

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA



MISAEEL FERREIRA

**PREPARAÇÃO DE SAIS DE ISOTIOURÔNIO A PARTIR DE
BROMETOS ALÍLICOS E TIOUREIAS: AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE ANTITUMORAL E APLICAÇÕES NA SÍNTESE
DE 2-IMINOTIAZOLIDINAS E DERIVADOS**

Florianópolis - SC
2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

MISAEEL FERREIRA

**PREPARAÇÃO DE SAIS DE ISOTIOURÔNIO A PARTIR DE
BROMETOS ALÍLICOS E TIUREIAS: AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE ANTITUMORAL E APLICAÇÕES NA SÍNTESE
DE 2-IMINOTIAZOLIDINAS E DERIVADOS**

Tese submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal de Santa Catarina para a obtenção
do Grau de Doutor em Química

ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCUS MANDOLESI SÁ

Florianópolis
2015

Dados Catalográficos

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Ferreira, Misael

Preparação de Sais de Isotiourônio a partir de Brometos Alílicos e Tioureias: Avaliação da Atividade Antitumoral e Aplicações na Síntese de 2-Iminotiazolidinas e Derivados / Misael Ferreira ; orientador, Marcus Mandolesi Sá - Florianópolis, SC, 2015.

482 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

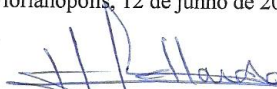
1. Química. 2. Síntese Orgânica. 3. Sal de isotiourônio. 4. Adição anti-Michael. 5. 2-Iminotiazolidinas. I. Sá, Marcus Mandolesi. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Misael Ferreira

PREPARAÇÃO DE SAIS DE ISOTIOURÔNIO A PARTIR DE BROMETOS ALÍLICOS E TIUREIAS: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE 2-IMINOTIAZOLIDINAS E DERIVADOS

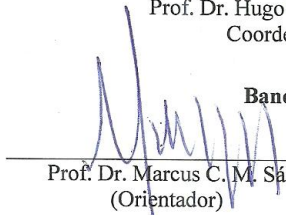
Esta Tese foi Julgada e Aprovada para Obtenção do Título de **Doutor em Química** no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 12 de junho de 2015.

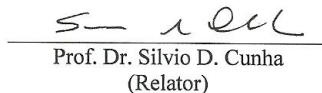


Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo
Coordenador do Programa


Banca Examinadora:



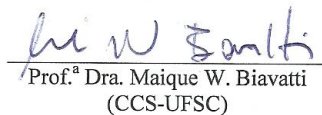
Prof. Dr. Marcus C. M. Sá
(Orientador)



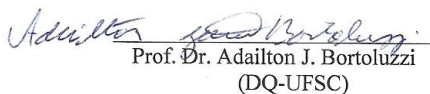
Prof. Dr. Silvio D. Cunha
(Relator)



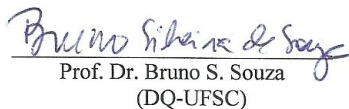
Prof. Dr. Oscar E. D. Rodrigues
(DQ-UFSC)



Prof.ª Dra. Maique W. Biavatti
(CCS-UFSC)



Prof. Dr. Adailton J. Bortoluzzi
(DQ-UFSC)



Prof. Dr. Bruno S. Souza
(DQ-UFSC)

*“Dedico este trabalho a minha família
pelo amor, carinho, apoio e por
acreditarem em mim durante todos os
momentos da minha vida.”*

*“O sucesso nasce do querer, da
determinação e persistência em se
chegar a um objetivo. Mesmo não
atingindo o alvo, quem busca e
vence obstáculos, no mínimo fará
coisas admiráveis.”*

José de Alencar

AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Deus pela saúde.
- A meus pais Nelson e Dalmi, pela educação, amor, carinho e paciência que tiveram durante toda minha vida.
- Ao meu irmão Rozalvo pelo companheirismo, incentivo e apoio proporcionado durante todo esse tempo.
- Às minhas irmãs Rosane e Miria pelo incentivo, amor e carinho.
- Ao Prof. Dr. Marcus M. Sá, pela oportunidade que me ofereceu, pela paciência, pelo apoio e pela bagagem enorme de conhecimentos que me concedeu.
- Aos colegas do LAB 302, Thaís, Taíssa, Mariane, Theo, Jahn, Marcelo e ao Prof. Dr. Antônio C. Joussef.
- Aos amigos Sandro, Cony e Lidiane.
- À Universidade Federal de Santa Catarina, ao Departamento de Química e à Central de Análises.
- Aos funcionários da Central de Análises pela paciência e análises realizadas.
- Ao CEBIME e à Elis pelas análises por espectrometria de massas de alta resolução.
- Ao GEIMM (Grupo de Estudo de Interações entre Micro e Macromoléculas) que é coordenado pela prof.^a Dra. Tânia Beatriz Creczynski-Pasa, em particular à Laura e à Júlia pelas avaliações citotóxicas dos sais de isotiourônio em linhagens celulares de leucemia e de melanoma.
- Ao Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi pelas análises cristalográficas.
- Ao CNPq e CAPES, pela confiança em mim depositada, através da concessão de bolsas.

RESUMO

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de métodos simples e eficientes para a síntese de sais de isotiourônio, sais de isotiourônio *N*-substituídos e sais de isotiossemicarbazida com rendimentos globais de 84 a 98% a partir de (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman. Estes sais de isotiourônio com diferentes funcionalidades incorporadas em suas estruturas foram avaliados quanto à sua atividade citotóxica e antimetastática contra células leucêmicas e de melanoma e apresentaram excelentes resultados, como os altos índices de seletividade para as células tumorais em concentrações na ordem de micromolar. Em especial, o estudo em linhagens celulares de melanoma vem mostrando resultados expressivos até o momento, onde a associação do fármaco Vemurafenib com o sal de isotiourônio substituído pelo grupo fenil resultou em um efeito sinérgico, sendo que isso pode reduzir as adversidades relacionadas à toxicidade deste fármaco. Devido à multifuncionalidade dos sais de isotiourônio *N*-substituídos, desenvolveu-se um método para a síntese de 4-(4-nitrobenzil)-2-iminotiazolidinas com rendimentos de 30 a 73%. Esta transformação do tipo linear envolve inicialmente a preparação de (*Z*)-2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila, seguido da reação com tioureias *N*-substituídas para obtenção de sais de isotiourônio *N*-substituídos, os quais sofrem reações de acilação e posterior adição do tipo *anti*-Michael intramolecular em meio básico para formação do núcleo tiazolidínico. Subsequentemente, desenvolveu-se a síntese de 4-(4-nitrobenzil)-, 4-(2-nitrobenzil)- e 4-(4-cianobenzil)-2-ariliminotiazolidinas em uma única etapa reacional, reagindo os (*Z*)-2-(bromometil)-2-propenoatos substituídos por grupos retiradores de elétrons com tioureias *N*-acil-*N'*-substituídas sob catálise básica, com rendimentos de 11 a 97%. Esta versatilidade reacional propiciou a preparação de 2-iminotiazolidina bicíclica a partir da reação de uma dihidropirimidinona com (*Z*)-2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila em meio básico. Em seguida, as 4-(4-nitrobenzil)- e 4-(2-nitrobenzil)-2-iminotiazolidinas foram empregadas como precursores em reações de redução para a preparação de 4-(4-aminobenzil)-2-ariliminotiazolidinas (63-79%), 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas (78-94%), 2-iminotiazolidina-spiro-4-dihidroquinolonas (71-73%) e 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina (89%). Posteriormente, a 2-iminotiazolidina-4-carboxilato de metila foi submetida à reação de hidrólise alcalina do grupo éster levando à formação quimiosseletiva do ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico em excelente rendimento (94%).

Palavras-chave: Sal de isotiourônio; Atividade antitumoral, Adição *anti*-Michael, 2-Iminotiazolidinas, Spiroquinolonas.

ABSTRACT

This work presents simple and efficient methods for the synthesis of isothiuronium salts, *N*-substituted isothiuronium salts and isothiosemicarbazide salts in good overall yields (84-98%) from (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates, which are derived from the Morita-Baylis-Hillman reaction. These isothiuronium salts decorated with a variety of functional groups were evaluated for their cytotoxic and antimetastatic activity against leukemia and melanoma cells and presented excellent results such as the high selectivity index for tumor cells under micromolar-level concentrations. In particular, the study of melanoma cell lines has shown promising results, wherein the association of Vemurafenib drug with the isothiuronium salt substituted with a phenyl group resulted in a synergistic effect, and this may reduce the adversities related to the toxicity of this drug. Due to the multifunctionality of the *N*-substituted isothiuronium salts a method was developed for the synthesis of 4-(4-nitrobenzyl)-2-iminothiazolidines in good yields (30-73%). This linear transformation initially involved the preparation of a (*Z*)-2-(bromomethyl)-3-(4-nitrophenyl)-2-alkenoate followed by reaction with *N*-substituted thioureas to give *N*-substituted isothiuronium salts, which were subsequently acylated and the resulting isothioureas were treated with base to furnish the thiazolinic nucleus through intramolecular *anti*-Michael addition. Moreover, the convergent synthesis of 4-(4-nitrobenzyl)-, 4-(2-nitrobenzyl)- and 4-(2-cyanobenzyl)-2-iminothiazolidines from (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates and *N*-acyl-*N'*-substituted thiourea was developed through base-catalyzed reactions in one step and good-to-high yields in most cases (11-97%). As an extension of this versatile reaction, the preparation of a bicyclic 2-iminothiazolidine was achieved from methyl (*Z*)-2-(bromomethyl)-3-(4-nitrophenyl)-2-propenoate and a dihydropyrimidinone under basic medium. Selected 4-(4-nitrobenzyl)- and 4-(2-nitrobenzyl)-2-iminothiazolidines were employed as precursors for further functional group transformations. Reduction reactions gave 4-(4-aminobenzyl)-2-aryliminothiazolidines (63-79%), 4-(4-aminobenzyl)-2-iminothiazolidines (78-94%), 2-iminothiazolidine-spiro-dihydroquinolones (71-73%) and 4-hydroxymethyl-2-iminothiazolidine (89%). Also, the methyl 2-iminothiazolidine-4-carboxylate was subjected to chemoselective hydrolysis of the ester group, leading to the 2-iminothiazolidine-4-carboxylic acid in excellent yield (94%).

Keywords: Isothiuronium salts, Antitumor activity, *anti*-Michael addition, 2-iminothiazolidines, spiroquinolones.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. A Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	2
1.2. Brometos alílicos a partir dos adutos de MBH.....	4
1.3. Tioureia e derivados em síntese orgânica.....	6
1.3.1. Síntese de tioureia e derivados.....	6
1.3.2. Sais de isotiourônio a partir da tioureia e derivados.....	7
1.3.3. Heterociclos a partir da tioureia e derivados.....	8
1.3.3.1. Núcleo tiazolidínico.....	11
1.4. Reação de Michael.....	17
2. JUSTIFICATIVAS.....	22
3. OBJETIVOS.....	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
4.1. Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4 e da nitrila 117	24
4.2. Reações para obtenção dos brometos alílicos 11 e 118	26
4.3. Reações para preparação dos sais de isotiourônio.....	30
4.4. Atividade citotóxica dos sais de isotiourônio.....	39
4.5. Síntese de 2-iminotiazolidinas 137 a partir de sais de isotiourônio.....	45
4.6. Reações para obtenção de isotioureias e 2-iminotiazolidinas a partir dos brometos alílicos 11	55
4.6.1. Preparação das <i>N</i> -aciltioureias.....	55
4.6.2. Preparação de isotioureias e 2-iminotiazolidinas a partir dos brometos alílicos 11 em uma única etapa.....	60

4.6.3.	Tentativas de preparação de 2- iminotiazolidina e isotioureas a partir da mistura isomérica dos brometos alílicos 118a:118b (<i>E:Z</i> 87:13%).....	80
4.6.4.	Tentativas de preparação de 2- iminotiazolidinas a partir de diferentes 1,3- dinucleófilos.....	81
4.7.	Reações quimiosseletivas para obtenção de 4- aminobenzil-2-iminotiazolidina e 2-iminotiazolidinas-spiro- 4-dihidroquinolonas e derivados.....	92
5.	CONCLUSÕES.....	102
6.	PARTE EXPERIMENTAL.....	104
6.1.	Instrumentação e Reagentes.....	104
6.2.	Procedimento para a síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4 (Adutos de MBH).....	105
6.3.	Procedimento para a síntese de brometos alílicos 11 e 118	105
6.4.	Procedimento para a síntese dos sais de isotiourônio 123	109
6.5.	Procedimento para a síntese dos sais de isotiourônio <i>N</i> - substituídos 127 e sais de isotiossemicarbazida 128	110
6.6.	Procedimento para a síntese dos bromidrato de isopropilidenimino isotiourônio 130	117
6.7.	Procedimento para a síntese de tioureas <i>N</i> -aróil- <i>N'</i> - substituídas 140	119
6.8.	Procedimento para a síntese de tioureas <i>N</i> -(4- metilbenzoi)- <i>N'</i> -substituídas 140 a partir de cloridratos de amino ésteres.....	124

6.9. Procedimento para a síntese de tioureias <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -substituídas 144	125
6.10. Procedimento para a acetilação dos sais de isotiourônio <i>N</i> -substituídos 127q	126
6.11. Procedimento para a benzoilação dos sais de isotiourônio <i>N</i> -substituídos 127g,n	127
6.12. Procedimento para a síntese de isotioureias 146	129
6.13. Procedimento para a síntese de 2-acetiliminotiazolidinas 137 a partir dos sais de isotiourônio 127	134
6.14. Procedimento para a síntese de 2-benzoiliminotiazolidinas 137f,g a partir dos sais de isotiourônio 127f,n	138
6.15. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidinas 137 a partir do brometo alílico 11h	139
6.16. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidinas 150 a partir do brometo alílico 11f	147
6.17. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidinas 156 e sulfeto 151c a partir das isotioureias 146e,g	151
6.18. Procedimento para a síntese dos sulfetos 151b,d a partir dos brometos alílicos 11g,k	153
6.19. Procedimento para a síntese da 3-amino-2-iminotiazolidina 168	155
6.20. Procedimento para a síntese de <i>N</i> -isopropilidenimino isotioureias 174	155
6.21. Procedimento para a acetilação do bromidrato de isopropilidenimino 130c	157

6.22. Procedimento para a síntese de iminotiazolidina bicíclica 187 a partir do brometo alílico 11h	158
6.23. Procedimento para a síntese de 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas 189 e 190	159
6.24. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidina-4-spiro-2-oxo-3,4-dihidroquinolonas 192	162
6.25. Procedimento para a síntese de 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina 195	164
6.26. Procedimento para a síntese do ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico 196	165
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	166
8. ANEXOS.....	
8.1. Dados cristalográficos.....	178
Dados cristalográficos do bromidrato de (Z)-	
8.1.1. 2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (128b)...	178
Dados cristalográficos do 2-acetilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137a).....	184
8.1.2. Dados cristalográficos do 3-amino-2-imino-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (168).....	187
8.1.3. Dados cristalográficos do 3-benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (192b)..	192
8.1.4.	
8.2. Dados espectroscópicos.....	197

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Compostos bioativos a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman.....	1
Figura 2	Centros eletrofílicos de brometos alílicos 11	5
Figura 3	Tioureia substituída.....	6
Figura 4	1,3-Dinucleófilos.....	8
Figura 5	Fármacos que apresentam o núcleo tiazólico.....	12
Figura 6	Intermediários de adição <i>anti</i> -Michael provenientes de β -nitroacrilatos.....	19
Figura 7	ORTEP do (Z)-brometo alílico 11e , elipsóides com 40% de probabilidade.....	27
Figura 8	Possíveis isômeros para os sais de isotiourônio <i>N</i> -substituídos 127h,i,n,q e sais de isotiossemicarbazida 128a-c	35
Figura 9	ORTEP do sal de isotiossemicarbazida 128b , elipsóides com 40% de probabilidade.....	36
Figura 10	Estruturas dos sais de isotiourônio avaliados em linhagens celulares de melanoma.....	43
Figura 11	ORTEP da 2-iminotiazolidina 137a , elipsóides com 40% de probabilidade.....	50
Figura 12	Espectro de HMQC da 2-iminotiazolidina 137e	54
Figura 13	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da <i>N</i> -(<i>E</i>)-cinamoil- <i>N'</i> -(4-metilfenil)tioureia (140f), obtido em CDCl_3	57
Figura 14	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da tioureia <i>N</i> -(<i>E</i>)-cinamoil- <i>N'</i> -(4-metilfenil)tioureia (140f), obtido em CDCl_3	58
Figura 15	Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da isotioureia 146e , obtido em CDCl_3	63
Figura 16	Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da isotioureia 146e , obtido em CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ como padrão interno.....	64

Figura 17	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 2-iminotiazolidina 137p , obtido em CDCl_3	68
Figura 18	Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da 2-iminotiazolidina 137p , obtido em CDCl_3	68
Figura 19	Compostos 1,3-dinucleofílicos 126 , 159 , 160 e 161	82
Figura 20	ORTEP da 3-amino-2-iminotiazolidina 168 , elipsóides com 40% de probabilidade.....	85
Figura 21	Possível equilíbrio tautomérico entre os isômeros 160 , 185 e 186 formadas no meio reacional.....	90
Figura 22	Espectro de HMBC (400 MHz) da 2-iminotiazolidina bicíclica 187 , obtido em CDCl_3	91
Figura 23	ORTEP da 2-iminotiazolidina-spiro-4-dihidroquinolona 192b , elipsóides com 40% de probabilidade.....	98

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	24
Tabela 2	Síntese dos brometos alílicos 11	26
Tabela 3	Síntese dos sais de isotiourônio 123	31
Tabela 4	Síntese de tioureias <i>N</i> -aril substituídas 27	32
Tabela 5	Síntese dos sais de isotiourônio <i>N</i> -substituídos 127 e de isotiossemicarbazida 128	33-34
Tabela 6	Concentração dos compostos que causa 50% de morte celular (CC ₅₀), índice de seletividade (IS) e coeficiente de partição (logP).....	40
Tabela 7	Concentração que causa 50% de morte celular (CC ₅₀).....	43
Tabela 8	Índice combinatório do sal de isotiourônio 123a e Vemurafenib em linhagens celulares de melanoma.....	45
Tabela 9	Tentativas de ciclização do sal <i>N</i> -substituído 127g	46
Tabela 10	Síntese de 2-iminotiazolidinas 137	51
Tabela 11	Síntese das <i>N</i> -aril- <i>N'</i> -substituídas 140	56
Tabela 12	Síntese de tioureias <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -substituídas 144	59
Tabela 13	Síntese das isotioureias 146	62
Tabela 14	Síntese das 2-iminotiazolidinas 137 pelo método convergente.	66
Tabela 15	Reações dos brometos alílicos 11f,g,k-m com tioureias <i>N</i> -aril- <i>N'</i> -substituída 140	73

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1	Reação para preparação de α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	3
Esquema 2	Síntese <i>one-pot</i> dos adutos de MBH 4 e 5	3
Esquema 3	Proposta mecanística para formação de adutos de MBH 4	4
Esquema 4	Método para a preparação de brometos alílicos 11	4
Esquema 5	Novos métodos para a síntese de brometos alílicos 11 ...	5
Esquema 6	Síntese de tioureias <i>N,N'</i> - e <i>N,N,N'</i> -substituídas.....	6
Esquema 7	Síntese de tioureias funcionalizadas a partir de isotiocianatos.....	7
Esquema 8	Síntese de tioureias a partir de tiocianato.....	7
Esquema 9	Síntese de sais de isotiourônio.....	8
Esquema 10	Método para síntese de tiohidantoínas (31).....	9
Esquema 11	Reação de Biginelli.....	9
Esquema 12	Síntese de tiazina 37 e tiazina <i>N</i> -acetilada 38 a partir da tioureia.....	10
Esquema 13	Síntese de 2-amino-1,3-tiazin-4-onas 39	10
Esquema 14	Síntese de 1,3-tiazolidina-2,4-dionas 41	11
Esquema 15	Síntese de 2-iminotiazóis 44	11
Esquema 16	Síntese de tiazóis a partir de tioureias.....	12
Esquema 17	Síntese de 1,3-tiazolidina-2,4-dionas 54 a partir da tioureia (26).....	12
Esquema 18	Síntese de tiazolidinonas a partir de tioureias.....	13
Esquema 19	2-Iminotiazolidinas 62 derivados de tioureia.....	14
Esquema 20	Síntese de 3-amino-2-(iminofenil)-tiazolidina (65).....	14
Esquema 21	Síntese de 2-iminotiazolidinas 69	15

Esquema 22	Síntese de 2-metilaminotiazolinas 70 e 2-metiliminotiazolinas 72	15
Esquema 23	Expansão do anel aziridínico.....	16
Esquema 24	Mecanismo de formação da <i>trans</i> -2-aminotiazolidina 79	16
Esquema 25	Adição de Michael seletiva.....	17
Esquema 26	Possíveis intermediários 87 e 88 para adição α ou β	17
Esquema 27	Adição do tipo Michael.....	18
Esquema 28	Adição <i>anti</i> -Michael.....	18
Esquema 29	Síntese de nitroalcanos funcionalizados 97 e dihidroquinoxalinonas 100	19
Esquema 30	Síntese de tiofenos tetrassubstituídos 102	20
Esquema 31	Síntese de derivados de ácido tetrâmico 105	20
Esquema 32	Síntese de 2-tioxotiazolidinas 108	21
Esquema 33	Preparação de heterociclos multifuncionalizados derivados de MBH.....	23
Esquema 34	Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	24
Esquema 35	Síntese do 3-hidroxi-2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanonitrila (117).....	25
Esquema 36	Síntese dos brometos alílicos 11	26
Esquema 37	Proposta mecanística para a bromação dos álcoois 4	28
Esquema 38	Síntese dos brometos alílicos 118a:118b (<i>E:Z</i> 87:13%).	28
Esquema 39	Possível intermediário 119 na reação de Ritter e bromação dos adutos de MBH 4	29
Esquema 40	Síntese dos sais de isotiourônio 123	30
Esquema 41	Síntese de tioureias <i>N</i> -aril substituídas 27	32
Esquema 42	Síntese dos sais de isotiourônio <i>N</i> -substituídos 127 e sais de isotiossemicarbazida 128	33

Esquema 43	Estruturas propostas para o produto da reação de condensação 130 e/ou 131	36
Esquema 44	Síntese da 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (132)..	37
Esquema 45	Propostas para a formação do bromidrato de isopropilidenimino 130a	38
Esquema 46	Síntese dos bromidratos de isopropilidenimino 130	38
Esquema 47	Tentativa de ciclização do sal de isotiourônio <i>N</i> -fenil substituído 127g	46
Esquema 48	Reação de acetilação dos sais de isotiourônio <i>N</i> -substituídos 127g-i,n,q	47
Esquema 49	Preparação das isotioureias <i>N</i> -benzoiladas 136g,n	48
Esquema 50	Síntese da 2-iminotiazolidina 137a	49
Esquema 51	Síntese das 2-iminotiazolidinas 137a-e	51
Esquema 52	Síntese das 2-iminotiazolidinas 137f,g	52
Esquema 53	Retrossíntese de 2-iminotiazolidinas 137 a partir de brometos alílicos 11	55
Esquema 54	Síntese das tioureias <i>N</i> -aróil- <i>N'</i> -substituídas 140	56
Esquema 55	Síntese da <i>N</i> -(4-metilfenil)acetamida (143).....	58
Esquema 56	Síntese das tioureias <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -substituídas 144	59
Esquema 57	Reação com formação do sal de amônio quaternário 145	61
Esquema 58	Síntese das isotioureias 146	61
Esquema 59	Síntese das 4-(4-nitrobenzil)-2-aciliminotiazolidinas 137	65
Esquema 60	Tentativa da preparação da 2-iminotiazolidinas 137x e/ou 137x'	69

	Possível equilíbrio ceto-enólico apresentado pela tioureia 140i e formação da 2-tiohidantoína 147 e/ou tiazol-2-ona 148 como prováveis produtos de ciclização.....	70
Esquema 61		
	Preparação da 2-iminotiazolidina 137h a partir da isotioureia 146a	71
Esquema 62		
	Mecanismo proposto para a formação da 2-iminotiazolidina 137 em meio básico a partir do brometo alílico 11h e passando pela isotioureia 146	72
Esquema 63		
	Preparação da isotioureias 146i , sulfetos 151 e 2-iminotiazolidinas 150 e 156 a partir dos brometos alílicos 11f,g,k-m	73
Esquema 64		
	Mecanismo proposto para a formação do sulfeto 151b em meio básico a partir do brometo alílico 11g	77
Esquema 65		
	Reação para preparação de dissulfeto 154 e tiol 155 a partir de sais de isotiourônio 123	77
Esquema 66		
	Tentativas de obtenção da 2-iminotiazolidina 157 e/ou isotioureias 158a:158b (E:Z) a partir dos brometos alílicos 118a:118b	81
Esquema 67		
	Síntese da <i>N</i> -benzoiltioureia (159).....	82
Esquema 68		
	Tentativa de ciclização a partir da <i>N</i> -benzoiltioureia (159).....	83
Esquema 69		
	Propostas estruturais 166 , 167 , 168 , 169 e 170 para o produto da reação de ciclização do sal de isotiossemicarbazida 128c	85
Esquema 70		
	Mecanismo proposto para a formação da 3-amino-2-iminotiazolidina 168	86
Esquema 71		
	Síntese <i>one-pot</i> da 3-amino-2-iminotiazolidina 168	87
Esquema 72		

