncias promissoras frente ao *M. tuberculosis* sintetizadas por Bialy e colaboradores (2011)

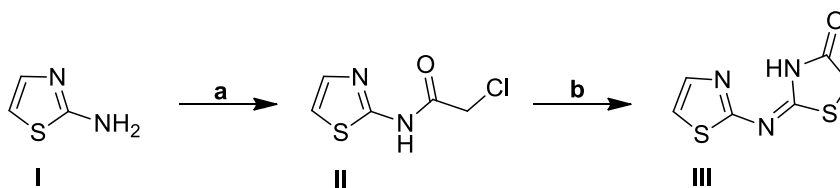


Diante das informações apresentadas anteriormente, as tiazolidinonas podem ser consideradas promissoras frente ao *M. tuberculosis* devido as suas relevantes atividades e facilidade de síntese, aspectos importantes para o desenvolvimento de novos fármacos anti-TB.

1.3 SÍNTESE DAS TIAZOLIDINONAS

Considerando a relevância do núcleo tiazolidinônico para o desenvolvimento de novas moléculas com diferentes atividades biológicas, diversas metodologias foram desenvolvidas para a obtenção desta classe de substâncias. Vicini e colaboradores (2006) apresentaram um método que utiliza 2-aminotiazol (I) como material de partida. Inicialmente, o 2-aminotiazol sofre uma reação com cloreto de cloroacetila em DMF, formando uma acetamida (II). Em uma segunda etapa, a acetamida é submetida a uma reação de ciclização com tiocianato de amônio para obtenção da tiazolidinona (III) (Esquema 1) (VICINI et al., 2006).

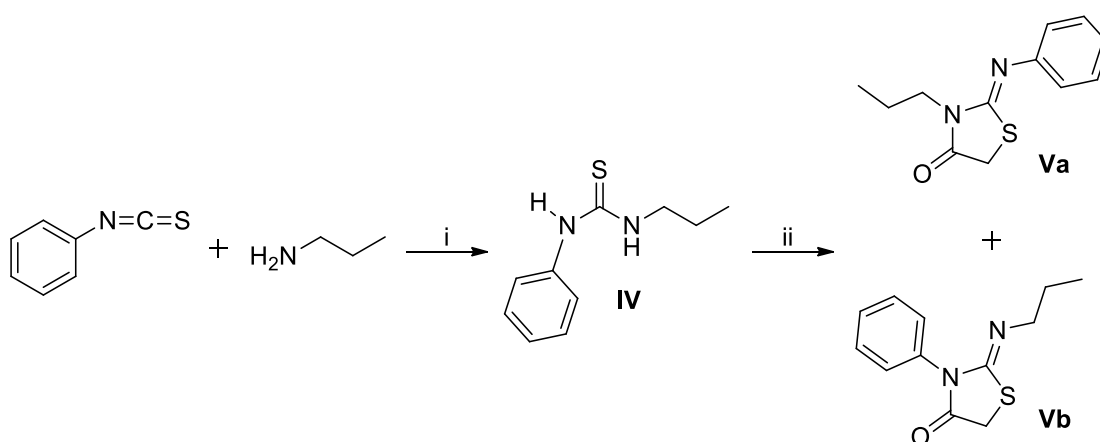
Esquema 1 – Obtenção de tiazolidinonas a partir da ciclização de acetamidas com tiocianato de amônio descrito por Vicini e colaboradores (2006)



Reagentes e condições: a) ClCOCH_2Cl , DMF, t.a., 2 h; b) NH_4SCN , EtOH, refluxo, 1 h, 39-96%;

Em outro estudo, a síntese das tiazolidinonas foi realizada de acordo com o Esquema 2. Inicialmente, procedeu-se a síntese da *N*-propil-*N*-feniltiouréia (IV), que foi obtida a partir da reação da propilamina com isotiocianato de fenila em clorofórmio. Em seguida, foi realizada uma condensação da tioureia com cloreto de cloroacetila e trietilamina em clorofórmio. A reação proporcionou a formação de dois isômeros, arilimino (Va) e propilimino (Vb), em uma proporção de aproximadamente 2:1 (OTTANÀ et al., 2005).

Esquema 2 – Ciclização da *N*-propil-*N*-feniltiouréia com cloreto de acetila em clorofórmio para formação do núcleo tiazolidinônico, descrito por Ottanà e colaboradores (2005)



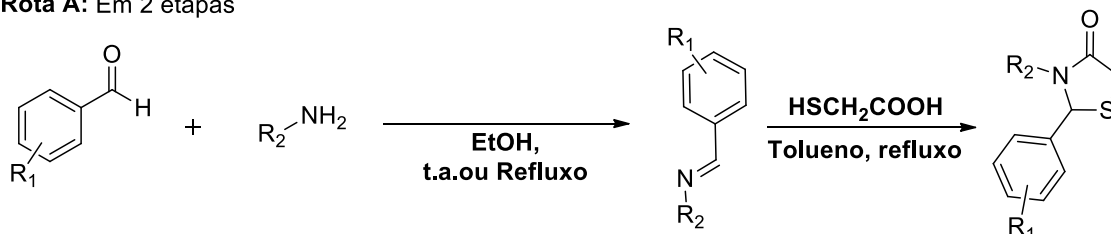
Condições reacionais: i) Et_3N , CHCl_3 , t.a., 4 h, 87%

ii) ClCH_2COCl , Et_3N , CHCl_3 , t.a., 12 h, 31% Va e 62% Vb

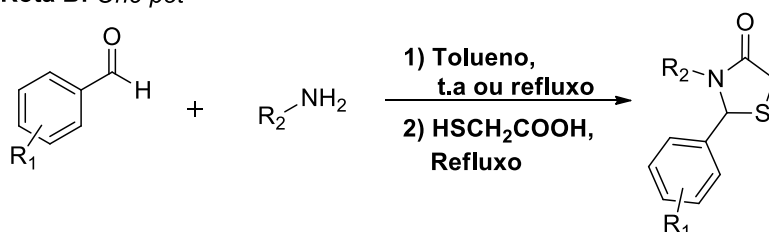
Contudo, entre os métodos disponíveis na literatura, um deles tem sido empregado com mais frequência devido à sua facilidade e ao custo relativamente baixo do reagente responsável pela formação do heterociclo. Essencialmente, esse procedimento é composto por reações que envolvem uma amina, uma substância carbonilada (aldeído ou cetona) e ácido tioglicólico, podendo ser: i) um processo em duas etapas (Rota A, Esquema 3); ii) um processo *one pot* sequencial (Rota B, Esquema 3) ou iii) uma reação multicomponente (Rota C, Esquema 3) (VERMA; SARAF, 2008).

Esquema 3 – Diferentes rotas sintéticas para obtenção de tiazolidinonas a partir da metodologia que utiliza uma amina, uma substância carbonilada (aldeído ou cetona) e ácido tioglicólico como agente de ciclização

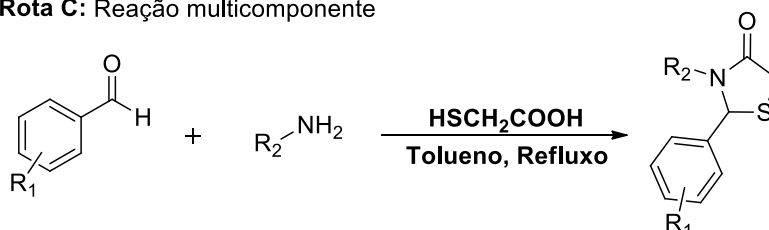
Rota A: Em 2 etapas



Rota B: *One pot*

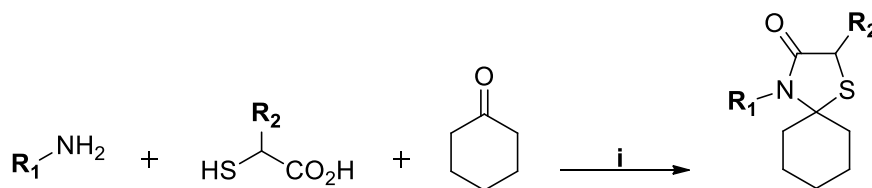


Rota C: Reação multicomponente



Algumas sofisticações deste método estão sendo realizadas, com o objetivo de aumentar a velocidade e o rendimento das reações (CUNICO; GOMES; JR, 2008). Por exemplo, Srivastava e colaboradores (2005) realizaram uma alteração no método, após verificar que a formação de água no meio reacional tornava a ciclização intramolecular mais lenta e fornecia baixos rendimentos (Esquema 4). A utilização de dicitcloexil-carbodiimida como agente desidratante aumentou consideravelmente a velocidade e os rendimentos das reações (SRIVASTAVA et al., 2005).

Esquema 4 – Síntese de tiazolidinonas utilizando DCC como agente desidratante, descrito por Srivastava e colaboradores (2005)

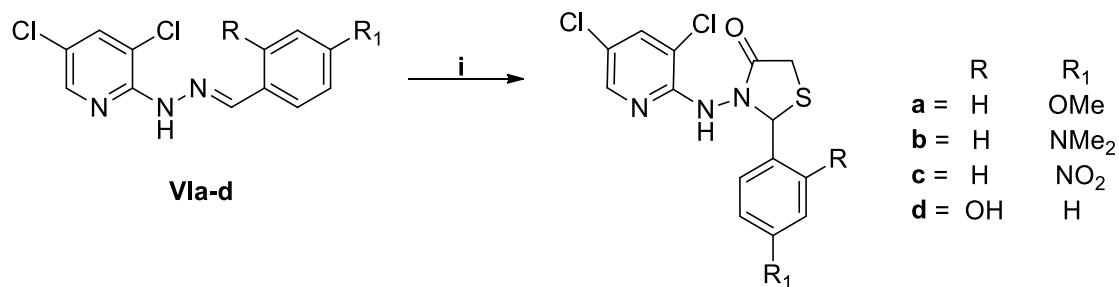


| R_1 | R_2 |
|-----------------------------------|-------|
| PhCH ₂ | H |
| n-C ₈ H ₁₇ | H |
| n-C ₈ H ₁₇ | Me |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | H |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | Me |

i = Dicicloexilcarbodiimida (DCC),
THF, t.a., 1 h, 75-84%

Aumentos significativos também foram alcançados com a utilização de cloreto de zinco anidro como agente dessecante. Na preparação das tiazolidinonas **VIIa-d** a partir das hidrazonas **VIIa-d**, os rendimentos não passavam de 45%, porém, após o uso do agente dessecante, foram obtidos rendimentos de até 75% (Esquema 5) (KELAREV et al., 2003).

Esquema 5 – Síntese de tiazolidinonas utilizando cloreto de zinco como agente desidratante descrito por Kelarev e colaboradores (2003)



i) HSCH₂COOH, ZnCl₂, benzeno, refluxo, 12 h, 58-75%

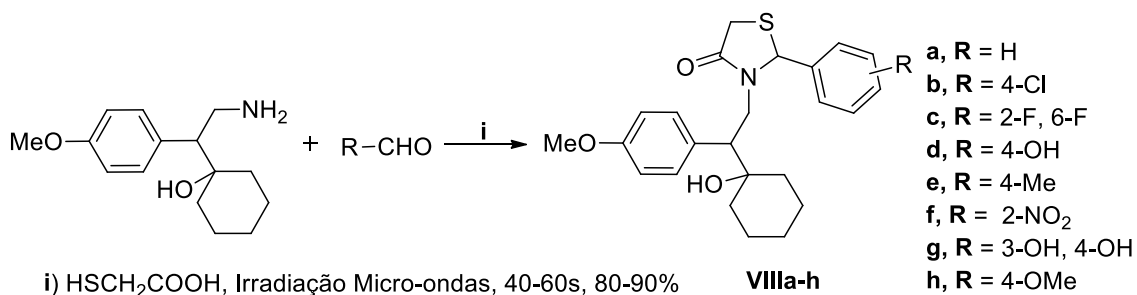
VIIa-d

| R | R ₁ |
|--------|------------------|
| a = H | OMe |
| b = H | NMe ₂ |
| c = H | NO ₂ |
| d = OH | H |

Outras variações desse método também contribuíram para a obtenção das tiazolidinonas. Uma delas, foi a síntese das substâncias **VIIIa-h** utilizando irradiação em micro-ondas (Esquema 6), descrita por Kavitha e colaboradores (2006), a qual ofereceu diversas vantagens, tais como: baixo custo, simplicidade no processamento, redução do tempo de reação, alto rendimento e não utilização de solvente. O método consistiu na mistura dos três reagentes de partida (amina, aldeído e ácido tioglicólico) em um balão cônico, que foi inserido no forno de micro-ondas e irradiado a 20% da potência máxima, entre 40-60s.

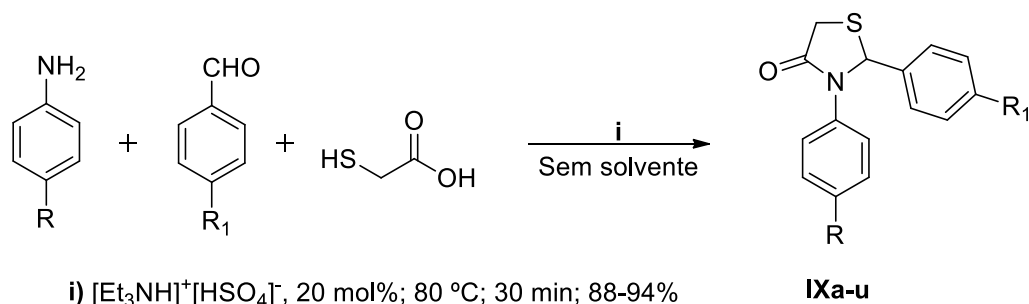
Após a conclusão da reação, foram adicionados 10 equivalentes de água e o precipitado foi filtrado. Posteriormente, o filtrado foi evaporado e o sólido obtido foi lavado com água destilada e extraído com diclorometano (KAVITHA et al., 2006).

Esquema 6 – Síntese de tiazolidinonas utilizando irradiação em micro-ondas, descrito por Kavitha e colaboradores (2006)



Em estudos recentes, a utilização de um catalisador formado com trietilamina e ácido sulfúrico em condições livres de solvente, aumentou significativamente a velocidade e o rendimento das reações de obtenção das tiazolidinonas **IXa-u** (Esquema 7). Os resultados mostraram que sem o catalisador, as tiazolidinonas foram obtidas em quantidades traços, enquanto que com uma quantidade de 20 mol% de catalisador, os produtos foram obtidos com rendimentos entre 88 e 94%. Além destes fatores, o complexo catalítico trietilamina e ácido sulfúrico é de baixo custo e pode ser reutilizado em até cinco ciclos de reações (SUBHEDAR et al., 2016a).

Esquema 7 – Síntese de tiazolidinonas utilizando um catalisador iônico, descrito por Subhedar e colaboradores (2016a)



a, R = H, R₁ = H

b, R = Me, R₁ = H

c, R = OMe, R₁ = H

d, R = Cl, R₁ = H

e, R = F, R₁ = H

f, R = H, R₁ = Cl

g, R = H, R₁ = Me

h, R = H, R₁ = OMe

i, R = H, R₁ = F

j, R = H, R₁ = Br

k, R = H, R₁ = NO₂

l, R = Me, R₁ = Me

m, R = Me, R₁ = Cl

n, R = Cl, R₁ = OMe

o, R = Me, R₁ = NO₂

p, R = Cl, R₁ = Cl

q, R = Cl, R₁ = OH

r, R = Br, R₁ = H

s, R = Cl, R₁ = F

t, R = F, R₁ = Cl

u, R = F, R₁ = Me

1.4 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DA TIAZOLIDINONAS

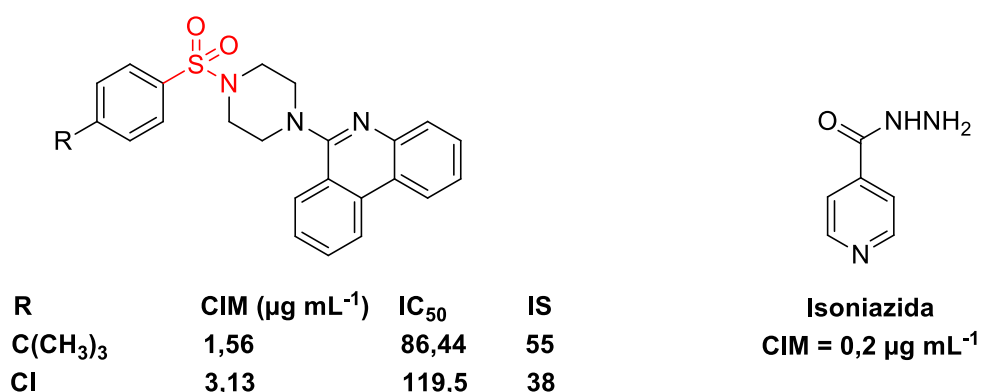
Uma das técnicas sintéticas emergentes e que tem mostrado resultados promissores para a descoberta de novos fármacos anti-TB é a hibridação molecular. Ela é baseada na união de dois ou mais núcleos farmacofóricos, para formar um protótipo que possui a capacidade de interagir e ser reconhecido por diversos receptores. Muitos trabalhos utilizaram este método e obtiveram híbridos moleculares que exibiram atividades biológicas superiores às suas moléculas precursoras. Hipóteses para justificar o melhoramento na atividade biológica destes híbridos moleculares concentram-se no pressuposto de que o novo híbrido pode ativar diferentes alvos, acarretando um aumento significativo na eficácia terapêutica (SINGH et al., 2017).

Nesse contexto, além das tiazolidinonas, as sulfonamidas (destacada em vermelho na Figura 12) têm sido apresentadas como um grupo farmacofórico com ampla atividade biológica, inclusive atividade frente ao *Mycobacterium tuberculosis*. Uma pesquisa recente mostrou que mais de 30 fármacos usados para o tratamento de diversas doenças possuem a porção sulfonamida como grupo farmacofórico (KHAN et al., 2018).

Além disso, Naidu e colaboradores (2015) sintetizaram uma série de sulfonamidas com diferentes substituintes e obtiveram resultados comparáveis

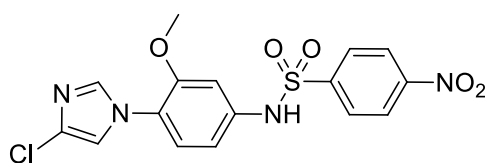
aos fármacos utilizados no tratamento de primeira escolha da tuberculose (Figura 12). As substâncias que apresentaram atividade significativa foram submetidas ao ensaio de proliferação celular não radioativa Promega Cell Titer 96 para avaliar a citotoxicidade *in vitro* contra linhagens celulares de macrófagos de camundongos (RAW264.7). Os índices de seletividade obtidos para essas substâncias foram excelentes, chegando a mais de 50 em alguns casos (NAIDU et al., 2015).

Figura 12 – Substâncias que possuem o grupo farmacofórico sulfonamida (destacado em vermelho) e apresentam atividade anti-TB significativa

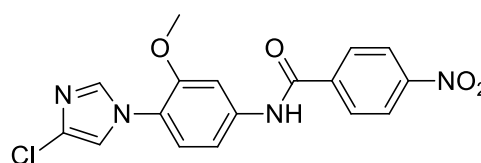


Os resultados de Ranjith Karuvalam e colaboradores (2014) também indicaram o grupo sulfonamida como promissor no desenvolvimento de novas substâncias com elevada atividade anti-TB. Em seu trabalho, foram realizadas a síntese de duas séries de moléculas, uma contendo o grupo amida e outra contendo o grupo sulfonamida. Todas as substâncias obtidas foram submetidas a testes biológicos para verificação da atividade antibacteriana, incluindo a cepa do *Mycobacterium tuberculosis*, e concluiu-se que o grupo sulfonamida seria essencial para a atividade superior das sulfonamidas em relação às amidas (Figura 13) (RANJITH KARUVALAM et al., 2014).

Figura 13 – Diminuição da atividade anti-TB de uma substância após a substituição do grupo sulfonamida pelo grupo amida, demonstrada no trabalho de Ranjith Karuvalam e colaboradores (2014)



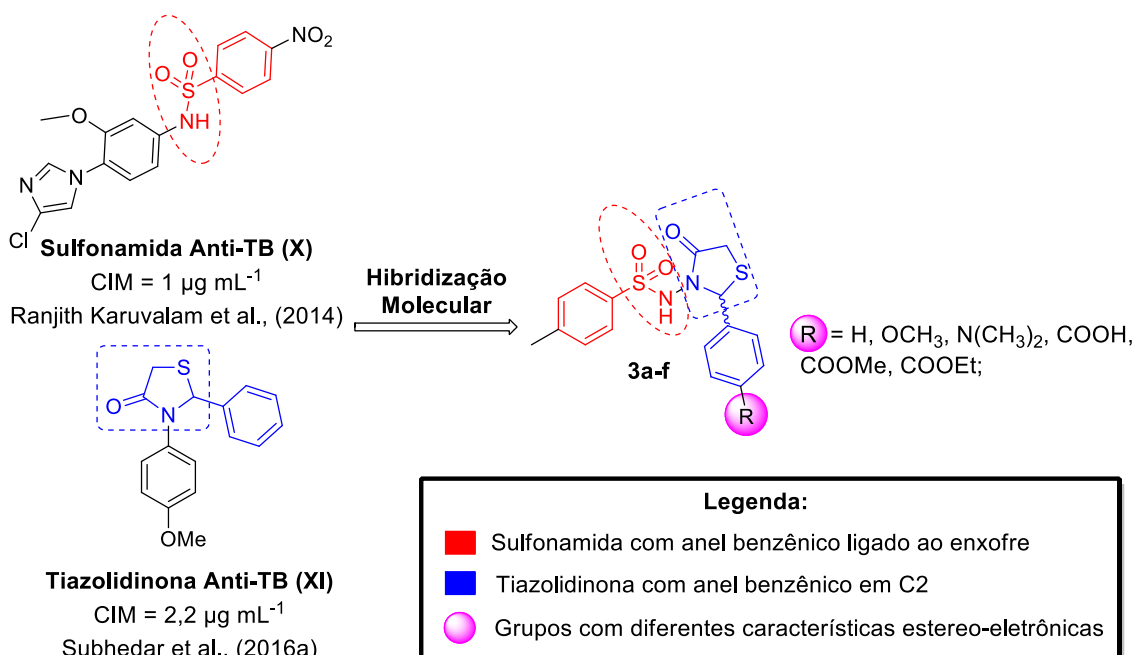
Sulfonamida
CIM = 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$



Amida
CIM > 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$

Desse modo, considerando a relevância do grupo sulfonamida e do núcleo tiazolidinonônico como possíveis grupos farmacofóricos no campo da descoberta de novas substâncias com potencial atividade anti-TB, neste trabalho, planejou-se a síntese de uma série de substâncias contendo tais grupos (**3a-f**), através da estratégia denominada hibridação molecular (Figura 14). Como relatado anteriormente, essa estratégia consiste em unir duas ou mais substâncias que possuem atividades biológicas conhecidas, para obtenção de uma nova substância que possa apresentar atividade biológica superior às substâncias de partida. Essa técnica pode ser realizada a partir da hibridação de fármacos ou também pela hibridação de grupos farmacofóricos, sendo esta última, o método de abordagem deste trabalho.

Figura 14 – Planejamento estrutural das tiazolidinonas (pontilhado em azul) contendo o grupamento sulfonamida (pontilhado em vermelho) (**3a-f**) por meio da estratégia de hibridização molecular



Visto que a grande maioria das sulfonamidas com potencial atividade anti-TB apresentam um anel benzênico ligado ao átomo de enxofre, como se pode observar até mesmo na estrutura do protótipo **X** da Figura 12 (RANJITH KARUVALAM et al., 2014), optou-se por fixar esse ciclo na porção sulfonamida. Além disso, como todas as tiazolidinonas com potencial atividade anti-TB citadas neste trabalho também contêm um anel benzênico na posição 2, inclusive no protótipo **XI** da Figura 12 (SUBHEDAR et al., 2016a), decidiu-se conservar a presença desse ciclo na estrutura do híbrido. No entanto, na posição 4 desse anel benzênico foram introduzidos substituintes de diferentes características estereo-eletrônicas, com o objetivo de realizar um estudo de relação estrutura atividade (REA).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- ✓ Sintetizar e avaliar o potencial antimicrobacteriano de uma série de tiazolidinonas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Estudar a reação de formação das tiazolidinonas, avaliando alguns parâmetros reacionais, tais como: reatividade de diferentes aldeídos aromáticos, número de equivalentes do agente de ciclização (ácido tioglicólico), tempo reacional e temperatura.
- ✓ Caracterização espectroscópica das tiazolidinonas por RMN de ^1H e ^{13}C .
- ✓ Futura avaliação *in vitro* do potencial das tiazolidinonas frente ao *Mycobacterium tuberculosis*.

3 METODOLOGIA

3.1 PROCEDIMENTOS GERAIS

Os solventes e reagentes, para fins sintéticos, foram tratados, destilados e secos, conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas e de acordo com os procedimentos descritos por Armarego e Chai (2003) (ARMAREGO; CHAI, 2003). O monitoramento das reações foi realizado a partir da técnica de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando cromatofolhas de sílica gel 60 F-254 com espessura de 0,25 mm, suportadas em alumínio e com indicador para UV (254 nm), marca Merck. Os eluentes foram preparados em proporção volume (v/v) e a revelação das substâncias em CCD foi realizada com lâmpada UV (254-366 nm) e/ou solução etanólica de Vanilina sulfúrica a 6% (m/V). Para a purificação de substâncias por cromatografia em coluna aberta foi utilizada sílica gel 60 (0,063–0,040 mm, Merck).

3.2 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

Os pontos de fusão (P.F.) dos compostos foram determinados em aparelho digital da Microquímica Ltda. mod. MQAPF-302.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no Laboratório Multiusuário de Espectroscopia (ESPEC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), a partir do espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR), marca Shimadzu, modelo IRPrestige-21. As análises foram realizadas a partir de pastilhas de KBr. Para obtenção das pastilhas de KBr, a amostra foi moída juntamente com 50 a 100 vezes de sua massa de KBr num almofariz de ágata e, a mistura obtida foi prensada a altas pressões, obtendo um pequeno disco transparente que foi colocado diretamente no suporte de amostras. Os espectros foram analisados na região de 4000 a 400 cm^{-1} e processados no programa OriginPro 8.0.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo Avance III, operando a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , equipado com sondas multinucleares de 5 mm. Estes espectros foram registrados utilizando CDCl_3 e DMSO-d_6 como solventes e

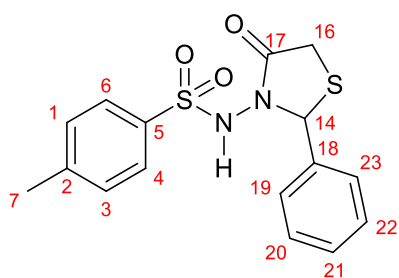
tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Para calibração do espectro de RMN de ^1H foram adotados os valores de 0,00 ppm para TMS, 7,26 ppm para CDCl_3 e 2,49 ppm para DMSO-d_6 . As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), duplo duplete (dd), duplo duplo-duplete (ddd) e multiplete (m). As constantes de acoplamento (J) foram relatadas em Hz.

3.3 SÍNTESE DAS TIAZOLIDINONAS

3.3.1 Preparação das tiazolidinonas (3a-c)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, equipado com agitador magnético, preparou-se uma solução de *p*-toluenosulfonidrazida (0,3 g; 1,61 mmol) em 15 mL de tolueno. Em seguida, adicionou-se o aldeído correspondente (2,09 mmol; 1,3 eq), previamente dissolvido em 5 mL de tolueno. O meio reacional foi mantido sob agitação magnética constante por 6h. Após esse período, constatou-se a formação da hidrazona correspondente, por meio de CCD (elute: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:02); revelador: UV e vanilina sulfúrica). Então, o ácido tioglicólico (0,56 mL; 8,05 mmol; 5 eq) foi adicionado ao meio reacional e o balão foi acoplado ao sistema de refluxo. As reações permaneceram sob agitação magnética e refluxo durante 24 h, quando se verificou o término da reação por CCD (elute: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:02); revelador: UV e vanilina sulfúrica). Posteriormente, a mistura reacional foi arrefecida até a temperatura ambiente e, depois, o solvente do meio reacional foi removido em evaporador rotativo. Ao produto formado, adicionou-se 15 mL de solução saturada de $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ e uma extração com acetato de etila (3 x 15 mL) foi realizada. As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl e secas com MgSO_4 anidro. Por fim, a fase orgânica foi evaporada à pressão reduzida. Os produtos obtidos foram devidamente purificados por cromatografia em coluna ou por recristalização em rendimentos que variaram de 11 a 16%.

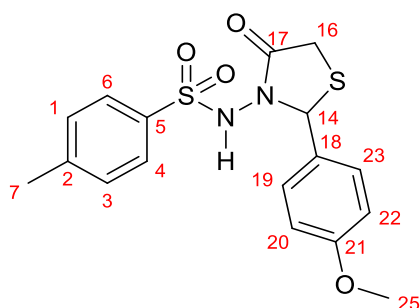
4-metil-*N*-(4-oxo-2-feniltiazolidin-3-il) benzenosulfonamida (3a)



3a

Sólido branco (purificado por cromatografia em coluna com sistema de eluição CH₂Cl₂/MeOH (9:1)); 16%; **Pf:** 139 – 141 °C, **Lit.:** 130 – 132 °C (SUBHEDAR et al., 2016b); **RMN de ¹H [CDCl₃, 400 MHz]** δ: 7,80 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, H4 e H6); 7,36 – 7,40 (3H, m); 7,34 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H1 e H3); 7,25 (2H, dd, *J* = 5,1 Hz e 1,4 Hz); 6,06 (1H, s, H14); 3,61 (1H, dd, *J* = 16,2 Hz e 1,7 Hz, H16); 3,46 (2H, d, *J* = 16,3 Hz, H16 e NH); 2,45 (3H, s, H7); **Lit.:** **RMN de ¹H [DMSO-*d*₆, 400 MHz]** δ: 8,03 – 8,14 (4H, m, H1, H3, H4 e H6); 7,49 – 7,58 (4H, m, H19, H20, H22, H23); 6,88 (1H, s, H14); 4,26 (1H, d, H16); 4,23 (1H, d, H16); 2,46 (3H, s, H7); **RMN de ¹³C [CDCl₃, 100 MHz]** δ: 168,5; 145,4; 138,2; 133,8; 129,9; 129,6; 129,2; 128,6; 127,4; 63,2; 29,0; 21,9; **Lit.:** **RMN de ¹³C [DMSO-*d*₆, 100 MHz]** δ: 165,8; 145,4; 142,3; 134,9; 133,1; 133,0; 131,5; 127,4; 126,3; 52,0; 35,8 e 24,1; (SUBHEDAR et al., 2016b)

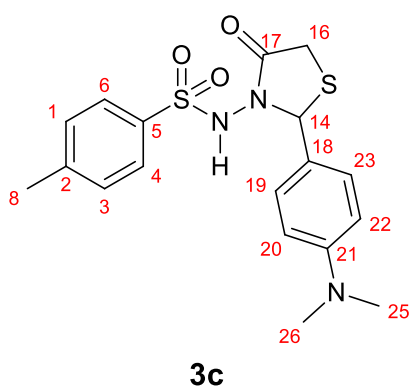
N-(2-(4-metoxifenil)-4-oxotiazolidin-3-il)-4-metilbenzenosulfonamida (3b).



3b

Sólido branco (recristalizado em metanol); 11%; **Pf:** 167 – 169 °C; **RMN de ¹H [CDCl₃, 400 MHz]** δ: 7,79 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, H4 e H6); 7,32 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H1 e H3); 7,21 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H19 e H23); 6,89 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H20 e H22); 6,82 (1H, s, NH); 6,02 (1H, s, H14); 3,81 (3H, s, H25); 3,60 (1H, dd, *J* = 16,2 Hz e 1,7 Hz, H16); 3,46 (1H, d, *J* = 16,2 Hz, H16); 2,44 (3H, s, H7); **RMN de ¹³C [CDCl₃, 100 MHz]** δ: 168,4; 160,5; 145,3; 140,9; 129,9; 129,8; 129,0; 128,5; 114,5; 62,9; 55,5; 29,1; 21,9.

N-(2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-oxotiazolidin-3-il)-4-metilbenzenosulfonamida (3c).

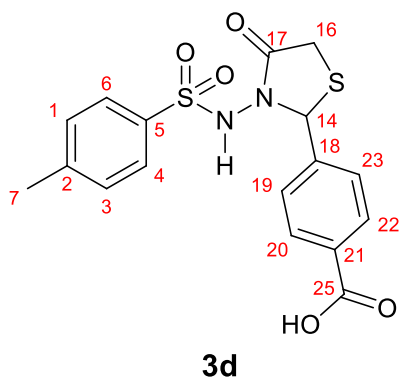


Sólido branco (recristalizado em metanol); 11%; **Pf:** 160 – 161 °C, **Lit:** 155 – 157 °C (SUBHEDAR et al., 2016b); **RMN de ¹H [CDCl₃, 400 MHz] δ:** 7,80 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, H6 e H4); 7,32 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H1 e H3); 7,14 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, H19 e H23); 6,75 (1H, s, NH); 6,67 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H20 e H22); 5,98 (1H, s, H14); 3,59 (1H, dd, *J* = 16,1 Hz e 1,7 Hz, H16); 3,46 (1H, d, *J* = 16,1 Hz, H16); 2,97 (6H, s, H25 e H26); 2,44 (3H, s, H7); **Lit.: RMN de ¹H [DMSO-*d*₆, 400 MHz] δ:** 8,02 – 8,12 (4H, m, H-Ar-SO₂-NH); 7,40 – 7,42 (2H, m, Ar-H); 7,11 – 7,13 (2H, m, Ar-H); 6,92 (1H, s, S-CH-N); 4,18 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, CH₂); 4,17 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, CH₂); 3,07 (6H, s, N-Me₂); 2,45 (3H, s, CH₃); **RMN de ¹³C [CDCl₃, 100 MHz] δ:** ; **Lit.: RMN de ¹³C [DMSO-*d*₆, 100 MHz] δ:** 165,7; 147,9; 144,8; 138,8; 134,5; 131,6; 130,8; 128,0; 123,2; 51,0; 38,4; 34,22 e 22,4; (SUBHEDAR et al., 2016b)

3.3.2 Preparação do ácido 4-(3-(4-metilfenilsulfonamida)-4-oxotiazolidin-2-il) benzóico (3d)

A reação foi conduzida de acordo com o procedimento utilizado na preparação de **3a-c**, no entanto, foram utilizados 11,5 eq de ácido tioglicólico. Após 24 h, verificou-se o término da reação por CCD e o produto foi isolado do meio reacional através da evaporação do solvente à pressão reduzida. O sólido obtido foi lavado com água destilada gelada (3 x 10 mL).

Sólido branco (Recristalizado em metanol); 64%; **Pf:** 212 – 214 °C; **RMN de ¹H**



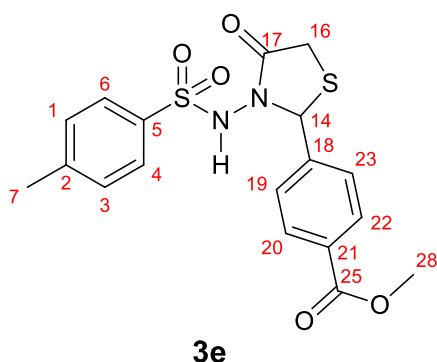
[DMSO-d₆, 400 MHz] δ: 7,92 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H20 e H22); 7,69 (2H, d, *J* = 7,9 Hz, H4 e H6); 7,35 – 7,38 (4H, m, H1, H3, H19 e H23); 5,96 (1H, s, H14); 3,75 (1H, dd, *J* = 16,2 Hz e 1,7 Hz, H16); 3,56 (1H, d, *J* = 16,2 Hz, H16); 2,4 (3H, s, H7); **RMN de ¹³C** **[DMSO-d₆, 100 MHz] δ:** 168,3; 166,9; 144,3; 143,7; 136,4; 131,0; 129,7; 129,5; 127,5; 127,0; 61,8; 27,8;

21,1.

3.3.3 Preparação do éster metílico (3e) e etílico (3f) a partir do ácido 4-(3-(4-metilfenilsulfonamida)-4-oxotiazolidin-2-il) benzóico (3d)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, imerso em banho de gelo e sob agitação magnética, adicionou-se 3 mL do álcool correspondente (metanol ou etanol). Após alguns minutos, foram inseridos 0,090 mL de cloreto de tionila (1,29 mmol; 5 eq) de modo gradativo, gota a gota. Em seguida, acrescentou-se 0,10 g da tiazolidinona (0,25 mmol, 1 eq) **3d**. A agitação magnética foi mantida constante por uma hora à temperatura ambiente para obtenção de **3e** ou a 45 °C para obtenção de **3f**. Após esse período, a realização de uma CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH (98:02), revelador: UV e vanilina sulfúrica) indicou o término das reações. Evaporou-se o solvente da reação à pressão reduzida, em seguida, adicionou-se 15 mL de solução saturada de NaHCO_{3(aq)} e foi realizada uma extração com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução aquosa de NaCl saturada, seca com MgSO₄ anidro e evaporada no rotaevaporador. Os produtos obtidos foram devidamente purificados por cromatografia em coluna com sistema de eluição CH₂Cl₂/MeOH (9:1) e os rendimentos foram de 60 e 66%, respectivamente.

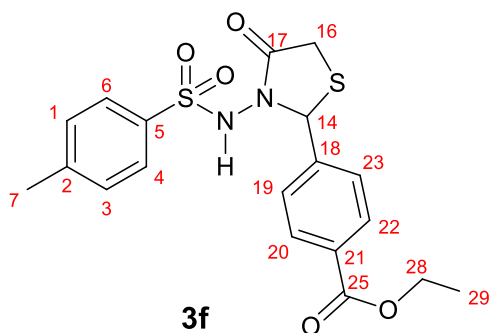
4-(3-(4-metilfenilsulfonamida)-4-oxotiazolidin-2-il) benzoato de metila (3e)



Sólido branco; 66%; **Pf:** 198 – 200 °C; **RMN de ¹H [CDCl₃, 400 MHz] δ:** 8,04 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, H20 e H22); 7,79 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, H4 e H6); 7,26 – 7,34 (4H, m, H1, H3, H19 e H23); 6,11 (1H, dd, H14); 3,92 (3H, s, H28); 3,61 (1H, dd, *J* = 16,3 Hz e 1,7 Hz, H16); 3,47 (1H, d, *J* = 16,2 Hz, H16); 2,45 (3H, s, H7); **RMN de ¹³C [CDCl₃,**

100 MHz] δ: 168,5; 166,5; 145,5; 143,1; 133,7; 131,2; 130,5; 130,0; 128,6; 127,3; 62,6; 52,4; 28,9; 21,9;

4-(3-(4-metilfenilsulfonamida)-4-oxotiazolidin-2-il) benzoato de etila (3f):



Sólido branco; 61%; **Pf:** 172 – 174 °C; **RMN de ¹H [CDCl₃, 400 MHz] δ:** 8,04 (2H, d, *J* = 8,3 Hz, H20 e H22); 7,79 (2H, d, *J* = 8,2 Hz, H4 e H6); 7,29 – 7,34 (4H, m, H1, H3, H19 e H23); 6,11 (1H, s, H14); 4,39 (2H, q, *J* = 7,1 Hz, H28); 3,61 (1H, dd, *J* = 16,2 Hz e 1,5 Hz, H16); 3,48 (1H, d, *J* = 16,2 Hz, H16);

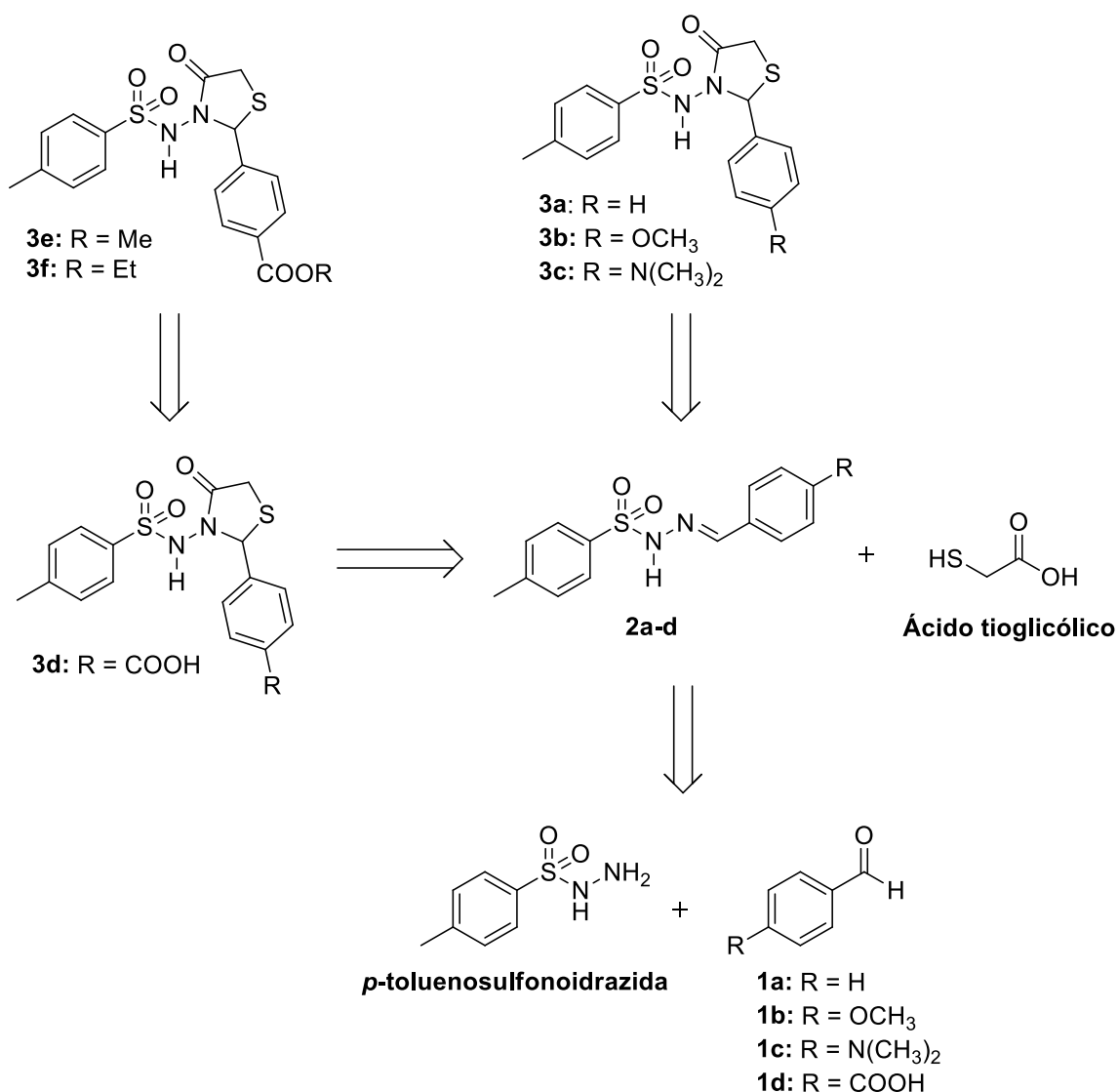
2,45 (3H, s, H7); 1,40 (3H, t, *J* = 7,1 Hz, H29); **RMN de ¹³C [CDCl₃, 100 MHz] δ:** 168,5; 166,0; 145,5; 143,0; 133,7; 131,6; 130,4; 130,0; 128,5; 127,3; 62,6; 61,4; 28,9; 21,9; 14,4;

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE RETROSSÍNTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DAS TIAZOLIDINONAS (**3a-f**)

A proposta sintética traçada para preparação das tiazolidinonas **3a-f** é composta por duas ou três etapas, conforme apresentado na análise retrossintética do **Esquema 8**. A obtenção das tiazolidinonas **3e-f** foi possível por interconversão de grupo funcional da tiazolidinona **3d**, onde o grupo carboxila pôde ser convertido nos seus respectivos ésteres metílico e etílico. As tiazolidinonas **3a-d** puderam ser sintetizadas a partir da reação de ciclização das respectivas hidrazonas **2a-d** com ácido tioglicólico. Essas hidrazonas, por sua vez, puderam ser obtidas a partir da reação de adição nucleofílica da *p*-toluenosulfonidrazida com diversos benzaldeídos **1a-d**.