Esquema 73	Síntese das isopropilidenimino 174	87
Esquema 74	Tentativas de ciclização dos derivados 130c e 174c da 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (132).....	88
Esquema 75	Síntese da <i>N</i> -acetil- <i>N'</i> -(<i>N</i> -isopropilidenimino) 179 e tentativa de ciclização.....	89
Esquema 76	Tentativas de preparação das 2-iminotiazolidinas bicíclicas 183 e/ou 184 e isotioureias 181 e/ou 182	90
Esquema 77	Estruturas propostas para a 2-iminotiazolidina bicíclica 187 ou 188	91
Esquema 78	Síntese das 4-(4-aminobenzil)-2-aroiliminotiazolidinas 189a,b	93
Esquema 79	Síntese das 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas 190a,b	94
Esquema 80	Redução parcial e completa do grupo 4-nitrofenil.....	96
Esquema 81	Síntese das 2-iminotiazolidinas-spiro-4- dihidroquinolonas 192a,b	97
Esquema 82	Síntese da 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina 195	98
Esquema 83	Síntese do ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico 196 ..	100
Esquema 84	Algumas perspectivas futuras.....	101
Esquema 85	Metodologias para a preparação de 47 compostos inéditos.....	103

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

Δ	Aquecimento
δ	Deslocamento químico
Ac ₂ O	Anidrido acético
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sódio
apt	Aparente tripleto
B16-F10	Linhagem celular de melanoma murino
Bn	Benzila
BRAF	Homólogo B do oncogene viral de sarcoma de murino v-raf
Br(Me) ₂ S ⁺ Br ⁻	Brometo de bromo(dimetil)sulfônio
n-Bu	<i>n</i> -Butil
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butil
Calcd.	Calculado
CC ₅₀	Concentração que inibe 50% do crescimento celular
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CD ₃ CN	Acetonitrila Deuterada
CHNS	Análise elementar
d	Dupleto
D ₂ O	Água deuterada
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Duplo dupleto
DEAD	Azodicarboxilato de dietila
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHPMs	Dihidropirimidinonas

DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido Deuterado
dq	Duplo quarteto
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Equiv.	Equivalente(s)
Et	Etil
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico (neurotransmissor)
GEIMM	Grupo de Estudo de Interações entre Micro e Macromoléculas
GRE	Grupo retirador de elétrons
GS	Grupo de saída
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz
IC	Índice combinatório
IS	Índice de seletividade
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
J_{gem}	Constante de acoplamento geminal
L1210	Linhagem celular de leucemia linfoblástica aguda murina
logP	Coefficiente de partição
μM	Micromolar
m	Multiplete
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	Metil

Me ₂ S	Dimetilsulfeto
MHz	Mega-Hertz
MO	Micro-ondas
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NGM	Linhagem celular de Melanócito humano
NRAS	Homólogo do oncogene viral RAS do neuroblastoma v-ras
Nu	Nucleófilo
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
PhNCS	Isotiocianato de fenila
PPh ₃	Trifenilfosfina
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
<i>i</i> -Pr	Isopropil
Py	Piridina
q	Quarteto
R ₃ X	Espécie Catalítica
Rend.	Rendimento
Ref.	Referência
R.f.	Índice de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
Sat.	Saturado(a)
Sep	Septeto
SK-MEL-19	Linhagem celular de melanoma humano

SK-MEL-28	Linhagem celular de melanoma humano
SK-MEL-147	Linhagem celular de melanoma humano
sl	Simpleto largo
S_N	Substituição nucleofílica
S_N1	Substituição nucleofílica unimolecular
S_N2	Substituição nucleofílica bimolecular
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TZD	2,4-Tiazolidinediona
VERO	Linhagem celular de fibroblasto de rim de macaco
W	Watts

1. Introdução

A síntese de compostos heterocíclicos vem contribuindo significativamente para o avanço da química orgânica no mundo contemporâneo. Isso se dá devido ao fato de que suas propriedades químicas, físicas e biológicas são fundamentais para o desenvolvimento de novos produtos industriais. Além disso, muitas moléculas que possuem atividades farmacológicas e que estão presentes na formulação de diversos bens de consumo, como artigos de higiene, insumos agrícolas e materiais de uso doméstico ou industrial, possuem anéis heterocíclicos.¹

Estratégias sintéticas para a preparação de novos heterociclos vêm sendo fundamentadas nos paradigmas da Química Verde e utilizam metodologias simples, condições reacionais brandas, alta economia atômica, reagentes e produtos atóxicos e geração mínima de resíduos com reduzido impacto ambiental.²⁻⁵

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)^{6,7} entre acrilatos e aldeídos é um alvo atraente para estudos sintéticos, visto que esta reação emprega substratos de fácil acesso e condições simples, além de possuir excelente economia atômica (todos os átomos dos substratos estão presentes na estrutura do produto), dispensando o uso de metais e reagentes instáveis.

Os adutos de MBH são compostos multifuncionalizados e podem ser utilizados como blocos construtores na síntese de produtos naturais^{8,9} e compostos bioativos como, por exemplo, agentes antitumorais,¹⁰ hipolipidêmicos, antifúngicos entre outros,¹¹ incluindo novos heterociclos (Figura 1).^{12,13}

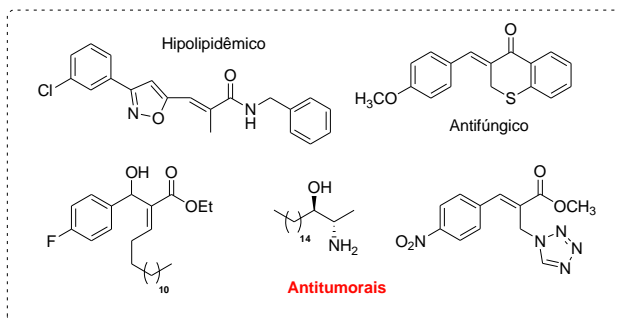


Figura 1: Compostos bioativos a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Neste sentido, a utilização de derivados de MBH em modelos celulares na busca por novos compostos antitumorais torna-se interessante, uma vez que as linhagens celulares leucêmicas e de melanoma possibilitam a obtenção de resultados rápidos na prospecção de novos agentes antitumorais.

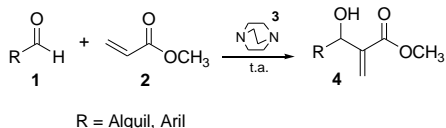
Atualmente são conhecidos mais de cem tipos de câncer,¹⁴ diferenciados pela etiologia, processo de evolução e forma de tratamento.¹⁵ Assim, o câncer não pode mais ser considerado como uma única patologia. Dentre os diferentes tipos de câncer, podemos citar as leucemias¹⁶ e os cânceres de pele.¹⁷ Este último, em particular, pode ser classificado em três diferentes tipos mais conhecidos: carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular e melanoma maligno.¹⁷

Dentro deste contexto, a primeira parte deste trabalho abrange a síntese de sais de isotiourônio a partir de brometos alílicos derivados da reação de MBH e sua avaliação em linhagens celulares leucêmicas e de melanoma. Em seguida, será discutida a reatividade de compostos 1,3-dinucleofílicos frente a brometos alílicos de MBH na síntese de heterociclos multifuncionalizados a partir da ciclização *aza-anti*-Michael.

1.1. Reação de Morita-Baylis-Hillman

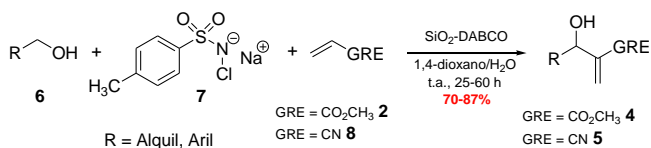
A criação de ligações carbono-carbono entre diferentes grupos funcionais continua sendo uma tarefa fundamental na síntese orgânica. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) promove a formação de uma ligação carbono-carbono entre a posição α - de um alceno ativado (ésteres, cetonas, amidas ou nitrilas α,β -insaturadas) e carbonos eletrofílicos sp^2 (aldeídos, cetonas ou iminas) catalisada por compostos nucleofílicos como, por exemplo, aminas ou fosfinas terciárias. Devido à sua versatilidade, a reação de MBH tornou-se uma metodologia simples e conveniente na formação de moléculas densamente funcionalizadas que vêm sendo utilizadas em importantes transformações.^{8-13,18-20}

A reação do aldeído **1** com acrilato de metila (**2**) catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **3**) é uma das versões da reação de MBH, a qual fornece como produto os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** em bons rendimentos (Esquema 1).



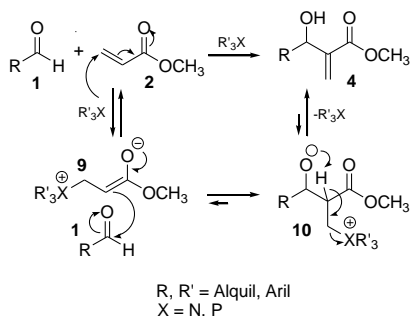
Esquema 1: Reação para preparação de α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**.

Recentemente, Yadav e colaboradores reportaram a primeira síntese dos adutos de MBH **4** e **5** a partir do método *one-pot*. Estes adutos foram obtidos através da reação dos aldeídos (preparados *in situ* a partir da oxidação dos álcoois **6** por Cloramina-T (**7**)) com acrilato de metila (**2**) ou acrilonitrila (**8**), na presença de DABCO suportado em sílica gel como catalisador, em uma mistura de 1,4-dioxano/ H_2O utilizada como solvente reacional (Esquema 2).²¹



Esquema 2: Síntese *one-pot* dos adutos de MBH **4** e **5**.

Várias propostas mecanísticas da reação de MBH têm sido estudadas e reportadas.^{18,19} O mecanismo simplificado envolve uma sequência reacional que se inicia pela adição de Michael, com ataque nucleofílico da espécie catalítica XR_3 sobre o carbono β do alceno ativado **2**, formando um intermediário zwitteriônico **9** (etapa lenta da reação, Esquema 3). Em seguida, ocorre uma reação aldólica onde o intermediário **9** ataca nucleofilicamente o carbono carbonílico do aldeído **1**, formando um segundo derivado zwitteriônico **10**, o qual sofre uma β -eliminação fornecendo os respectivos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**. Um estudo do mecanismo da reação através da utilização de ESI-MS, publicado por Coelho e colaboradores, fundamentou a existência dos intermediários propostos.²²

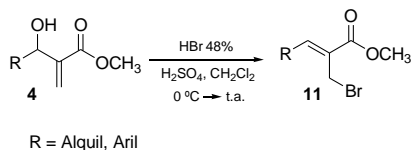


Esquema 3: Proposta mecanística para formação de adutos de MBH **4**.

Toda reação de ciclização requer a construção de novas ligações C-C ou C-X, no qual X é um heteroátomo. Os adutos de MBH incorporam três centros eletrofílicos vizinhos (carbono hidroxilado, dupla ligação e carbonila) que podem ser adequadamente adaptados para gerar matrizes de compostos cíclicos. Além disso, os adutos de MBH podem ser facilmente transformados em derivados (brometos e acetatos) que são explorados na síntese de heterociclos.^{12,13}

1.2. Brometos alílicos a partir dos adutos de MBH

Brometos alílicos **11** podem ser facilmente obtidos a partir de α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** e diversas metodologias para esta transformação química estão disponíveis na literatura.²³⁻³¹ O método mais utilizado foi descrito por Hoffmann e colaboradores,²³ sendo que a reação ocorre por meio da utilização de HBr 48% e H₂SO₄ (conc.) em CH₂Cl₂ e fornece como produtos os brometos alílicos **11** em bons rendimentos e estereoquímica da dupla ligação definida Z (Esquema 4).

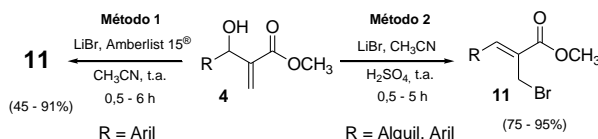


Esquema 4: Método para a preparação de brometos alílicos **11**.

Além deste, vários outros métodos para a preparação dos brometos alílicos **11** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram desenvolvidos e merecem destaque. Por exemplo, foram descritos a utilização de CuBr_2 suportado em sílica gel e clorobenzeno como solvente,²⁴ brometos de lítio, sódio ou potássio na presença de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$,²⁵ NaBr e Montmorilonita KSF sob irradiação de microondas,²⁶ *N*-bromossuccinimida (NBS) em sulfeto de dimetila (Me_2S),²⁷ MgBr_2 na presença de anidrido acético em THF,²⁸ $\text{Br}(\text{Me})_2\text{S}^+\text{Br}^-$ (previamente preparado a partir de Me_2S e Br_2) em acetonitrila,²⁹ ou por meio da utilização de LiBr e Amberlist 15[®] em acetonitrila à temperatura ambiente (Esquema 5, Método 1).³⁰

Entretanto, as metodologias descritas para a preparação de brometos alílicos **11** a partir dos álcoois **4** geralmente estão associadas à utilização de reagentes tóxicos, corrosivos ou instáveis, além da necessidade de preparação prévia de catalisadores e de longos tempos de reação ou baixos rendimentos.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método mais rápido e brando para a preparação de brometos alílicos **11**. Eles foram obtidos em excelentes rendimentos por meio da reação dos respectivos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** com LiBr na presença de H_2SO_4 conc. em acetonitrila à temperatura ambiente e tempos reacionais curtos (Esquema 5, Método 2).³¹



Esquema 5: Novos métodos para a síntese de brometos alílicos **11**.

Interessantemente, os brometos alílicos **11** são compostos que possuem três centros eletrofílicos e são muito utilizados como intermediários avançados em síntese orgânica na preparação de compostos cíclicos (Figura 2).^{12,13}

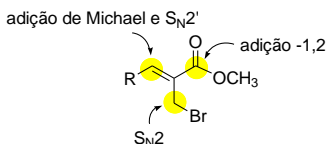
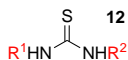


Figura 2: Centros eletrofílicos de brometos alílicos **11**.

1.3. Tiourea e derivados em síntese orgânica

A reatividade de compostos 1,3-dinucleofílicos frente a moléculas que possuem mais de um centro eletrofílico possibilita a criação de novos heterociclos. A tiourea e seus derivados *N*-substituídos e *N,N'*-dissubstituídos **12** estão inseridos neste contexto e são extremamente versáteis como blocos de construção na síntese de compostos com importância biológica (Figura 3), com potencial inseticida, antituberculose, antitireoidal,³² antimicrobiano³³ e citotóxico.³⁴

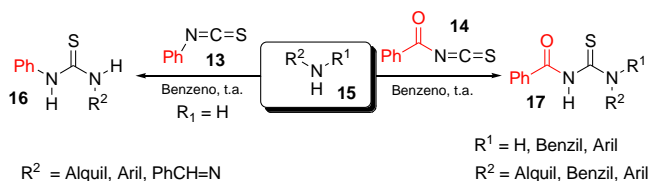


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Alquil, Alil, Benzil, Aril, Acil}$

Figura 3: Tiourea substituída.

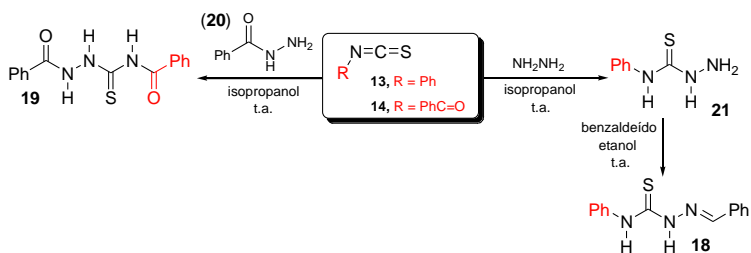
1.3.1. Síntese de tiourea e derivados

A preparação de tioureas com diferentes funcionalidades foi reportada por Cunha e colaboradores a partir da reação do isotiocianato de fenila (**13**) ou isotiocianato de benzofila (**14**) com aminas primárias ou secundárias **15** para formar tioureas *N,N'*-dissubstituídas **16** e *N,N,N'*-trissubstituídas **17**, respectivamente (Esquema 6).³³



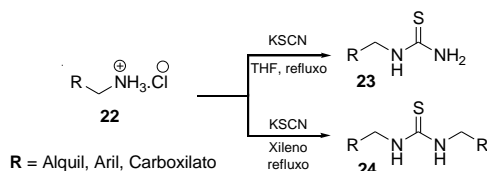
Esquema 6: Síntese de tioureas *N,N'*- e *N,N,N'*-substituídas.

Neste mesmo trabalho, os autores prepararam 1-(fenilimino)-4-feniltiourea (**18**), a partir da reação do isotiocianato de fenila (**13**) com hidrazina, seguida da reação da tiossemicarbazida **21** com benzaldeído, e 1-(benzamido)-4-benzoiltiourea (**19**), reagindo isotiocianato de benzofila (**14**) com benzoil hidrazida (**20**) (Esquema 7).³³



Esquema 7: Síntese de tioureias funcionalizadas a partir de isotiocianatos.

Meckler e colaboradores desenvolveram um método conveniente para a síntese de tioureias *N*-substituídas **23** e *N,N'*-dissubstituídas simetricamente **24** por meio da condensação de cloridratos de aminas **22** com KSCN em THF ou xileno sob refluxo (Esquema 8).³⁵

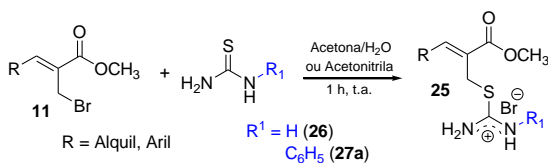


Esquema 8: Síntese de tioureias a partir de tiocianato.

Além disso, outros métodos para a preparação de tioureias *N,N'*-dissubstituídas são conhecidos, como por exemplo, a reação entre cloretos ácidos, NH_4SCN e anilinas sob condições de catálise por transferência de fase utilizando PEG-400 à temperatura ambiente.³⁶

1.3.2. Sais de isotiourônio a partir da tioureia e derivados

Recentemente, nosso grupo de pesquisa estudou a preparação de sais de isotiourônio **25** a partir da reação de brometos alílicos **11** com tioureia (**26**) e tioureia *N*-aril substituída **27a** a partir de reação de substituição nucleofílica, sendo um excelente método para a síntese de sais de isotiourônio, pois requer somente uma etapa reacional e envolve a utilização de condições reacionais simples e reagentes de fácil acesso (Esquema 9).³⁷



Esquema 9: Síntese de sais de isotiourônio.

Além disto, diversos sais de isotiourônio têm sido empregados em estudos farmacológicos por apresentar atividades biológicas reconhecidas e interessantes. Como exemplo, pode-se citar antimicrobiana³⁸ e antitumoral,³⁹ além de serem inibidores da proteína quinase C⁴⁰ e antagonista de receptores GABA_A.⁴¹ Recentemente, nosso grupo de pesquisa observou que os sais de isotiourônio são moderadamente ativos contra *Mycobacterium tuberculosis*.⁴²

1.3.3. Heterociclos a partir da tiourea e derivados

A tiourea e compostos orgânicos relacionados são muito utilizados em síntese orgânica, podendo agir como 1,3-dinucleófilos na preparação de compostos heterocíclicos, como por exemplo, além de **12**, temos ureias **28**, tiossemicarbazidas **29** e guanidinas **30** que também são capazes de gerar importantes heterociclos em reações orgânicas (Figura 4).⁴³⁻⁵³

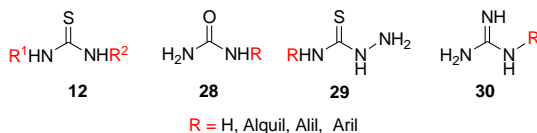
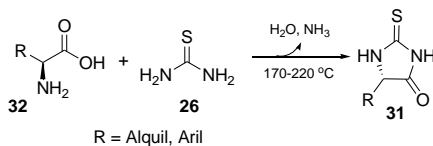


Figura 4: 1,3-Dinucleófilos.

Um exemplo interessante deste tipo de abordagem é a preparação dos derivados tiohidantoínicos, os quais têm sido intensamente estudados, tanto no tocante aos aspectos químicos quanto biológicos.⁴⁴ Um método muito comum para a preparação de 2-tiohidantoínas **31** envolve a condensação entre tiourea (**26**) e α -amino ácidos **32** sob refluxo (Esquema 10).^{45,46}

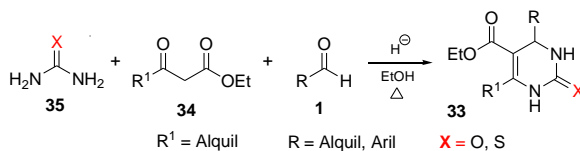


Esquema 10: Método para síntese de tiohidantóinas (31).

Dihidropirimidin-2-tionas são derivados pirimidínicos considerados privilegiados do ponto de vista farmacológico por apresentarem importantes atividades biológicas, como por exemplo, ação bloqueadora de canais de cálcio,⁴⁷ inibição dos efeitos catalíticos das enzimas de micro-organismos imipenemase-1 (IMP-1) e metalo- β -lactamase (MBL),⁴⁸ antagonismo dos receptores α_{1a} -adrenérgicos e inibição da cinesina mitótica Eg5, entre outras.⁴⁹

O método mais comum para a preparação das dihidropirimidinonas (DHPMs, **33**) é a reação de Biginelli, reportada por esse químico italiano em 1893. A construção das DHPMs ocorre pela condensação *one-pot* de diferentes aldeídos **1**, compostos 1,3-dicarbonílicos **34** e 1,3-dinucleófilos como ureia ou tiourea (**35**) (Esquema 11).⁵⁰

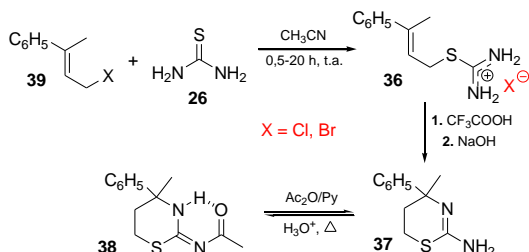
Este processo tornou-se um dos mais eficientes exemplos de reações multicomponentes, as quais ocorrem entre três ou mais compostos em um mesmo frasco reacional gerando múltiplas ligações em apenas um passo sintético, e que dá origem a um novo produto que contém porções de todos os componentes.



Esquema 11: Reação de Biginelli.

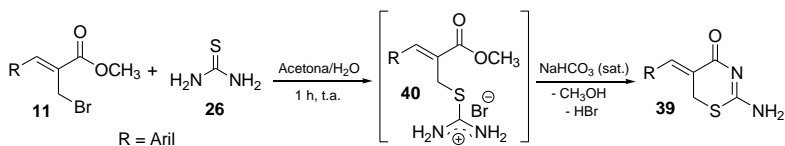
Além das aplicações farmacológicas, outra abordagem relevante na síntese de heterociclos a partir da tiourea refere-se aos sais de isotiourônio **36**. Por exemplo, a tiazina **37** e a tiazina acetilada **38** foram preparadas a partir de reações entre tiourea (**26**) e brometo ou cloreto alílico **39**. Primeiramente, foi isolado o sal de isotiourônio **36** como um intermediário, o qual foi caracterizado quimicamente antes da ciclização

para o respectivo heterociclo **37**, sendo este acetilado com Ac_2O e piridina para fornecer o derivado *N*-acetilado **38** (Esquema 12).⁵¹



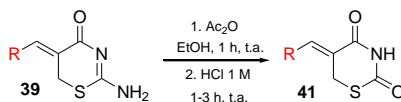
Esquema 12: Síntese de tiazina **37** e tiazina *N*-acetilada **38** a partir da tiourea.

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa estudou a utilização de brometos alílicos **11** em reações com tiourea (**26**) como 1,3-dinucleófilo, fornecendo como produtos reacionais as 1,3-tiazin-4-onas **39** em bons rendimentos. A ciclização foi obtida após um simples tratamento básico do meio reacional, onde inicialmente o sal de isotiourônio **40** foi formado (Esquema 13).^{37,52}



Esquema 13: Síntese de 2-amino-1,3-tiazin-4-onas **39**.

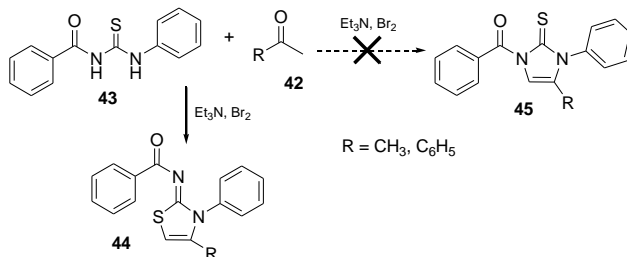
Além disso, nosso grupo de pesquisa reportou a preparação de 1,3-tiazolidina-2,4-dionas **41** a partir da hidrólise das 2-amino-1,3-tiazin-4-onas **39** após uma acetilação prévia seguida de tratamento com HCl 1 M (Esquema 14). Em seguida, a síntese de moléculas biologicamente relevantes foi apoiada pelo estudo farmacológico, sendo que os compostos contendo os grupamentos fenil e 2-naftil apresentaram atividade citotóxica seletiva em linhagem de células leucêmicas L1210.⁵³



R = (a) C₆H₅, (b) 2-C₁₀H₇, (c) 4-CH₃OC₆H₄, (d) 3,4-(OCH₂O)C₆H₃,
 (e) 2-ClC₆H₄, (f) 4-ClC₆H₄, (g) 2,4-(Cl)₂C₆H₃, (h) (E)-C₆H₅CH=CH

Esquema 14: Síntese de 1,3-tiazolidina-2,4-dionas **41**.