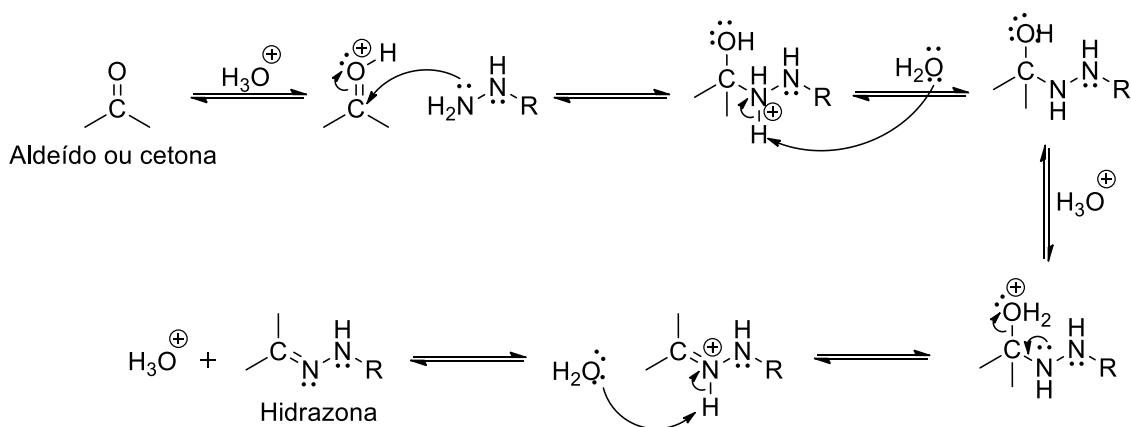
Esquema 8 – Análise retróssintética para preparação das tiazolidinonas (**3a-f**)



4.2 OBTENÇÃO DAS TIAZOLIDINONAS **3a-c**

No processo de síntese das tiazolidinonas **3a-c** ocorreu a formação do precursor hidrazona, que sofreu ciclização com ácido tioglicólico para gerar o núcleo tiazolidinônico (**Esquema 8**). De um modo geral, essas hidrazonas podem ser obtidas a partir da condensação de compostos carbonilados (aldeídos ou cetonas) com diferentes hidrazinas ou hidrazidas, podendo haver catálise ácida e utilizando um solvente polar prótico como o etanol (Figura 15) (McMURRY, J., 2011).

Figura 15 – Mecanismo proposto para a formação de hidrazonas sob catálise ácida



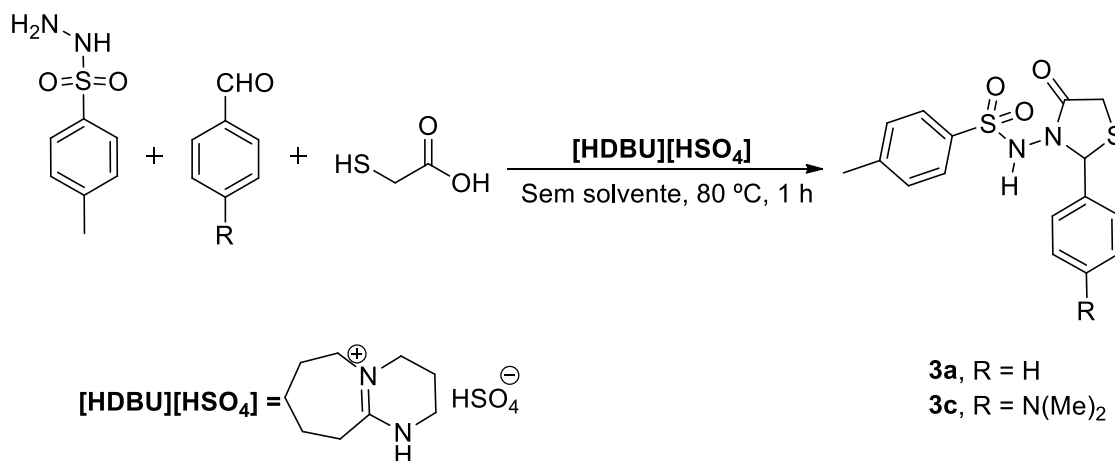
Como o mecanismo dessas reações é um equilíbrio químico, existe a possibilidade das hidrazonas sofrerem uma reação inversa, transformando-se novamente nos materiais de partida. No entanto, normalmente as hidrazonas são pouco solúveis em solventes polares práticos e acabam precipitando no meio reacional, deslocando esse equilíbrio químico no sentido da formação dos produtos e favorecendo a obtenção de maior quantidade dessas hidrazonas. Com isso, o isolamento destas substâncias após o término da reação, pode ser feito sem grandes dificuldades, a partir da filtração do sólido que é formado ou pela evaporação do solvente da reação. A purificação é realizada quase sempre por lavagem em etanol ou água gelada (CACHIBA; CARVALHO; CARVALHO, 2012).

Todavia, existe a possibilidade de sintetizar tiazolidinonas utilizando processos que não necessitam do isolamento e da purificação prévia das hidrazonas, de modo que a ciclização possa ocorrer a partir da hidrazona gerada *in situ*, o que resultaria em um processo *one pot*. Por conseguinte, esse processo diminui os custos de obtenção das tiazolidinonas, reduz significativamente a formação de resíduos e tende a aumentar o rendimento das reações, justamente porque se elimina essa etapa de purificação (VERMA; SARAF, 2008).

Como discutido anteriormente, são utilizados diversos procedimentos experimentais para a síntese de tiazolidinonas. Inicialmente, propôs-se a utilização da metodologia de Subhedar e colaboradores (2016b), uma vez que a partir de tal procedimento, os autores obtiveram duas das seis moléculas que foram planejadas neste trabalho (**3a** e **3c**, com rendimentos de 90 e 82%, respectivamente). Nesta metodologia, as tiazolidinonas são obtidas a partir da

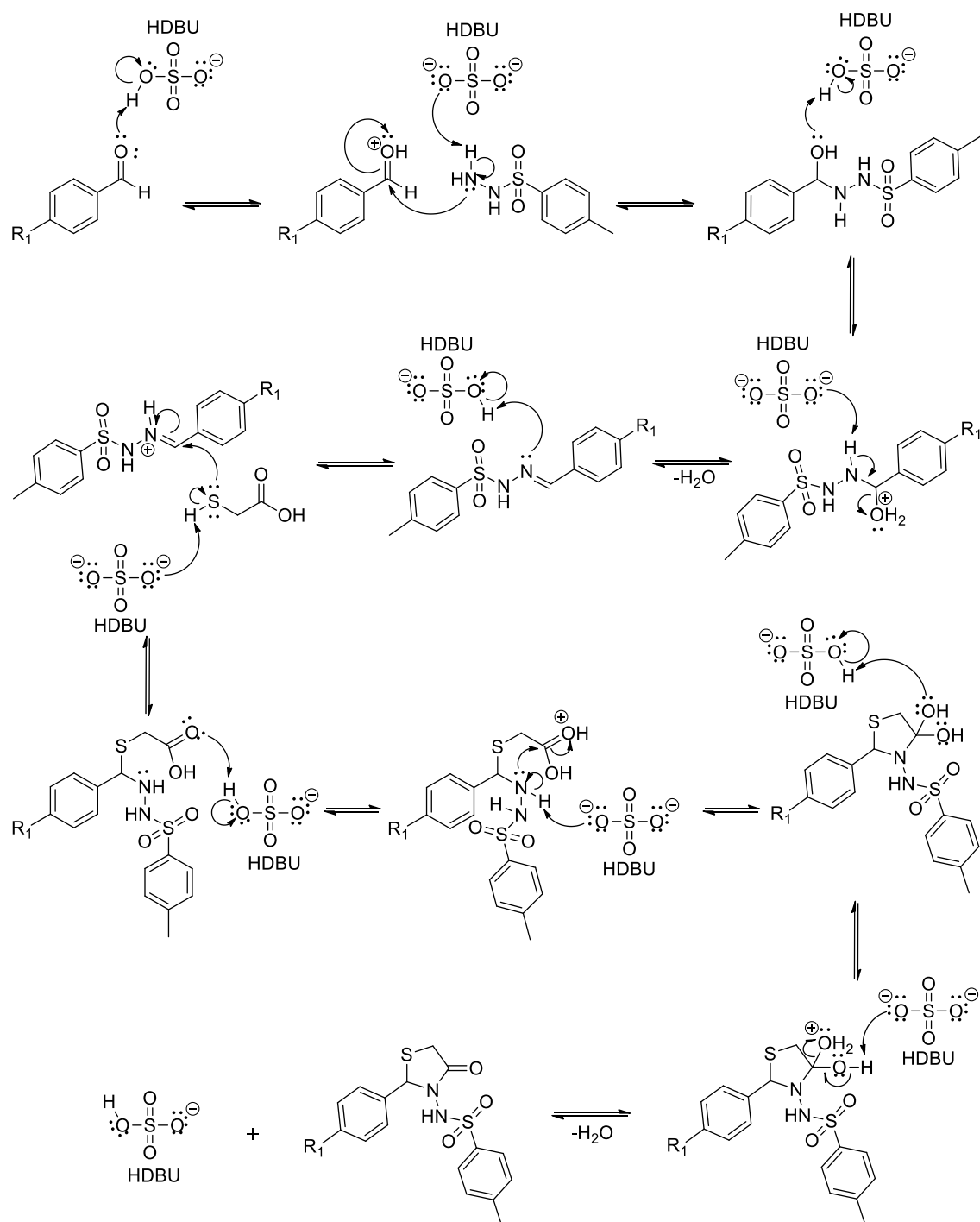
condensação de três substâncias (aldeído, hidrazida e ácido tioglicólico) que são adicionadas em uma única etapa, conforme apresentado no Esquema 9 (SUBHEDAR et al., 2016b).

Esquema 9 – Síntese das tiazolidinonas **3a** e **3c**, descrito por Subhedar e colaboradores (2016b)



O procedimento reacional utiliza o catalisador iônico [HDBU][HSO₄], que auxilia tanto na obtenção da hidrazona *in situ*, como também na ciclização com o ácido tioglicólico, conforme demonstrado na Figura 16.

Figura 16 – Influência do catalisador [HDBU][HSO₄] no mecanismo proposto para a formação da tiazolidinona



No entanto, em nosso planejamento, foi feita a substituição do catalisador [HDBU][HSO₄] por [HDIPEA][HSO₄]. A alteração foi realizada devido a indisponibilidade do reagente DBU em nosso laboratório de pesquisa, de seu elevado custo e também pelos resultados apresentados por Subhedar e colaboradores (2016b) em seus estudos sobre a utilização de catalisadores para

a síntese das tiazolidinonas. Com o objetivo de identificar catalisadores que aumentassem significativamente a velocidade e o rendimento das reações de obtenção das tiazolidinonas, Subhedar e colaboradores (2016b) realizaram a síntese da tiazolidinona **3a** utilizando 7 catalisadores diferentes, conforme a Tabela 1 (SUBHEDAR et al., 2016b)

Tabela 1 – Eficiência de alguns catalisadores iônicos na síntese da tiazolidinona **3a**, apresentado nos estudos de Subhedar e colaboradores (2016b)

| Entrada | Catalisador | Tempo /h | Rendimento (%) |
|---------|---|----------|----------------|
| 1 | HClO ₄ | 5 | 64 |
| 2 | TFA | 6,4 | 53 |
| 3 | AcOH | 8,2 | 36 |
| 4 | [Et ₃ NH][HSO ₄] | 1,5 | 84 |
| 5 | [Et ₃ NH][H ₂ PO ₄] | 2 | 79 |
| 6 | [Et ₃ NH][CH ₃ COO] | 3,5 | 72 |
| 7 | [HDBU][HSO ₄] | 1 | 90 |

A partir dos resultados, revelou-se que o catalisador com melhor eficiência é o [HDBU][HSO₄], pois apresentou um tempo de reação consideravelmente abaixo dos outros e em bons rendimentos. Contudo, comparando a eficiência dos demais catalisadores, foi possível constatar que o segundo melhor resultado foi obtido pelo catalisador preparado a partir de trietilamina e ácido sulfúrico.

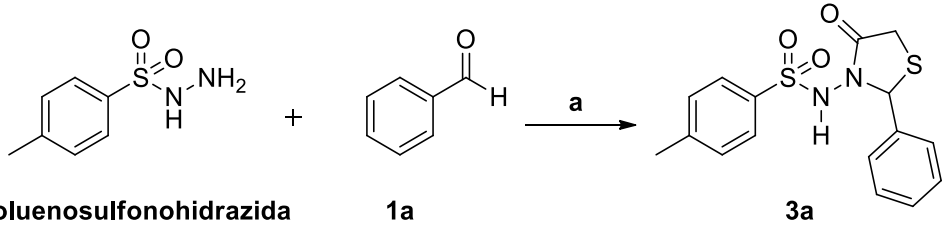
Desse modo, optou-se pela preparação de um catalisador que pudesse ser sintetizado a partir da trietilamina e ácido sulfúrico. Após devida purificação da trietilamina, preparou-se o catalisador seguindo a metodologia descrita por Subhedar e colaboradores (2016b), porém, o produto obtido apresentou características físicas pouco semelhantes a um sal iônico. Ao invés de obtermos um material na forma de sólido, foi obtido um óleo de elevada viscosidade e de cor levemente marrom. Então, o procedimento foi repetido por mais duas vezes, mas ainda assim, não obtivemos êxito na preparação do catalisador.

Nesse sentido, pensou-se em preparar um catalisador utilizando ácido sulfúrico e uma base que apresentasse características similares à trietilamina. Comparando os valores de pKa dos ácidos conjugados da DIPEA (*N,N*-

diisopropiletilamina) e da trietilamina, ambos iguais a 10,75, constatou-se que a DIPEA poderia ser uma boa alternativa para substituir a trietilamina. Além disso, a DIPEA possui maior grau de impedimento estérico se comparada a Et₃N e, portanto, maior semelhança ao DBU, o que favorece a sua utilização para a preparação de catalisadores. Então, preparou-se um catalisador utilizando H₂SO₄ (ácido sulfúrico) e DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina) (BONCEL et al., 2011).

Após a preparação do catalisador [HDIPEA][HSO₄] de acordo com o procedimento descrito por Boncel e colaboradores (2011), utilizou-se a reação de formação de **3a** (R = H) como reação-modelo, afim de identificar as melhores condições de preparação das tiazolidinonas **3a-c** planejadas nesse trabalho (Tabela 2).

Tabela 2 – Modificações realizadas no procedimento de Subhedar e colaboradores (2016b) para a síntese da tiazolidinona **3a**

|  <p>p-toluenosulfonohidrazida + 1a → 3a</p> <p>a) HSCH₂COOH; [HDIPEA][HSO₄] (20 mol%);</p> | | | | |
|--|--------------------------------|------------------|-----------|---|
| Entrada | HSCH ₂ COOH (n° eq) | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Resultado |
| 1 | 1 | 80 | 2 | Mistura de produtos (CCD) |
| 2 | 5 | 80 | 2 | Sólido branco (após purificação por CC) |
| 3 | 5 | 100 | 1,5 | Sólido branco (após purificação por CC) |

CCD – Cromatografia em camada delgada; CC – Cromatografia em coluna

Na entrada 1 (Tabela 2), a *p*-toluenosulfonidrazida (1,0 eq) foi adicionada ao benzaldeído (**1a**, 1,0 eq) e, em seguida, acrescentou-se o ácido tioglicólico (1,0 eq). Então, adicionou-se o catalisador [HDIPEA][HSO₄] (20 mol%) e o meio reacional foi submetido a uma temperatura de 80 °C por 2h. No entanto, houve dificuldade de manter a agitação constante no meio reacional, pois os reagentes sólidos (*p*-toluenosulfonidrazida e catalisador) se misturaram com dificuldade nos reagentes líquidos (benzaldeído e ácido tioglicólico), formando uma solução

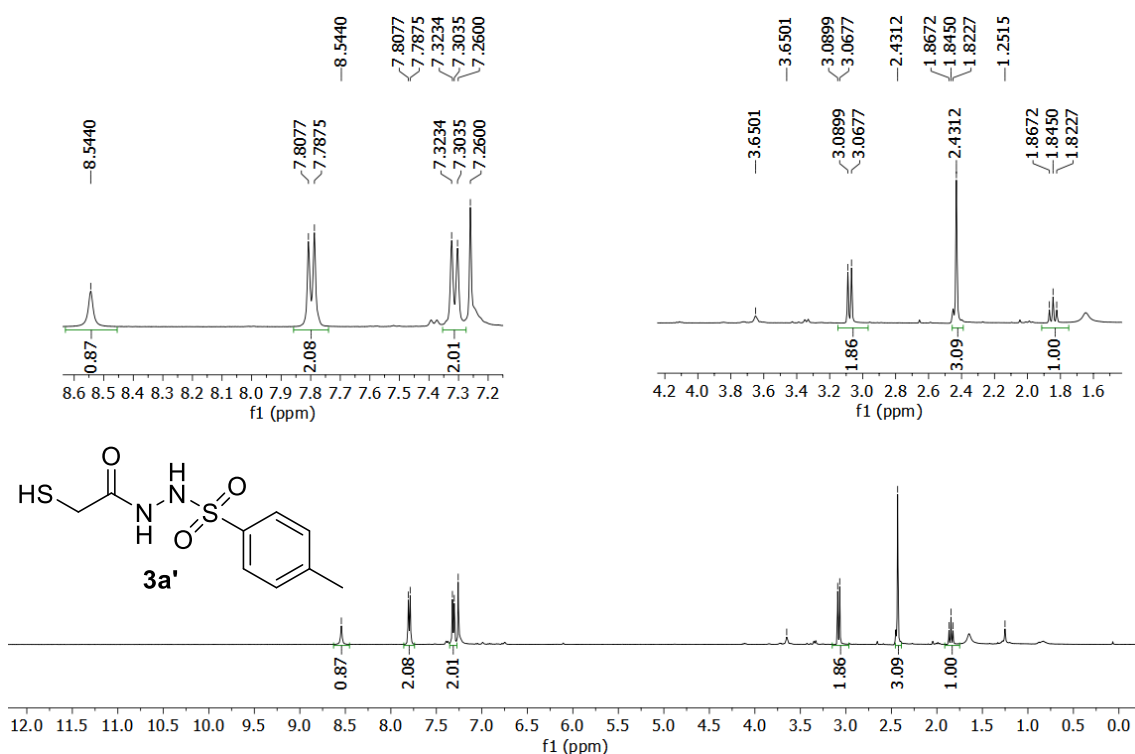
de viscosidade elevada. Ainda assim, após as duas horas, a realização de uma CCD demonstrou a presença de material de partida e o surgimento de 3 manchas, sinalizando a formação de uma mistura de produtos. Uma segunda tentativa foi realizada e as dificuldades em relação ao procedimento foram observadas novamente.

Diante da falta de reprodutibilidade deste método, optou-se por realizar outras reações com modificações que auxiliassem a solubilização entre os reagentes. Nesse sentido, na literatura, existem relatos de métodos que utilizam excesso de ácido tioglicólico em condições livres de solvente (ZEHETMEYR et al., 2018). Então, propôs-se uma alternativa (Entradas 2 e 3, Tabela 2), na qual o número de equivalentes do ácido tioglicólico foi elevado até promover a solubilização completa dos materiais de partida, o que aconteceu quando foram utilizados 5,0 equivalentes do ácido. Quando o meio reacional foi submetido a uma temperatura de 80 °C por 2 h (Entrada 2, Tabela 2) ou a 100 °C por 1,5 h (Entrada 3, Tabela 2), observou-se por CCD, o consumo total dos materiais de partida. Posteriormente, adicionou-se 15 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida, realizou-se uma extração com acetato de etila (3 x 15 mL) e os sólidos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna com sistema de eluição CH₂Cl₂/MeOH (9:1).

Ambas as reações proporcionaram o mesmo produto, um sólido branco, que foi analisado pela técnica espectroscópica de RMN de ¹H. O espectro (Figura 17) não apresentou sinais que correspondessem à tiazolidinona. Os dois dupletos característicos de hidrogênios metilênicos do núcleo tiazolidinônico na região entre 3,4 e 3,7 ppm não foram observados. Ademais, o número de hidrogênios na região de hidrogênios aromáticos foi somente 4, inferior aos 9 hidrogênios da molécula esperada (**3a**). Observando os deslocamentos dos dois dupletos em 7,79 ppm e 7,31 ppm, verifica-se que são valores muito próximos aos dos hidrogênios aromáticos da *p*-toluenosulfonidrazida (Apêndice G). Também foi possível constatar a presença de um simpleto em 2,43 ppm, com integração igual a 3, característico do substituinte CH₃ presente no anel aromático da *p*-toluenosulfonidrazida. Além disso, foi possível afirmar que o produto formado não corresponde à *p*-toluenosulfonidrazida, pois o seu R_f (0,17) em CCD (Eluente: CH₂Cl₂/MeOH 97:03) é menor do que o R_f da *p*-toluenosulfonidrazida (0,34). Desse modo, pôde-se concluir que a substância

obtida não foi a tiazolidinona **3a**, podendo ser algum derivado da *p*-toluenosulfonidrazida. A presença de um duplete ($J = 8,9$ Hz) em 3,07 ppm e um triploto ($J = 8,9$ Hz) em 1,84 ppm, sugerem que o possível produto formado (**3a'**, Figura 17) é fruto de uma reação de substituição nucleofílica acílica entre o ácido tioglicólico e a *p*-toluenosulfonidrazida.

Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H do produto que foi obtido a partir da metodologia de Subhedar e colaboradores (2016b), utilizando CDCl_3 como solvente



Com o objetivo de sintetizar a tiazolidinona **3a**, buscou-se outras metodologias que são mais usuais e bem estabelecidas na literatura. Utilizou-se o procedimento descrito por Cunico e colaboradores (2008), que é um processo *one-pot* (Tabela 3).

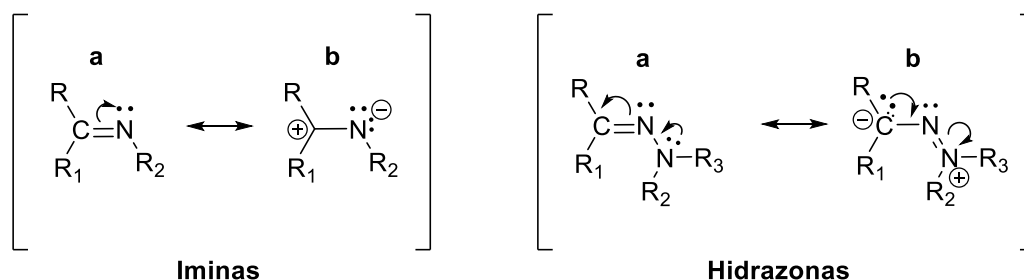
Tabela 3 – Metodologia de Cunico e colaboradores (2008) para a síntese da tiazolidinona **3a**

| <p style="text-align: center;">a) Tolueno, t.a., 6 h; b) HSCH₂COOH, tolueno, refluxo, 24h</p> | | |
|--|-----------------------------------|--|
| Entrada | HSCH ₂ COOH (n° eq) | Resultado |
| 1 | 3 | Não houve consumo dos materiais de partida (CCD) |
| 2 | 5 | Sólido branco (após purificação por CCD) |

Inicialmente, a *p*-toluenosulfonidrazida (1 eq.) sofreu uma reação de adição nucleofílica ao benzaldeído (**1a**, 1,3 eq.) em tolueno a temperatura ambiente durante 6 h (Entrada 1, Tabela 3). Após esse período, constatou-se por CCD o consumo total da *p*-toluenosulfonidrazida e a formação da hidrazona (**2a**). Então, adicionou-se o ácido tioglicólico (3 eq) e o sistema foi submetido a refluxo por 24 h. A reação foi acompanhada por CCD e ao final deste período não foi observado o consumo da hidrazona e nem a formação de produto.