Como a tiourea é um nucleófilo ambidentado no qual o átomo de enxofre e um dos átomos de nitrogênio podem participar de ataques nucleofílicos sobre centros eletrofílicos distintos, alguns cuidados devem ser tomados ao assumir a estrutura dos produtos reacionais, pois algumas estruturas erradas têm sido inadequadamente descritas como produto de reações envolvendo tiourea e derivados com compostos eletrofílicos.^{54,55} Como exemplo, em um dos trabalhos, Patel e colaboradores⁵⁵ demonstraram que a reação entre cetonas **42** e *N*-benzoi-*N'*-feniltiourea (**43**) leva à formação de 2-iminotiazóis **44** e não de imidazol-2-tionas **45**, conforme havia sido previamente relatado⁵⁶ (Esquema 15).



Esquema 15: Síntese de 2-iminotiazóis **44**.

1.3.3.1. Núcleo tiazolidínico

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontra-se o núcleo tiazólico, que tem despertado muito interesse pelo fato de estar presente em importantes moléculas com atividades biológicas. Pode-se citar como exemplo o antimicrobiano sulfatiazol (**46**) e o *anti*-HIV Norvir[®] (**47**), dois fármacos que possuem o anel tiazólico em sua estrutura (Figura 5).

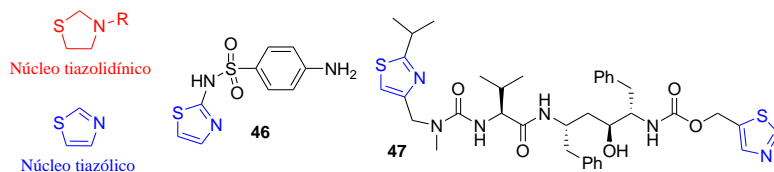
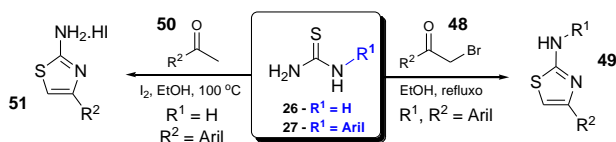


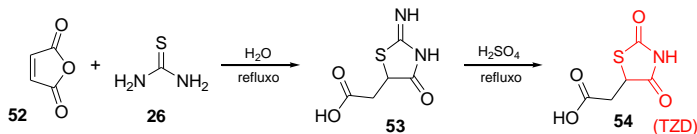
Figura 5: Fármacos que apresentam o núcleo tiazólico.

Um método clássico para preparação de tiazóis baseia-se na condensação de compostos α -halocarbonílicos **48** com tioureias *N*-aril substituídas **27** em etanol sob refluxo formando 2-aminotiazóis **49** (Esquema 16).⁵⁷ Outro método explorado utiliza reações de ciclização entre tioureia (**26**) e acetofenonas **50** para formar sais de 2-aminotiazóis **51** em reações com iodo molecular em etanol à 100 °C (Esquema 16).⁵⁸



Esquema 16: Síntese de tiazóis a partir de tioureias.

Um dos métodos para preparação de derivados de 2,4-tiazolidinediona (TZDs), importante heterociclo utilizado para o tratamento do diabetes, envolve a condensação do anidrido maleico (**52**) com tioureia (**26**) formando o ácido 2-imino-4-oxo-tiazolidina-5-acético (**53**), o qual é hidrolisado em meio ácido para formar o ácido 1,3-tiazolidina-2,4-diona-5-acético (**54**) (Esquema 17).⁵⁹

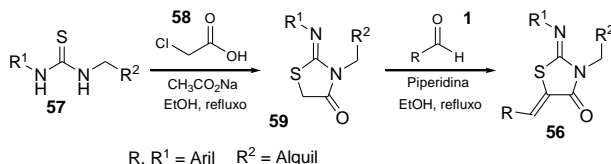


Esquema 17: Síntese de 1,3-tiazolidina-2,4-dionas **54** a partir da tioureia (**26**).

Compostos que contém o núcleo 2,4-tiazolidinediona (TZDs) têm apresentado uma vasta gama de atividades farmacológicas, sendo

considerados estruturas privilegiadas do ponto de vista da química medicinal. Alguns estudos têm demonstrado o potencial desta classe de compostos para agirem também como agentes antirradiativos⁶⁰ e inibidores de proteínas quinases PIM-1, PIM-2 e PIM-3.⁶¹ Particularmente, as estruturas 1,3-tiazolidina-2,4-dionas vêm sendo empregadas com sucesso como agentes anticâncer, incluindo câncer de cólon, próstata, pulmão e mama, entre outros.⁶²

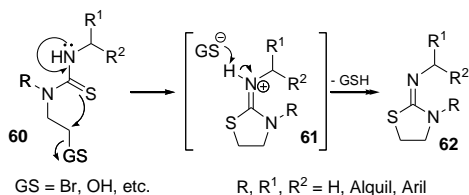
A importância das estruturas cíclicas é incontestável, especialmente devido ao grande potencial farmacológico desta classe de compostos. Como exemplo, pode-se citar tiazolidinonas inibidores de *Entamoeba histolytica*, parasita que causa disenteria.⁶³ A síntese de 2-iminotiazolidinonas **56** e derivados foi realizada a partir da ciclização de tioureias *N,N'*-disubstituídas **57** com ácido cloroacético (**58**) seguido da condensação de Knoevenagel das 1,3-tiazolidin-4-onas **59** resultantes com aldeídos **1** (Esquema 18).⁶³



Esquema 18: Síntese de tiazolidinonas a partir de tioureias.

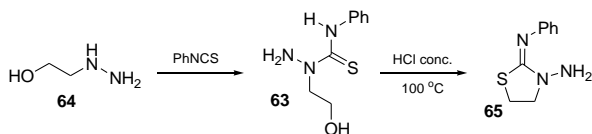
As 2-iminotiazolidinas são uma importante classe de compostos heterocíclicos que possuem o fragmento S-C-N e têm sido intensivamente estudadas devido às suas atividades biológicas, tais como inibição da síntese do óxido nítrico,⁶⁴ radioproteção contra γ -radiação,⁶⁵ anti-inflamatória e antitumoral, entre outras.⁶⁶

Devido à sua grande importância, as 2-iminotiazolidinas vêm sendo sintetizadas por diversas rotas sintéticas que serão destacadas a seguir. Dentre os protocolos sintéticos descritos na literatura, um dos métodos mais utilizados são reações de ciclização intramolecular de derivados da tioureia sob diferentes condições reacionais. A ciclização ocorre por meio da reação de substituição nucleofílica com o ataque do enxofre expulsando o grupo de saída (Esquema 19).



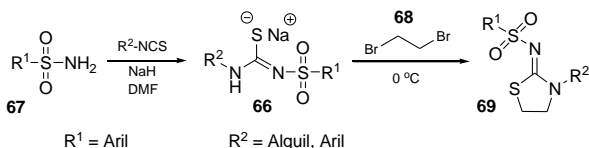
Esquema 19: 2-Iminotiazolidinas **62** derivados de tioureia.

Os primeiros métodos para preparar 2-iminotiazolidinas foram desenvolvidos utilizando *N*-(β -hidroxialquil)tioureas e *N*-(β -mercaptoalquil)tioureas em reações induzidas por ácido. Como exemplo, Rabinowitz e colaboradores primeiramente prepararam a *N*-fenil-*N'*-(β -hidroxietil)-*N'*-aminotioureia (**63**) a partir da reação de hidrazina etanólica **64** com isotiocianato de fenila e sequencialmente utilizaram a tioureia multissubstituída **63** como intermediário na preparação de 2-iminotiazolidina **65** em meio fortemente ácido (Esquema 20).⁶⁷



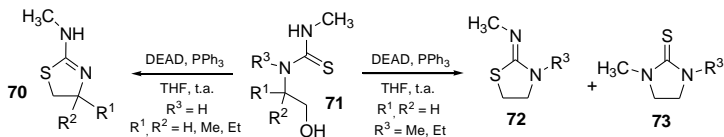
Esquema 20: Síntese de 3-amino-2-(iminofenil)-thiazolidina (**65**).

Outro método para síntese de 2-iminotiazolidinas envolve a reação de alquilação de derivados de tioureia com 1,2-dihaloalcano. Como exemplo, Rudolf e Cleve primeiramente prepararam o tiolato **66** pela reação de um isotiocianato com a amina sulfonada **67**, seguido pela alquilação do tiolato **66** com 1,2-dibromoetano (**68**), levando à formação das 2-iminotiazolidinas **69** (Esquema 21).⁶⁸



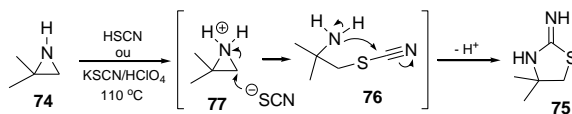
Esquema 21: Síntese de 2-iminotiazolidinas **69**.

A reação de Mitsunobu permite a conversão de álcoois primários e secundários em um melhor grupo de saída utilizando azodicarboxilato de dietila (DEAD) como grupo ativante. Esta estratégia reacional foi utilizada para a preparação de 2-metilaminotiazolinas **70** a partir da ciclização intramolecular de *N*-(β -hidroxietil)-tioureias **71**. Ao investigar a reação foi observado que, quando se utilizou tioureias *N,N*-dissubstituídas ($\text{R}^3 = \text{metil, etil}$), obteve-se uma mistura de 2-iminotiazolidina **72** e 2-imidazolidinona **73** (*S*-cliclização *versus* *N*-cliclização, respectivamente) em razões 69:31 ($\text{R}^3 = \text{metil}$) e 57:43 ($\text{R}^3 = \text{etil}$) (Esquema 22).⁶⁹



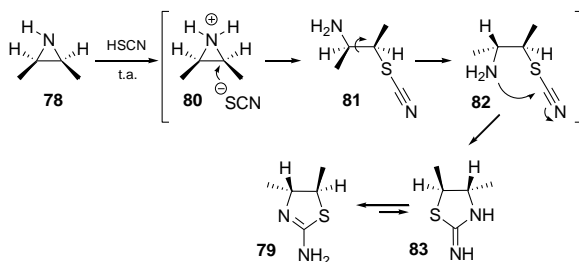
Esquema 22: Síntese de 2-metilaminotiazolinas **70** e 2-metiliminotiazolinas **72**.

Aziridinas são intermediários versáteis em síntese orgânica para preparação de compostos orgânicos nitrogenados. Devido à sua elevada tensão angular, Earley e colaboradores estudaram o mecanismo de expansão do anel de aziridinas frente a nucleófilos de enxofre. O estudo mostrou que a reação de abertura de 2,2-dimetilaziridina (**74**) com HSCN ou KSCN/ H^+ forma exclusivamente 2-imino-4,4-dimetiltiazolidina (**75**) por meio do ataque do ânion tiocianato ao carbono primário do anel aziridínico, formando o intermediário 1-tiociano-2-amino-2-metilpropano (**76**) o qual sofre ciclização intramolecular (Esquema 23).⁷⁰



Esquema 23: Expansão do anel aziridínico.

Ao estudar a estereoquímica de expansão do anel aziridínico, Wohl e Headley mostraram que a abertura de *trans*- ou *cis*-2,3-dimetilaziridina **78** com HSCN leva a formação de *cis*-2-amino-4,5-dimetil-2-tiazolina ou *trans*-2-amino-4,5-dimetil-2-tiazolina (**79**), respectivamente. Como exemplo, o mecanismo de formação de estereoisômeros envolve uma clivagem da ligação C-N da aziridina protonada **80** com formação de 1-tiociano-2-amino-1-metilpropano (**81**) seguida de uma rotação da ligação NC-CS para que ocorra inversão estereoisomérica na formação de 2-aminotiazolidina **79** (Esquema 24).⁷¹

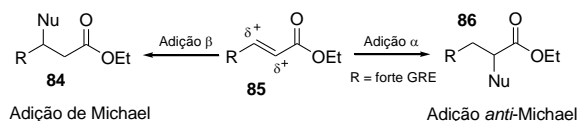


Esquema 24: Mecanismo de formação da *trans*-2-aminotiazolidina **79**.

Além da preparação de 2-iminotiazolidinas por ciclização intramolecular de tioureias, reação de derivados de tioureia com 1,2-dibromoetano e abertura de aziridinas com [SCN]⁻, outros métodos reacionais foram desenvolvidos, como por exemplo, a partir de dissulfetos derivados de tioureia⁷² e da reação de efedrina com tioureia.⁷⁶ Em termos gerais, os métodos de síntese geralmente envolvem reações com tioureias e derivados.

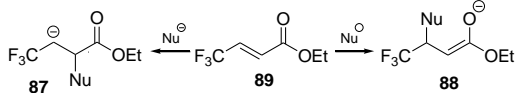
1.4. Adição de Michael

A adição-1,4 é especialmente útil na criação de uma ligação β em alcenos ativados e dependendo do átomo que gera esta nova ligação a reação pode ser descrita de diferentes formas, como *aza*-Michael (*N*-C), *sulfa*-Michael (*S*-C) e *oxa*-Michael (*O*-C). Entretanto, em algumas circunstâncias a regioseletividade (adição conjugada β *versus* adição α) pode ser invertida pela característica de determinados grupos funcionais, os quais irão determinar as polaridades dos carbonos olefínicos. Se no carbono β está ligado um grupo fortemente retirador de elétrons pode ocorrer uma adição no carbono α , chamada reação de *anti*-Michael ou "adição *contra*-Michael, adição-1,3 ou adição nucleofílica α " (Esquema 25).⁷⁴



Esquema 25: Adição de Michael seletiva.

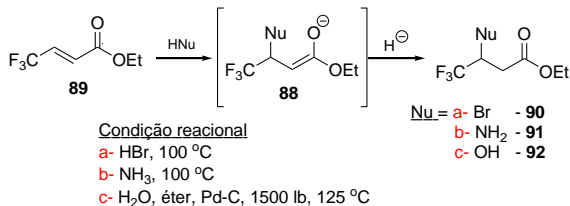
Como exemplo, o grupo trifluorometil (CF_3) pode direcionar o nucleófilo para o carbono α devido a estabilização da carga negativa no intermediário **87** pelo efeito indutivo dos átomos de fluor, mas se o intermediário **88** for mais estável (estabilizado por efeito mesomérico), a adição nucleofílica pode ocorrer no carbono β (Esquema 26).



Esquema 26: Possíveis intermediários **87** e **88** para adição α ou β .

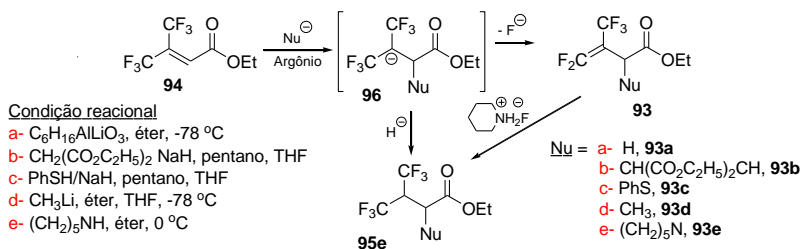
Em 1953, Walborsky e Schwarz estudaram a adição de HBr, NH_3 e H_2O no γ,γ,γ -trifluorobuten-2-ato de etila (**89**) esperando a formação de compostos *anti*-Michael. No entanto, o ataque nucleofílico foi direcionado ao carbono β , levando à formação do β -bromo- γ -trifluorobutanoato de etila (**90**, 80%), β -amino- γ -trifluorobutanoato de etila (**91**, 95%) e β -hidroxi- γ -trifluorobutanoato de etila (**92**, 90%), respectivamente. Assim, dos dois possíveis intermediários **87** e **88** a forma ressonante do enolato **88** é mais estável, favorecendo adição-1,4

(tipo Michael) e formando os compostos **90-92**. Portanto, o efeito mesomérico da dupla ligação com a carbonila predomina sobre o efeito indutivo do trifluorometil (Esquema 27).⁷⁵



Esquema 27: Adição do tipo Michael.

A inversão de polarização da dupla ligação por efeito indutivo foi observada por Molines e colaboradores ao sintetizar uma série de compostos **93** pela adição no carbono α reagindo o β,β -(trifluorometil)propen-2-oato de etila (**94**) com diferentes nucleófilos e sob várias condições reacionais. Particularmente, a formação do produto de adição-1,3 *anti*-Michael **95e** ocorreu somente na reação com piperidina. Além disso, todas as tentativas de isolar **93e** falharam (Esquema 28).⁷⁶



Esquema 28: Adição *anti*-Michael.

Estudos mostram que β -nitroacrilatos α,β -insaturados conseguem inverter a regioseletividade na adição conjugada em favor da adição α devido ao efeito mesomérico do nitrogênio e sobreposição dos orbitais p , o qual favorece a deslocalização de elétrons. Assim, o grupo nitro possui elevada deficiência eletrônica em comparação com ésteres (Figura 6).

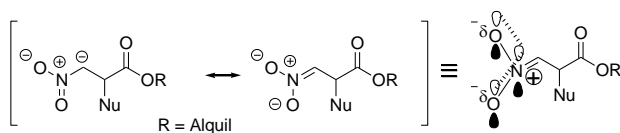
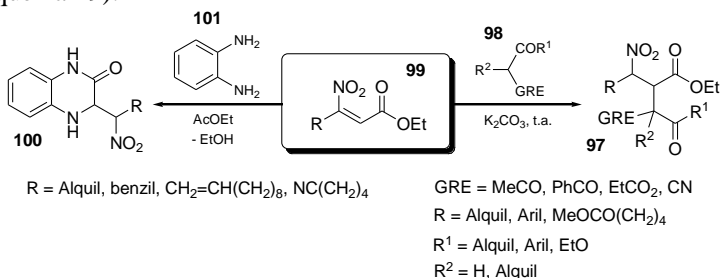


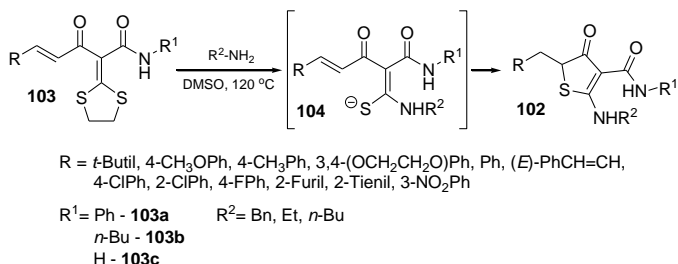
Figura 6: Intermediários de adição *anti*-Michael provenientes de β -nitroacrilatos.

Recentemente, Ballini e colaboradores sintetizaram nitroalcanos funcionalizados **97** a partir da reação de compostos 1,3-difuncionalizados **98** com nitro olefinas ativadas **99**.⁷⁷ Além disso, também descreveram a preparação de 3,4-dihidroquinoxalinonas **100** por reação *anti*-Michael reagindo o 1,2-diaminobenzeno (**101**) com β -nitroacrilatos **99** seguido de uma ciclização intramolecular (Esquema 29).⁷⁸



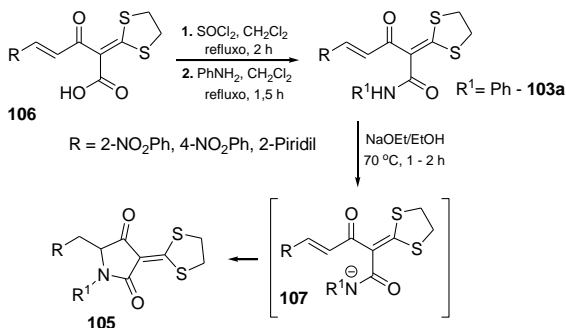
Esquema 29: Síntese de nitroalcanos funcionalizados **97** e dihidroquinoxalinonas **100**.

A ciclização *anti*-Michael com substituintes β -aromáticos é bem pouco explorada. Contudo, Liu e colaboradores reportaram o primeiro exemplo da ciclização *tia-anti*-Michael na preparação de derivados de tiofeno tetrassubstituídos **102** por meio da reação entre 1,3-ditianos **103** e aminas primárias em DMSO. Além disso, eles mostraram que sob esta condição a adição *anti*-Michael ocorre mesmo quando o composto de partida **103** contém grupos doadores de elétrons na posição β , o que poderia evidenciar a existência de mecanismos de reação diferentes do convencional (Esquema 30).⁷⁹



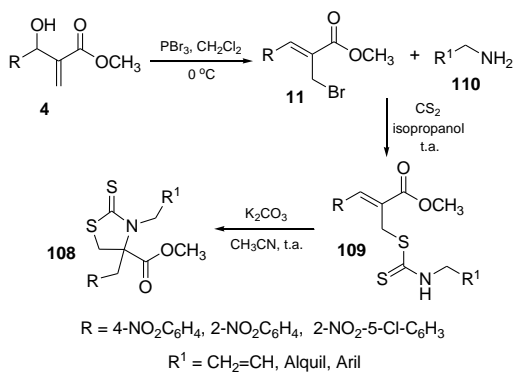
Esquema 30: Síntese de tiofenos tetrasubstituídos **102**.

Liu e colaboradores também reportaram a reação *aza-anti*-Michael para a preparação de derivados de ácido tetrâmico **105** a partir da reação da enona **106** com aminas, seguida da ciclização intramolecular do 1,3-ditiano **103a** sob condição reacional básica à 70 °C (Esquema 31).⁸⁰



Esquema 31: Síntese de derivados de ácido tetrâmico **105**.

Semelhante a estes exemplos, recentemente Dighe e colaboradores sintetizaram uma série de 2-tioxotiazolidinas **108** a partir da ciclização intramolecular de ditiocarbamatos **109** sobre o carbono α à carbonila, formando heterociclos derivados da reação de MBH (Esquema 32).⁸¹ Além disso, as 2-tioxotiazolidinas-4-alcanoatos **108** apresentaram atividade antihiperlipidêmica como inibidores de receptores PPAR γ .



Esquema 32: Síntese de 2-tioxotiazolidinas **108**.

2. Justificativas

Compostos heterocíclicos são fundamentais para um bom desenvolvimento da sociedade humana e são utilizados como fármacos, insumos agrícolas e diversos outros materiais. Portanto, ampliar pesquisas na síntese de novos compostos heterocíclicos é uma busca crescente que visa projetar e produzir moléculas com propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico.

Heterociclos contendo o fragmento S-C-N possuem importante relevância farmacêutica por apresentar atividade biológica diversificada.⁴³⁻⁵⁰ No entanto, geralmente a preparação destas moléculas envolve rotas sintéticas com baixa regio- e estereosseletividade, além de formação de subprodutos indesejados.

No âmbito da Química Verde, é necessária a busca por métodos simples, eficientes e de baixo custo para obtenção de compostos heterocíclicos. Assim, o desenvolvimento de metodologias que façam uso de reagentes seletivos, capazes de agir somente sobre o grupo funcional desejado sob condições reacionais de catálise ácida ou básica, também é de suma importância.

Particularmente, em trabalhos desenvolvidos anteriormente,⁵³ a preparação de heterociclos biologicamente ativos foi realizada com sucesso a partir da reação entre brometos alílicos **11** e nucleófilos ambidentados de enxofre e nitrogênio, seguido de ciclização por adição-1,2 à carbonila em meio básico e hidrólise do grupamento amino sob condição levemente ácida.

A partir dessas constatações e perspectivas, propõe-se o desenvolvimento de rotas sintéticas diretas e indiretas visando a obtenção de heterociclos multifuncionalizados por adição-1,3 *anti*-Michael sob condições básicas e compostos que apresentam potencial farmacológico a partir dos brometos alílicos **11** e compostos 1,3-dinucleofílicos.

Este trabalho tem colaboração com o Grupo de Estudo de Interações entre Micro e Macromoléculas - GEIMM do Programa de Pós Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina - CCS-UFSC, coordenado pela Prof.^a Tânia Beatriz Creczynski-Pasa. Um dos projetos deste grupo de pesquisa é a "*Avaliação da toxicidade e da atividade antitumoral de derivados de tiourea e de sais de isotiurônio em modelo de leucemia in vitro e células de melanoma*", recentemente aprovado pelo CNPq.

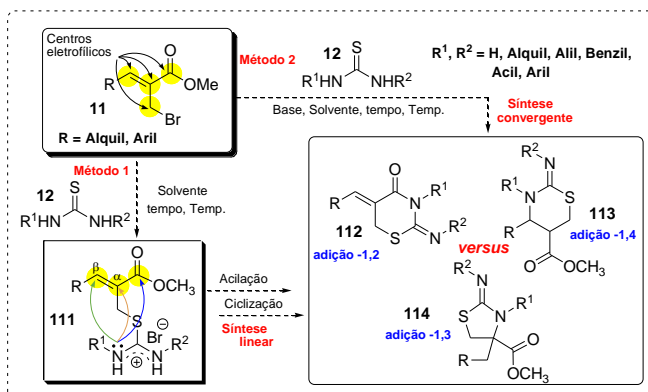
3. Objetivos

3.1. Objetivos Gerais

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver metodologias sintéticas a partir de sais de isotiourônio, os quais serão avaliados quanto sua ação citotóxica em linhagens celulares de cânceres e servirão como precursores para a preparação de heterociclos multifuncionalizados.

3.2. Objetivos Específicos

- ▶ Preparar os (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **11** derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman.
- ▶ Preparar tioureias *N*-substituídas e *N,N'*-dissubstituídas **12**.
- ▶ A partir dos brometos alílicos **11**, estudar a preparação de sais de isotiourônio **111** derivados de tioureias *N*-substituídas e *N,N'*-dissubstituídas **12**, que serão investigados quanto ao seu potencial citotóxico.
- ▶ Estudar a reatividade dos sais de isotiourônio **111** na preparação de heterociclos por adição-1,2 à carbonila (**112**) e/ou por adição-1,4 tipo Michael (**113**) e/ou por adição-1,3 *anti*-Michael (**114**) (Método 1, síntese linear) (Esquema 33).
- ▶ Estudar a reatividade dos brometos alílicos **11** com tioureias *N*-substituídas e *N,N'*-dissubstituídas **12** na preparação de heterociclos multifuncionalizados (Método 2, síntese convergente) (Esquema 33).

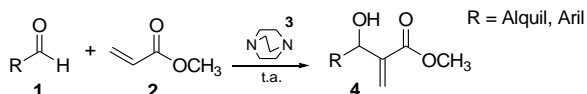


Esquema 33: Preparação de heterociclos multifuncionalizados derivados de MBH

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** e da nitrila **117**

A estratégia para preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (adutos de MBH) consiste na reação de aldeídos **1** com acrilato de metila (**2**) catalisada por DABCO (**3**) sob condições reacionais simples e de baixo custo.^{3,6,7} Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila (9:1 v/v) como eluente (Esquema 34). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 1).



Esquema 34: Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**.

Tabela 1: Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**.

Produto	R	Tempo (dias)	Rend. (%) ^a	Característica	P.f. (°C)	Ref.
4a	C ₆ H ₅	8	88	Óleo amarelo	-	82
4b	2-C ₁₀ H ₇	3	85	Sólido branco	98,0-99,0	83
4c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	20	75	Óleo incolor	-	84
4d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	30	70	Sólido branco	60,1-60,9	82
4e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	30	70	Óleo amarelo	-	85
4f	2-NO ₂ C ₆ H ₄	3	95	Óleo incolor	-	86
4g	3-NO ₂ C ₆ H ₄	2	90	Óleo amarelo	-	87
4h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	90	Óleo amarelo	-	84
4i	2-ClC ₆ H ₄	4	85	Óleo incolor	-	31
4j	4-ClC ₆ H ₄	5	90	Óleo incolor	-	84
4k	4-FC ₆ H ₄	5	88	Óleo amarelo	-	87
4l	4-NCC ₆ H ₄	1	86	Óleo incolor	-	88 ^b
4m	4-CH ₃ S(O) ₂ C ₆ H ₄	4	62	Óleo incolor	-	85
4n	CH ₃	7	80	Óleo incolor	-	89
4o	CH ₃ CH ₂	5	75	Óleo incolor	-	85
4p	CH ₃ CH ₂ CH ₂	6	73	Óleo incolor	-	90

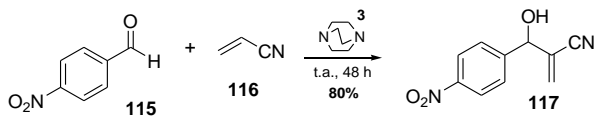
a) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

b) Artigo relata a preparação deste álcool, mas não disponibiliza dados espectroscópicos.⁸⁸

Como mostrado acima, foi possível observar que as reações de MBH utilizando aldeídos aromáticos **1** substituídos com grupos doadores de elétrons (**4c-e**, Tabela 1) ocorrem lentamente (20-30 dias), como esperado, pois grupos ricos em elétrons deixam o carbono carbonílico menos eletrofílico frente ao ataque do intermediário zwitteriônico **9** à carbonila (Esquema 3, pg. 4). Por outro lado, os produtos das reações com aldeídos aromáticos **1** substituídos com grupos retiradores de elétrons (**4f-m**, Tabela 1) são obtidos de maneira mais eficaz, em menor tempo (2-5 dias) e com maior rendimento. Estes resultados estão de acordo com as características de reatividade destes aldeídos, pois grupos retiradores de elétrons deixam o carbono carbonílico mais reativo.

Após a preparação e purificação por meio de cromatografia em coluna, todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram caracterizados por infravermelho (IV) e/ou ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e os dados obtidos foram comparados e estavam de acordo com os disponíveis na literatura.^{23,24,27,29,31,32-90}

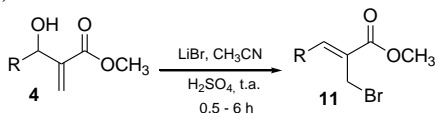
Outra opção para a reação de MBH consiste no uso de acrilonitrila ao invés de acrilato de metila como alceno ativado. Desta forma, reagiu-se 1,0 equivalente de 4-nitrobenzaldeído (**115**) com 3,0 equivalentes de acrilonitrila (**116**) catalisada por 0,5 equivalente de DABCO (**3**) à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD usando UV para visualização. Após 48 horas, realizou-se o tratamento aquoso obtendo-se um sólido amarelo, que foi purificado por meio de cromatografia em coluna em sílica gel, fornecendo como produto um sólido amarelo claro. Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do produto purificado, realizado em CDCl_3 , a presença de dupletos em 7,61 e 8,25 ppm com $J = 8,6$ Hz e em 6,11 e 6,19 ppm com $J = 1,3$ Hz, além de um simpleto em 5,45 ppm, indicaram a formação do α -metileno- β -hidroxi nitrila **117** (Esquema 35). Os sinais encontrados estão de acordo com os descritos na literatura.⁹¹ Além disso, o ponto de fusão observado de 71,5-73,0 °C também está de acordo com o descrito na literatura (72,0-75,0 °C).⁹¹



Esquema 35: Síntese do 3-hidroxi-2-metileno-3-(4-nitrofenil)propanonitrila (**117**).

4.2. Reações para obtenção dos brometos alílicos **11** e **118**

Os brometos alílicos **11** foram preparados a partir dos adutos de MBH obtidos anteriormente seguindo o procedimento descrito pelo nosso grupo de pesquisa.³¹ Reagiu-se os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** com brometo de lítio e ácido sulfúrico em acetonitrila durante curtos tempos reacionais (Esquema 36). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 2).



Esquema 36: Síntese dos brometos alílicos **11**.

Tabela 2: Síntese dos brometos alílicos **11**.

Produto	R	Tempo (h)	Rend. (%) a,b	Característica	P.f. (°C)	Ref.
11a	C ₆ H ₅	1	90 [A]	Óleo amarelo	-	23
11b	2-C ₁₀ H ₇	0,5	95 [A]	Sólido branco	92,0-93,5	92
11c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,5	95 [A]	Óleo amarelo	-	24
11d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0,5	91 [A]	Sólido amarelo	59,5-60,5	31
11e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	0,5	87 [A]	Sólido amarelo	70,0-71,0	92
11f	2-NO ₂ C ₆ H ₄	6	88 [B]	Sólido bege	64,0-66,0	93
11g	3-NO ₂ C ₆ H ₄	5	75 [B]	Sólido branco	80,5-82,0	31
11h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5	87 [B]	Sólido amarelo	125,5-126,5	23
11i	2-ClC ₆ H ₄	3	89 [B]	Óleo incolor	-	29
11j	4-ClC ₆ H ₄	2	91 [A]	Óleo incolor	-	24
11k	4-FC ₆ H ₄	1	90 [A]	Óleo amarelo	-	93
11l	4-NCC ₆ H ₄	3	62 [B]	Sólido branco	127,5-128,5	93
11m	4-CH ₃ S(O) ₂ C ₆ H ₄	5	82 [B]	Sólido branco	125,5-126,5	^c
11n	CH ₃	1	85 [A]	Óleo amarelo	-	27
11o	CH ₃ CH ₂	1	76 [A]	Óleo amarelo	-	29
11p	CH ₃ CH ₂ CH ₂	1	76 [A]	Óleo amarelo	71	94

a) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

b) Letras entre colchetes representam os métodos reacionais que foram utilizados. *Método A*: 2,0 equiv. de LiBr e 2,5 equiv. de H₂SO₄; *Método B*: 4,0 equiv. de LiBr e 5,0 equiv. de H₂SO₄.³¹

c) A preparação deste brometo alílico ainda não foi descrita na literatura.

Após purificação por cromatografia em coluna, os brometos alílicos **11** foram analisados por IV e RMN de ^1H e os dados espectrais foram comparados com os descritos na literatura,^{23,24,27,29,31,92-94} sendo possível confirmar a obtenção dos produtos esperados em bons rendimentos (62-95%, Tabela 2).

Como mostrado acima, quando se utilizaram α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** substituídos por grupos doadores de elétrons, como por exemplo, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ e $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, a reação ocorreu mais rapidamente por meio da utilização de 2,0 equivalentes de LiBr e 2,5 equivalentes de H_2SO_4 (*Método A*). Isto se deve ao fato destes grupos possuírem efeito estabilizador sobre o estado de transição, o qual provavelmente, passa pela formação de um carbocátion alílico diminuindo a energia de ativação e favorecendo melhores rendimentos e tempos reacionais (**11c-e**, Tabela 2). Por outro lado, quando foram utilizados adutos **4** substituídos por grupos retiradores de elétrons no anel aromático (NO_2 , Cl, CH_3SO_2) a reação ocorreu de maneira mais lenta (**11f-m**, Tabela 2). Neste caso, para acelerar a reação foi necessário utilizar maior quantidade de reagentes (4,0 equivalentes de LiBr e 5,0 equivalentes de H_2SO_4 , *Método B*).³¹

A partir das análises dos espectros de RMN de ^1H foi possível propor a estereoquímica da dupla ligação como sendo de configuração *Z*. Isto devido ao efeito anisotrópico da carbonila, o deslocamento químico do hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$) no espectro de RMN de ^1H encontra-se em campo mais baixo (entre 7,70 e 7,84 ppm) para os derivados aromáticos, de acordo com o já reportado,^{23,24,29,31,92-93} e diferente dos brometos alílicos com configuração *E*, cujo deslocamento químico do próton vinílico ($=\text{CH}$) fica na faixa de 7,20-7,30 ppm.^{24,29} Além disso, a configuração *Z* já era esperada pois havia sido confirmada por análise cristalográfica de um dos brometos (Figura 7).⁹⁵

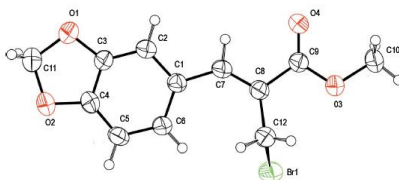
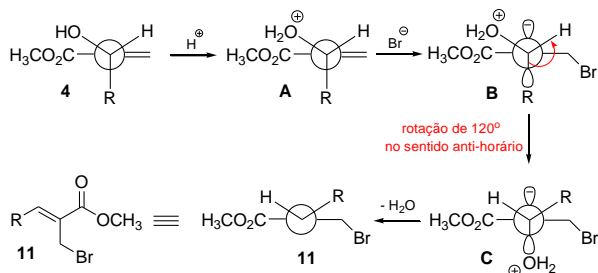


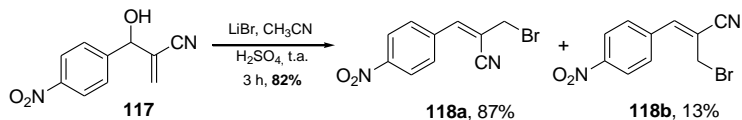
Figura 7: ORTEP do (*Z*)-brometo alílico **11e**, elipsóides com 40% de probabilidade.

Uma proposta para explicar a estereoquímica (*Z*) observada foi apresentada por Hoffmann e Buchholz²³ e está apresentada no Esquema 37. A protonação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** pelo ácido gera o intermediário **A**, que é atacado pelo íon brometo (Br^-) pela adição de Michael gerando o zwitterion **B**, o qual, para formar a olefina com configuração (*E*), teria que passar por uma rotação de 60° no sentido horário em torno da ligação C-C central, empurrando o substituinte **R** contra o grupamento volumoso COOCH_3 . Como o grupamento CH_2Br é menos impedido estericamente, a rotação em torno da ligação C-C central ocorre no sentido anti-horário e em 120° , obtendo o intermediário **C**, que após eliminação de água gera o brometo alílico **11** (Esquema 37).



Esquema 37: Proposta mecanística para a bromação dos álcoois **4**.

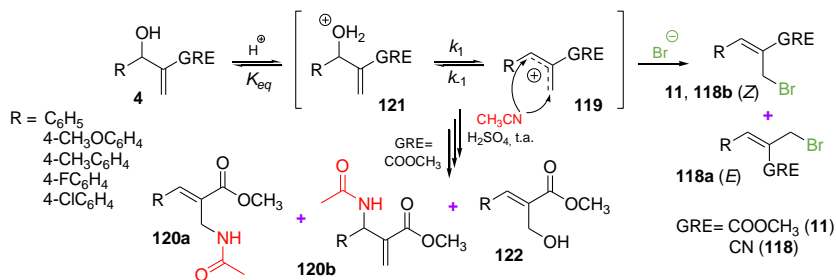
Esta proposta poderia ter embasamento nas reações de bromação de α -metileno- β -hidroxi nitrilas como **117**, que levaram à formação do isômero (*E*) **118a** em maior quantidade (*E*:*Z* 87:13), proporção determinada por integração nos espectros de RMN de ^1H (Esquema 38), (ver parte experimental pg. 108 e Anexo pg. 216). Nestes casos sugere-se que quando é utilizado o grupamento nitrila, o qual possui uma disposição espacial linear e baixo impedimento estérico, ocorre uma perda de seletividade na formação do isômero (*Z*), favorecendo a obtenção do isômero (*E*) em maior quantidade^{24,96} (Esquema 38) ou exclusivamente.²⁹



Esquema 38: Síntese dos brometos alílicos **118a:118b** (*E*:*Z* 87:13%).

Embora a proposta mecanística descrita por Hoffmann e Buchholz²³ venha sendo embasada por diversas citações na literatura, ela não possui qualquer embasamento teórico ou experimental, sendo pouco provável que em condições extremamente ácidas exista a formação de intermediários ou estados de transição onde uma carga negativa é formada sem ser prontamente protonada (representados pelos intermediários **B** e **C**, Esquema 37). Além disso, observa-se que a maior reatividade ocorre nos substratos com substituintes doadores de elétrons (produtos **11c-e**, Tabela 2) e a baixa reatividade nos substratos com substituintes retiradores de elétrons (produtos **11f-h**, Tabela 2). Como já levantado anteriormente, isto poderia ser explicado devido à possível formação de intermediários carregados positivamente no meio reacional.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa em colaboração com o Laboratório de Catálise Biomimética (LaCBio) e o Grupo de Estrutura Eletrônica Molecular (GEEM) realizou um estudo mecanístico sobre a reação de Ritter, primeiramente observada em reações de bromação dos adutos de MBH **4** devido a menor solubilidade dos sais NaBr e KBr em comparação com LiBr em acetonitrila, tornando esta capaz de reagir com o intermediário formado na reação.³¹ Neste estudo ficou proposto que a reação passa pelo carbocátion **119** como um dos intermediários, via reação S_N1' e não S_N2' ou adição conjugada seguida de eliminação, levando à formação da mistura isomérica (*E*)-alil acetamida **120a** e alil acetamida **120b** e do álcool alílico **122** com proporções de 70:25:5, respectivamente (proporção determinada por integração nos espectros de RMN de ¹H, obtidos em CDCl₃) (Esquema 39).⁹⁷ Sendo assim, propõe-se que a formação dos brometos alílicos **11** e **118** também passa pelo carbocátion **119** (Esquema 39).



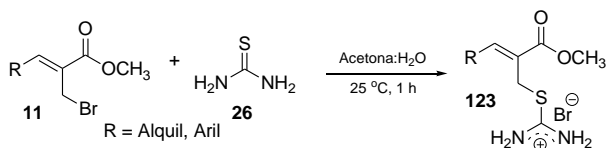
Esquema 39: Possível intermediário **119** na reação de Ritter e bromação dos adutos de MBH **4**.

Desta forma, os efeitos eletrônicos da reação de Ritter e de bromação são decisivos nas velocidades reacionais, visto que a etapa determinante da velocidade da reação (formação do carbocátion) sofre grande efeito de estabilização ou desestabilização por parte dos substituintes doadores e retiradores de elétrons utilizados. Acredita-se que a metodologia aplicada para a síntese dos brometos **11** (meio fortemente ácido) passa por esse tipo de mecanismo e não pelo proposto por Hoffmann e Buchholz.²³ Apesar desta proposta mecanística apresentar um intermediário (carbocátion) diferente daquele da literatura (carbânion),²³ a estereosseletividade é mantida com base no controle termodinâmico (*Z* é mais estável que *E*) devido aos efeitos eletrônicos e estéricos.⁹⁷

4.3. Reações para preparação dos sais de isotiourônio

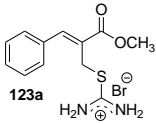
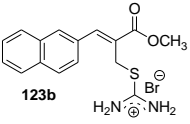
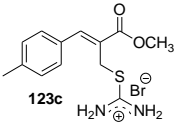
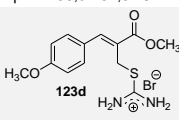
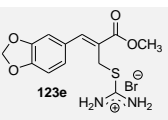
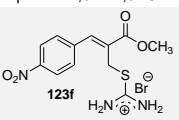
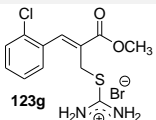
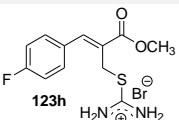
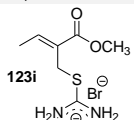
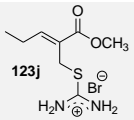
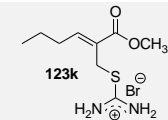
Dando sequência ao estudo, os brometos alílicos **11** foram utilizados como intermediários em reações com tiourea (**26**) e tioureias *N*-substituídas **27** visando a preparação e caracterização de sais de isotiourônio, os quais foram avaliados quanto sua atividade citotóxica e serviram como precursores para a preparação de possíveis heterociclos multifuncionalizados (seção 4.5, pg. 45).

Inicialmente, a reação foi realizada de acordo com o procedimento descrito pelo nosso grupo de pesquisa,³⁷ reagindo os brometos alílicos **11** com tiourea (**26**) em acetona/H₂O (4:1 v/v), sob agitação constante à temperatura ambiente por 1 hora. Após evaporação dos solventes sob pressão reduzida, na maioria dos casos, obteve-se um sólido como produto, assim, devido a baixa solubilidade do sólido em solventes orgânicos comuns, os produtos foram purificados por trituração, filtração e lavagem com éter etílico/CH₂Cl₂ (4:1 v/v) para a retirada do excesso do brometo alílico **11** utilizado na reação (Esquema 40). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 3).



Esquema 40: Síntese dos sais de isotiourônio **123**.

Tabela 3: Síntese dos sais de isotiourônio **123**.

 <p>123a (95%)^{a,b} p.f = 156,0-157,5 °C</p>	 <p>123b (97%)^{a,b} p.f = 115,0-118,5 °C</p>	 <p>123c (96%)^{a,c} p.f = 172,0-174,0 °C</p>
 <p>123d (94%)^{a,b} p.f = 157,0-159,0 °C</p>	 <p>123e (95%)^{a,b} p.f = 177,0-178,5 °C</p>	 <p>123f (94%)^{a,b} p.f = 187,0-189,0 °C</p>
 <p>123g (91%)^{a,b} p.f = 84,0-87,0 °C</p>	 <p>123h (94%)^{a,c} p.f = 177,0-179,0 °C</p>	 <p>123i (90%)^{a,b} p.f = 101,0-103,0 °C</p>
 <p>123j (92%)^{a,b} p.f = 145,5-148,0 °C</p>	 <p>123k (98%)^{c,d} Óleo levemente amarelado</p>	

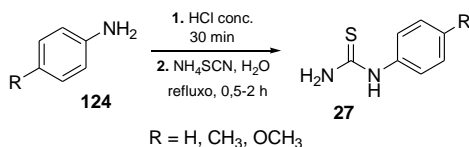
a) Rendimento obtido após purificação dos sólidos por trituração, filtração e lavagem com éter etílico:CH₂Cl₂ (4:1 v/v).

b) Sais de isotiourônio descritos na literatura.³⁷

c) Sais de isotiourônio inéditos.

d) Rendimento obtido após purificação do óleo por trituração com éter etílico.

Visando a síntese de sais de isotiourônio *N*-substituídos com diferentes padrões de substituição, inicialmente foram preparadas tioureias *N*-substituídas **27** utilizando a metodologia descrita por Saeed e colaboradores.³⁴ Desta forma, reagiu-se anilinas substituídas **124** com NH₄SCN em meio ácido sob refluxo, entretanto, as reações levaram à formação das tioureias *N*-aril substituídas **27** em baixos rendimentos. Mesmo assim, as quantidades obtidas após purificação e caracterização por RMN de ¹H e ponto de fusão foram suficientes para os estudos (Esquema 41, Tabela 4).



Esquema 41: Síntese de tioureias *N*-aril substituídas **27**.

Tabela 4: Síntese de tioureias *N*-aril substituídas **27**.

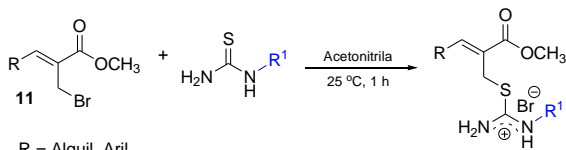
Produto	R	Rend. (%) ^a	P.f. (°C)	P.f. (°C) ^{ref.}
27a	H	39	149,0-151,0	152,0-154,0 ⁹⁸
27b	CH ₃	42	181,5-182,5	185,0-186,0 ⁹⁹
27c	CH ₃ O	23	201,0-203,5	198,0-200,0 ¹⁰⁰

a) Os compostos foram purificados por meio de cristalização em etanol.

Em seguida, ao reagir o brometo alílico **11a** com a tioureia *N*-substituída **27a** em acetona/H₂O (4:1 v/v), após evaporação dos solventes sob pressão reduzida observou-se a formação de um óleo como produto. No entanto, após diversas tentativas de cristalização não obteve-se o sólido desejado. Da mesma forma, a utilização de outros brometos alílicos **11** em reações com *N*-feniltioureia (**27a**) em acetona/H₂O (4:1 v/v) também levou à formação de produtos oleosos que não solidificavam. Em todos os casos, os dados espectroscópicos de RMN de ¹H dos produtos brutos apresentaram inúmeros sinais, indicando a formação de uma grande quantidade de subprodutos presentes no meio.

A utilização de H₂O no meio reacional poderia estar hidratando os produtos reacionais e desfavorecendo a solidificação, mas em reações utilizando somente acetona como solvente também ocorreu a formação de produtos oleosos. Além disso, não foi possível purificar qualquer produto por cromatografia em coluna e caracterizar por IV e RMN de ¹H, pois mais uma vez os espectros de RMN de ¹H apresentaram inúmeros sinais, impossibilitando a proposição de estruturas coerentes para os produtos desta reação.

Já a mudança de solvente para acetonitrila propiciou que as reações entre os brometos alílicos **11** e tioureias *N*-aril (**27a-c**) substituídas (disponíveis no laboratório) e tioureias *N*-metil (**125a**) e *N*-alil (**125b**) substituídas, além de tiossemicarbazida (**126**) (obtidas de fontes comerciais), levasse à formação dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127** e sais de isotiossemicarbazida **128** em bons rendimentos (Esquema 42). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 5).



R = Alquil, Aril

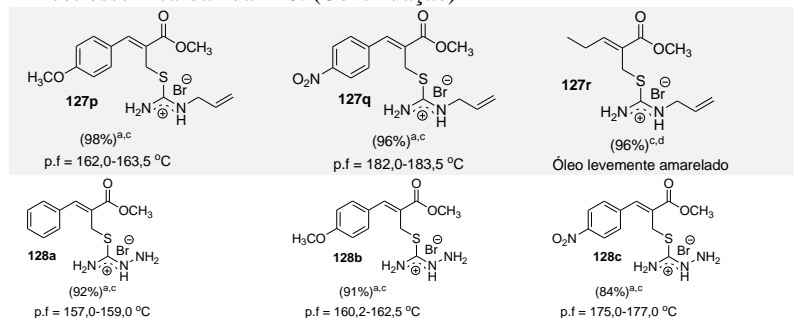
R¹ = **27a**) C₆H₅, **27b**) 4-CH₃C₆H₄, **27c**) 4-CH₃OC₆H₄
125a) CH₃, **125b**) CH₂=CHCH₂
126) NH₂

R¹ = **127**) Alquil, Alil, Aril
128) NH₂

Esquema 42: Síntese dos sais de isotiurônio *N*-substituídos **127** e sais de isotossemicarbazida **128**.

Tabela 5: Síntese dos sais de isotiurônio *N*-substituídos **127** e de isotossemicarbazida **128**.

<p>127a (90%)^{a,b} p.f = 174,0-177,0 °C</p>	<p>127b (88%)^{a,b} p.f = 190,5-192,5 °C</p>	<p>127c (91%)^{a,b} p.f = 193,0-195,5 °C</p>
<p>127d (97%)^{a,b} p.f = 173,5-175,0 °C</p>	<p>127e (96%)^{a,b} p.f = 191,5-193,0 °C</p>	<p>127f (97%)^{a,b} p.f = 195,0-196,5 °C</p>
<p>127g (92%)^{a,b} p.f = 199,0-201,0 °C</p>	<p>127h (97%)^{a,c} p.f = 190,0-192,0 °C</p>	<p>127i (89%)^{a,c} p.f = 187,0-189,0 °C</p>
<p>127j (92%)^{a,b} p.f = 182,0-184,0 °C</p>	<p>127k (90%)^{a,b} p.f = 165,0-166,5 °C</p>	<p>127l (98%)^{c,d} Óleo levemente amarelado</p>
<p>127m (89%)^{a,c} p.f = 126,0-128,0 °C</p>	<p>127n (97%)^{a,c} p.f = 168,5-170,0 °C</p>	<p>127o (98%)^{c,d} Óleo levemente amarelado</p>

Tabela 5: Síntese dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127** e de isotiossemicarbazida **128**. (Continuação)

a) Rendimentos obtidos após purificação dos sólidos por trituração, filtração e lavagem com acetonitrila.

b) Sais de isotiourônio descritos na literatura.^{37,42}

c) Sais de isotiourônio inéditos.

d) Rendimento obtido após purificação do óleo por trituração e lavagem com éter etílico.