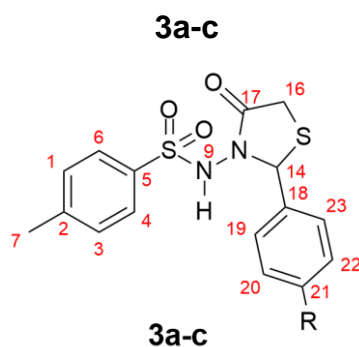
Na metodologia de Cunico e colaboradores (2008) e em muitas outras, as tiazolidinonas são obtidas a partir de iminas, que por sua vez são sintetizadas a partir da reação de aminas com aldeídos aromáticos. Neste trabalho, foi proposta a síntese das tiazolidinonas a partir de hidrazonas, que são substâncias que possuem menor reatividade se comparada com as iminas. A menor reatividade dessas hidrazonas frente a nucleófilos pode ser explicada a partir do efeito doador de elétrons por ressonância, que é provocado pelo átomo adjacente ao átomo de nitrogênio sp^2 da hidrazona. Pode-se observar a partir da Figura 18, que as estruturas de ressonância da hidrazona promovem um aumento da densidade eletrônica no átomo de carbono sp^2 que, conseqüentemente, diminui seu caráter eletrofílico quando comparado ao carbono sp^2 imínico (KOLMEL; KOOL, 2017).

Figura 18 – Estruturas de ressonância em iminas e hidrazonas. No caso das hidrazonas, a estrutura **b** explica a diminuição da reatividade frente a nucleófilos quando comparada às iminas



Nesse sentido, propôs-se alterar o número de equivalentes do ácido tioglicólico, com o objetivo de deslocar o equilíbrio no sentido da formação do núcleo tiazolidinônico. Portanto, a reação foi realizada novamente, mas utilizando 5 equivalentes de ácido tioglicólico e mantendo as condições anteriores (Entrada 2, Tabela 3). Após 24 h da adição do ácido tioglicólico, realizou-se uma CCD e foi possível identificar o consumo dos materiais de partida e o surgimento de dois produtos. Um dos produtos possuía $R_f = 0,50$, semelhante ao da hidrazona ($R_f = 0,57$), enquanto o outro produto possuía $R_f = 0,17$, em um sistema de eluição $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (97:03). Separou-se os produtos por coluna cromatográfica e a partir da técnica de RMN de ^1H , constatou-se que o produto com $R_f = 0,50$, apresentava sinais característicos da tiazolidinona **3a** (Figura 2S – Apêndice A). Com relação ao subproduto ($R_f = 0,17$), concluiu-se que era a mesma substância obtida anteriormente (**3a'**), cujo espectro está representado na Figura 17.

Sendo assim, aplicou-se essa mesma metodologia (Entrada 2, Tabela 3) para a síntese das tiazolidinonas **3b e 3c**, que foram obtidas com êxito, mas em baixos rendimentos, conforme a Tabela 4.

Tabela 4 – Identificação e rendimentos em duas etapas para as tiazolidinonas

| Substância | R | Característica Física | Rendimento geral (%) |
|------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| 3a | H | Sólido branco | 16 |
| 3b | OMe | Sólido branco | 11 |
| 3c | N(Me) ₂ | Sólido branco | 11 |

Em relação aos baixos rendimentos reacionais obtidos na preparação das tiazolidinonas **3a-c** (11 a 16%), é válido ressaltar que na metodologia utilizada nesse trabalho, não foram utilizados agentes dessecantes, que retiram a água do meio reacional durante a formação da tiazolidinona, favorecendo a obtenção dos produtos e, conseqüentemente, promovendo uma melhoria nos rendimentos reacionais. Nesse caso, o uso de cloreto de zinco (ZnCl₂) poderia aumentar significativamente os rendimentos da reação (KELAREV et al., 2003). Um outro recurso, seria a utilização da aparelhagem Dean-Stark, que promove a retirada da água por destilação azeotrópica do meio reacional, enquanto a tiazolidinona está sendo formada, deslocando o equilíbrio no sentido de formação dos produtos desejados (NEVES et al., 2019).

As substâncias **3a-c** foram devidamente caracterizadas por RMN de ¹H e de ¹³C. De um modo geral, os espectros de RMN de ¹H apresentaram sinais característicos de tiazolidinonas, como os sinais entre 3,4 e 3,7 ppm, referentes aos dois hidrogênios diastereotópicos do núcleo tiazolidinônico. Esses sinais apareceram como um duplo duplete (dd) e um duplete (d), tendo cada um deles integração igual a 1,00 e constante de acoplamento em torno de 16,2 Hz. Outro sinal, um simpleto observado próximo a 6 ppm, também com integração igual a

1,00, coincidiu com os valores de deslocamentos químicos encontrados para os hidrogênios metínicos de núcleos tiazolidinônicos. Além desses sinais, todos os espectros apresentaram o sinal característico do grupo metila ligado ao anel aromático da porção sulfonamida em 2,4 ppm e também os sinais característicos dos substituintes específicos de cada uma das tiazolidinonas **3a-c** (Figuras 2S, 3S, 7S, 8S, 14S e 15S – Apêndices A, B e C).

Em relação aos espectros de RMN de ^{13}C , considerando os carbonos equivalentes dos anéis aromáticos, o número de sinais que cada um dos espectros de carbono apresentou, coincidiu com o número de sinais que era esperado para cada uma das tiazolidinonas **3a-c**. Além disso, todos os sinais observados apresentaram valores de deslocamento químico característicos ao das tiazolidinonas planejadas, tais como: os carbonos metílicos (C7) na faixa de 21 a 22 ppm; os carbonos metilênicos (C16) na faixa de 28 a 29 ppm; os carbonos metínicos (C14) na faixa de 62 a 63 ppm; e os carbonos aromáticos na faixa de 110 a 165 ppm (PAVIA, D.L., 2015).

Sendo assim, a título de exemplo, ilustrar-se-á como se procedeu a caracterização espectroscópica do derivado **3b**, considerado inédito e que, portanto, ainda não foi descrito na literatura. No espectro de infravermelho (Figura 6S, Apêndice B), constatou-se a presença da carbonila do núcleo tiazolidinônico do tipo lactama, como uma banda intensa relativa ao estiramento da ligação C=O em valor exato de 1704 cm^{-1} . Também foi possível observar as bandas relativas ao estiramento do grupamento sulfonamida representadas pelas bandas de deformação axial simétrica e assimétrica de O=S=O em 1169 e 1345 cm^{-1} , bem como a banda correspondente ao estiramento da ligação N-H em 3214 cm^{-1} (PRETSCH et al., 1980).

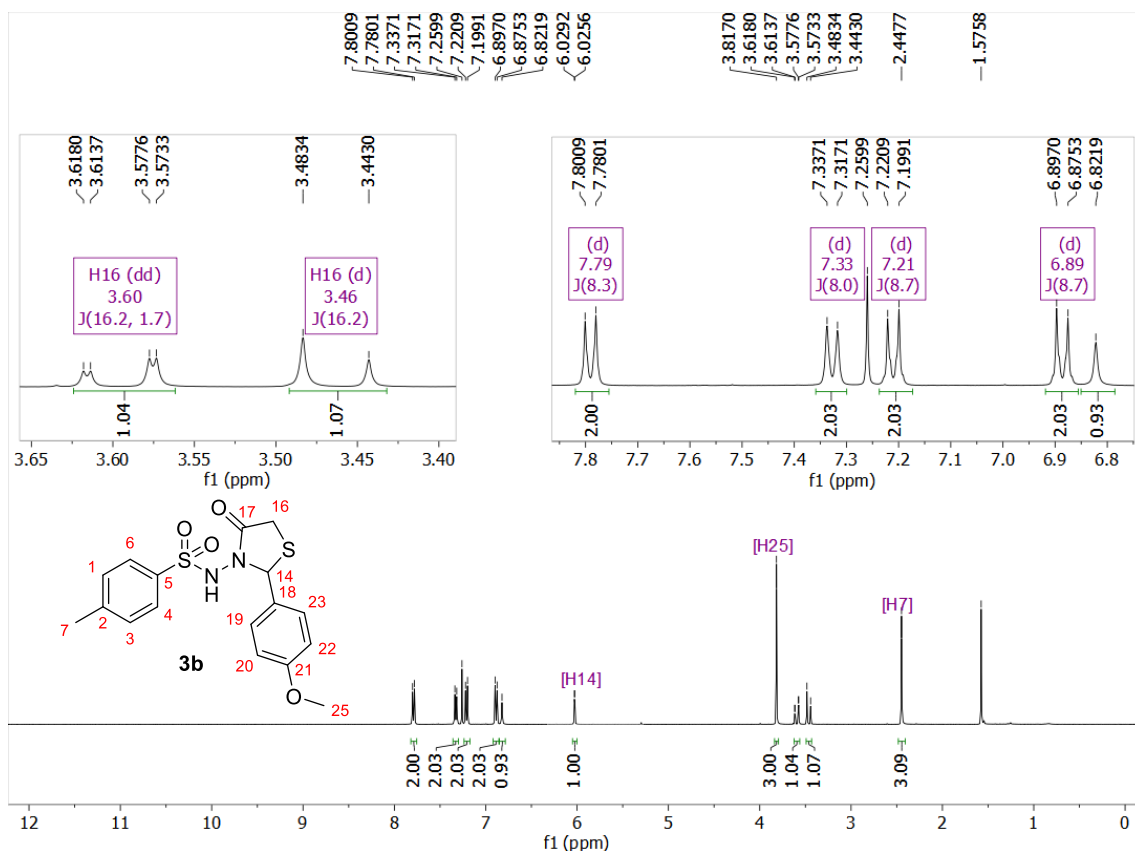
No espectro de RMN de ^1H (Figura 19), identificou-se o sinal correspondente aos hidrogênios mais desblindados, cujo deslocamento químico foi de 7,79 ppm. Sabendo-se que este sinal corresponde aos dois hidrogênios aromáticos que estão mais próximos do grupo sulfonamida (H4 e H6), fez-se a integração do mesmo, normalizando para 2,00. Então, foi possível realizar a integração dos outros nove sinais presentes no espectro, que somados, totalizaram 18 hidrogênios.

Após isso, foram identificados os demais hidrogênios aromáticos, que tiveram seus deslocamentos químicos analisados a partir de tabelas de dados

espectroscópicos (PAVIA, D.L., 2015). Em 7,33 ppm, observou-se o sinal referente aos hidrogênios H1 e H3, de multiplicidade duplete com $J = 8,0$ Hz e com integração igual a 2. Um pouco mais abaixo, em 7,21 ppm e com integração igual a 2, foram identificados os hidrogênios H19 e H23, de multiplicidade duplete com $J = 8,7$ Hz. Em seguida, identificou-se o duplete referente aos hidrogênios H20 e H22, cujo deslocamento foi igual a 6,89 ppm e $J = 8,7$ Hz. A partir dos valores das constantes de acoplamento, foi possível identificar uma relação entre alguns hidrogênios aromáticos e confirmar que os hidrogênios H19, H20, H22 e H23 estão presentes no mesmo anel aromático, o qual possui o substituinte metoxila na posição 4. Ainda na região dos aromáticos, foi identificado um simpleto em 6,82 ppm, que deduziu-se ser do hidrogênio ligado ao nitrogênio (O_2SNH). Esses hidrogênios que estão ligados ao nitrogênio podem ser encontrados em uma ampla faixa do espectro, que vai de 0 a 5 ppm. No entanto, a suposição de que o sinal em 6,82 ppm pode ser do hidrogênio ligado ao nitrogênio, é justificada pelo fato deste nitrogênio estar ligado ao grupo sulfona, que tem elevada capacidade de atrair elétrons para si e, conseqüentemente, exercer um grande efeito de desblindagem

Em 6,02 ppm, foi verificado um sinal de multiplicidade simpleto, característico do hidrogênio metínico H14 e, em 3,81 ppm, outro simpleto foi observado com integral igual a 3, referente aos hidrogênios H25 da metoxila (OCH_3). Ademais, o duplo duplete em 3,60 ppm com $J = 16,1$ e $1,7$ Hz e o duplete em 3,46 ppm com $J = 16,1$ Hz, ambos com integração igual a 1, correspondem aos hidrogênios metilênicos (H16a e H16b) e confirmaram a formação do núcleo tiazolidinônico. Por fim, também foi observado o sinal em 2,44 ppm, de multiplicidade simpleto e integração igual a 3, característico dos hidrogênios metílicos H7.

Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H da tiazolidinona **3b**, utilizando CDCl_3 como solvente

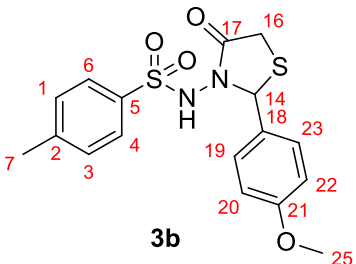


Informações importantes também foram obtidas do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9S, Apêndice B) e do experimento DEPT-135 (Figura 10S, Apêndice B). No espectro de RMN de ^{13}C , constatou-se a presença de 13 sinais, referente aos 17 carbonos presentes na Tiazolidinona **3b** e a partir do DEPT-135, certificou-se a presença do grupo CH_2 do núcleo tiazolidinônico, cujo deslocamento foi de 29,0 ppm.

A elucidação inequívoca da substância foi concluída com a interpretação dos espectros de RMN bidimensionais HSQC e HMBC, contido nas Figuras 11S e 12S do Apêndice B. No espectro de HSQC, foi possível observar as correlações $^1J_{\text{CH}}$ entre os átomos de hidrogênio e carbono, e determinar os deslocamentos químicos de todos os átomos de carbono. No espectro de HMBC, confirmou-se a formação do núcleo tiazolidinônico, com destaque para as correlações dos hidrogênios diastereotópicos H16 (δH 3,60 e 3,46) com os átomos de carbono C17 (δC 168,40) e C14 (δC 62,94).

Com este conjunto de informações, realizou-se o assinalamento de todos os sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do derivado **3c**, que se encontra sumarizado na Tabela 5.

Tabela 5 – Deslocamentos químicos de ^1H (400 MHz) em ppm, relativos a substância **3b**, utilizando CDCl_3 como solvente

| | Nº H/C | δH (nH, m, J em Hz) | δC |
|--|---------|-----------------------------------|------------------|
|  | 4 e 6 | 7,79 (2H, d, 8,3) | 128,54 |
| | 1 e 3 | 7,33 (2H, d, 8,0) | 129,87 |
| | 19 e 23 | 7,21(2H, d, 8,7) | 129,04 |
| | 20 e 22 | 6,89 (2H, d, 8,7) | 114,49 |
| | NH | 6,82(1H, s) | - |
| | 14 | 6,02 (1H, d, 1,4) | 62,94 |
| | 25 | 3,81 (3H, s) | 55,49 |
| | 16a* | 3,60 (1H, dd, 16,1 e 1,7) | 29,07 |
| | 16b* | 3,46(1H, d, 16,1) | 29,07 |
| | 7 | 2,44 (3H, s,) | 21,89 |
| | 2 | - | 145,31 |
| | 5 | - | 133,95 |
| | 17 | - | 168,40 |
| | 18 | - | 129,74 |
| | 21 | - | 160,55 |

4.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA TIAZOLIDINONA **3d**

Para obtenção da tiazolidinona **3d** (R = COOH), inédita na literatura, inicialmente, seguiu-se o mesmo procedimento de preparação adotado para as tiazolidinonas **3a-c** (Entrada 2, Tabela 3). Após a obtenção da hidrazona na primeira etapa da metodologia *one-pot*, foi realizada a adição de 5 equivalentes do ácido tioglicólico e o meio reacional foi colocado sob refluxo. No entanto, mesmo após o solvente entrar em refluxo, não houve a solubilização da hidrazona, como foi observado nas reações de preparação das tiazolidinonas **3a-c**. Ainda assim, decidiu-se manter a reação sob refluxo durante 24 h. Após este período, foi realizada uma CCD (Eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:05) e,

constatou-se que não ocorreu a formação de produtos e nem o consumo da hidrazona.

O motivo da baixa solubilidade da hidrazona **2d** em tolueno quando comparada com as hidrazonas **2a-c** se deve especificamente ao substituinte carboxila (-COOH) presente na hidrazona **2d**. Em comparação com os demais substituintes, esse grupamento confere à molécula uma maior polaridade e, conseqüentemente, menor solubilidade em solventes apolares, como o tolueno.

Desse modo, buscou-se alternativas para aumentar o caráter polar do meio reacional e auxiliar a solubilização da hidrazona **2d** em tolueno. Um recurso que poderia solucionar este problema seria a utilização de maior número de equivalentes de ácido tioglicólico na reação. Então, realizou-se uma segunda tentativa utilizando 11,5 equivalentes de ácido tioglicólico, o que foi suficiente para promover a solubilização da hidrazona no meio reacional.

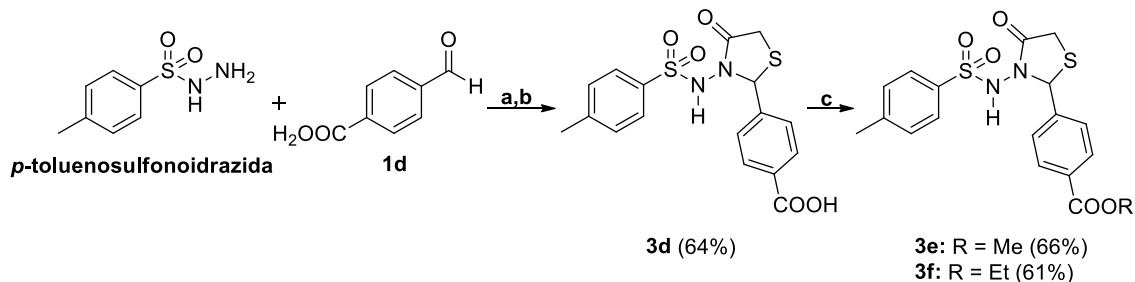
Após 24h, a realização de uma CCD (Eluente: CH₂Cl₂/MeOH 95:05) indicou o consumo total da hidrazona e a formação de um único produto de R_f = 0,43. Então, o produto foi isolado e purificado conforme descrito na secção 3.4.2. Posteriormente, o mesmo foi devidamente caracterizado por técnicas espectroscópicas e as análises de RMN de ¹H e de ¹³C (Apêndice D) comprovaram a obtenção da tiazolidinona **3d** em um rendimento de 64%. Todos os sinais relatados no tópico 4.2 referentes ao núcleo tiazolidinônico foram observados. Além disso, constatou-se no espectro de RMN de ¹³C, a presença de dois sinais entre 165 e 170 ppm, característicos da carbonila presente no núcleo tiazolidinônico e da carbonila do substituinte carboxila.

4.4 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS TIAZOLIDINONAS **3e-f**

A síntese das tiazolidinonas **3e** e **3f**, inéditas na literatura, foi realizada a partir de uma reação de esterificação da tiazolidinona **3d**. Para realizar tal reação, optou-se por utilizar uma mistura de cloreto de tionila (SOCl₂) em metanol ou etanol, uma vez que a literatura aponta que tal condição apresenta melhores rendimentos quando comparada com as reações de esterificação que se processam com excesso de álcool sob catálise ácida (método de Fischer) (COSTA et al., 2012). Sendo assim, a tiazolidinona **3d** foi adicionada a uma solução de metanol ou etanol contendo cloreto de tionila (SOCl₂) em excesso,

conforme o Esquema 10. Após 1 h de reação, foi possível observar por CCD (Eluente: CH₂Cl₂/MeOH 95:05) o consumo da tiazolidinona **3d** ($R_f = 0,43$) e o aparecimento de uma mancha referente à tiazolidinona **3e** ($R_f = 0,71$) ou **3f** ($R_f = 0,91$).

Esquema 10 – Síntese das tiazolidinonas **3e** e **3f**



a) Tolueno, t.a., 6 h; b) HSCH₂COOH, refluxo, 24h; c) SOCl₂ (5 eq.), MeOH ou EtOH; 0° C → t.a., 1 h;

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, com rendimentos de 66% para a tiazolidinona **3e** e de 61% para a tiazolidinona **3f**, próximo dos rendimentos encontrados na literatura para a esterificação de ácidos (COSTA et al., 2012). Por conseguinte, os rendimentos globais das tiazolidinonas **3e** e **3f** foram de 42% e 39%, respectivamente.

A identificação das substâncias foi realizada a partir da espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C. Constatou-se a manutenção de todos os sinais característicos do núcleo tiazolidinônico e a presença de novos sinais, referente ao grupo éster obtido nas esterificações. Por exemplo, no espectro de RMN de ¹³C da Figura 23S (Apêndice E), referente à tiazolidinona **3e**, foi possível observar o surgimento de um sinal em 52,4 ppm, característico de carbono ligado a oxigênio (OCH₃), confirmando o sucesso da esterificação e a obtenção da tiazolidinona desejada.

Para a tiazolidinona **3f**, a partir do espectro de RMN de ¹H apresentado na Figura 28S (Apêndice F), notou-se o aparecimento de um quarteto em 4,39 ppm, com integração igual a dois, referente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao oxigênio e também de um tripleto em 1,40 ppm, cuja integração foi igual a 3, referente aos hidrogênios metílicos do carbono vizinho ao grupo CH₂. Tanto o quarteto como o tripleto apresentaram uma constante de acoplamento igual a 7,1 Hz, corroborando com o assinalamento dos hidrogênios do grupamento etoxila presente na molécula.

5 CONCLUSÃO

Foram sintetizadas nesse trabalho as tiazolidinonas **3a-f** com bom grau de pureza e com rendimentos que variaram de 11% a 64%, dentre as quais, quatro (**3b**, **3d**, **3e** e **3f**) são inéditas na literatura. Todas as substâncias foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C e foram encaminhadas para avaliação de atividade antimicobacteriana na Fiocruz-RJ.

Apesar dos baixos rendimentos e das dificuldades encontradas na síntese dessas substâncias, conseguiu-se estabelecer uma metodologia eficaz, que pode ser utilizada para a preparação de novas substâncias. Ao que tudo indica, a melhor condição reacional para a síntese das tiazolidinonas é um procedimento *one pot*, utilizando-se tolueno a temperatura ambiente como solvente durante 6h para a obtenção *in situ* da hidrazona, seguida da adição de largo excesso de ácido tioglicólico (11,5 eq), permanecendo o meio reacional sob refluxo por 24h.

Como perspectivas, após avaliação das atividades antimicobacterianas, pretende-se realizar um estudo de relação estrutura-atividade preliminar, visando estabelecer os pontos chaves responsáveis pela atividade antimicobacteriana dessa classe de substâncias.

Vale ressaltar que as tiazolidinonas sintetizadas, devido à sua ampla gama de atividades biológicas relacionadas, podem ser investigadas quanto ao seu potencial antiparasitário, antifúngico, antibacteriano, antiviral e antitumoral.

REFERÊNCIAS

ARCHANA. Synthesis and biological evaluation of some new 3- [2 ' - substituted aryl-4-thiazolidinones as anticonvulsant agents. **International Journal of TechnoChem Research**, v. 02, n. 01, p. 1–4, 2016.

BERTOLLI FILHO, C. História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950. Rio de Janeiro: **Editora FIOCRUZ**, 2001, p. 01-45 Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=AbUXBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA7&ots=mf1qYdRcgT&sig=fKowFJ4g0behpoefj_4YBniivCg#v=onepage&q&f=false. Acesso em 08/01/2019

BIALY, S. A. EL; NAGY, M. M.; ABDEL-RAHMAN, H. M. Efficient Regioselective Three-Component Domino Synthesis of 3-(1,2,4-Triazol-5-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Antifungal and Antituberculosis Agents. **Arch. Pharm.**, v. 344, p. 821–829, 2011.

BONCEL, S. et al. Michael-type addition of azoles of broad-scale acidity to methyl acrylate. **Beilstein J. Org. Chem**, v. 7, n. Figure 1, p. 173–178, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose : Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

CACHIBA, T. H.; CARVALHO, B. D.; CARVALHO, D. T. Síntese e avaliação preliminar da atividade antibacteriana e antifúngica de derivados N-acilidrazônicos. **Quim. Nova**, v. 35, n. 8, p. 1566–1569, 2012.

COSTA, C. F. DA et al. Synthesis and Antitubercular Activity of Novel Amino Acid Derivatives. **Chem Biol Drug Des**, v. 79, p. 216–222, 2012.

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; JR, W. T. V. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 55, n. 21, p. 336–344, 2008.

DA SILVA LIMA, C. H.; FERREIRA BISPO, M. D. L.; DE SOUZA, M. V. N. Pirazinamida: Um Fármaco essencial no Tratamento da Tuberculose. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 159–180, 2011.

DA SILVEIRA, E. F. et al. Chemico-Biological Interactions selective in vitro antitumoral activity and inhibit cancer cell growth in a preclinical model of glioblastoma multiforme. **Chemico-Biological Interactions journal**, v. 266, p. 1–9, 2017.

DUBEY, A.; SRIVASTAVA, S. K.; SRIVASTAVA, S. D. Synthesis of 2-substituted aryl-4-oxo-1,3-thiazolidine derivatives of indole : a new class of biological active compounds. **Der Pharma Chemica**, v. 2, n. 5, p. 370–376, 2010.

FERREIRA, M. D. L. et al. Tuberculose infantil: tratamento e problemas relacionados. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 88, n. 1, p. 38–44, 2007.

GOGIA, A. et al. Syntheses, Characterization and Evaluation of Some 3-(benzothiazol-2-yl)-2-(4-substituted phenyl) thiazolidin-4-ones as Antimicrobial Agents. **Anti-Infective Agents**, v. 16, p. 32–39, 2018.

GUZELDEMIRCI, N. U.; PEHLIVAN, E.; NAESENS, L. Synthesis and antiviral activity evaluation of new 4-thiazolidinones bearing an imidazo [2 , 1- b] thiazole moiety. **Marmara Pharm J.**, v. 22, n. 2, p. 237–248, 2018.

ISLAM, M. M. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. **Journal of Genetics and Genomics**, v. 44, n. 1, p. 21–37, 2017.

JAJU, S. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of a novel series of isonicotinyhydrazide derivatives. **Archiv der Pharmazie**, v. 342, n. 12, p. 723–731, 2009.

KAUR, S. et al. Bioorganic Chemistry Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones : A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, p. 406–423, 2017.

KAVITHA, C. V. et al. Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 7, p. 2290–2299, 2006.

KELAREV, V. I. et al. Synthesis of N-Substituted 3-Aminothiazolidin-4-ones containing hetaryl fragments. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 39, n. 2, p. 243–252, 2003.

KHAN, F. A. et al. Sulfonamides as Potential Bioactive Scaffolds. **Current Organic Chemistry**, v. 22, p. 818–830, 2018.

KOLMEL, D. K.; KOOL, E. T. Oximes and Hydrazones in Bioconjugation: Mechanism and Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 10358–10376, 2017.

MCBRYDE, E. S. et al. The risk of global epidemic replacement with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 56, p. 14–20, 2017.

NAIDU, K. M. et al. Novel amide and sulphonamide derivatives of 6- (piperazin-1-yl) phenanthridine as potent Mycobacterium tuberculosis H37Rv inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 415–426, 2015.

NEVES, A. M. et al. Synthesis of Novel Thiazolidin-4-ones and Thiazinan-4-ones Analogous to Rosiglitazone. **J. Heterocyclic Chem.**, v. 56, n. January, p. 251–259, 2019.

OTTANÀ, R. et al. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones : Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 4243–4252, 2005.

PRETSCH, E. et al. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. Madri: Editora Alhambra, 1ª ed., 1980.

RANJITH KARUVALAM, P. et al. Synthesis and characterization of new N - (4- (4-chloro-1 H -imidazol-1- yl) -3-methoxyphenyl) amide / sulfonamide derivatives as possible antimicrobial and antitubercular agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 71, p. 354–365, 2014.

SINGH, P. et al. A review of recent advancements in anti-tubercular molecular hybrids. **Current medicinal chemistry**, p. 4180–4212, 2017.

SOLOMON, V. R. et al. Design and synthesis of 3-[(7-chloro-1- oxidoquinolin-4-ylamino)alkyl]-1,3-thiazolidin-4- ones as antimalarial agents. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, p. 1048–1053, 2013.

SOUZA, M. V. N.; FERREIRA, M. L. Estreptomicina. **Ciência hoje**, v. 42, nº 252, p. 36-41, 2008

SRIVASTAVA, T. et al. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents. **ARKIVOC**, v. 2005, n. ii, p. 120–130, 2005.

SUBHEDAR, D. D. et al. Facile synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones as antitubercular agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 7, p. 1704–1708, 2016a.

SUBHEDAR, D. D. et al. Facile synthesis of new N-sulfonamidyl-4-thiazolidinone derivatives and their biological evaluation. **New J. Chem.**, v. 40, n. 4, p. 3047–3058, 2016b.

TRIPATHI, A. C. et al. 4-Thiazolidinones: The advances continue. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 72, p. 52–77, 2014.

VERMA, A.; SARAF, S. K. 4-Thiazolidinone - A biologically active scaffold. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 5, p. 897–905, 2008.

VICINI, P. et al. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 3859–3864, 2006.

World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2018**. New York, 2018.

ZEHETMEYR, F. K. et al. Ovicidal in vitro activity of 2-aryl-3- (2-morpholinoethyl) thiazolidin-4-ones and 2-aryl-3- (3-morpholinopropyl) thiazolidin-4-ones against *Fasciola hepatica* (Linnaeus , 1758). **Experimental Parasitology**, v. 192, n. July, p. 60–64, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A

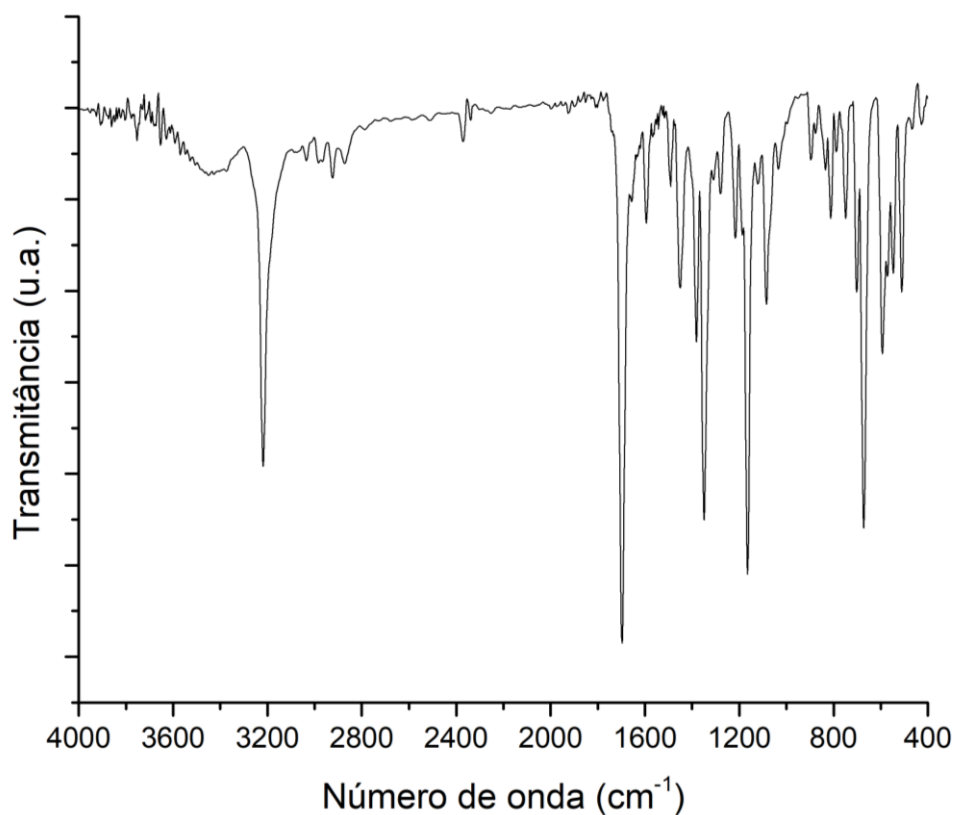
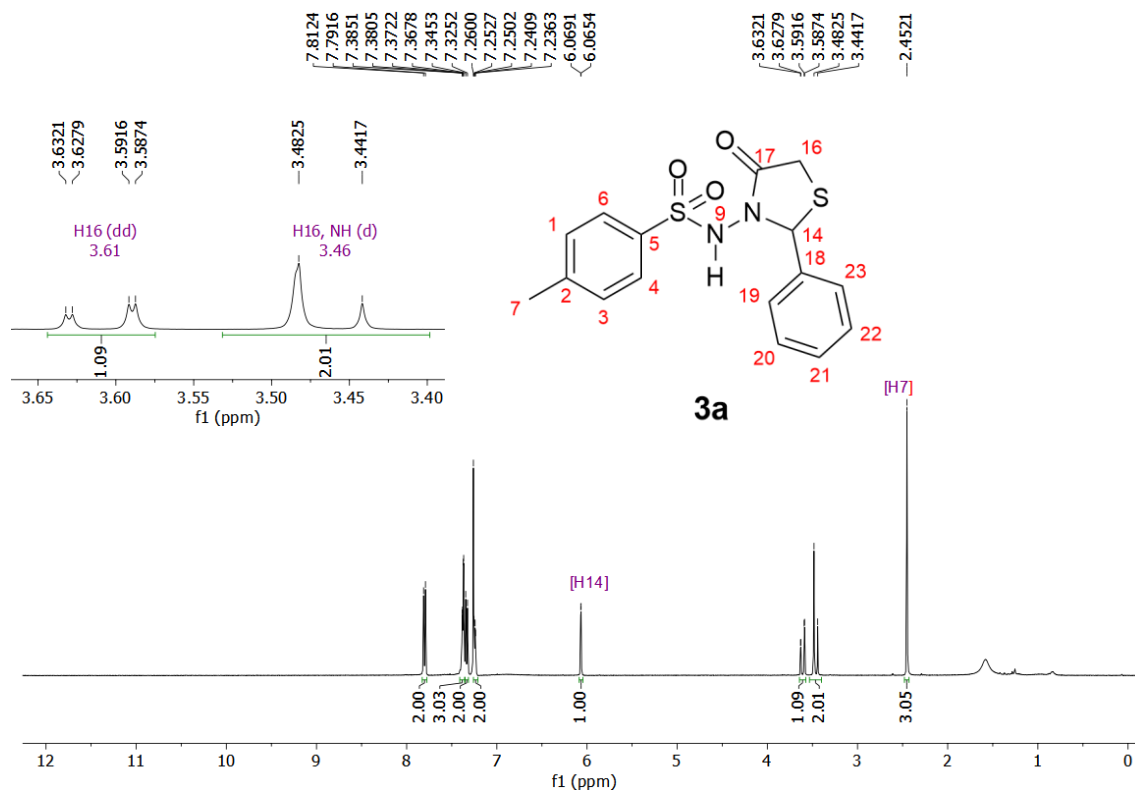
Figura 1S – Espectro de absorção na região do IV da Tiazolidinona **3a**Figura 2S – Espectro de RMN de ¹H da Tiazolidinona **3a** (400 MHz, CDCl₃)

Figura 3S – Expansão da região entre 7,10 e 7,90 ppm do espectro de RMN de ^1H da Tiazolidinona **3a**

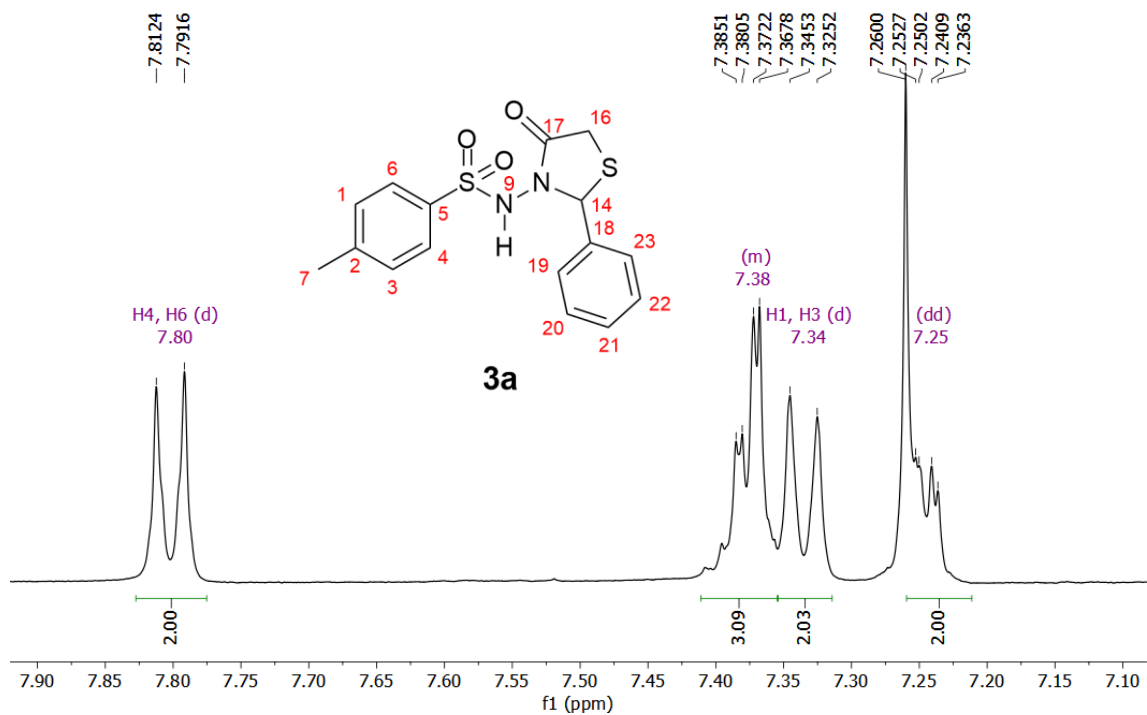


Figura 4S – Espectro de RMN de ^{13}C da tiazolidinona **3a** (100 MHz, CDCl_3)

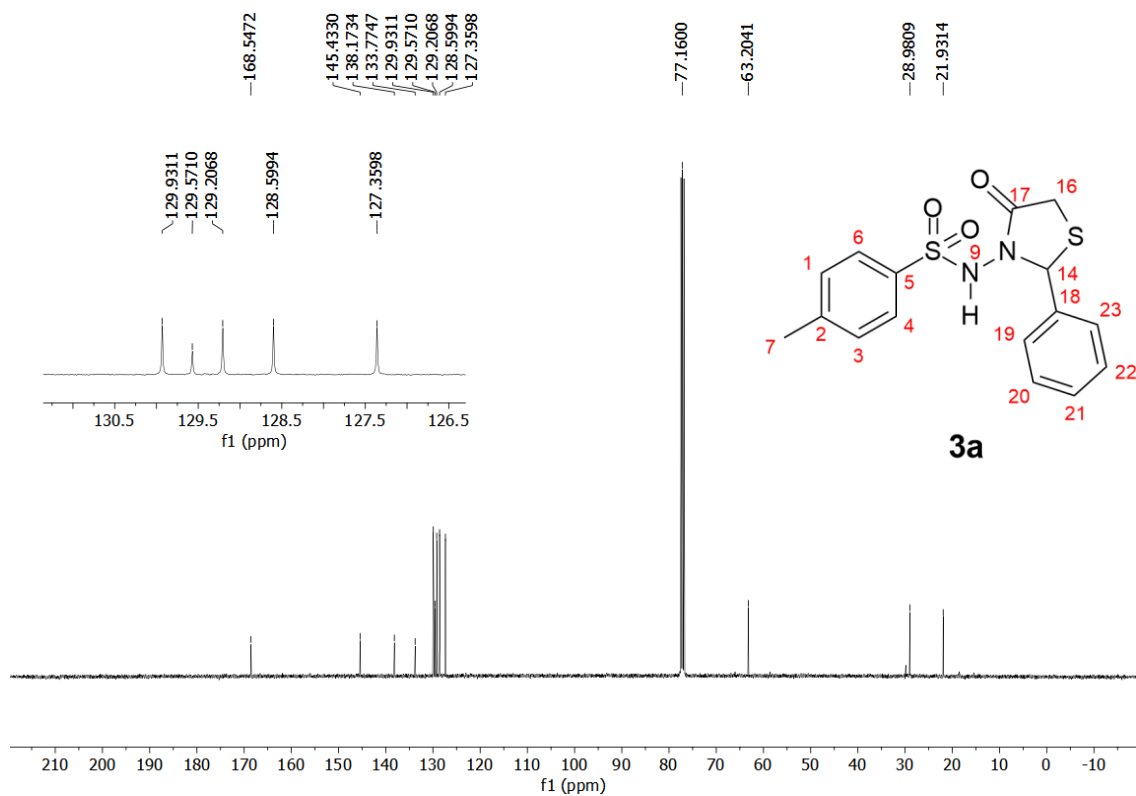
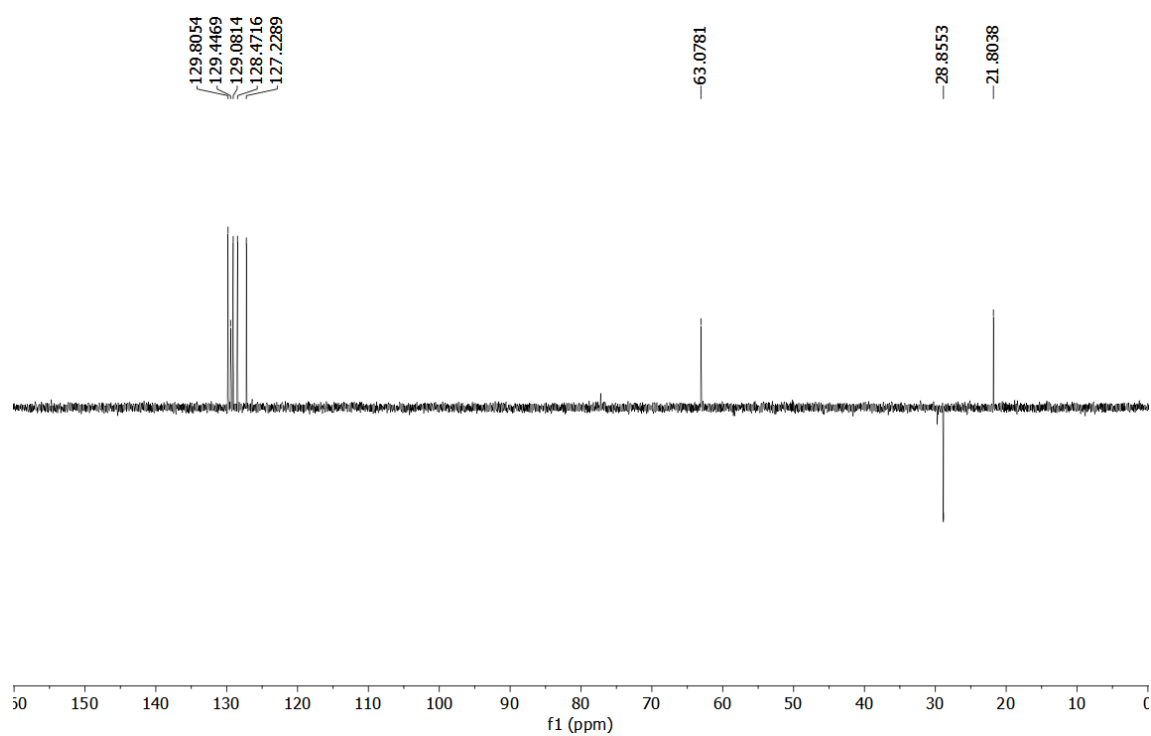