Após purificação, os sais de isotiourônio **123**, sais de isotiourônio *N*-substituídos **127** e sais de isotiossemicarbazida **128** foram submetidos a análises de RMN de ¹H e os dados obtidos para os sais de isotiourônio **123a,b,d,g,i,j** e sais de isotiourônio *N*-substituídos **127a-g,j,k** foram comparados e estavam de acordo com os disponíveis na literatura.^{37,42} Além disso, os compostos inéditos **123c,h,k**, **127h,i,l-r** e **128a-c** também foram submetidos a análises espectroscópicas por IV, RMN de ¹³C, análise de CHNS ou por EMAR (ver parte experimental pg. 109).

No espectro de IV, obtido em pastilha de KBr, para cada sal de isotiourônio **123c,h,k**, **127h,i,l-r** e sal de isotiossemicarbazida **128a-c** observou-se uma banda característica do estiramento do grupamento C=O do éster conjugado na região de 1704-1730 cm⁻¹ e outra banda correspondente ao estiramento da ligação dupla C=C na região de 1634-1658 cm⁻¹ (ver Anexos pg. 219-263).

De acordo com a solubilidade, no espectro de RMN de ¹H para cada sal de isotiourônio **123c,h** (obtido em D₂O), **123k** (obtido em CDCl₃), **127h,i,l,n-r** (obtido em DMSO-*d*₆), **127m** (obtido em D₂O) e sal de isotiossemicarbazida **128a-c** (obtido em DMSO-*d*₆), observou-se um simpleto entre 3,64 a 3,90 ppm, relativo aos hidrogênios metoxílicos do éster (C=OCH₃) e entre 4,01 e 4,36 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂). Em campo mais baixo foi observado outro simpleto, entre 7,49 e 7,95 ppm, referente ao hidrogênio vinílico (=CH).

Porém, para os sais de isotiourônio alquílicos **123k** e **127l,o,r** substituídos com o grupo propil e etil, respectivamente, o sinal do hidrogênio vinílico apareceu como tripleto entre 6,92 e 7,02 ppm, com valores de $J = 7,6$ ou $7,8$ Hz devido ao acoplamento vicinal com os hidrogênios metilênicos (CH_2) do grupamento alquílico.

Por outro lado, nos espectros de RMN de ^1H dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127h,i,n,q** e sais de isotiossemicarbazida **128a-c**, obtidos em $\text{DMSO-}d_6$, os sinais aparecem duplicados, indicando a possível presença de isômeros com proporções variando de 87:13 para 95:5 dependendo do substrato analisado (proporção determinada por integração nos espectros de RMN de ^1H) (ver Anexos pg. 228-263).

Assim, nestes casos, poderia estar ocorrendo a formação dos rotâmeros **127** (ou **128**) e **127'** (ou **128'**) ou **129** e **129'**, bem como poderia estar acontecendo um equilíbrio tautomérico referente ao grupo amidino ($\text{H}_2^+\text{N}=\text{C}-\text{NHR}^1$ e $\text{H}_3^+\text{N}-\text{C}=\text{NR}^1$) independente do solvente deuterado empregado nas análises de RMN ($\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6 + \text{CDCl}_3$ como padrão interno), como mostrado na Figura 8.

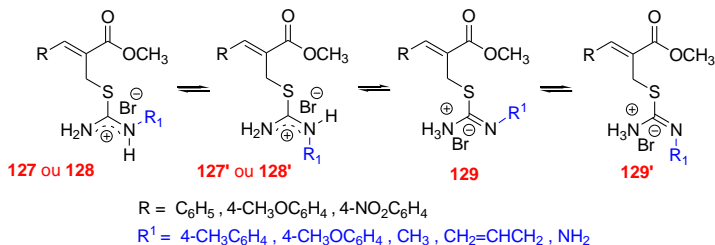


Figura 8: Possíveis isômeros para os sais de isotiourônio *N*-substituídos **127h,i,n,q** e sais de isotiossemicarbazida **128a-c**.

Já no espectro de RMN de ^{13}C para cada sal de isotiourônio **123c,h,k**, **127h,i,l-r** e sal de isotiossemicarbazida **128a-c** observou-se um sinal entre 28,1 e 31,5 ppm, referente ao carbono metilênico ligado ao enxofre (S-CH_2), e um sinal entre 52,3 e 54,5 ppm relativo ao carbono metoxílico do éster ($\text{C}=\text{OOCH}_3$), e em campo mais baixo, entre 135,0 e 151,1 ppm, o sinal referente ao carbono vinílico ($=\text{CH}$) (ver Anexos pg. 219-263).

Já as estruturas do sal de isotiossemicarbazida **128b** e seu isômero conformacional em fase sólida foram observadas a partir da elucidação estrutural por difratometria de raios-X dos cristais formados em acetato de etila (Figura 9), (ver Anexos pg. 178).

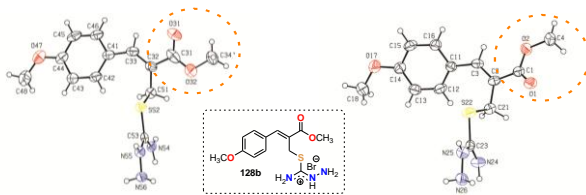
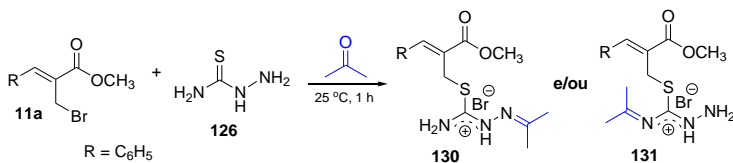


Figura 9: ORTEP do sal de isotiossemicarbazida **128b**, elipsóides com 40% de probabilidade.

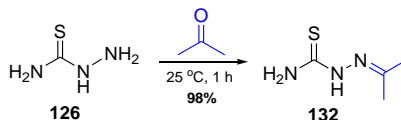
Na tentativa de evitar a possível formação de misturas de sais de isotiossemicarbazida **128**, **129** isoméricos, realizou-se uma reação do brometo alílico **11a** com a tiossemicarbazida (**126**) utilizando um solvente de menor polaridade como acetona ao invés de acetonitrila à temperatura ambiente. Após 1,5 hora de reação, observou-se a formação de um sólido branco que, após trituração e lavagem com acetona, apresentou ponto de fusão de 143,0-144,0 °C. Ao analisar o produto por RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 , observou-se simpleto em 3,88 ppm, relativo aos hidrogênios metoxílicos do éster ($\text{C}=\text{OOCH}_3$) e outro simpleto em 4,14 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{S}-\text{CH}_2$). Também foi observado a presença de multipletto em 7,36-7,48 ppm relativo aos hidrogênios aromáticos e outro simpleto em 7,97 ppm, referente ao hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$). Entretanto, o espectro também apresentou dois simpletos em 2,02 e 2,16 ppm, relativos aos grupos metila $[\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, indicando que provavelmente ocorreu a reação de condensação entre acetona e o grupo amino do sal de isotiossemicarbazida **128**.

Sendo assim, uma análise elemental de CHNS foi realizada e os resultados experimentais estiveram bem próximos aos percentuais teóricos dos átomos presentes no possível bromidrato de isopropilidenoimino **130** e/ou **131**. No entanto, não foi possível concluir a respeito do produto formado apenas com a provável reação de condensação, sendo que no sal de isotiossemicarbazida **128a** existem dois grupos amino terminais capaz de sofrer a reação de condensação (Esquema 43).



Esquema 43: Estruturas propostas para o produto da reação de condensação **130** e/ou **131**.

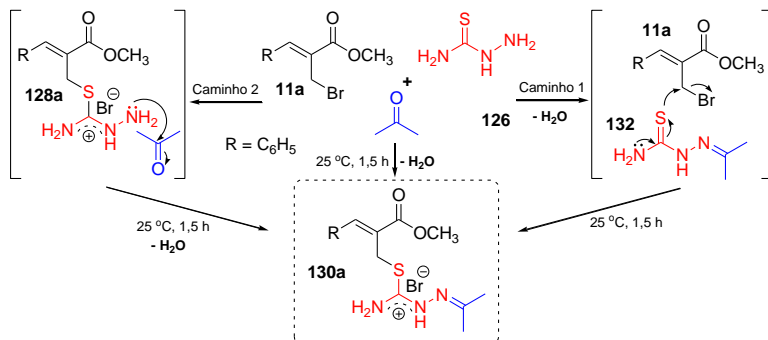
Desta forma, para compreender melhor o mecanismo envolvido nesta transformação, reagiu-se a tiossemicarbazida (**126**) com acetona à temperatura ambiente e a mistura ficou sob agitação constante por 1 hora. Em seguida, o excesso de acetona foi retirado por evaporação sob pressão reduzida obtendo um sólido branco residual, que foi triturado, lavado e filtrado com acetona e submetido à análise espectroscópica de RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H apresentou simpletos em 1,78 e 1,84 ppm, relativos aos hidrogênios que compõem as metilas do grupamento propilideno $[\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, indicando que houve a formação da 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (**132**) em 98% de rendimento. Estes valores estão de acordo com os descritos na literatura.¹⁰¹ Além disso, obteve-se um ponto de fusão de 182,0-183,5 °C, que também está de acordo com a literatura (180,0-181,0 °C)¹⁰¹ (Esquema 44).



Esquema 44: Síntese da 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (**132**).

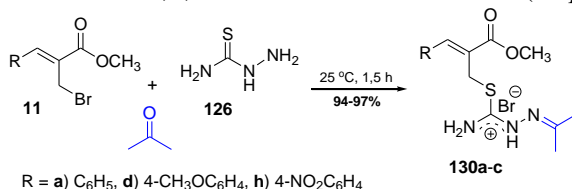
Em seguida, reagiu-se 1 equivalente do brometo alílico **11a** com 1,05 equivalente de 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (**132**) em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 1 hora, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida **11a**. Após evaporação da acetonitrila sob pressão reduzida formou-se um sólido branco, o qual foi triturado, lavado e filtrado com acetona, obtendo-se um sólido branco com ponto de fusão de 142,0-143,5 °C, semelhante ao descrito anteriormente. Devido a isso, provavelmente ocorreu a formação do bromidrato de isopropilidenimino **130**. Da mesma forma, ao reagir o sal de isotiossemicarbazida **128a** com acetona, após 1 hora, obteve-se o mesmo produto **130** (Esquema 45).

Assim, a análise dos resultados obtidos nos permite propor que a reatividade dos compostos envolvidos pode levar a uma reação tricomponente por dois caminhos competitivos. O caminho 1 passa pela formação da 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (**132**), seguido do ataque nucleofílico do enxofre, via S_N , sobre o carbono metilênico ligado ao bromo, um bom grupo de saída, mas que permanece como contra íon. O caminho 2 passa primeiramente pela formação do sal de isotiossemicarbazida **128a**, seguido da reação de condensação com a cetona, levando à formação do bromidrato **130a** (Esquema 45).



Esquema 45: Propostas para a formação do bromidrato de isopropilidenimino **130a**.

Para aumentar o escopo desta reação, reagiu-se os brometos alílicos **11a,d,h** (1,0 equivalente) com tiossemicarbazida (**126**) (1,05 equivalente) em acetona. Após 1,5 hora, observou-se o consumo total dos brometos alílicos de partida **11a,d,h**. Após trituração, filtração e lavagem com acetona, obteve-se os correspondentes bromidratos de isopropilidenimino **130a,d,h** em excelentes rendimentos (Esquema 46).



Esquema 46: Síntese dos bromidratos de isopropilidenimino **130**.

Os bromidratos de isopropilidenimino **130a-c** foram caracterizados por espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C e por análise de CHNS, que confirmam a obtenção dos compostos na forma de sal (ver parte experimental 117). No espectro de IV, obtido em pastilha de KBr, para cada bromidrato de isopropilidenimino **130a-c** observou-se uma banda característica do estiramento do grupamento C=O do éster conjugado na região de 1709-1721 cm⁻¹ e outra banda correspondente ao estiramento da ligação dupla C=C na região de 1634-1640 cm⁻¹ (ver Anexos pg. 264-272).

No espectro de RMN de ^1H para cada bromidrato de isopropilidenimino **130a-c** observou-se um par de simpletos, entre 2,02-2,06 e 2,16-2,19 ppm, referente às metilas do grupamento propilideno $[\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$. Já nos espectros de RMN de ^{13}C observou-se um para de sinais, entre 20,0-20,2 e 25,1-25,2 ppm, referente ao carbono das metilas do grupamento propilideno $[\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$ (ver Anexos pg. 264-272).

4.4. Atividade citotóxica dos sais de isotiourônio

Como visto anteriormente, sais de isotiourônio são compostos que apresentam uma vasta gama de atividades biológicas.³⁸⁻⁴² Desta forma, para atingir o objetivo proposto na busca por novos compostos com potencial atividade antitumoral,⁵³ os sais de isotiourônio **123** e os sais de isotiourônio *N*-substituídos **127** e **128** foram avaliados em ensaios citotóxicos *in vitro*, utilizando linhagem celular de leucemia linfocítica aguda (L1210) e também linhagem não tumoral (VERO). Estes testes foram realizados pelo Grupo de Estudo de Interações entre Micro e Macromoléculas (GEIMM) do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC coordenado pela Prof.^a Tânia Beatriz Creczynski-Pasa.

O ensaio de viabilidade celular utilizado foi do brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT), que é adequado para avaliar compostos independente do mecanismo e da classe química, sendo uma ferramenta eficaz para classificar as substâncias com base no seu potencial citotóxico intrínseco.¹⁰² Em seguida, foi calculado o índice de seletividade (IS), que é a razão entre a concentração que inibe 50% do crescimento celular (CC_{50}) da linhagem não tumoral (VERO) e o CC_{50} da linhagem tumoral (L1210), sendo um instrumento muito importante para o melhor direcionamento dos fármacos, pois, atualmente, a maioria dos quimioterápicos também agride as células sadias, resultando em efeitos colaterais.¹⁰³ O índice de seletividade é representado pela seguinte fórmula:

$$IS = \frac{\text{CC}_{50} \text{ células não tumorais}}{\text{CC}_{50} \text{ células tumorais}}$$

Além disso, também foi calculado o valor do $\log P$,¹⁰⁴ que indica o coeficiente de partição do sal de isotiourônio na forma neutra em solução octanol: H_2O (1:1 v/v). Assim, quanto menor o valor do $\log P$,

mais hidrofílico é o sal, conseqüentemente, quando maior o valor do logP, mais hidrofóbico é o sal, que pode melhorar a sua penetração nas linhagens celulares. Os resultados obtidos estão listados na Tabela 6.

Tabela 6. Concentração dos compostos que causa 50% de morte celular (CC₅₀), índice de seletividade (IS) e coeficiente de partição (logP).

Entrada	Composto	R	R ¹	CC ₅₀ (µM) ^a		IS ^b	logP
				L1210	VERO		
1	123a	C ₆ H ₅	H	10 ± 1	6 ± 1	0,6	2,07
2	123b	2-C ₁₀ H ₇	H	7 ± 1	9 ± 1	1,3	3,25
3	123c^c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	18 ± 2	20 ± 2	1,0	2,51
4	123d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	12 ± 1	29 ± 3	2,4	2,12
5	123e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	H	9 ± 1	24 ± 2	2,7	1,96
6	123f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	6 ± 1	12 ± 2	2,0	2,02
7	123g	2-ClC ₆ H ₄	H	16 ± 1	22 ± 2	1,4	2,52
8	123h^c	4-FC ₆ H ₄	H	13 ± 3	19 ± 1	1,5	2,23
9	123i	CH ₃	H	5 ± 1	20 ± 1	4,0	0,61
10	123j	CH ₃ CH ₂	H	3 ± 1	15 ± 1	5,0	1,11
11	123k^c	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	14 ± 2	39 ± 1	2,8	1,91
12	127a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	13 ± 1	25 ± 1	1,9	4,14
13	127b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	> 100	> 100	-	4,59
14	127c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	17 ± 1	29 ± 1	1,7	4,19
15	127d	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	79 ± 9	> 100	>1,3	4,03
16	127e	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	22 ± 6	> 100	>4,5	3,87
17	127f	3-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	13 ± 4	> 100	>7,7	4,07
18	127g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	10 ± 1	74 ± 4	7,4	5,00
19	127j	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	18 ± 2	> 100	>5,5	4,82
20	127k	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	22 ± 9	81	3,7	4,30
21	127l^c	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅	3 ± 1	6 ± 1	2,0	3,18
22	127m^c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	75 ± 2	100 ± 3	1,3	2,50
23	127o^c	CH ₃ CH ₂	CH ₃	20 ± 1	50 ± 3	2,5	1,49
24	127p^c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ =CHCH ₂	60 ± 1	80 ± 4	1,3	3,14
25	127r^c	CH ₃ CH ₂	CH ₂ =CHCH ₂	15 ± 1	30 ± 1	2,0	2,13
26	128a^c	C ₆ H ₅	NH ₂	>100	>100	-	0,99
27	128b^c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	NH ₂	49 ± 9	99 ± 4	2,0	1,05
28	128c^c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	NH ₂	24 ± 3	62 ± 3	2,6	0,95

^a Definida pelo método MTT durante 24 horas de tratamento.¹⁰²

^b Índice de seletividade. Cálculo da razão entre CC₅₀ da linhagem não tumoral e CC₅₀ da linhagem tumoral.

^c Compostos inéditos.

Conforme pode ser visto na Tabela 6, foram avaliados o efeito dos sais de isotiourônio contendo grupamentos arílicos (entradas 1-8, 12-20, 22, 24, 26-28) e alquílicos (entradas 9-11, 21, 23, 25) na posição β - à carbonila, bem como dos sais de isotiourônio com diferentes padrões de substituição provenientes da tioureia (**124a-k**, entradas 1-11), de tioureias *N*-substituídas (**127a-g,j-m,o,p,r**, entradas 12-25) e da tiossemicarbazida (**128a-c**, entradas 26-28).

Pela análise da Tabela 6, observa-se que os sais de isotiourônio arílicos **123a-h** derivados da tioureia ($R^1 = H$, entradas 1-8) apresentam boa atividade antileucêmica ($CC_{50} = 6-18 \mu M$). No entanto, o índice de seletividade (IS) não se mostrou seletivo na maioria dos casos (IS = 0,6-2,0), com exceção dos sais de isotiourônio **123d,e** (entradas 4,5) substituídos com grupos doadores de elétrons no anel aromático (IS = 2,4 e 2,7, respectivamente). Por outro lado, os sais de isotiourônio arílicos *N*-substituídos com grupamento metílico **127m** ($R^1 = CH_3$) e alílico **127p** ($R^1 = CH_2=CHCH_2$) não apresentaram atividade citotóxica significativa, bem como IS baixo (entradas 22, 24). Da mesma forma, os resultados observados para os sais de isotiourônio *N*-amino substituídos **128a-c** ($R^1 = NH_2$) demonstraram que a introdução de um grupamento mais hidrofílico não melhora a atividade citotóxica, embora os valores de IS tenham sido moderados (IS = 2,0-2,6, entradas 26-28).

Entretanto, os sais de isotiourônio arílicos *N*-fenil substituídos **127a-g,j-l** ($R^1 = C_6H_5$) que possuem um grupamento lipofílico ($\log P \sim 3-5$,¹⁰⁴ entradas 12-21), mostraram melhor atividade antileucêmica e valores de IS superior a 3,7 para os análogos **127e-g,j,k** que possuem substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático β - à carbonila (entradas 16-20). Nota-se, em particular, que os sais de isotiourônio arílicos *N*-fenil substituídos **127e-g** contendo o grupamento nitroaril (entradas 16-18), apresentaram as menores toxicidades na linhagem celular VERO ($CC_{50} \geq 74 \mu M$). É interessante ressaltar que o substituinte nitro está relacionado com uma variedade de efeitos biológicos como, por exemplo, antiparasitário, antibacteriano, antifúngico e antitumoral.¹⁰⁵

Assim, os sais de isotiourônio *N*-fenil substituídos **127a-g,j-l** aparecem como promissores compostos para o desenvolvimento de agentes antileucêmicos, não só porque mostraram bons valores de IS, mas também devido a sua elevada lipofilicidade, a qual pode melhorar a penetração dos compostos pela membrana celular.

Conforme pode ser visto na Tabela 6, os sais de isotiourônio alquílicos **123i-k** derivados da tioureia ($R^1 = H$), apresentaram melhor atividade antileucêmica ($CC_{50} = 3-14 \mu M$) em comparação aos sais de isotiourônio aromáticos **123a-h** ($CC_{50} = 6-18 \mu M$), bem como bons índices de seletividade ($IS = 2,8-5,0$) (entradas 9-11). Destaca-se o IS para os sais de isotiourônio **123** substituídos na posição β - à carbonila com grupamento metil (**123i**, entrada 9, $IS = 4,0$) e etil (**123j**, entrada 10, $IS = 5,0$), além de efeitos tóxicos pronunciados contra a linhagem leucêmica L1210 (5 e $3 \mu M$, respectivamente). No entanto, os sais de isotiourônio alquílicos *N*-substituídos **127l** ($R^1 = C_6H_5$, $IS = 2,0$), **127o** ($R^1 = CH_3$, $IS = 2,5$) e **127r** ($R^1 = CH_2=CHCH_2$, $IS = 2,0$) (entradas 21, 23, 25), são comparativamente menos seletivos do que os análogos **123i-k** derivados da tioureia (entradas 9-11).

Desta forma, como os sais de isotiourônio alquílicos **123i,j** derivados da tioureia (Tabela 6, entradas 9,10) apresentaram os melhores índices de seletividade, buscou-se expandir o estudo antileucêmico utilizando cinco sais de isotiourônio **123d-f,i,j** ($IS > 2,0$) nos demais ensaios para a elucidação dos mecanismos de morte celular que os mesmos induzem. Estes estudos estão sendo desenvolvidos pelo Grupo de Estudo de Interações entre Micro e Macromoléculas (GEIMM) do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC.

Além dos estudos envolvendo leucemia, o GEIMM avaliou a atividade citotóxica de três sais de isotiourônio **123a,b,g** e três sais de isotiourônio *N*-substituídos **127c** e **128b,c** em linhagens celulares de melanoma (Figura 10). Conforme visto anteriormente, o melanoma é um dos três tipos dos cânceres de pele mais conhecidos.¹⁷ Além disso, o melanoma representa 4% dos cânceres de pele, mas é responsável por 80% dos casos de morte provocados por esta doença.¹⁰⁶

Inicialmente, realizou-se o ensaio de citotoxicidade *in vitro* pelo método MTT utilizando concentrações crescentes dos sais de isotiourônio **123a,b,g** e *N*-substituídos **127c** e **128b,c**. Conforme a Tabela 7, foram escolhidos quatro diferentes linhagens celulares de melanoma, a linhagem celular murina B16-F10, que é muito resistente e utilizada em modelos experimentais *in vivo*, e as linhagens de melanoma humano SK-MEL-19, -28 e -147, que foram selecionadas por apresentarem mutações genéticas em BRAF (homólogo B do oncogene viral de sarcoma de murino *v-raf*) e NRAS (homólogo do oncogene viral RAS do neuroblastoma *v-ras*), frequentemente encontradas em pacientes com melanoma.^{107,108} A citotoxicidade também foi avaliada em uma

linhagem celular de melanócito humano (NGM), sendo possível a comparação com as células tumorais utilizando novamente o índice de seletividade (IS). Os resultados obtidos estão listados na Tabela 7.

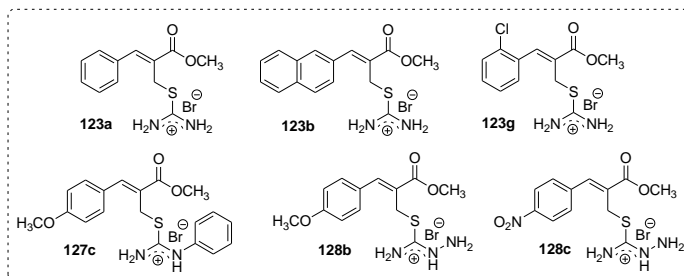


Figura 10: Estruturas dos sais de isotiourônio avaliados em linhagens celulares de melanoma.

Tabela 7. Concentração que causa 50% de morte celular (CC_{50}).

Ent.	Sal	NGM ^b	B16-F10 ^b	IS ^c	CC_{50} (μM) ^a					
					SK-MEL-19 ^b	IS ^c	SK-MEL-28 ^b	IS ^c	SK-MEL-147 ^b	IS ^c
1	123a	88±5,7	20±0,7	4,4	25±2,3	3,6	15±1,9	7,3	9±2,4	9,7
2	123b	20±0,9	17±2,4	1,2	12±1,7	1,7	12±0,7	1,7	7±2,8	2,8
3	123g	45±13,6	28±1,8	1,6	26±0,78	1,7	17±0,58	2,6	10±2,7	4,5
4	127c	158±23,5	72±1,8	2,2	76±14,1	2,0	64±10,7	2,5	53±3,0	3,0
5	128b	316±23,9	167±0,2	1,9	266±8,1	1,2	140±0,7	2,3	202±4,1	1,6
6	128c	171±20,3	87±0,5	2,0	77±0,6	2,2	68±9,5	2,5	86±0,6	2,0

a) Definida pelo método MTT durante 24 horas de tratamento.

b) Dados expressos com média ± desvio padrão (n=3).

c) Índice de seletividade. Cálculo da razão entre CC_{50} da linhagem não tumoral (NGM) e CC_{50} da linhagem tumoral.