Figura 5S – Espectro de RMN – DEPT 135 da Tiazolidinona **3a**

APÊNDICE B

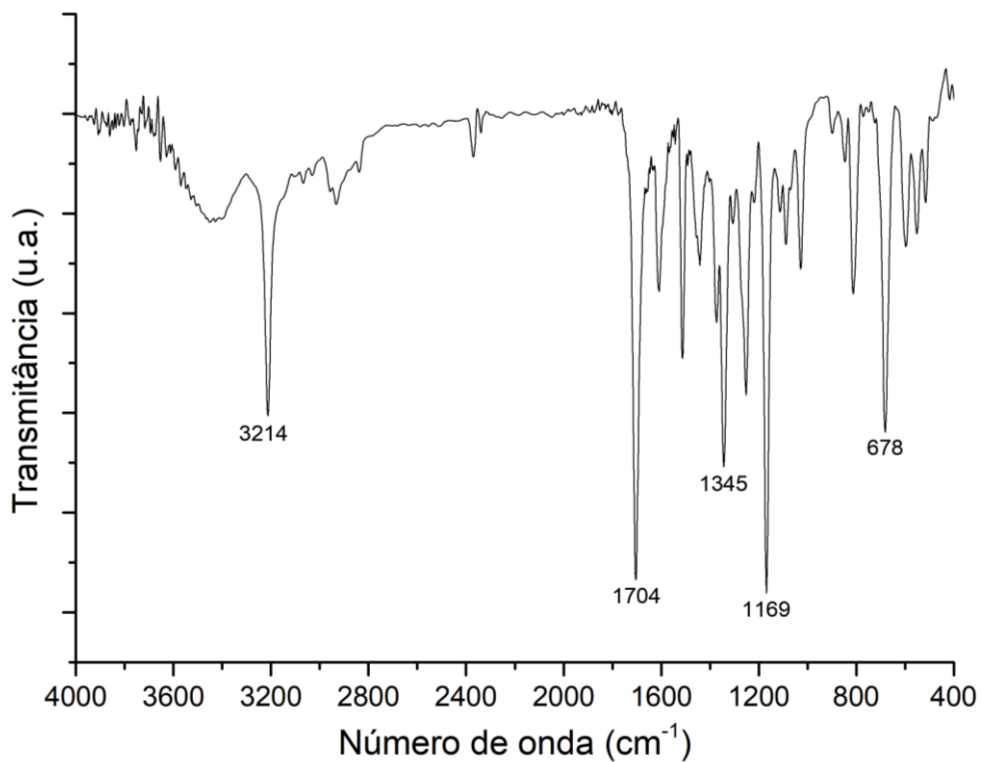
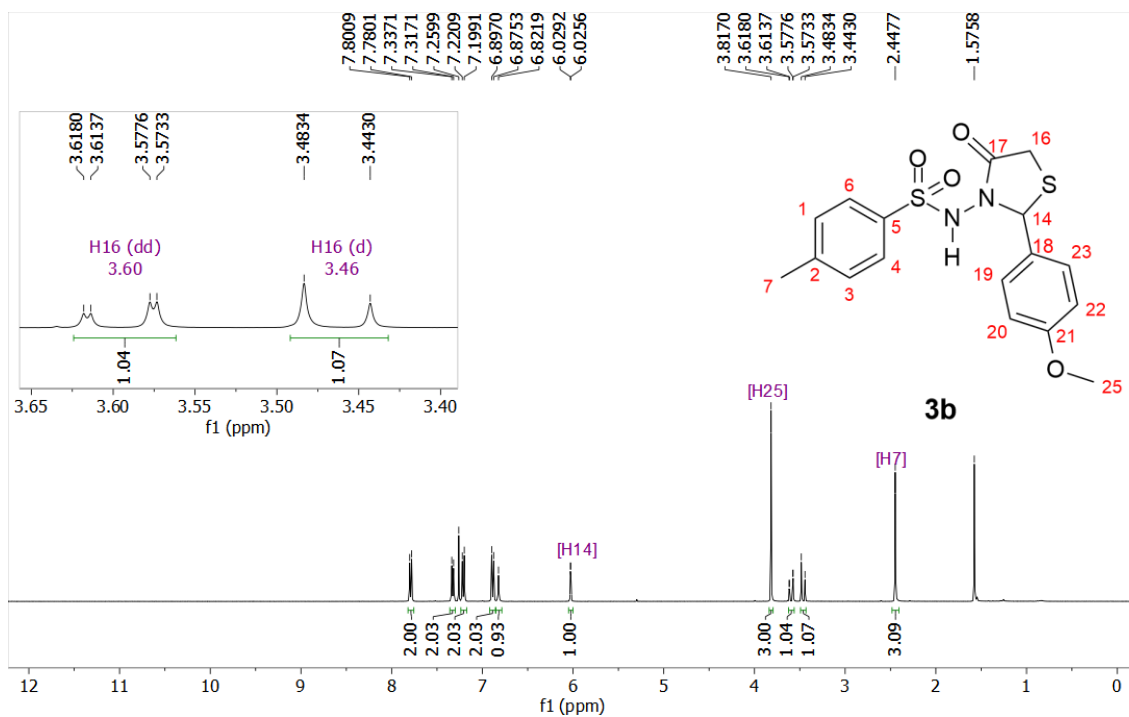
Figura 6S – Espectro de absorção na região do IV da Tiazolidinona **3b**Figura 7S – Espectro de RMN de ¹H da Tiazolidinona **3b** (400 MHz, CDCl₃)

Figura 8S – Expansão da região entre 6,5 e 8,2 ppm do espectro de RMN de ^1H da Tiazolidinona **3b**

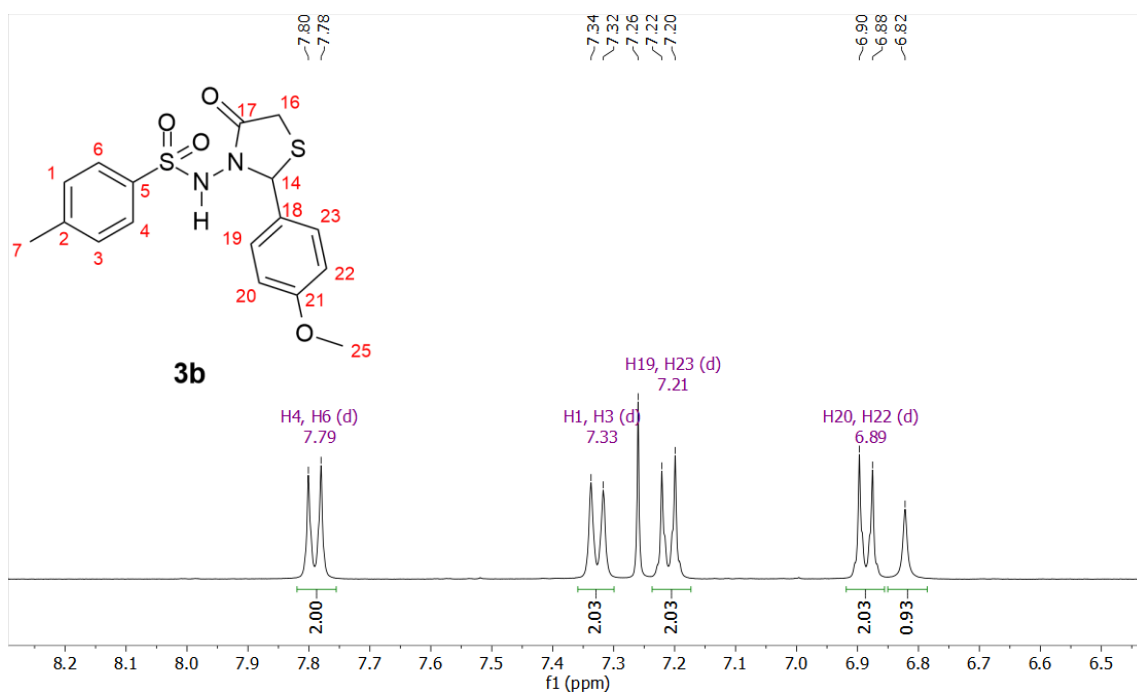


Figura 9S – Espectro de RMN de ^{13}C da Tiazolidinona **3b** (100 MHz, CDCl₃)

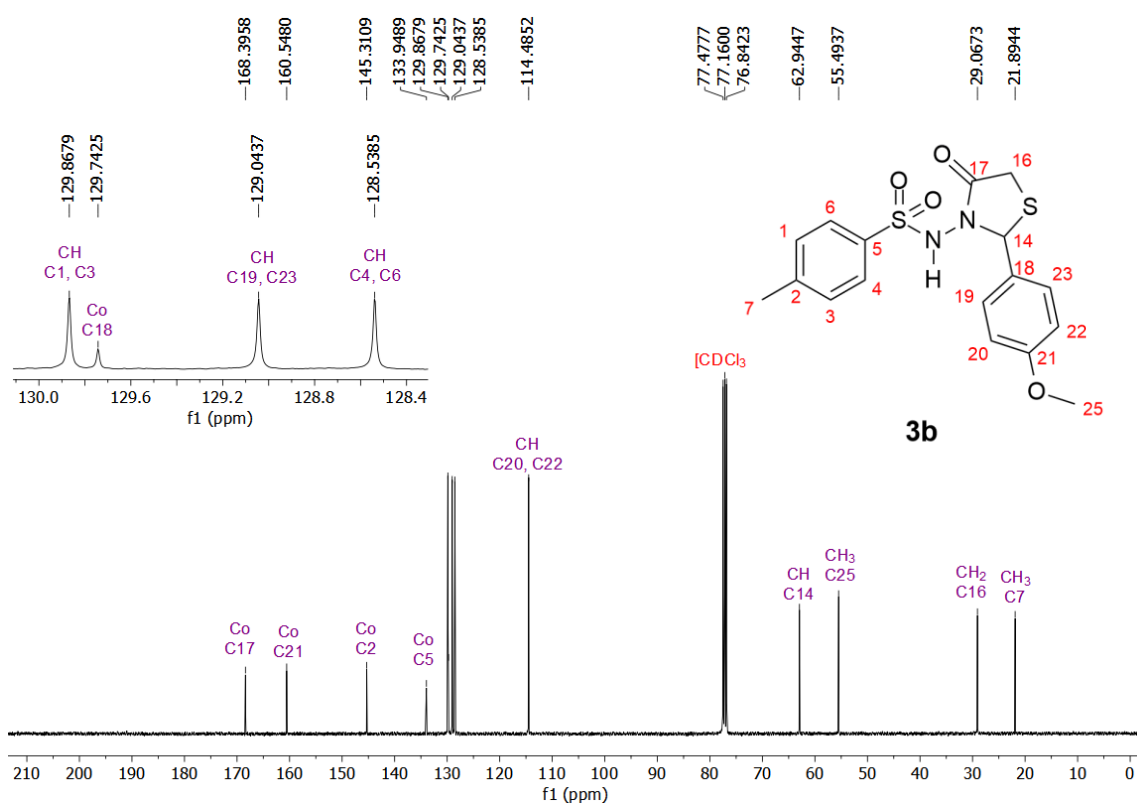


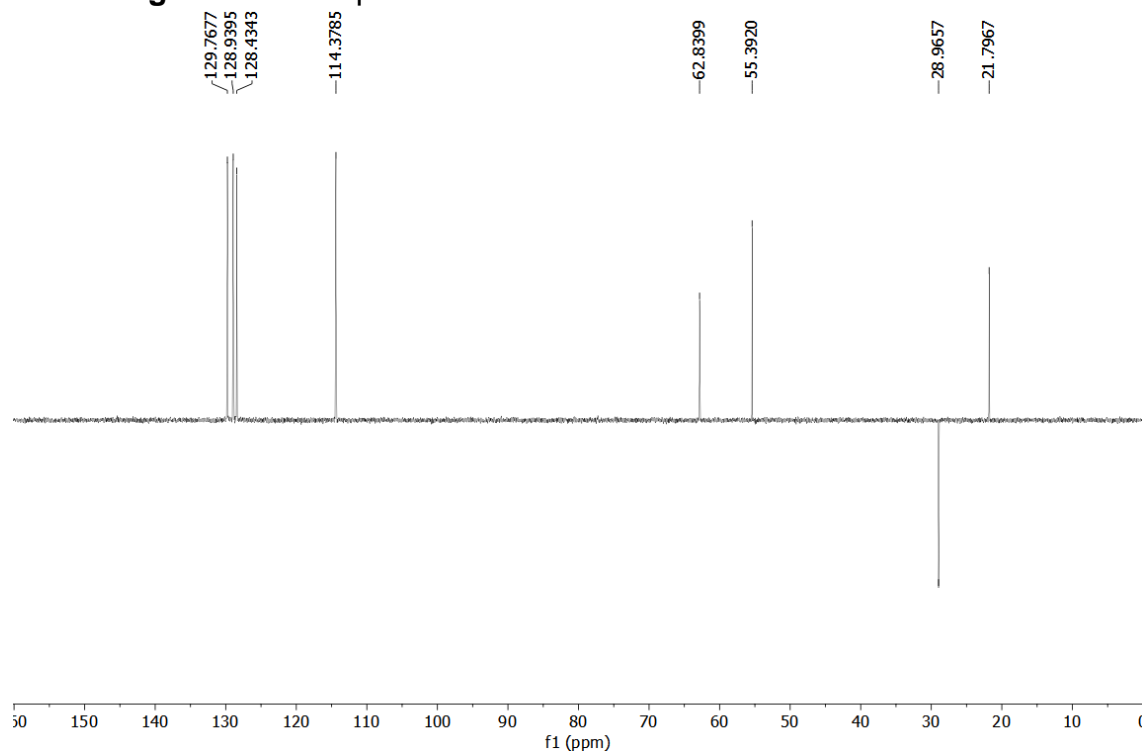
Figura 10S – Espectro de RMN – DEPT 135 da Tiazolidinona **3b**

Figura 11S – Espectro bidimensional de RMN de ^1H x ^{13}C (HSQC, 100MHz, CDCl_3) da Tiazolidinona **3b**

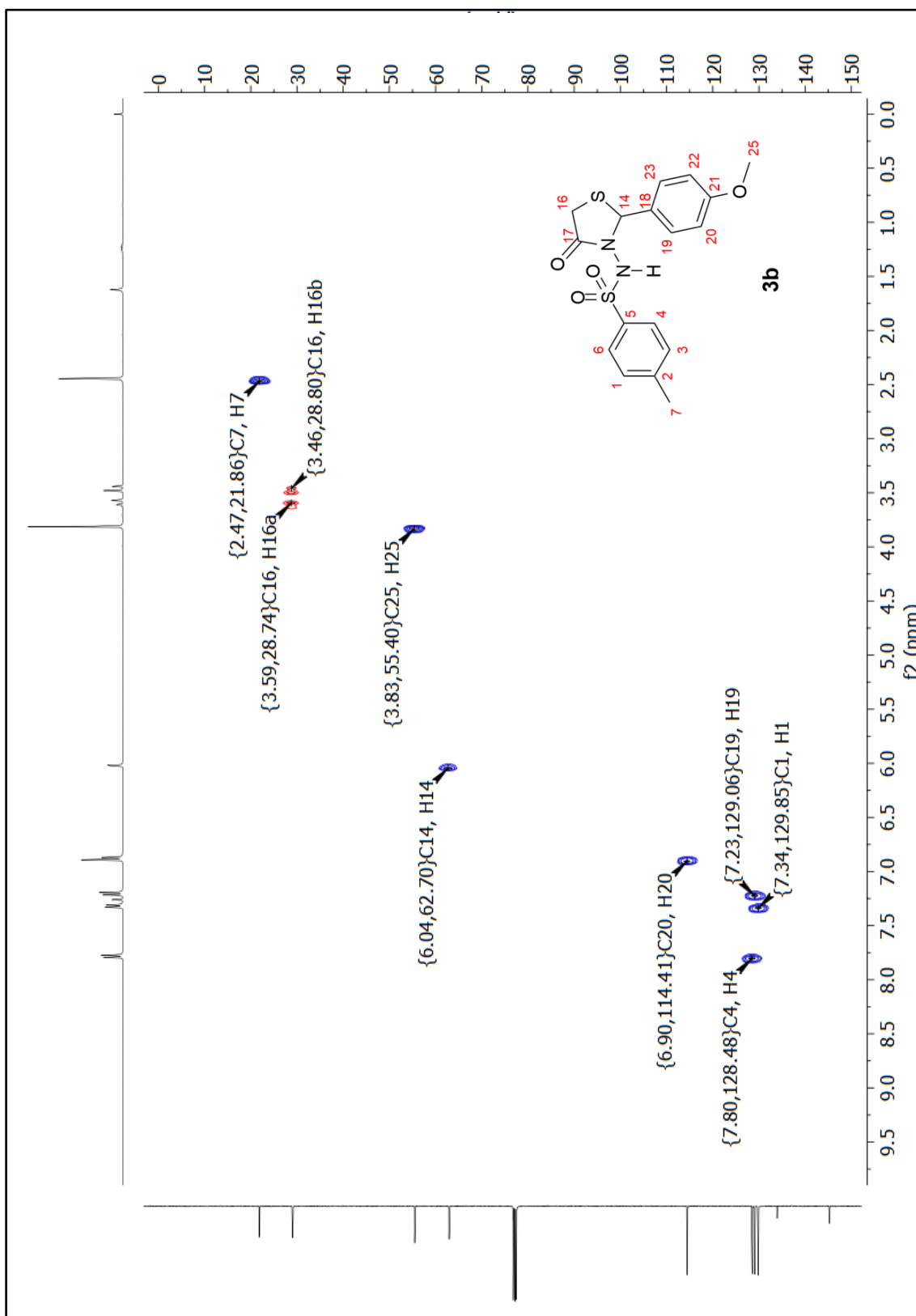
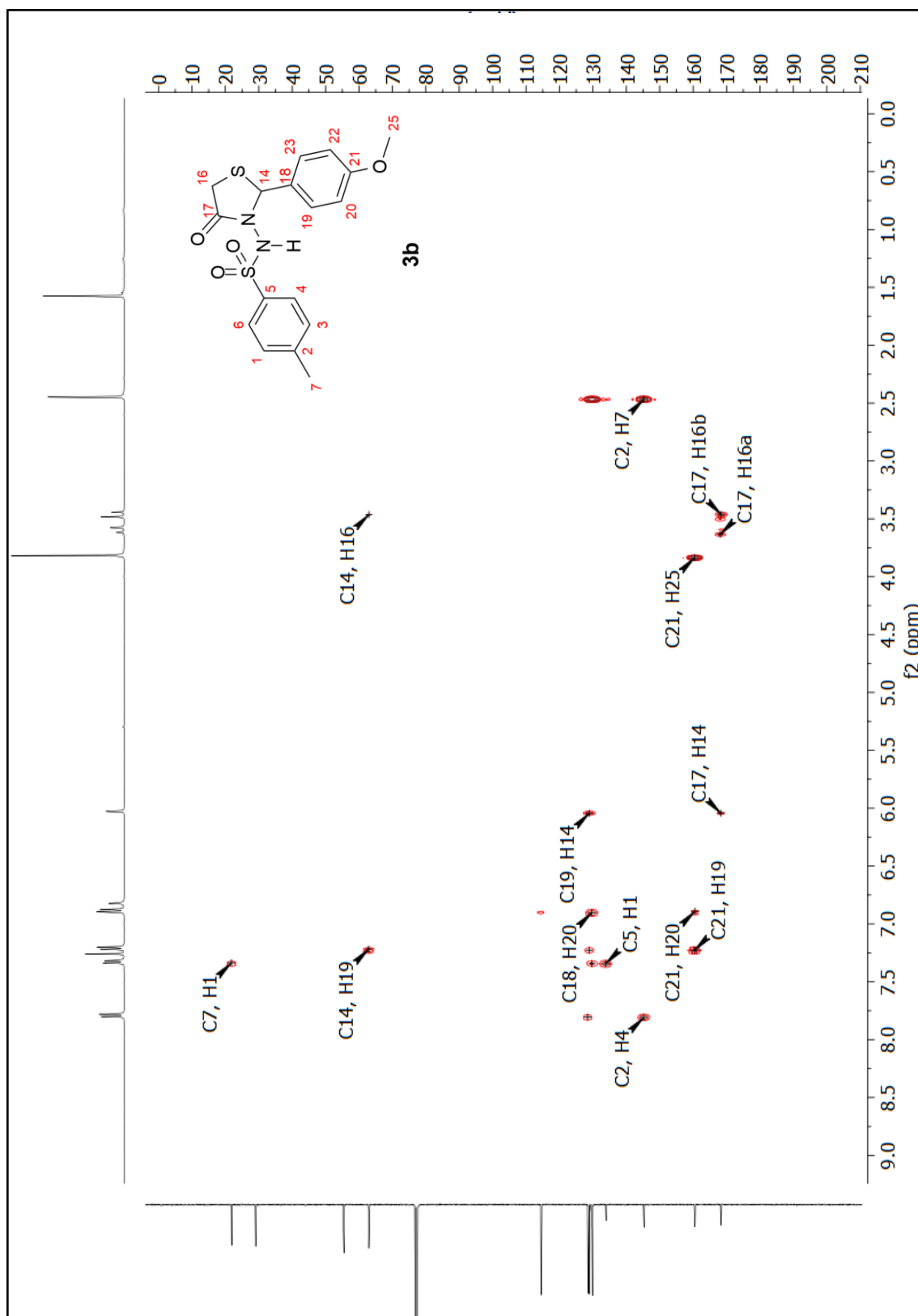


Figura 12S – Espectro bidimensional de RMN de ^1H x ^{13}C (HMBC, 100MHz, CDCl_3) da Tiazolidinona **3b**