De acordo com a Tabela 7, os sais de isotiourônio **123a,b,g** foram os que apresentaram os melhores valores de CC_{50} nas linhagens tumorais estudadas (7-28 μM) (entradas 1-3). Por outro lado, os sais de isotiourônio *N*-substituídos **127c** e **128b,c** apresentaram valores de CC_{50} mais elevados (53-266 μM) (entradas 4-6).

Neste estudo, a comparação entre essas células mostrou que tanto os sais de isotiourônio **123a,b,g** quanto os sais de isotiourônio *N*-substituídos **127c** e **128b,c** apresentam maior toxicidade em células tumorais do que em células não tumorais, sendo que os valores do IS entre 1,2 e 9,7 foram observados para as quatro linhagens celulares, e podem ser visualizados na Tabela 7. No entanto, o sal de isotiourônio **123a** foi o único que apresentou um IS maior que 3,0 para todas as linhagens celulares.

Em seguida, foi avaliado o tipo de morte celular (apoptose ou necrose) induzida pelos sais de isotiourônio **123a,b,g** e sais de isotiourônio *N*-substituídos **127c** e **128b,c** na linhagem celular SK-MEL-147. Um dos aspectos que distingue a apoptose da necrose é, nesta, a preservação da integridade da membrana plasmática que evita a liberação dos constituintes celulares para o meio extracelular. Por outro lado, a necrose promove a ruptura da membrana plasmática com extravasamento do material celular para o meio extracelular, causando importantes consequências biológicas como indução e respostas inflamatórias.¹⁰⁹ Neste estudo, observou-se que todos os sais de isotiourônio **123a,b,g**, **127c** e **128b,c** induziram ao aumento da quantidade de células em apoptose e pouco por necrose.

Em seguida, foi avaliado a expressão dos genes NRAS e BRAF após incubação da linhagem SK-MEL-147 com os sais de isotiourônio **123a,b,g**, **127c** e **128b,c**. Conforme os resultados obtidos, os sais de isotiourônio **123a,b** resultaram na diminuição da expressão do gene NRAS, com destaque para o sal de isotiourônio **123a**, que reduziu a expressão de forma significativa (60%).

Mediante estes resultados, entre outros, realizou-se o estudo de combinação de fármacos que é muito utilizado no tratamento de doenças. Assim, os principais objetivos dessas associações são conseguir um efeito terapêutico sinérgico, reduzir a dose e a toxicidade e minimizar ou adiar a indução de resistência.¹¹⁰

Como o Vemurafenib é um fármaco aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), associou-se concentrações dos sais de isotiourônio **123a,b** com Vemurafenib, nas linhagens celular SK-MEL-28 e SK-MEL-147. Neste estudo, observou-se que a combinação dos sais de isotiourônio **123a,b** com Vemurafenib resultou em forte diminuição da viabilidade celular, com destaque para o sal de isotiourônio **123a** que resultou em uma diminuição acentuada em ambas as linhagens celulares, SK-MEL-28 (60%) e SK-MEL-147 (40%).

Assim, decidiu-se verificar se esse resultado era devido a um efeito sinérgico, aditivo ou antagonístico baseado na definição de Chou,¹¹⁰ que diz que o sinergismo consiste em um efeito maior do que simplesmente o efeito aditivo, ou seja, o somatório dos efeitos isoladamente, e o antagonismo como um efeito menor do que o aditivo.

Para analisar o efeito da combinação do sal de isotiourônio **123a** com Vemurafenib, foi utilizado o programa CompuSym (versão 1.0). Índices combinatórios (IC) < 0,90 são considerados sinérgicos,

valores de IC entre 0,90 e 1,10 são efeito aditivo e IC > 1,10 são considerados antagonísticos.¹¹⁰ Como resultado, observou-se que a combinação do sal de isotiourônio **123a** com Vemurafenib resultou em um efeito sinérgico para a linhagem SK-MEL-28 (IC = 0,60) e para SK-MEL-147 (IC = 0,80) (Tabela 8).

Tabela 8. Índice combinatório do sal de isotiourônio **123a** e Vemurafenib em linhagens celulares de melanoma.

Índice combinatório		
Compostos	SK-MEL-28 (BRAF ^{V600E})	SK-MEL-147 (NRAS ^{Q61R})
123a + Vemurafenib	0,60132	0,80699

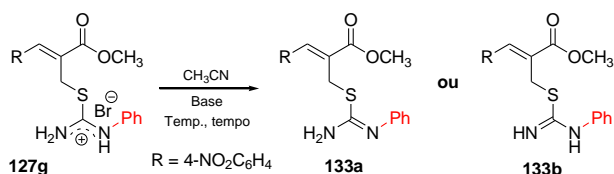
Índice combinatório (IC) < 0,90 é considerado efeito sinérgico.¹¹⁰

Por fim, o efeito sinérgico da associação do sal de isotiourônio **123a** com o fármaco Vemurafenib representa uma oportunidade de diminuir a dose dos compostos, sendo que isso pode, talvez, reduzir os efeitos tóxicos do fármaco e melhorar a resposta aos tratamentos de melanoma (ver artigo em Anexo).¹¹¹ Além disso, é interessante ressaltar que o sal de isotiourônio **123a** havia sido utilizado como intermediário na preparação do heterociclo **56a**, o qual apresentou melhor atividade antileucêmica no estudo realizado pelo nosso de pesquisa em colaboração com o GEIMM (Esquema 14, pg. 11).^{37,53}

4.5. Síntese de 2-iminotiazolidinas **137** a partir de sais de isotiourônio

Conforme apresentado anteriormente na Introdução (Esquema 12 e 13, pg. 10), sais de isotiourônio são intermediários muito úteis na síntese de compostos heterocíclicos.^{37,51-53} Além disso, uma das estratégias para preparar heterociclos multifuncionalizados a partir da ciclização *anti*-Michael consiste na utilização de compostos que possuem um grupamento fortemente retirador de elétrons no carbono β - à carbonila α,β -insaturada. Assim, após a preparação dos sais de isotiourônio **123f**, **127g-i,n,q** e **128c** substituídos na posição β - à carbonila pelo grupamento *p*-nitrofenil, torna-se possível a existência de uma carga parcial positiva no carbono α - à carbonila que induza a ciclização *anti*-Michael devido à forte conjugação do sistema π aromático com a ligação α,β -insaturada.⁷⁴

Inicialmente, verificou-se a possibilidade de ciclização do sal de isotiourônio *N*-fenil substituído **127g** em meio básico, variando a temperatura e a base (Tabela 9). Entretanto, nos espectros de RMN de ^1H , realizados em CDCl_3 , obtidos logo após o tratamento aquoso, observou-se um simpleto em 4,22 ppm, relativo aos hidrogênios metilênicos ($\text{S}-\text{CH}_2$), indicando a possível formação da isotioureia **133a** ou **133b**. Contudo, percebeu-se que, com o tempo, o produto sofria decomposição e, após alguns dias a análise do espectro de RMN de ^1H , indicou a formação de uma mistura complexa de compostos que não foram identificados, além da presença de **133a** ou **133b** (Esquema 47).



Esquema 47: Tentativa de ciclização do sal de isotiourônio *N*-fenil substituído **127g**.

Tabela 9: Tentativas de ciclização do sal *N*-substituído **127g**.

Entrada	Base	Condução térmica	Tempo
1	DABCO	t.a.	25 min
2	DABCO	Refluxo (80 °C)	5 h
3	1. NaHCO_3 sat. ^a 2. DBU	t.a.	1) 25 min 2) 4 h
4	DABCO	MO (90 °C) ^b	30 min

a) Reação realizada em duas etapas (1 e 2).

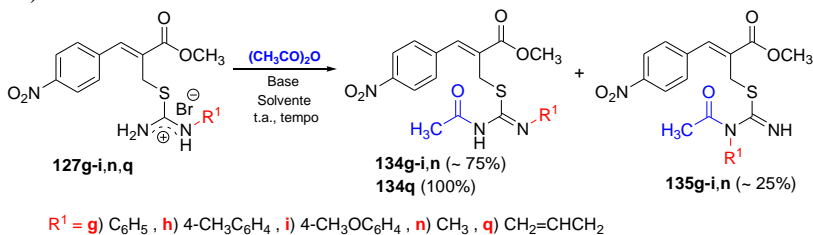
b) A reação foi realizada sob irradiação de energia de micro-ondas à 90 °C.

Como não foi obtido sucesso na preparação de heterociclos a partir do sal de isotiourônio *N*-fenil substituído **127g** por adição-1,2 à carbonila e/ou por adição-1,4 tipo Michael e/ou por adição-1,3 *anti*-Michael, foi estudada a reatividade de outros sais de isotiourônio *N*-fenil substituído **127a** ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) e **127c** ($\text{R} = 4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) em meio básico, porém não se obteve sucesso ciclização destes compostos. Sendo assim, buscou-se estudar a utilização de outros precursores de heterociclos a partir de ciclização em meio básico, a partir da preparação de derivados acilados pela reação de acetilação dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127g-i,n,q** contendo o grupamento *p*-nitrofenil na

posição β - à carbonila α,β -insaturada, que levou à formação de mistura de isômeros **134** e **135** (Esquema 48).^{37,56}

Desta forma, a fim de obter seletivamente o composto **134**, buscou-se otimizar a reação de acetilação dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127g-i,n,q**. Assim, repetiu-se a reação variando solvente ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , THF), base (NaHCO_3 sat., DABCO), e tempo (5-30 min, 1 h, 24 h), à temperatura ambiente. No entanto, apesar dessas modificações sempre houve a formação da mistura isomérica **134:135** com proporções em torno de 75 e 25% (proporções determinadas por integração nos espectros de RMN de ^1H realizados em CDCl_3) (Esquema 48).

Por outro lado, ao reagir o sal de isotiourônio *N*-alil substituído **127q** em um sistema bifásico utilizando CH_2Cl_2 como solvente e NaHCO_3 sat. à temperatura ambiente, a reação ocorreu de forma regiosseletiva, levando à formação exclusiva do composto acetilado **134q** em rendimento de 94% (ver parte experimental pg. 126) (Esquema 48).

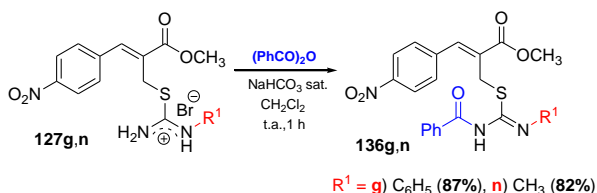


Esquema 48: Reação de acetilação dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127g-i,n,q**.

Já na reação a partir do sal de isotiurônio *N*-fenil substituído **127g**, após cristalização em acetato de etila, obteve-se um sólido amarelo com ponto de fusão observado de 135-137 °C, o qual está de acordo com o descrito na literatura (135,5-137 °C)³⁷ para o composto monoacetilado **134g**, obtido com 73% de rendimento. Entretanto, outros compostos monoacetilados **134** não foram possíveis de ser isolados tanto por cromatografia em sílica gel quanto por cristalização.

Para verificar a influência do anidrido na reação de acilação, repetiu-se a reação dos sais de isotiourônio **127g,n** com anidrido benzoico em CH_2Cl_2 na presença de NaHCO_3 sat. à temperatura ambiente e, após 1 hora, observou-se o consumo total dos sais de

isotiourônio de partida **127g,n**. Pelo espectro de RMN de ^1H do produto bruto, realizado em CDCl_3 , após tratamento aquoso, observou-se a formação regioseletiva dos compostos benzoilados **136g,n**. Após purificação dos sólidos obtidos por trituração, filtração e lavagem com éter etílico, foram isolados os compostos benzoilados **136g,n** com rendimentos de 87 e 82%, respectivamente, sendo caracterizados por espectroscopia de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução (ver parte experimental pg. 127) (Esquema 49).



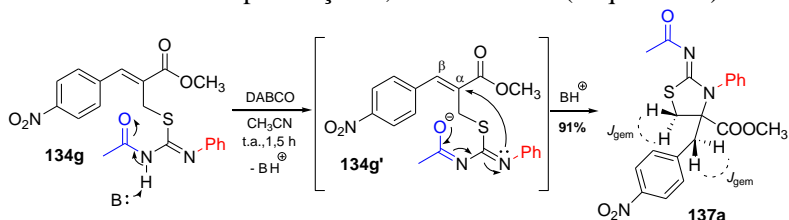
Esquema 49: Preparação das isotioureias *N*-benzoiladas **136g,n**.

De modo a obter uma metodologia eficiente para a preparação de compostos heterocíclicos a partir das isotioureias acetiladas **134** e **136**, estudou-se a utilização do composto monoacetilado **134g** visando a síntese de heterociclos por adição-1,2 à carbonila e/ou por adição-1,4 tipo Michael e/ou por adição-1,3 *anti*-Michael (Esquema 33, pg. 23).

Inicialmente, reagiu-se a isotiureia **134g** em meio básico utilizando DABCO em acetonitrila à temperatura ambiente e acompanhou-se a reação por CCD. Após 90 minutos de reação, observou-se a formação de produtos e o consumo total da isotiureia de partida **134g**. Após tratamento aquoso, o composto foi submetido à análise de RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 , sem prévia purificação.

Ao examinar o espectro de RMN de ^1H , observou-se um duplete em 3,23 ppm e outro em 3,58 ppm com constante de acoplamento geminal de 11,6 Hz. Pode-se observar também um duplete em 3,27 ppm e outro em 3,52 ppm com $J_{\text{gem}} = 13,8$ Hz. Ainda, observou-se que a principal diferença em comparação com o espectro de RMN de ^1H do material de partida **134g**, foi a ausência do simpleto em 7,76 ppm, referente ao hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$) e de outro simpleto em 4,07 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{S}-\text{CH}_2$).³⁷ Sendo assim, já que a ciclização poderia ocorrer após abstração do próton do grupo amido, seguido pelo ataque do nitrogênio (*N*-fenil) sobre o

carbono α - à carbonila do éster, sugeriu-se a formação da 2-iminotiazolidina **137a** por adição-1,3 *anti*-Michael (Esquema 50).



Esquema 50: Síntese da 2-iminotiazolidina **137a**.

Após purificação, a 2-iminotiazolidina **137a** foi caracterizada por IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , análise de CHNS, EMAR e ponto de fusão (ver parte experimental pg. 134). No espectro de IV, obtido em pastilha de KBr, observou-se uma banda intensa em 1346 cm^{-1} relativa ao estiramento simétrico e outra banda em 1519 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo nitroaromático (ver Anexo pg. 356).

No espectro de RMN de ^1H observou-se 2 pares de dupletos com deslocamentos similares aos descritos acima e com constantes de acoplamento geminais de 11,6 Hz, referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*$), e 13,8 Hz, referente aos hidrogênios benzílicos ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-C}^*$). Também foi observado um simpleto na região de 3,73 ppm, referente aos hidrogênios metoxílicos do éster (C=OOCH_3) (ver Anexo pg. 354).

No espectro de RMN de ^{13}C foi observado sinal em 35,3 ppm, referente ao carbono ligado ao enxofre ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*$) e em 40,1 ppm, relativo ao carbono benzílico ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}^*$). Já em 72,8 ppm, observou-se o sinal do carbono assimétrico gerado pela ciclização *anti*-Michael ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$) (ver Anexos pg. 355). Já pela análise de DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) observou-se a falta de um sinal em 72,8 ppm, referente a um carbono quaternário, provavelmente gerado pela ciclização *anti*-Michael ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

Para confirmar a estrutura proposta, a 2-iminotiazolidina **137a** foi elucidada por difratometria de raios-X dos cristais formados em acetato de etila (Figura 11) (ver Anexos pg. 184).

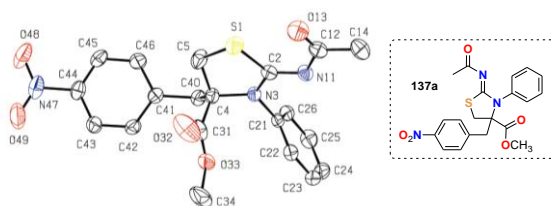


Figura 11: ORTEP da 2-iminotiazolidina **137a**, elipsóides com 40% de probabilidade.

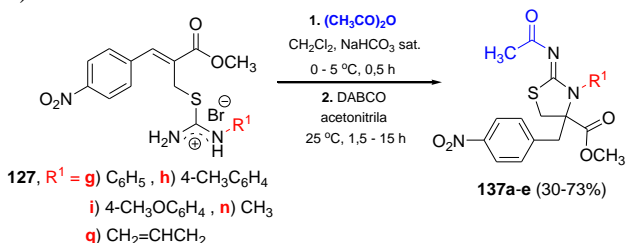
Como as reações de acetilação dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127g-i,n** não foram regioseletivas e foi difícil isolar o composto monoacetilado **134**, buscou-se desenvolver a preparação de 2-iminotiazolidinas **137** a partir dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127g-i,n** de maneira direta, sem isolamento dos intermediários acetilados **134** e **135**.

Inicialmente, foi realizada a reação de acetilação do sal de isotiourônio *N*-substituído **127g** utilizando CH_2Cl_2 como solvente na presença de NaHCO_3 sat. à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 30 minutos, observou-se o consumo do sal de isotiourônio de partida **127g**, em seguida foi realizado o tratamento aquoso. Posteriormente, a mistura de compostos monoacetilados **134g** e **135g** foi tratada com DABCO em acetonitrila à temperatura ambiente. Após 1,5 horas de reação, observou-se a formação do composto **137a** por CCD usando UV para visualização. Após tratamento aquoso e purificação por coluna em sílica gel, obteve-se a 2-iminotiazolidina **137a** com 47% de rendimento, sendo confirmado pela análise por RMN de ^1H e ponto de fusão (151,0-153,0 °C).

Com o intuito de aumentar o rendimento da reação, algumas modificações nas condições reacionais foram estudadas. Para isso, repetiu-se a reação de acetilação do sal de isotiourônio *N*-fenil substituído **127g** em banho de gelo (0-5 °C) ao invés de temperatura ambiente e, após 30 minutos foi realizado o tratamento aquoso. Posteriormente, os compostos monoacetilados **134g** e **135g** foram tratados com DABCO em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, observando-se o desaparecimento dos compostos monoacetilados de partida **134g** e **135g** após 1,5 horas de reação. Após o tratamento aquoso, o produto bruto foi submetido à análise de RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 , indicando a formação da 2-

iminotiazolidina **137a**, que após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel foi obtida em 73% de rendimento.

Desta forma, a reação de acetilação seguida do tratamento com DABCO em acetonitrila foi estendida para a preparação de outras 2-iminotiazolidinas **137** em bons rendimentos (Esquema 51 e Tabela 10, Entradas 1-5). Também foram realizadas tentativas de preparação das 2-iminotiazolidinas **137** pelo método *one-pot* reagindo o sal de isotiourônio **127g** com anidrido acético na presença de DABCO em acetonitrila à temperatura ambiente e por irradiação de micro-ondas, porém, não se obteve sucesso na obtenção dos produtos desejados nestas condições reacionais, visto o baixo rendimento obtido (Entradas **6-7**, Tabela 10).



Esquema 51: Síntese das 2-iminotiazolidinas **137a-e**.

Tabela 10: Síntese de 2-iminotiazolidinas **137**.

Entrada	Produto	R^1	Tempo (h)	Rend. (%) ^a	P.f. (°C)
1	137a	C_6H_5	1,5 ^b	73	151,5-153,0
2	137b	$4-CH_3C_6H_4$	4 ^b	47	174,5-176,0
3	137c	$4-CH_3OC_6H_4$	4 ^b	30	167,5-168,5
4	137d	CH_3	15 ^b	54	135,0-136,0
5	137e	$CH_2=CHCH_2$	4,5 ^b	70	126,5-127,5
6	137a	C_6H_5	24 ^c	22	151,0-152,5
7	137a	C_6H_5	1 ^d	17	151,5-153,0

a) Purificação por cromatografia em coluna.

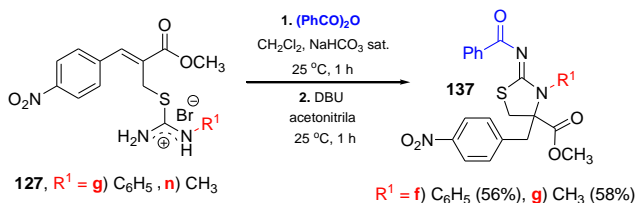
b) Tempo referente a segunda etapa tratada com DABCO no **Esquema 51**.

c) Reação à temperatura ambiente misturando o sal **127g**, Ac_2O e DABCO em acetonitrila à 25 °C.

d) Reação sob irradiação de energia de micro-ondas misturando o sal **127g**, Ac_2O e DABCO em acetonitrila. Foram dados 3 pulsos: 10, 20 e 30 min à 71 °C.

A partir dos resultados obtidos, optou-se por reagir os sais de isotiourônio *N*-substituídos **127g,n** com anidrido benzoico em CH_2Cl_2

na presença de NaHCO_3 sat. à temperatura ambiente. Após 1 hora de reação, foi realizado o tratamento aquoso e os produtos monobenzoilados obtidos **136g,n** foram tratados, sem prévia purificação, com DBU ao invés de DABCO em acetonitrila à 25°C . A reação foi acompanhada por CCD e, após 1 hora, observou-se que os materiais de partida **136g,n** haviam sido consumidos. Após tratamento aquoso e purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, as 2-iminotiazolidinas **137f,g** foram obtidas em bons rendimentos (56-58%) (Esquema 52).



Esquema 52: Síntese das 2-iminotiazolidinas **137f,g**.

Após purificação, todas as 2-iminotiazolidinas **137** foram caracterizadas por IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , EMAR e ponto de fusão (ver parte experimental pg. 134). No espectro de IV, obtido em pastilha de KBr, para cada 2-iminotiazolidina **137**, observou-se uma banda relativa ao estiramento simétrico do grupo nitroaromático, entre 1346 e 1352 cm^{-1} , e na região de 1514 - 1528 cm^{-1} outra banda relativa ao estiramento assimétrico. Na região entre 1613 e 1646 cm^{-1} , notou-se uma banda referente ao estiramento do grupo carboxiamido ($\text{NC}=\text{OR}$), e entre 1729 e 1748 cm^{-1} , uma banda relativa ao estiramento da carbonila do grupo carboxilato ($\text{C}=\text{OOCH}_3$). Além disso, também foi observado uma banda larga na região entre 3443 e 3477 cm^{-1} , referente ao estiramento harmônico do éster $\text{C}=\text{O}$ (ver Anexos pg. 354-374).

No espectro de RMN de ^1H observou-se um duplete na região de $3,04$ - $3,23 \text{ ppm}$ e outro em $3,36$ - $3,65 \text{ ppm}$ com constante de acoplamento geminal próximos de $12,0 \text{ Hz}$, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ($\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}^*$). Observou-se, também, um duplete na região de $3,22$ - $3,37 \text{ ppm}$ e outro em $3,51$ - $3,59 \text{ ppm}$ com J_{gem} entre $13,4$ e $14,2 \text{ Hz}$ relativo ao hidrogênio benzílico ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-\text{C}^*$). Também foi observado um simpleto na região de $3,73$ - $3,83 \text{ ppm}$,

referente aos hidrogênios metoxílicos do éster ($C=OOCH_3$) (ver Anexos pg. 354-374).

Já no espectro de RMN de ^{13}C , observou-se um sinal na região de 34,7-35,8 ppm, referente ao carbono ligado ao enxofre ($S-CH_2-C^*$), e em 39,1-40,3 ppm, relativo ao carbono benzílico ($C_6H_4CH_2-C^*$). Já na região de 53,2-53,6 ppm, notou-se um sinal relativo ao carbono metoxílico do éster ($C=OOCH_3$), e entre 147,3 e 147,5 ppm sinal referente ao carbono nitroaromático ($NO_2-C_6H_4$). O espectro apresentou ainda, um sinal do carbono assimétrico α - à carbonila ($CH_3OC=O-C^*$), na faixa de 71,3 a 73,0 ppm (ver Anexos pg. 354-374).

Com o intuito de determinar quais as constantes de acoplamento geminais na faixa de 11,6 e 13,8 Hz que estão associadas aos hidrogênios metilênicos dos carbonos ligados ao enxofre ($S-CH_2-C^*$) e ao anel aromático ($C_6H_4CH_2-C^*$), realizou-se o experimento bidimensional HMQC "*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*".¹¹² Para esta análise foi utilizada a 2-iminotiazolidina **137e**, pois o espectro de RMN de 1H deste composto revelou que os quatro hidrogênios metilênicos absorvem energias diferentes, deixando os dupletos relativamente separados (0,2 ppm), enquanto o espectro de RMN de ^{13}C mostrou que os picos referentes aos dois carbonos metilênicos estão distantes entre si (5,0 ppm). Como o deslocamento do carbono metilênico ligado ao enxofre dos sais de isotiourônio **127h,i,n,q** fica na faixa de 29,3-30,0 ppm (ver Anexos pg. 229-250), provavelmente o carbono em 34,7 ppm é relativo ao carbono metilênico ligado ao enxofre. Além disso, o carbono (CH_2-S) das isotioureias **146** fica na faixa de 28,2-29,4 ppm (ver Anexos pg. 328-352). Visto que o deslocamento do carbono benzílico em modelos da literatura [$O_2NC_6H_4-CH_2$ -tiazol(benzotiazol)] fica na faixa de 38,0-44,0 ppm,¹¹³ propõe-se que o carbono em 39,7 ppm é referente ao carbono metilênico ligado ao anel aromático. Desta forma, ao analisar o espectro de HMQC, realizado em $CDCl_3$, observou-se que os dupletos referentes aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao enxofre ($S-CH_2$) possuem $J_{gem} = 11,6$ Hz, já os dupletos dos hidrogênios metilênicos do carbono benzílico ($O_2NC_6H_4-CH_2$) possuem $J_{gem} = 13,8$ Hz (Figura 12).