APÊNDICE C

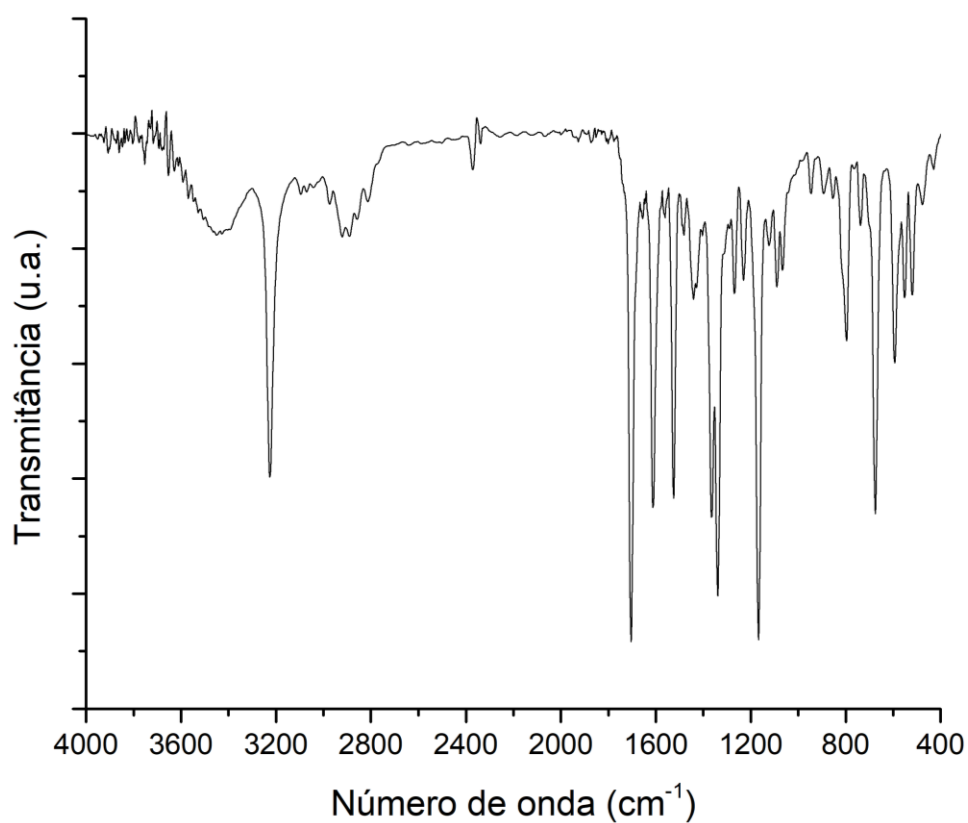
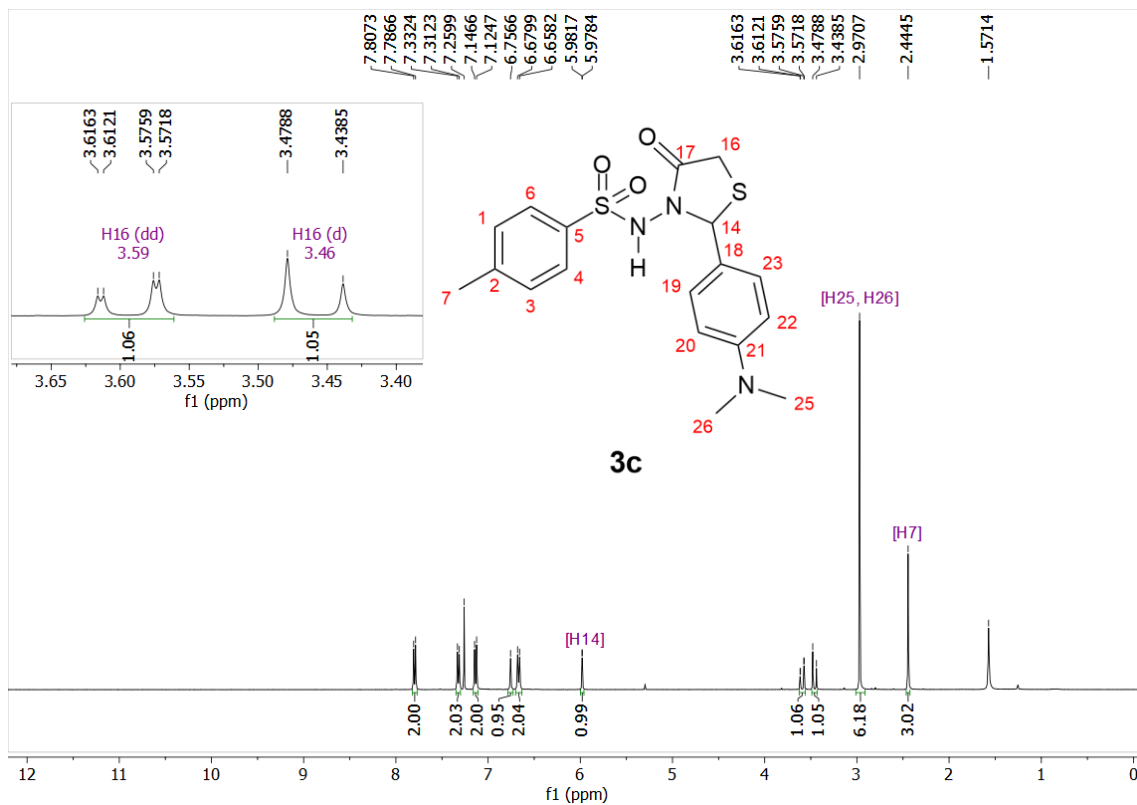
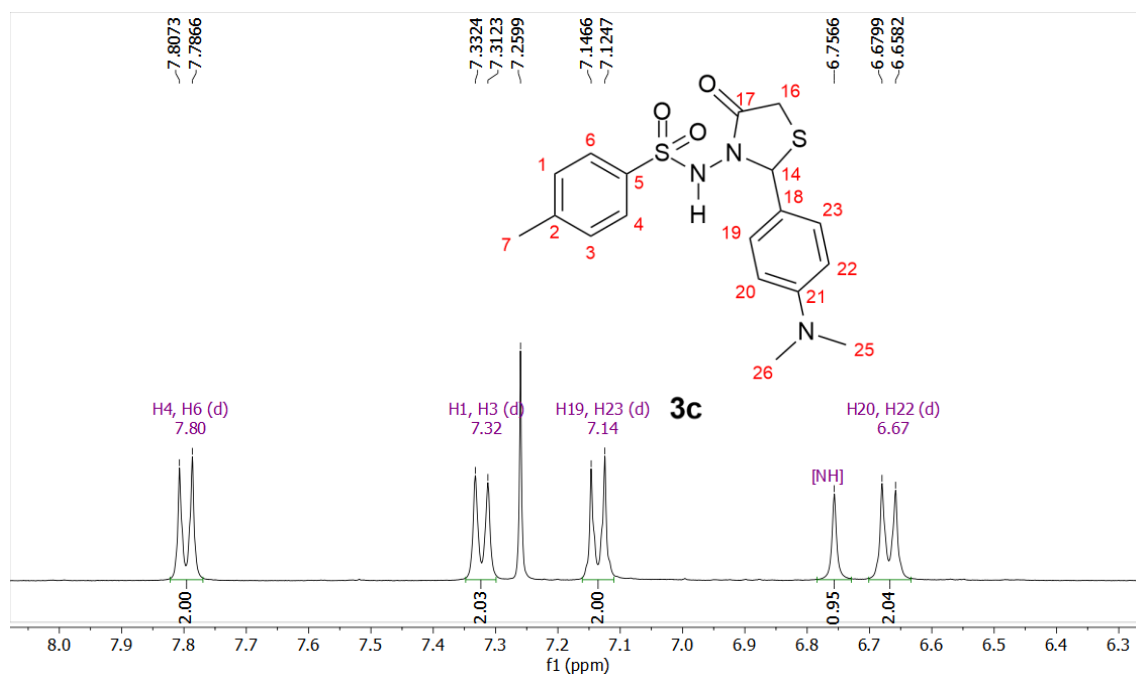
Figura 13S – Espectro de absorção na região do IV da Tiazolidinona **3c**Figura 14S – Espectro de RMN de ¹H da Tiazolidinona **3c** (400 MHz, CDCl₃)

Figura 15S – Expansão da região entre 6,3 e 8,0 ppm do espectro de RMN de ^1H da Tiazolidinona **3c**



APÊNDICE D

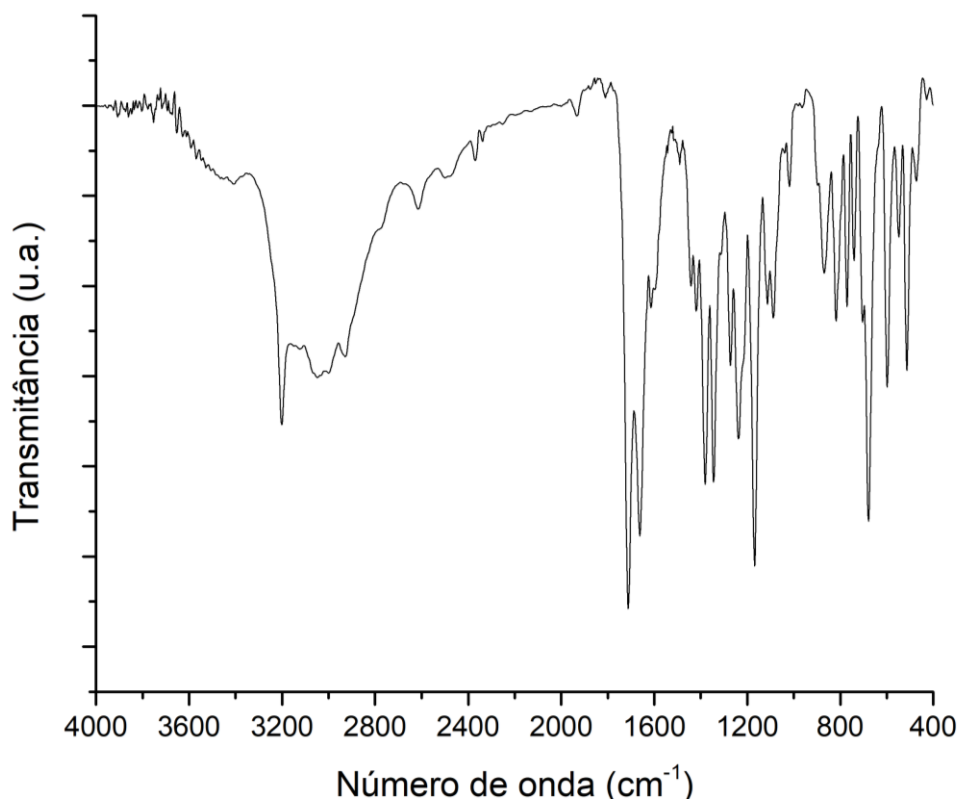
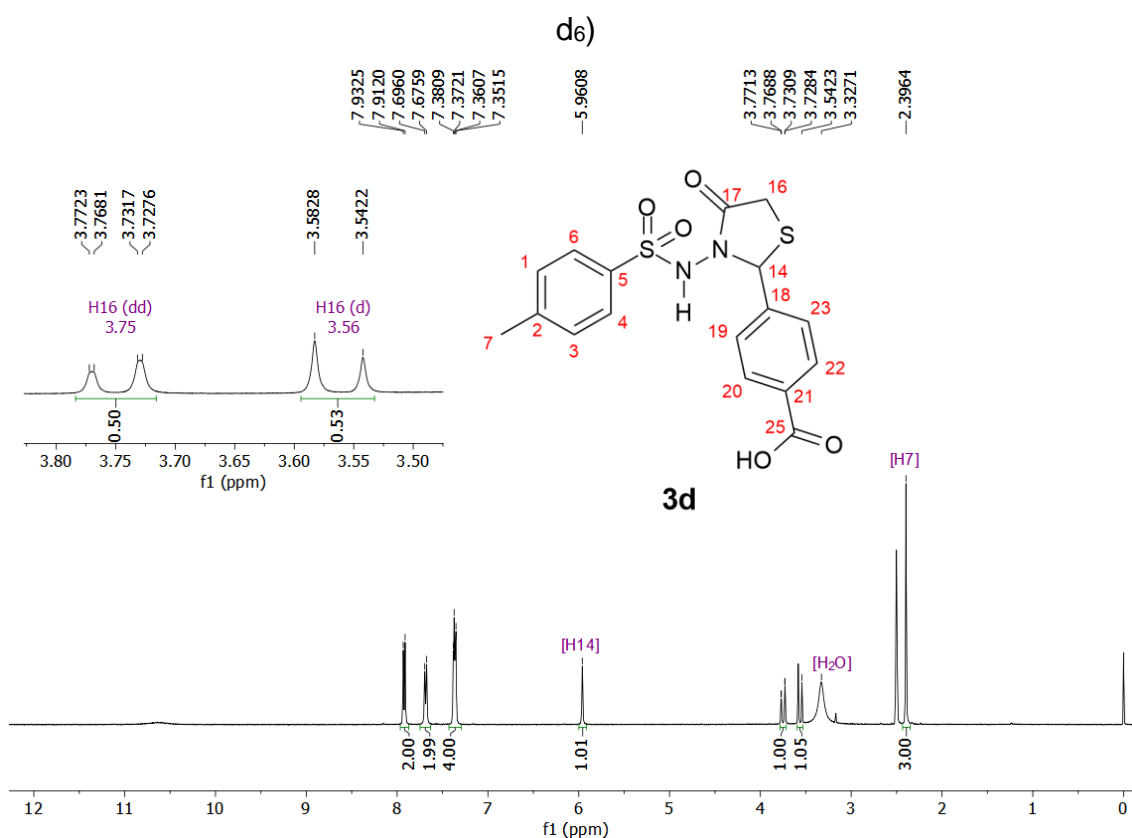
Figura 16S – Espectro de absorção na região do IV da Tiazolidinona **3d**Figura 17S – Espectro de RMN de ¹H da Tiazolidinona **3d** (400 MHz, DMSO-

Figura 18S – Expansão da região entre 7,2 e 8,1 ppm do espectro de RMN de ^1H da Tiazolidinona **3d**

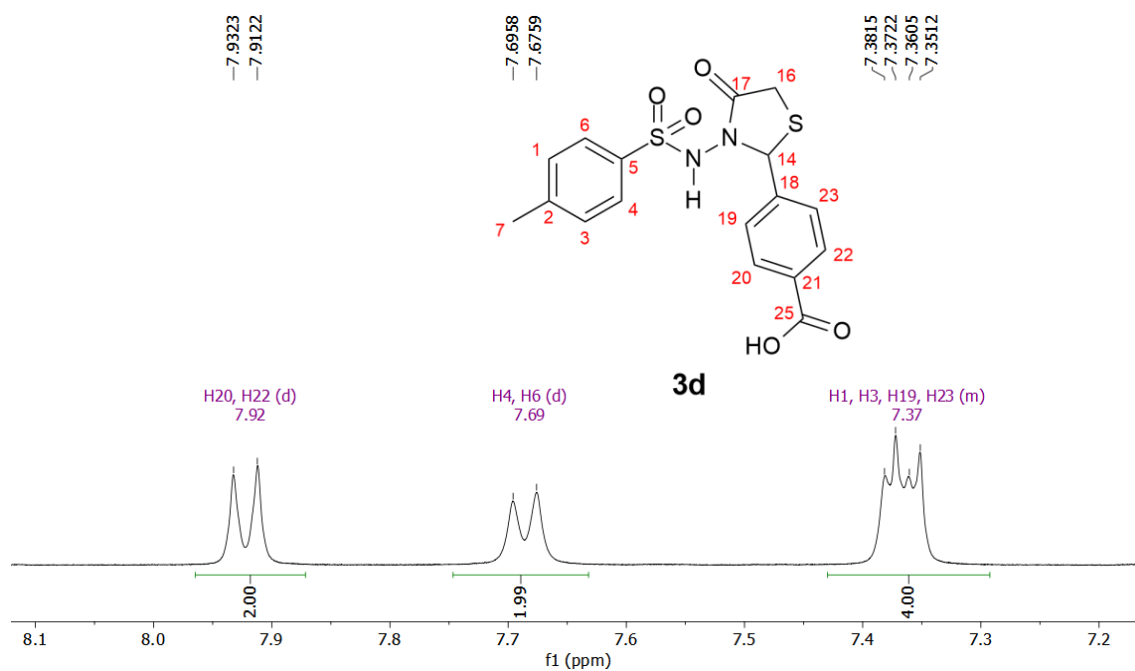
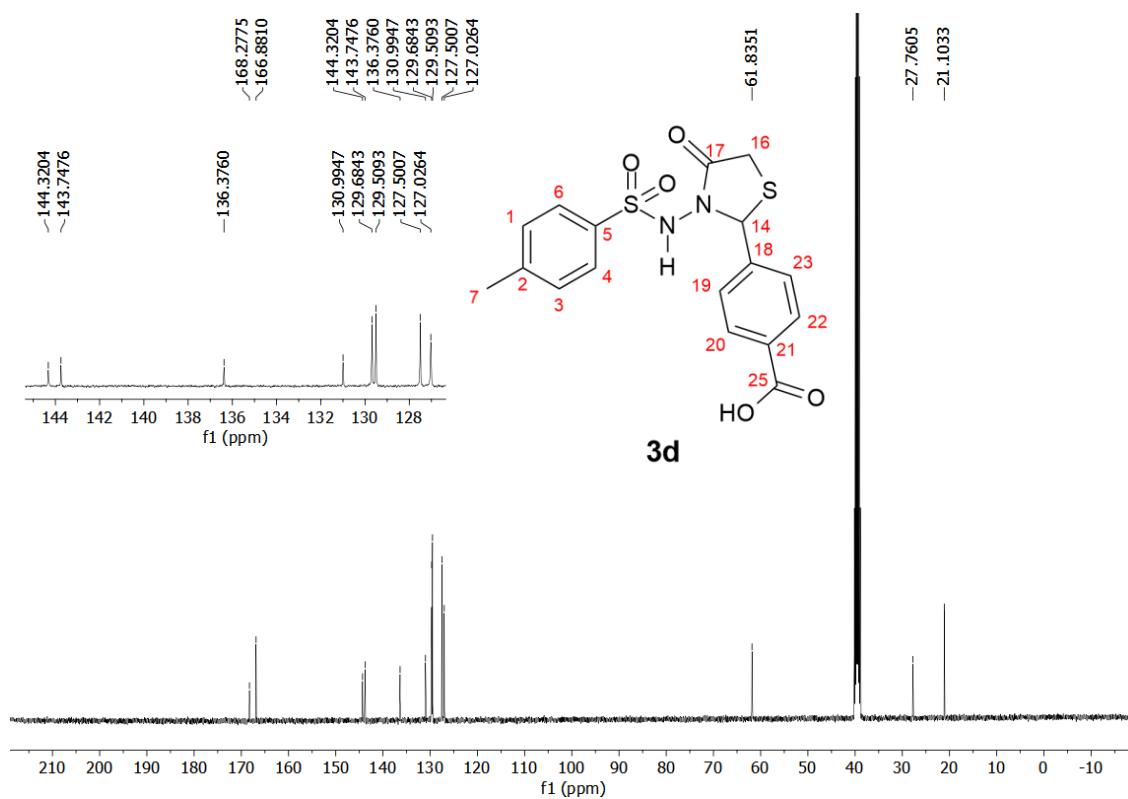


Figura 19S – Espectro de RMN de ^{13}C da Tiazolidinona **3d** (100 MHz, DMSO-d_6)



APÊNDICE E

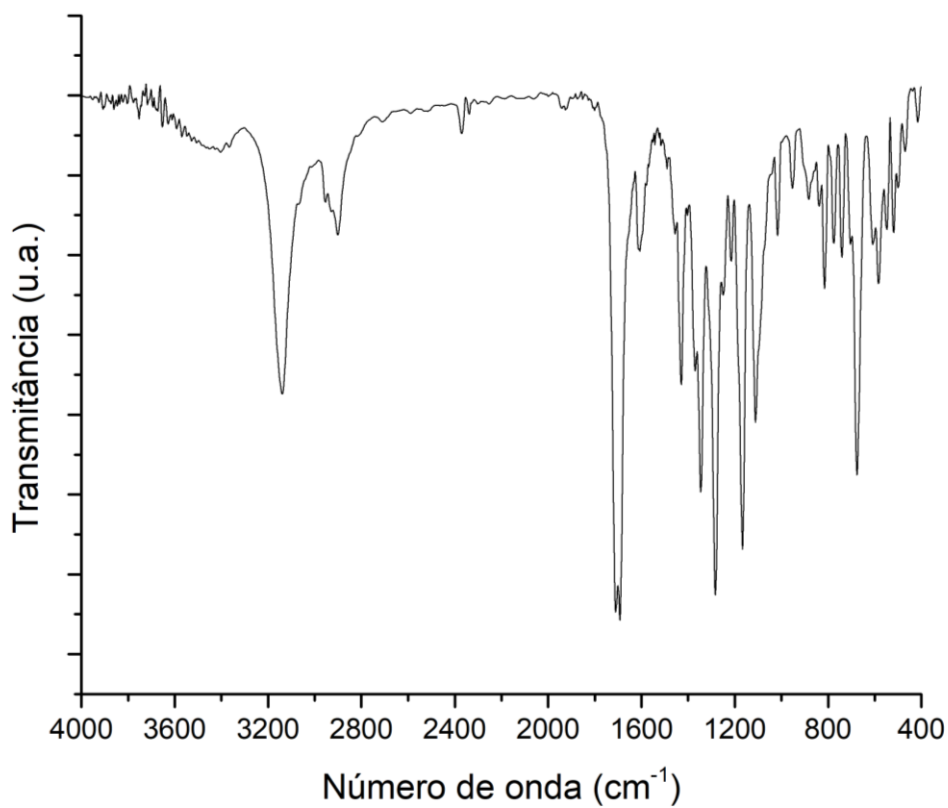
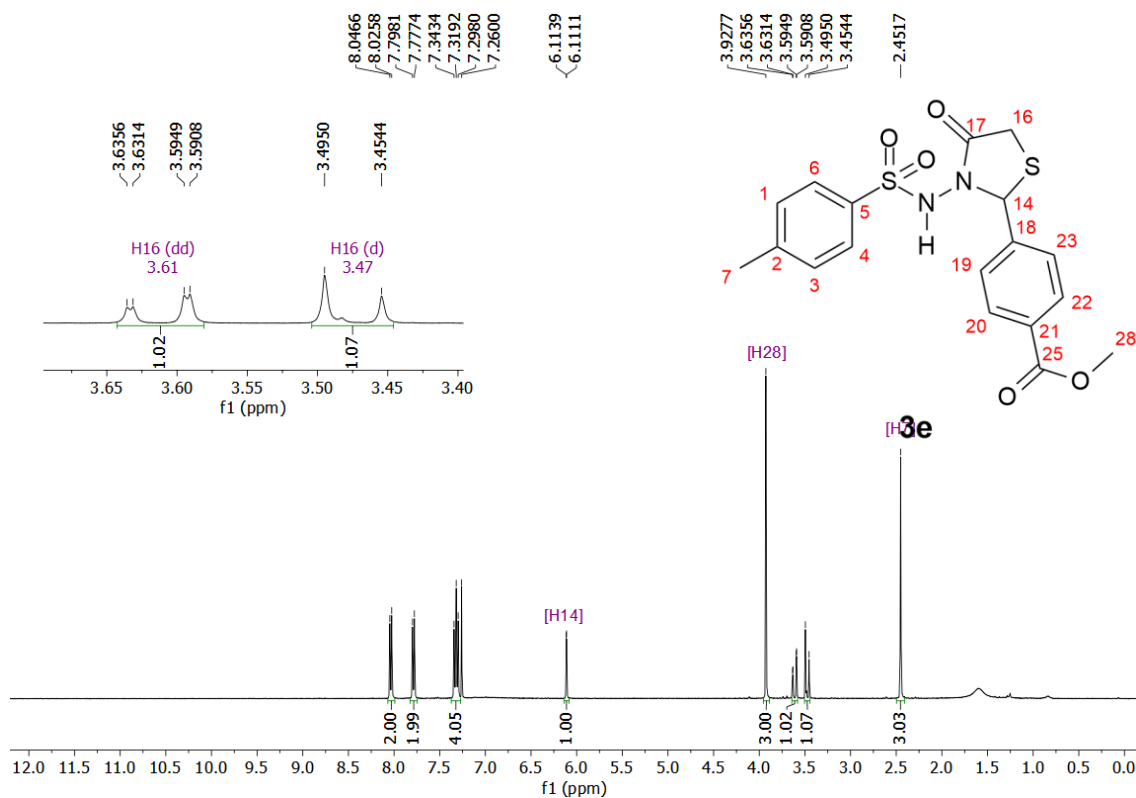
Figura 20S – Espectro de absorção na região do IV da Tiazolidinona **3e**Figura 21S – Espectro de RMN de ¹H da Tiazolidinona **3e** (400 MHz, CDCl₃)