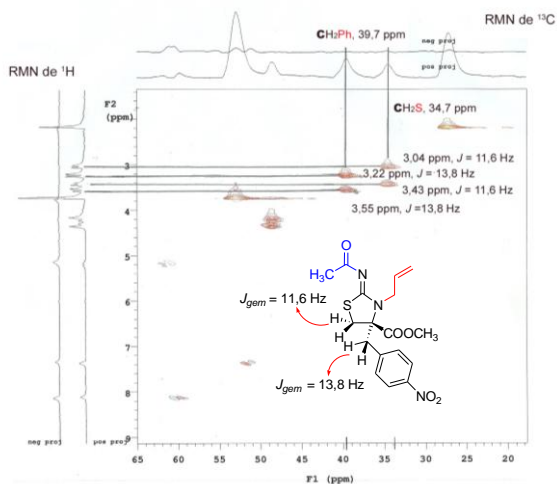
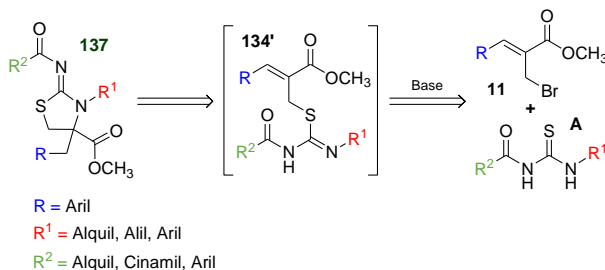


Figura 12: Espectro de HMQC da 2-iminotiazolidina **137e**.

A tentativa de realizar a ciclização *anti*-Michael utilizando os sais de isotiourônio **127e,f** que possuem o grupamento *o*-nitrofenil e *m*-nitrofenil ligado ao carbono β - à carbonila não foram bem sucedidas. Desta forma, utilizou-se a mesma condição reacional descrita anteriormente em duas etapas (Esquema 51, pg. 51). Assim, reagiu-se os sais de isotiourônio **127e,f** com anidrido acético (etapa 1), seguido da reação na presença de DABCO (etapa 2). No entanto, após tratamento aquoso, os espectros de RMN de ^1H dos produtos brutos mostraram uma mistura complexa de compostos não identificados por RMN de ^1H . Esta dificuldade provavelmente se deve à baixa regioseletividade na reação de acetilação, já observada a partir dos sais de isotiourônio 4-nitro substituídos **127g-i,n,q** (Esquema 48, pg. 47).

A partir dos resultados obtidos, pôde-se constatar que a preparação das 2-iminotiazolidinas **137a-g** a partir do brometo alílico **11h** foi realizada em três etapas: preparação do sal de isotiourônio **127**, reação de acilação e posterior ciclização da *N*-acil isotioureia obtida. Assim, buscou-se estudar a preparação de 2-iminotiazolidinas **137** com diferentes funcionalidades a partir da reação dos brometos alílicos **11** com tioureias *N*-aciladas "A" em uma única etapa reacional, por um método convergente conforme pode ser visto no Esquema 53.



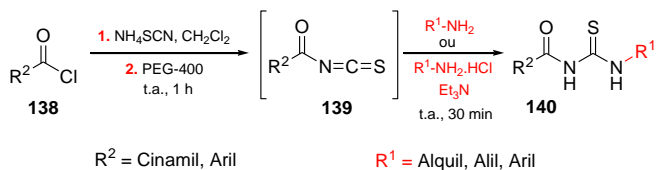
Esquema 53: Retrossíntese de 2-iminotiazolidinas **137** a partir de brometos alílicos **11**.

4.6. Reações para obtenção de isotioureias e 2-iminotiazolidinas a partir dos brometos alílicos **11**

4.6.1. Preparação das *N*-aciltioureias

Inicialmente, seguiu-se o procedimento descrito por Zhang e colaboradores para a preparação de tioureias *N*-aróil-*N'*-substituídas.³⁶ Este procedimento é brando e envolve a reação de cloretos de acila **138** com tiocianato de amônio na presença de PEG-400, que, provavelmente interage com o íon amônio aumentando o caráter nucleofílico do tiocianato. A reação gera *N*-aróil isotiocianato **139** *in situ*, o qual posteriormente reage com aminas primárias formando as correspondentes tioureias *N*-aróil-*N'*-substituídas **140a-k** (Esquema 54, Tabela 11).

Já para obter as tioureias a partir dos cloridratos de L-fenilalanina e β -alanina ésteres, reagiu-se o cloreto de acila **138** com NH_4SCN na presença de PEG-400 e, após 1 hora, adicionou-se uma solução contendo 1,0 equivalente do cloridrato de amino éster e 1,1 equivalente de trietilamina em CH_2Cl_2 , de modo a neutralizar o sal e liberar o caráter nucleofílico do grupo amino, que, conseqüentemente, ataca o carbono $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ do isotiocianato **139** para gerar as tioureias *N*-aróil-*N'*-substituídas funcionalizadas **140l,m** (Esquema 54). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 11).



Esquema 54: Síntese das tioureas *N*-aróil-*N'*-substituídas **140**.

Tabela 11: Síntese das *N*-aróil-*N'*-substituídas **140**.

Produto	R ¹	R ²	Rend. (%) ^a	P.f. (°C)	P.f. (°C) ^{ref.}
140a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	81	145,0-146,5	140,0-142,0 ¹¹⁴
140b	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	67	133,0-134,0	106,0-107,0 ¹¹⁵
140c	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	67	154,5-155,5	151,0 ¹¹⁶
140d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	72	196,0-197,5	161,0-162,0 ¹¹⁵
140e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	74	172,5-173,0	Inédito
140f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	81	206,0-207,0	183,0-186,0 ¹¹⁷
140g	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	56	186,0-187,5	Inédito
140h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	51	171,5-172,5	Inédito
140i	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	79	125,5-127,0	Inédito
140j	CH ₂ =CHCH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	30	93,0-94,0	Inédito
140k	C ₆ H ₅ CH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	74	123,5-124,5	78,0 ¹¹⁸
140l	(<i>S</i>)-C ₆ H ₅ CH ₂ (COOCH ₃)CH	4-CH ₃ C ₆ H ₄	94 ^b	105,0-106,5	Inédito
140m	CH ₃ CH ₂ OOCCH ₂ CH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	96 ^b	84,0-86,0	Inédito

a) Rendimento obtido após purificação por cristalização em etanol.

b) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etila (8:2 v/v) como eluente.

Como pode ser observado na Tabela 11, após purificação por cristalização em etanol, o ponto de fusão das tioureas *N*-aróil-*N'*-substituídas **140b,d,f,k** não estava totalmente de acordo com aqueles descritos na literatura. Desta forma, todas as tioureas *N*-aróil-*N'*-substituídas **140** foram submetidas a análises espectroscópicas por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e por EMAR (ver parte experimental pg. 119-125).

No espectro de IV, obtido em pastilha de KBr, para cada tiourea *N*-aróil-*N'*-substituída **140** foi observado uma banda intensa, entre 1142 e 1195 cm⁻¹, relativa ao estiramento da tiocarbonila (C=S),¹¹⁵

e na região de 1660-1679 cm^{-1} , uma banda relativa ao estiramento da carbonila do grupo carboxiamido (C=ONR). Além disso, foi possível observar uma banda larga na região de 2980-3371 cm^{-1} , relativa ao estiramento da ligação (N-H) (ver Anexos pg. 273-305). Já para as tioureias **140l,m**, a banda correspondente ao estiramento da carbonila do éster foi observada em 1738 cm^{-1} para **140l** (C=OCH_3) e em 1719 cm^{-1} para **140m** ($\text{C=OCH}_2\text{CH}_3$) (ver Anexos pg. 308,311).

No espectro de RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 , foi observado um simpleto largo na faixa de 9,02-9,29 ppm, que foi característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupamento *N*-tioamido (S=CNHR^1) e outro em campo mais baixo, entre 10,60 e 12,65 ppm, relativo ao hidrogênio do grupamento *N*-carboniltioamido (C=ONHC=S) (ver como exemplo a Figura 13) ou (ver Anexos pg. 273-309).

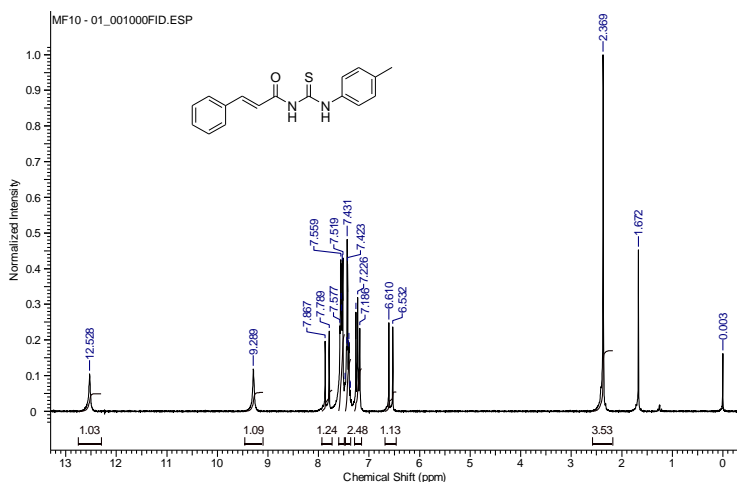


Figura 13: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da *N*-(*E*)-cinamoil-*N'*-(4-metilfenil)tioureia (**140f**), obtido em CDCl_3 .

Já no espectro de RMN de ^{13}C , obtido em CDCl_3 , foi observado um sinal em campo mais baixo na faixa de 165,9-167,3 ppm, referente ao carbono do grupo carboxiamido (C=ONR) e um sinal entre 178,1 e 180,2 ppm, relativo ao carbono tiocarbonílico (C=S), (ver como exemplo a Figura 14) ou (ver Anexos pg. 274-310).

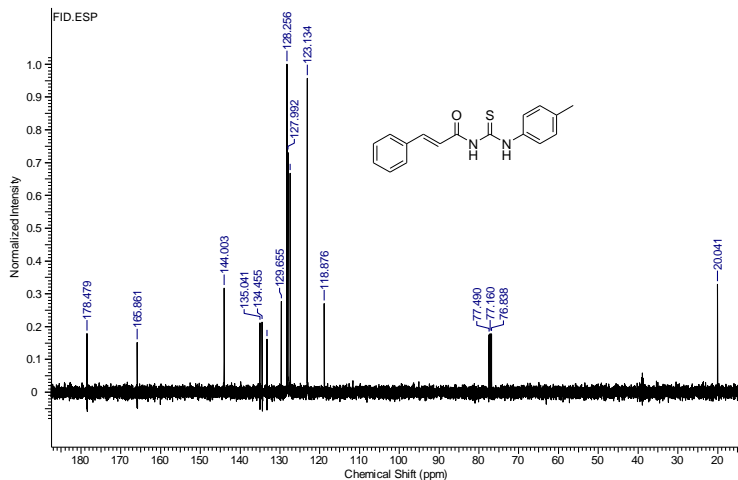
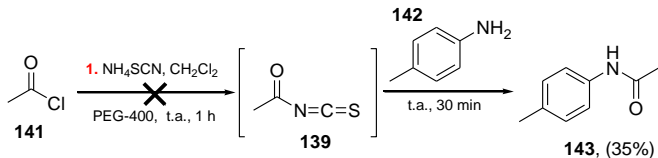


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da *N*-(*E*)-cinamoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140f**), obtido em CDCl_3 .

Por fim, as tioureas *N*-aróil-*N'*-substituídas **140** foram analisadas por espectrometria de massas de alta resolução e tiveram suas fórmulas moleculares confirmadas por meio dos valores obtidos (ver parte experimental pg. 119-125).

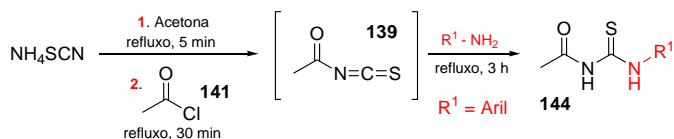
Ao contrário das *N*-aróil tioureas, a preparação das tioureas *N*-acetil-*N'*-substituídas utilizando a metodologia apresentada anteriormente não foi bem sucedida,³⁶ provavelmente em função da não formação do intermediário **139**, que seria oriundo da reação do ânion tiocianato com cloreto de acetila (**141**), o qual reagiu com a *p*-toluidina (**142**) levando à formação da *N*-(4-metilfenil)acetamida (**143**) (Esquema 55).



Esquema 55: Síntese da *N*-(4-metilfenil)acetamida (**143**).

De fato, após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, o sólido obtido foi submetido à análise de RMN de ^1H e ponto de fusão. No espectro de RMN de ^1H , realizado em CDCl_3 , observou-se dupletos em campo mais baixo referentes aos hidrogênios aromáticos em 7,09 e 7,37 ppm com valores de acoplamento entre si de 8,1 Hz, e simpletos em campo mais alto, em 2,13 e 2,30 ppm, referentes aos hidrogênios metílicos do grupamento acetil (CH_3CO) e toluil ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), respectivamente. Além disso, o ponto de fusão do sólido obtido (147,0-149,0 °C) está de acordo com o descrito na literatura para **143** (147,0-148,5 °C),¹¹⁹ confirmando a formação da *N*-(4-metilfenil)acetamida (**143**) com 35% de rendimento (Esquema 55, pg. 58).

Desta forma, foi adotado o procedimento mais rigoroso descrito por Gowda e colaboradores,¹²⁰ onde a reação foi realizada sob refluxo, ao invés de temperatura ambiente. A uma suspensão contendo NH_4SCN e acetona foi adicionado uma solução de cloreto de acetila (**141**) em acetona. Após 30 minutos sob refluxo, adicionou-se uma solução de amina em acetona e a mistura foi mantida sob aquecimento e agitação constante por 3 horas, levando à formação das tioureias *N*-acetil-*N'*-substituídas **144** (Esquema 56). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 12).



Esquema 56: Síntese das tioureias *N*-acetil-*N'*-substituídas **144**.

Tabela 12: Síntese de tioureias *N*-acetil-*N'*-substituídas **144**.

Entrada	Produto	R ¹	Rend. (%) ^a	P.f. (°C)	P.f. (°C) ^{ref.}
1	144a	C ₆ H ₅	73	172,0-173,5	174,0 ¹²¹
2	144b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	54	158,0-159,5	198,0 ¹²²

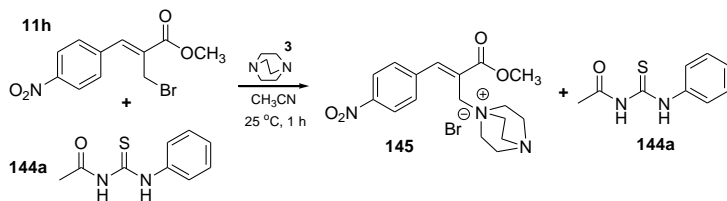
a) Rendimentos obtidos após purificação por cristalização em acetonitrila.

Após cristalização em acetonitrila, as tioureias *N*-acetil-*N'*-substituídas **144** foram submetidas às análises espectroscópicas por IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Os dados de RMN de ^1H e o ponto de fusão da *N*-acetil-*N'*-feniltioureia (**144a**) estão de acordo com os dados descritos na literatura (Tabela 12, entrada 1).^{121,123} Por outro lado, o ponto de fusão da *N*-acetil-*N'*-(4-metoxifenil)tioureia (**144b**) não se mostrou semelhante ao descrito na literatura (Tabela 12, entrada 2).¹²² Assim, o produto obtido foi caracterizado completamente por espectroscopia de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , e sua estrutura também foi confirmada por EMAR (ver parte experimental pg. 125-126).

4.6.2. Preparação de isotioureias e 2-iminotiazolidinas a partir dos brometos alílicos **11** em uma única etapa

Como foi visto anteriormente, o emprego de intermediários *N*-acil-*N'*-substituídos em reações de ciclização geralmente envolve condições reacionais simples na presença de uma base (Esquema 15, pg. 11, Esquema 50, pg. 49). Desta forma, a utilização das tioureias *N*-acil-*N'*-substituídas **140** e **144** é uma estratégia sintética atraente devido à facilidade com que a ciclização ocorre sob condições reacionais relativamente brandas em meio básico.⁵⁶

O primeiro teste foi um estudo comparativo visando a obtenção da 2-iminotiazolidina **137a** em uma única etapa ao invés de três. Assim, tentou-se reagir o brometo alílico **11h** com a tioureia *N*-acetil-*N'*-substituída **144a** na presença de DABCO ($\text{pKb} = 4,94$)¹²⁴ em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 1 hora, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida **11h**. No entanto, após tratamento aquoso, observou-se no espectro de RMN de ^1H do produto bruto, obtido em CDCl_3 , apenas sinais referentes a *N*-acetil-*N'*-feniltioureia de partida (**144a**). Estudos realizados por Lee e colaboradores¹²⁵ mostram que na reação do brometo alílico **11h** com DABCO **3** pode ocorrer a substituição nucleofílica do brometo pelo DABCO, que atua como nucleófilo levando à formação do sal de amônio quaternário **145**, o qual deve ter sido perdido durante o tratamento aquoso, sendo recuperado apenas a tioureia de partida **144a** (Esquema 57).

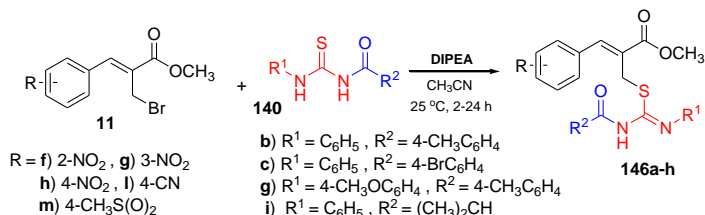


Esquema 57: Reação com formação do sal de amônio quaternário **145**.

Desta forma, novas condições reacionais foram estudadas a partir da utilização de bases orgânicas nitrogenadas mais fortes como DIPEA ($\text{pK}_b = 3,25$) e DBU ($\text{pK}_b = 2,0$),¹²⁶ além de uma base inorgânica [K_2CO_3 ($\text{pK}_b = 3,75$)]. Inicialmente, optou-se pelo uso da base nitrogenada com maior impedimento estérico, que poderia evitar a aproximação do nucleófilo ao carbono ligado ao bromo dificultando a formação do sal de amônio quaternário. Assim, reagiu-se o brometo alílico **11h** com a tiourea *N*-acetil-*N'*-substituída **144a** na presença de DIPEA em acetonitrila à temperatura ambiente. No entanto, após tratamento aquoso, o espectro de RMN de ^1H do produto bruto mostrou uma mistura complexa de produtos de difícil separação e caracterização por RMN de ^1H . Mesmo após tentativas de purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, a formação da 2-iminotiazolidina **137a** ou da isotiourea **134g** não foi observada nos espectros de RMN de ^1H sob esta condição reacional.

Assim, optou-se por realizar um teste empregando a tiourea *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** ao invés da *N*-acetil-*N'*-substituída **144a** sob a mesma condição reacional descrita acima. Reagiu-se 1,0 equivalente do brometo alílico **11h** com 0,95 equivalente da tiourea *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** na presença de DIPEA em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD usando UV para visualização e, após 2 horas, observou-se o consumo total da tiourea de partida **140b**. Após tratamento aquoso, no espectro de RMN de ^1H do produto bruto, realizado em CDCl_3 , observou-se um simpleto típico referente aos hidrogênio metilênico (S-CH_2) em 4,25 ppm e outro relativo ao hidrogênio vinílico ($=\text{CH}$) em 7,62 ppm, indicando a possível formação da isotiourea **146a**. Após purificação por trituração, filtração e lavagem com éter etílico, obteve-se a isotiourea **146a** com 98% de rendimento. Desta forma, repetiu-se a reação acima utilizando tioureas *N*-aróil-*N'*-substituídas **140b,c,g,i** e brometos alílicos **11f-h,l,m** com diferentes padrões de substituição na presença de DIPEA em

acetonitrila à temperatura ambiente, levando à formação de uma série de isotioureias **146** em bons rendimentos (Esquema 58). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 13).



Esquema 58: Síntese das isotioureias **146**.

Tabela 13: Síntese das isotioureias **146**.

Produto	R	R ¹	R ²	Tempo (h)	Rend. (%)	P.f. (°C)
146a	4-NO ₂	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	98 ^a	168,5-170,0
146b	2-NO ₂	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	86 ^b	123,0-124,5
146c	2-NO ₂	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	24	87 ^b	96,5-98,5
146d	3-NO ₂	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	85 ^b	123,0-124,5
146e	4-CN	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	90 ^a	171,0-172,5
146f	4-CN	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	24	92 ^a	183,0-184,5
146g	4-CN	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	91 ^a	172,0-174,0
146h	4-CH ₃ S(O) ₂	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	8	91 ^a	158,5-160,0

a) Rendimento obtido após purificação dos sólidos por trituração, filtração e lavagem com éter etílico.

b) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2 v/v).

Após purificação, as isotioureias **146** foram submetidas às análises espectroscópicas por IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C e por espectrometria de massas de alta resolução (ver parte experimental pg. 129-134).

No espectro de IV, obtido a partir de pastilhas de KBr, para cada isotioureia **146** foi observado uma banda intensa na região de 1711-1721 cm⁻¹, característica do estiramento da carbonila do éster metílico conjugado (C=OOCH₃) e outra banda correspondente ao estiramento da ligação C=C da olefina na região de 1595-1607 cm⁻¹. Além disso, foi observado uma banda intensa na região de 1526-1560

cm^{-1} característica do estiramento da ligação imínica ($\text{C}=\text{N}$) (ver Anexos pg. 327-353).

No espectro de RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 , foi observado um simpleto característico do hidrogênio do grupamento *N*-carboniltioamido ($\text{C}=\text{ONHC}=\text{S}$) entre 11,12 e 12,79 ppm, bem como a ausência do sinal correspondente ao hidrogênio do grupo *N*-tioamino ($\text{S}=\text{CNHR}^1$) na região de 9,02-9,12 ppm, referente à tioureia de partida **140b,c,g,i**, como esperado. Além disso, foi observado um simpleto típico do hidrogênio olefínico ($\text{C}=\text{CH}$), entre 7,62 e 8,11 ppm, e outro do hidrogênio metilênico ($\text{S}-\text{CH}_2$) na região de 4,25-4,52 ppm (ver como exemplo a Figura 15) ou (ver Anexos pg. 327-353).

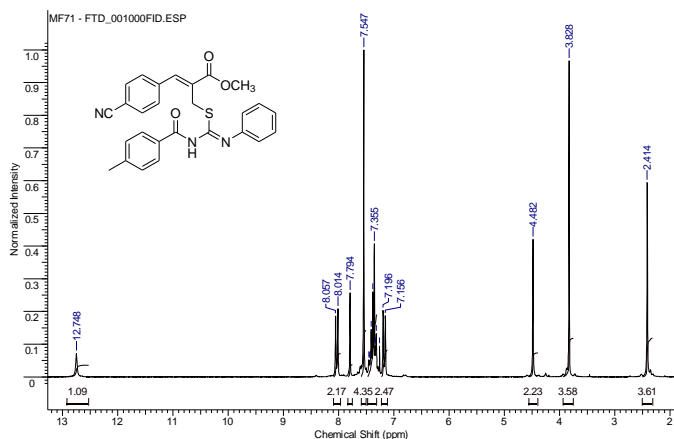


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da isotioureia **146e**, obtido em CDCl_3 .

Já no espectro de RMN de ^{13}C foi observado um sinal entre 28,2 e 29,7 ppm, referente ao carbono ligado ao enxofre ($\text{S}-\text{CH}_2$) e outro na faixa de 52,0-52,9 ppm, relativo ao carbono metoxílico do éster ($\text{C}=\text{OOCH}_3$). Em campo mais baixo, foram notados três sinais, um entre 165,9 e 167,5 ppm, referente ao carbono da carbonila do grupo carboxilato ($\text{C}=\text{OOCH}_3$), o segundo entre 169,8 e 172,2 ppm, relativo ao carbono do grupo carboxiamido ($\text{NC}=\text{O}$) e o terceiro entre 175,4 e 176,7 ppm, referente ao carbono da ligação da imina ($\text{C}=\text{N}$) (ver como exemplo a Figura 16) ou (ver Anexos pg. 327-353).

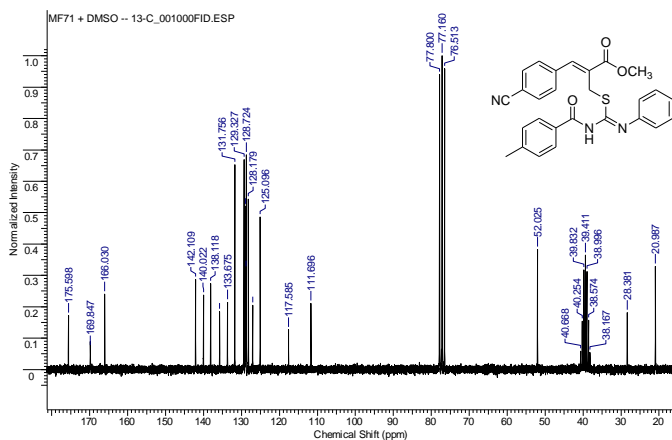


Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da isotioureia **146e**, obtido em CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ como padrão interno.