Figura 22S – Expansão da região entre 7,10 e 8,15 ppm do espectro de RMN de ^1H da Tiazolidinona **3e**

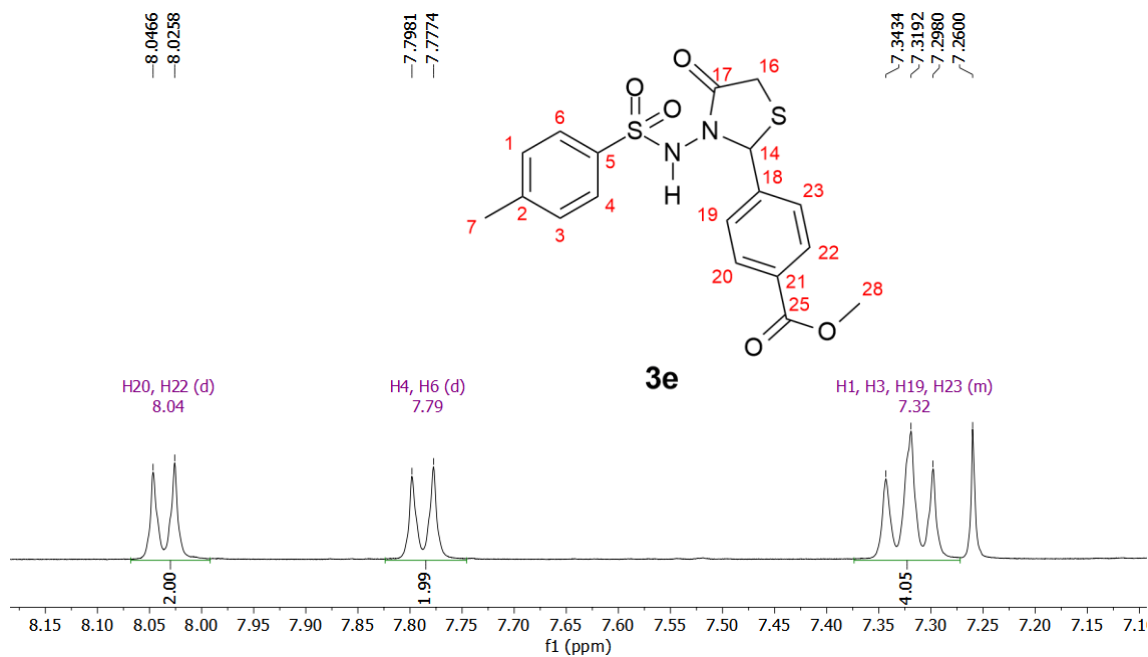


Figura 23S – Espectro de RMN de ^{13}C da Tiazolidinona **3e** (100 MHz, CDCl_3)

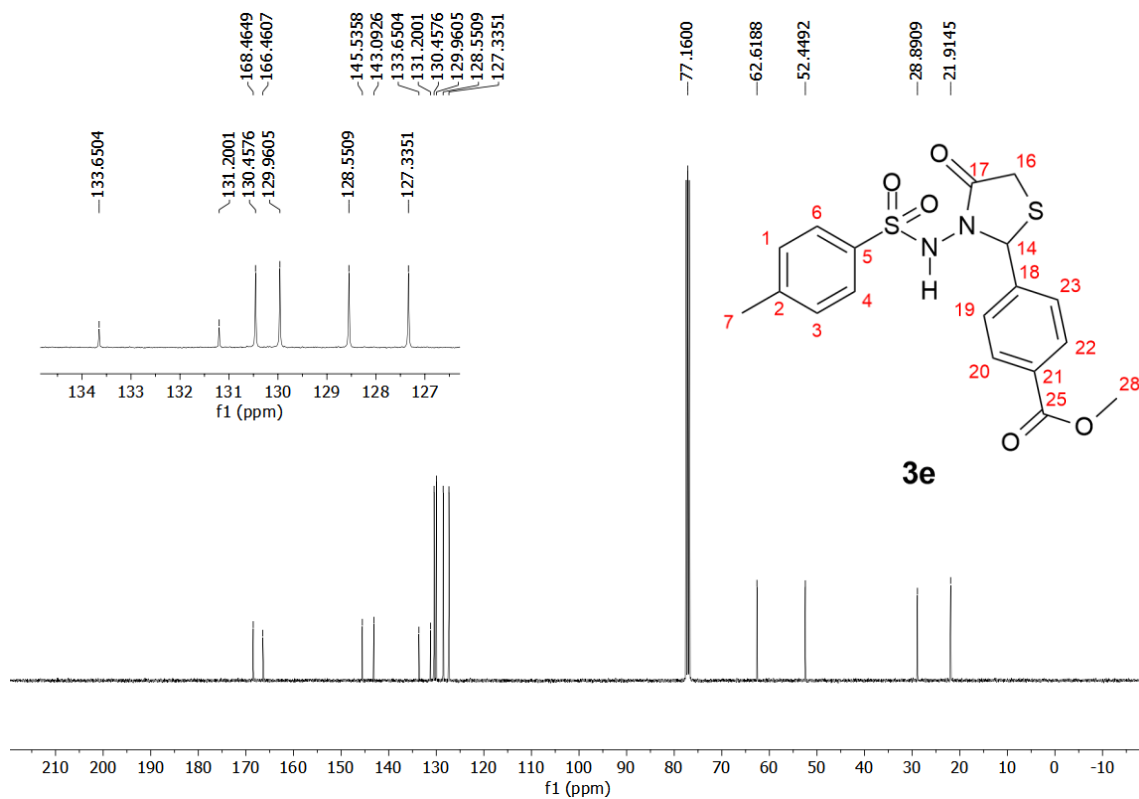
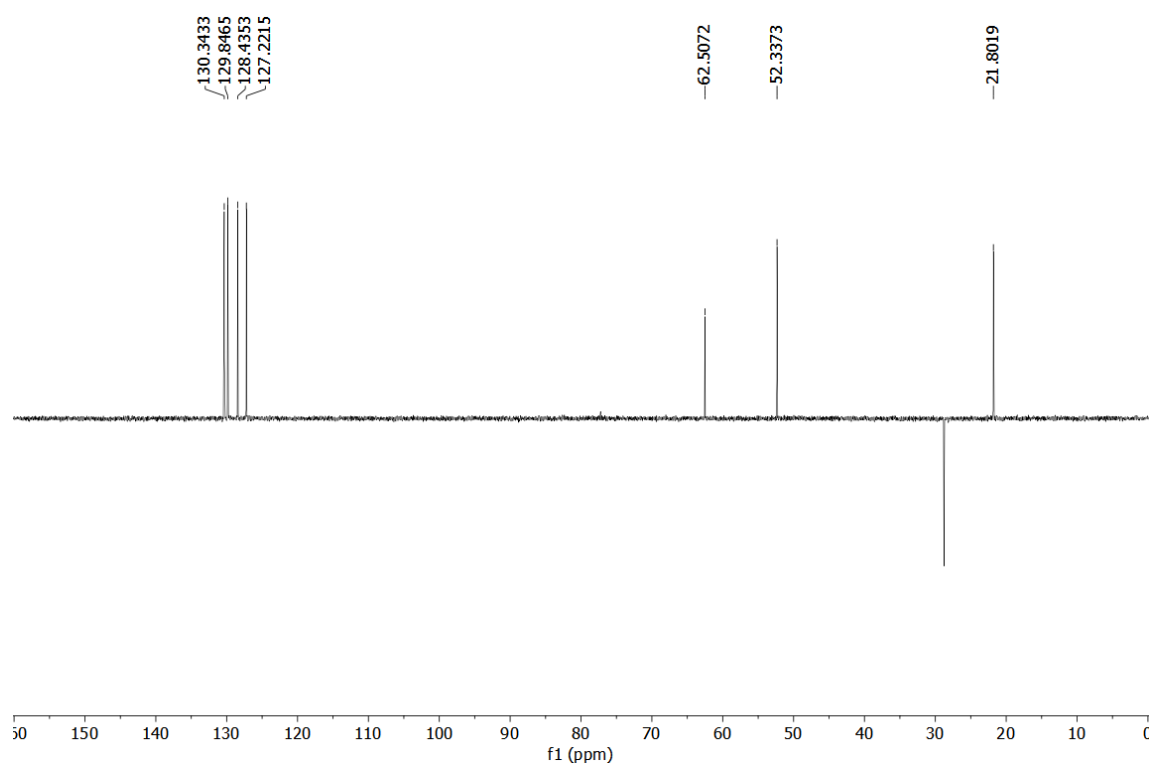


Figura 24S – Espectro de RMN – DEPT 135 da Tiazolidinona **3e**

APÊNDICE F

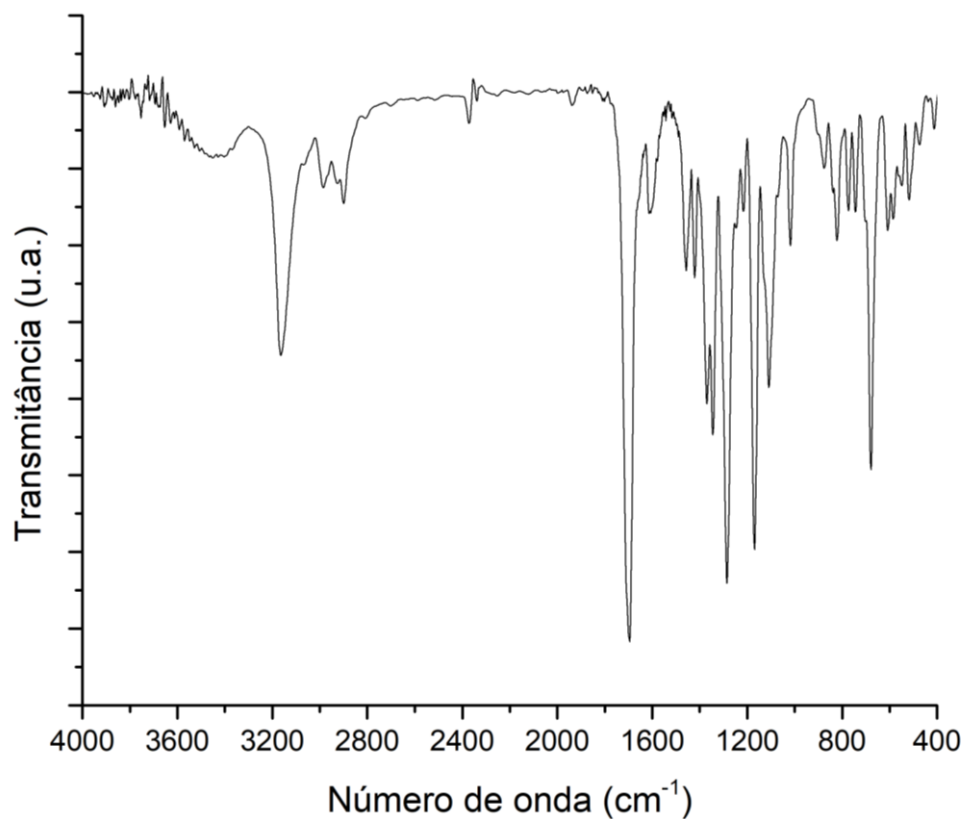
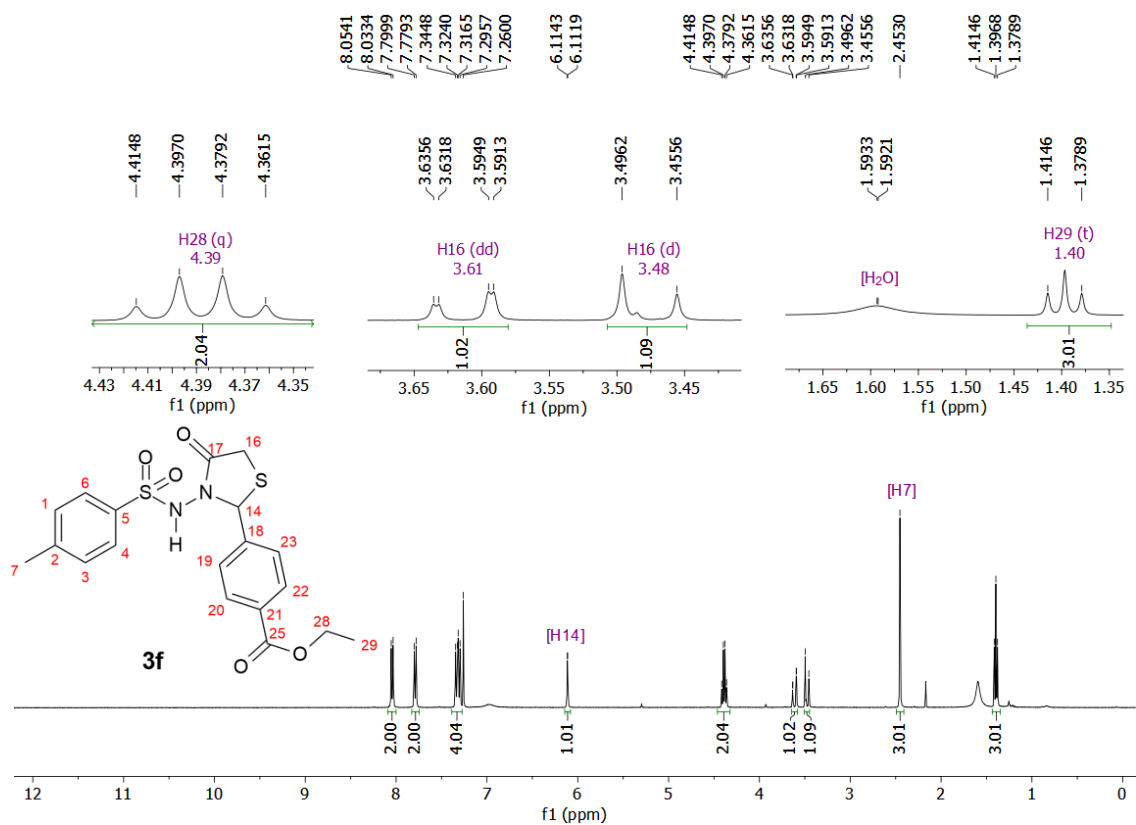
Figura 25S – Espectro de absorção na região do IV da Tiazolidinona **3f**Figura 26S – Espectro de RMN de ^1H da Tiazolidinona **3f** (400 MHz, CDCl_3)

Figura 27S – Expansão da região entre 7,1 e 8,3 ppm do espectro de RMN de ^1H da Tiazolidinona **3f**

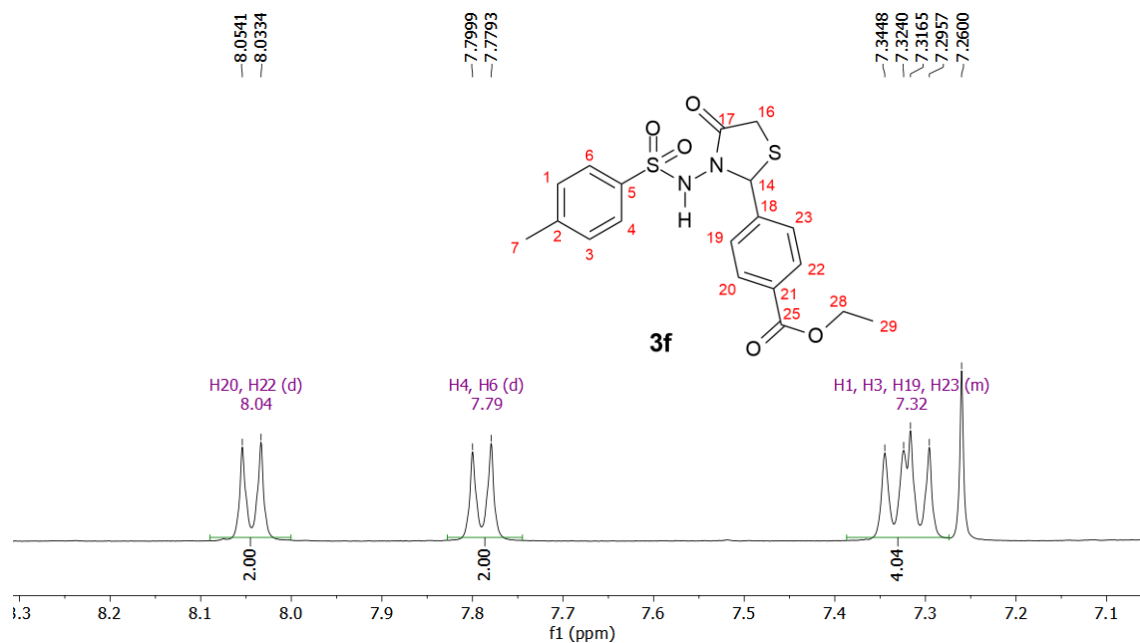


Figura 28S – Espectro de RMN de ^{13}C da Tiazolidinona **3f** (100 MHz, CDCl₃)

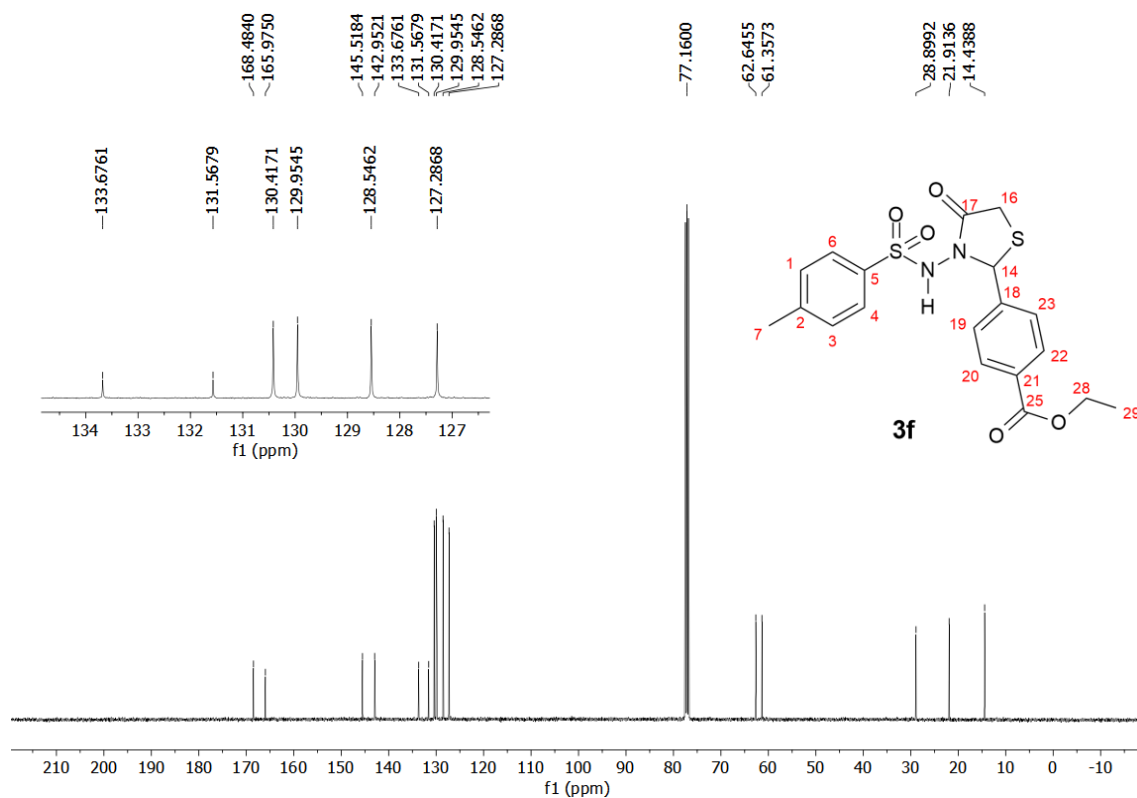
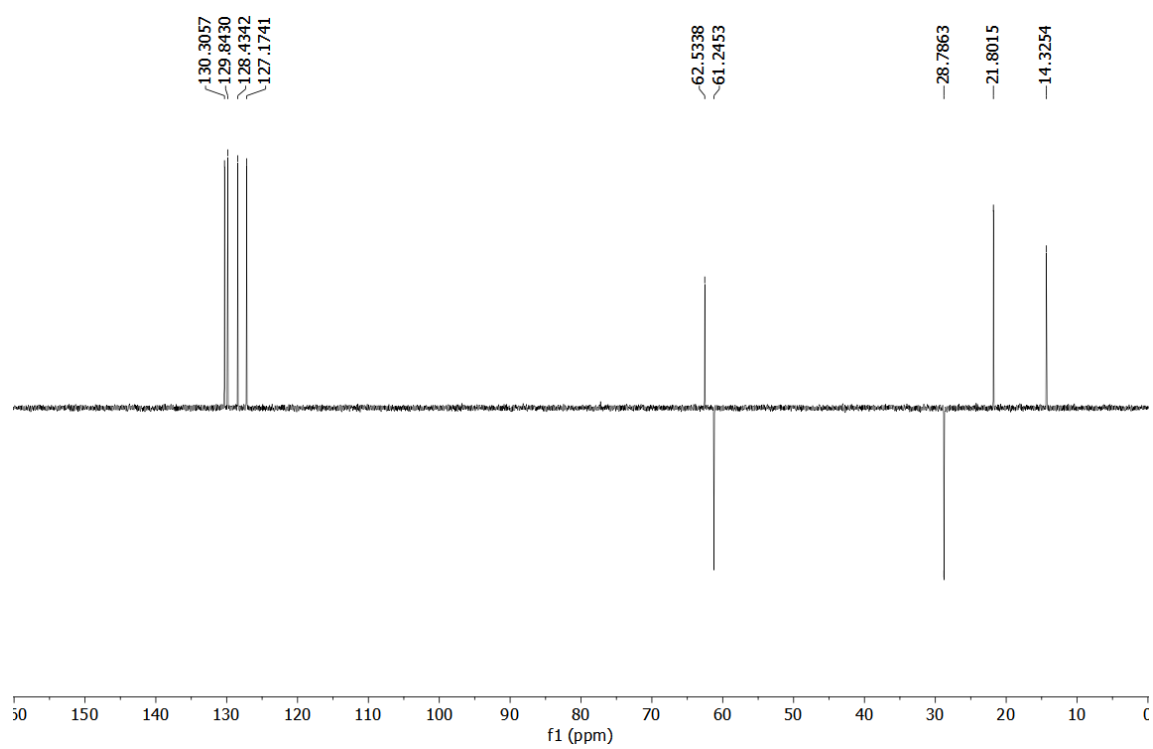


Figura 29S – Espectro de RMN – DEPT 135 da Tiazolidinona **3f**

APÊNDICE G

Figura 30S – Espectro de RMN de ^1H da *p*-toluenosulfonidrazida (400 MHz, CDCl_3)