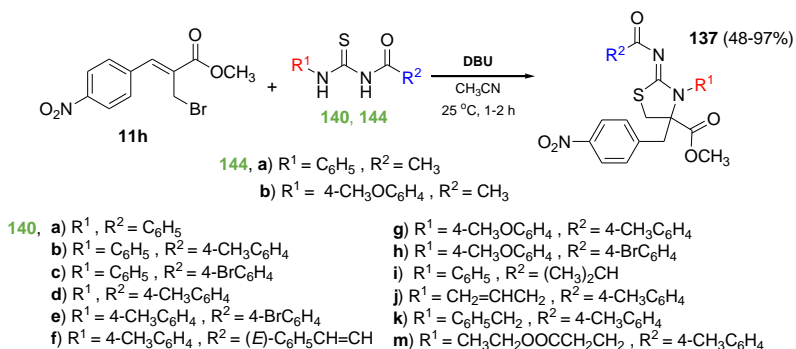
Já que a reação utilizando DIPEA levou à formação da isotioureia **146**, que pode ser utilizada como intermediário na preparação da 2-iminotiazolidina **137** (Esquema 50, pg. 49), de forma a desenvolver a síntese de 2-iminotiazolidinas em uma única etapa a partir do brometo alílico **11h** ($\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), optou-se pela utilização de uma base nitrogenada mais forte (DBU), tendo como objetivo a obtenção de um método favorável para a preparação de 2-iminotiazolidina em uma única etapa a partir de síntese convergente.

Inicialmente, reagiu-se 1,0 equivalente do brometo alílico **11h** com 1,1 equivalente da tioureia *N*-acetil-*N'*-substituída **144a** na presença de 1,1 equivalente de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 2 horas, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida **11h**. Após tratamento aquoso, ao analisar o espectro de RMN de ^1H do produto bruto observou-se dupletos em 3,25 e 3,59 ppm com $J_{\text{gem}} = 11,6$ Hz, referentes aos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-S}$), e em 3,28 e 3,55 ppm com $J_{\text{gem}} = 13,8$ Hz, referentes aos hidrogênios benzílicos ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$) indicando a formação da 2-iminotiazolidina **137a**. Porém, observou-se também a presença de alguns subprodutos presentes no meio. Assim, após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, a 2-iminotiazolidina **137a** foi isolada com 51% de rendimento, sendo que os dados de RMN de ^1H e ponto de fusão (152,0-153,0 °C) se

encontraram de acordo com os descritos anteriormente (Esquema 51 e Tabela 10, entrada 1, pg. 51).

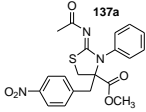
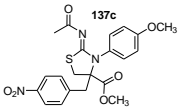
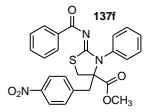
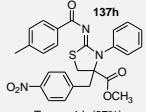
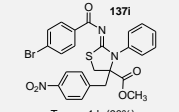
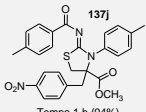
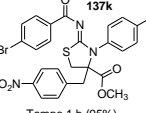
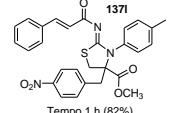
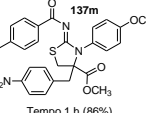
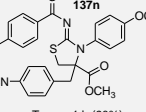
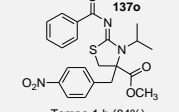
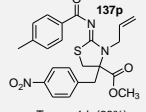
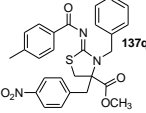
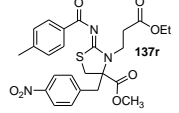
Assim, realizou-se a reação entre 1 equivalente do brometo alílico **11h** e 1,1 equivalente da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** ao invés de *N*-acetil **144a** na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente seguindo o procedimento descrito acima. A reação foi acompanhada por CCD e, após 1 hora, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida **11h**. Após tratamento aquoso, o espectro de RMN de ^1H do produto bruto, obtido em CDCl_3 , mostrou sinais relativamente moderados (5%) referentes à tioureia de partida **140b**, como esperado pelo fato de ter sido usado em pequeno excesso. Além disso, observou-se dois dupletos em 3,31 e 3,54 ppm com $J_{\text{gem}} = 13,6$ Hz, referentes aos hidrogênios benzílicos ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-C}^*$) e dois dupletos em 3,33 e 3,61 ppm com $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz, relativos aos hidrogênios metilênicos ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*$), que indicam a possível formação da 2-iminotiazolidina esperada **137h**. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, a 4-(4-nitrobenzil)-2-aróiliminotiazolidina **137h** foi obtida com 97% de rendimento e recuperou-se 7% da tioureia de partida **140b** (Esquema 59).

Devido aos resultados descritos acima, estendeu-se as reações do brometo alílico **11h** com outras tioureas *N*-acil-*N'*-substituídas **140** ou **144** na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente, levando à obtenção de uma série 2-iminotiazolidinas **137** com diferentes substituintes e em bons rendimentos (48-97%) (Esquema 59). Os resultados obtidos estão listados abaixo (Tabela 14).



Esquema 59: Síntese das 4-(4-nitrobenzil)-2-aciliminotiazolidinas **137**.

Tabela 14: Síntese das 2-iminotiazolidinas **137** pelo método convergente.^a

 <p>137a Tempo 2 h (51%)^b p.f = 151,5-153,0 °C</p>	 <p>137c Tempo 2 h (48%) p.f = 167,5-168,5 °C</p>	 <p>137f Tempo 1 h (95%)^b p.f = 234,5-235,0 °C</p>
 <p>137h Tempo 1 h (97%) p.f = 181,5-183,0 °C</p>	 <p>137i Tempo 1 h (90%) p.f = 172,0-173,5 °C</p>	 <p>137j Tempo 1 h (94%) p.f = 143,5-145,0 °C</p>
 <p>137k Tempo 1 h (95%) p.f = 179,5-180,5 °C</p>	 <p>137l Tempo 1 h (82%) p.f = 152,5-154,5 °C</p>	 <p>137m Tempo 1 h (86%) p.f = 184,0-185,0 °C</p>
 <p>137n Tempo 1 h (90%) p.f = 148,5-150,0 °C</p>	 <p>137o Tempo 1 h (84%) p.f = 134,0-136,0 °C</p>	 <p>137p Tempo 1 h (88%) p.f = 141,0-142,0 °C</p>
 <p>137q Tempo 1 h (91%) p.f = 179,5-180,5 °C</p>	 <p>137r Tempo 1 h (91%) p.f = 97,5-99,0 °C</p>	

a) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etila (7:3 v/v) como eluente.

b) Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etila (7:3 v/v) como eluente, seguido de trituração, filtração e lavagem com éter etílico.

Conforme pode ser visto no Esquema 59 (pg. 65), nas reações para preparação das 4-(4-nitrobenzil)-2-aciliminotiazolidinas **137** foram utilizadas 14 tioureas *N*-acil-*N'*-substituídas **140** e **144** com diferentes padrões de substituição e todas levaram à formação das 2-iminotiazolidinas **137** em bons e excelentes rendimentos (48-97%) após 1-2 hora de reação. Entretanto, nas reações a partir das tioureas *N*-acetil-*N'*-substituídas **140** que parecem ser mais reativas, no espectro de RMN de ¹H do produto bruto observou-se a formação de pequenas quantidades de subprodutos não identificados. Assim, após purificação as 2-acetiliminotiazolidinas **137a,c** foram obtidas em bons rendimentos

(48-51%) após uma etapa reacional. Já a partir das tioureias *N*-aróil-*N'*-substituídas **140**, nos espectros de RMN de ^1H dos produtos brutos, na maioria dos casos, não observou-se a formação de subprodutos e as 2-aróiliminotiazolidinas **137f,h-r** foram obtidas em excelentes rendimentos (82-97%).

Após purificação, as 2-iminotiazolidinas **137a,c,f** foram caracterizadas por RMN de ^1H e ponto de fusão e os dados obtidos estavam de acordo com os descritos anteriormente (pg. 51-52). Já as 2-iminotiazolidinas **137h-r** foram submetidas às análises espectroscópicas por IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução (ver parte experimental, pg. 139-147).

Pelo espectro de IV, obtido a partir de pastilhas de KBr, para cada 2-iminotiazolidina **137h-r** pode-se observar uma banda intensa entre 1736 e 1748 cm^{-1} devido ao estiramento da carbonila do grupo carboxilato ($\text{C}=\text{OOCH}_3$), e na região de 1607-1695 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila do grupo carboxamido ($\text{NC}=\text{OR}$). Observou-se também duas bandas intensas, referentes ao estiramento assimétrico do grupamento nitroaromático entre 1513 e 1528 cm^{-1} e ao estiramento simétrico entre 1342 e 1352 cm^{-1} (ver Anexos pg. 375-407)

No espectro de RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 , foram observado dois dupletos na região entre 3,02-3,35 e 3,42-3,65 ppm, com valores de acoplamento geminal próximos a 12,0 Hz, referentes aos hidrogênios metilênicos ($\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}^*$), e outros dois dupletos, entre 3,14-3,33 e 3,51-3,78 ppm, com valores de J_{gem} próximos a 14,0 Hz, referentes aos hidrogênios benzílicos ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-\text{C}^*$) ligado ao carbono assimétrico. As constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos foram semelhantes aos observados anteriormente (pg. 52-53) (ver como exemplo a Figura 17) ou (ver Anexos pg. 375-407).

Já no espectro de RMN de ^{13}C , obtido em CDCl_3 , foram observados dois sinais em campo mais alto, um na região de 34,0-35,8 ppm, referente ao carbono ligado ao enxofre ($\text{S}-\text{CH}_2$) e outro entre 39,2 e 40,4 ppm, referente ao carbono benzílico ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$). Além disso, observa-se um sinal entre 71,5 e 73,3 ppm, região característica do carbono assimétrico gerado pela ciclização *anti*-Michael ($\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}^*-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), e também foram observados dois sinais em campo mais baixo, um entre 146,1 e 147,5 ppm, referente ao carbono ligado ao grupo nitro ($\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), e outro entre 175,0 e 177,0 ppm, referente ao carbono imínico ($\text{SC}=\text{NR}$), (ver como exemplo a Figura 18) ou (ver Anexos pg. 375-407).

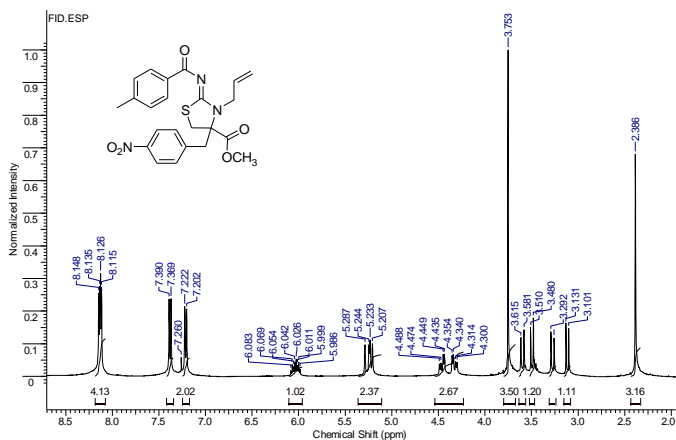


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da 2-iminotiazolidina **137p**, obtido em CDCl_3 .

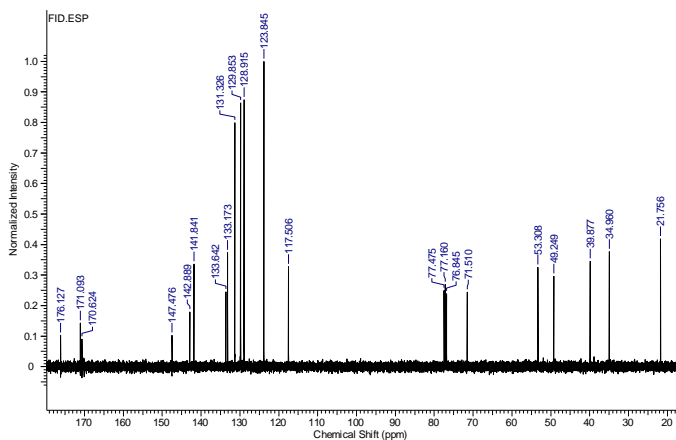


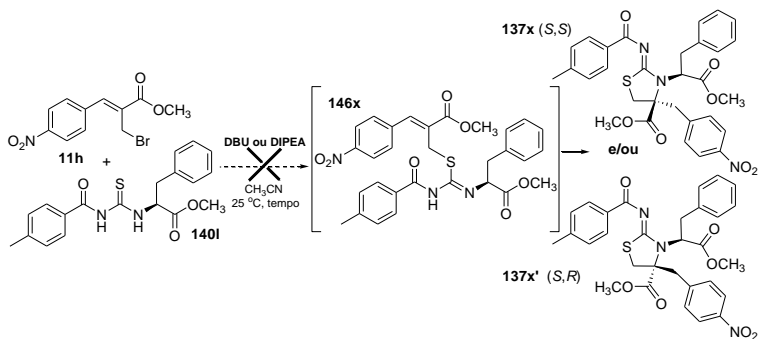
Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da 2-iminotiazolidina **137p**, obtido em CDCl_3 .

Por fim, as 2-iminotiazolidinas **137h-q** foram analisadas por espectrometria de massas de alta resolução e tiveram suas fórmulas moleculares confirmadas por meio dos valores obtidos (ver parte experimental, pg. 139-147).

Com intuito de verificar o efeito de uma base inorgânica nesta reação, reagiu-se o brometo alílico **11h** com a tiourea *N*-aróil-*N'*-

substituída **140b** na presença de K_2CO_3 em metanol à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 3 horas, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida **11h**. Após tratamento aquoso, ao analisar o espectro de RMN de 1H do produto bruto observou-se a formação da 2-iminotiazolidina **137h** esperada. Porém, observou-se também uma variedade de subprodutos presentes no meio. Portanto, como a reação ocorreu em maior tempo e houve a formação de subprodutos indesejáveis, este método foi considerado menos eficaz do que a condição empregando DBU.

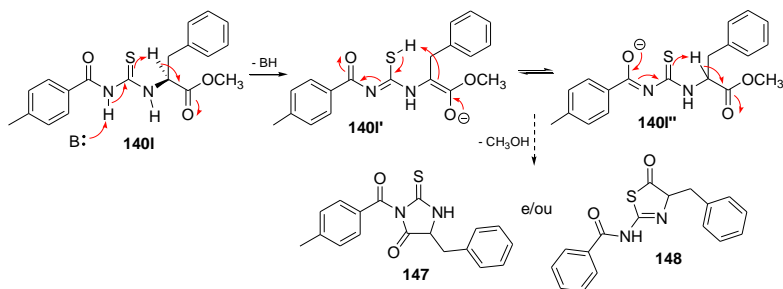
Buscando expandir o escopo da reação de preparação de 2-iminotiazolidinas empregando-se a tiourea *N*-aróil-*N'*-substituída **140l** proveniente do cloridrato da fenilalanina que contém um centro estereogênico (*S*) α - à carbonila do éster, capaz, em tese, de induzir a formação de 2-iminotiazolidinas com excesso enantio- e diastereoisomérico (*S,S* + *S,R*). Assim, seguiu-se o procedimento descrito anteriormente, reagindo a tiourea *N*-aróil-*N'*-substituída **140l** com o brometo alílico **11h** na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 1 hora, houve o consumo total do brometo alílico de partida **11h**. Após tratamento aquoso, o produto bruto foi submetido à análise de RMN de 1H , realizada em $CDCl_3$. No entanto, ao analisar o espectro de RMN de 1H foi difícil notar a presença da 2-iminotiazolidina **137x** e/ou **137x'**, pois vários sinais não identificados foram observados, indicando que havia uma grande quantidade de subprodutos presentes no meio (Esquema 60).



Esquema 60: Tentativa da preparação da 2-iminotiazolidinas **137x** e/ou **137x'**.

Como visto anteriormente, as reações dos brometos **11** com tioureias *N*-aróil-*N'*-substituídas **140** na presença de DIPEA resultaram na formação das isotioureias correspondentes **146** (Esquema 58, pg. 62). Assim, reagiu-se a tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140l** com o brometo alílico **11h** na presença de DIPEA em acetonitrila à temperatura ambiente visando a síntese da isotioureia **146x** (Esquema 60). No entanto, ao acompanhar a reação por CCD com visualização no UV, muitos sinais foram observados e a reação foi encerrada após 18 horas. Após tratamento aquoso, o produto bruto foi submetido à análise de RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 . Porém, novamente pelo espectro de RMN de ^1H do produto bruto, observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil interpretação. Assim, o procedimento de purificação por cromatografia em coluna não foi realizado. Portanto, a aplicação da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140l** na síntese da 2-iminotiazolidina **137x** não foi bem sucedida sob as condições reacionais estudadas.

Provavelmente, isto pode ser explicado pela existência de um hidrogênio ácido α - à carbonila do éster na tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140l**, capaz de propiciar a formação dos isômeros **140l'** e **140l''** em equilíbrio tipo ceto-enólico pela abstração do próton α - à carbonila, como mostra o Esquema 61. Isto poderia tornar o enxofre menos nucleofílico em comparação com as outras tioureias estudadas. Além disso, a baixa seletividade na formação dos produtos pode ser devido à provável formação de subprodutos oriundos da ciclização da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140l** em meio básico, como 2-tiohidantoína **147** e/ou tiazolin-5-ona **148** (Esquema 61).

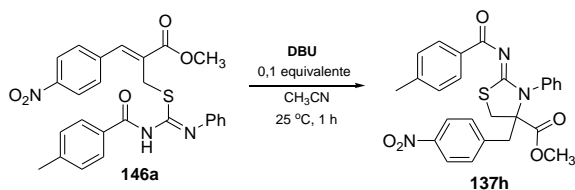


Esquema 61: Possível equilíbrio ceto-enólico apresentado pela tioureia **140l** e formação da 2-tiohidantoína **147** e/ou tiazol-2-ona **148** como prováveis produtos de ciclização.

Para compreender melhor o mecanismo que envolve a preparação das 2-iminotiazolidinas **137** a partir do brometo alílico **11h**, o qual provavelmente passa pela ciclização da isotioureia **146** em meio básico, optou-se por realizar estudos utilizando quantidades catalíticas da base.

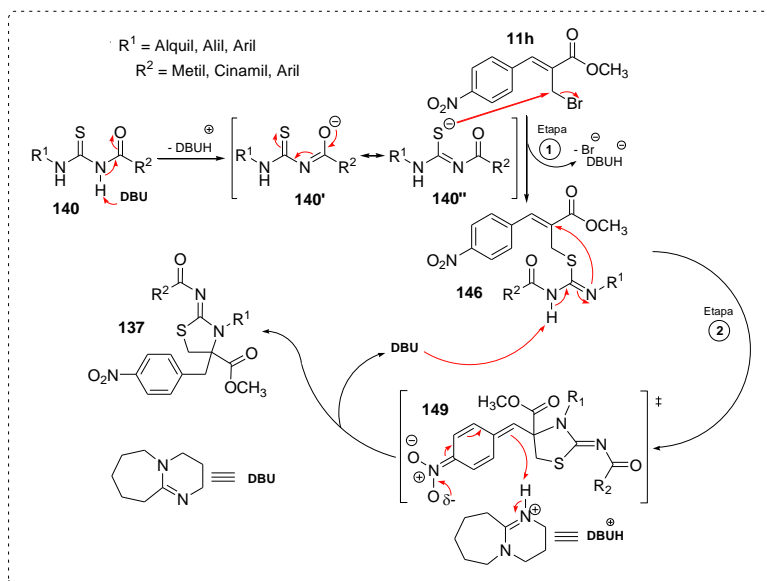
Inicialmente, estudou-se a reação de 1,0 equivalente do brometo alílico **11h** com um pequeno excesso da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** (1,1 equivalente) na presença de 0,2 equivalente de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD usando UV para visualização e, como esperado, observou-se que o brometo alílico **11h** não foi totalmente consumido mesmo após 24 horas. A reação então foi encerrada e após tratamento aquoso, no espectro de RMN de ^1H do produto bruto observou-se a presença de um simpleto em 4,29 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (Br-CH_2) do brometo alílico de partida **11h** e outro simpleto em 4,48 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH_2) da isotioureia **146a** na proporção de 1:1, porém, não foram observados dupletos característicos referente a possível formação da 2-iminotiazolidina **137h**.

Desta forma, optou-se por reagir 1,0 equivalente da isotioureia **146a** na presença de 0,1 equivalente de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD usando UV para visualização e, após 1 hora, observou-se o consumo total da isotioureia de partida **146a** no meio reacional. Após tratamento aquoso, observou-se no espectro de RMN de ^1H do produto bruto, realizado em CDCl_3 , a total conversão da isotioureia **146a** na 2-iminotiazolidina **137h** (Esquema 62).



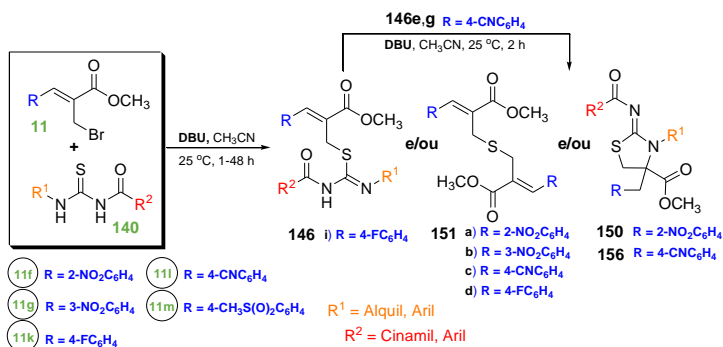
Esquema 62: Preparação da 2-iminotiazolidina **137h** a partir da isotioureia **146a**.

Com estes resultados, foi confirmado que a utilização de 1,1 equivalente da base se faz necessário na reação a partir do brometo alílico **11h**. De fato, o mecanismo proposto passa inicialmente pela formação da isotioureia **146** que, por sua vez, acaba consumindo 1,0 equivalente da base gerando o sal correspondente DBU.HBr (Etapa 1). O 0,1 equivalente remanescente da base participa do ciclo catalítico *aza-anti*-Michael, levando à formação da 2-iminotiazolidina **137** (Etapa 2). O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no Esquema 63.



Esquema 63: Mecanismo proposto para a formação da 2-iminotiazolidina **137** em meio básico a partir do brometo alílico **11h** e passando pela isotioureia **146**.

A partir dos resultados obtidos, estudou-se a utilização dos brometos alílicos **11f,g,k-m** [R = 2-NO₂C₆H₄ (**f**), 3-NO₂C₆H₄ (**g**), 4-FC₆H₄ (**k**), 4-CNC₆H₄ (**l**), 4-CH₃S(O)₂C₆H₄ (**m**)], que possuem diferentes grupos retiradores de elétrons na posição β- à carbonila a fim de verificar a influência destes grupos na adição-1,3 *anti*-Michael, como mostra o Esquema 64 e a Tabela 15.



Esquema 64: Preparação da isotioreias **146i**, sulfetes **151** e 2-iminotiazolidinas **150** e **156** a partir dos brometos alílicos **11f,g,k-m**.

Tabela 15: Reações dos brometos alílicos **11f,g,k-m** com tioureas *N*-aroil-*N'*-substituída **140**.

Entrada	R	R ¹	R ²	Tempo (h)	Isotioreia 146 (%)	Sulfeto 151 (%)	2Iminotiazolidina 150 ou 156 (%)
1	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	-	-	53 (150a) ^a
2	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24 ^b	25 (146b) ^a	-	35 (150a) ^a
3	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	-	-	66 (150a) ^c
4	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	24	-	-	63 (150b) ^c
5	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	48	-	-	42 (150c) ^c
6	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	-	-	55 (150d) ^c
7	2-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	24	-	(151a) ^d	11 (150e) ^a
8	2-NO ₂ C ₆ H ₄	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅	1	49 (146c) ^e	22 (151a) ^e	29 (150e) ^e
9	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	-	-	86 (150f) ^a
10	3-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3	-	89 (151b) ^a	-
11	4-NCC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1	-	26 (151c) ^e	74 (156a) ^e
12	4-NCC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	-	33 (151c) ^f	26 (156a) ^f
13	4-NCC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	-	48 (151c) ^f	39 (156b) ^f
14	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	94 (146i) ^a	-	-
15	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	-	91 (151d) ^a	-
16	4-CH ₃ S(O) ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	- ^g	-	-

a) Purificação por cromatografia em coluna.

b) Nesta reação foi utilizado THF como solvente ao invés de acetonitrila.

c) Nesta reação utilizou-se 0,95 equiv. da tiourea (reagente limitante) e 1,2 equiv. de DBU. Purificação por cromatografia em coluna. Os sólidos resultantes foram triturados, lavados e filtrados com éter etílico.

d) Nesta reação utilizou-se 0,95 equiv. da tiourea (reagente limitante) e 1,2 equiv. de DBU. Somente nesta reação foi observado (por RMN de ¹H) a formação do sulfeto **151a** como subproduto.¹²⁷ Purificação por cromatografia em coluna.

e) Proporção determinada por integração no espectro de RMN de ¹H.

f) Nesta reação utilizou-se a isotioreia **146e** ou **146g** como material de partida. Purificação por cromatografia em coluna.

g) Nenhum produto foi isolado.

Inicialmente escolheu-se seguir o procedimento descrito anteriormente nas reações a partir do brometo alílico **11h** 4-nitro substituído. Assim, reagiu-se 1,0 equivalente do brometo alílico **11f** ($R = 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) com 1,1 equivalente da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** ($R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) na presença de 1,1 equivalente de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD usando UV para visualização e, após 24 horas, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida **11f**. Após tratamento aquoso, o espectro de RMN de ^1H do produto bruto, realizado em CDCl_3 , apresentou simpletos em 9,34 e 12,67 ppm, referentes à tioureia de partida **140b** em pequena intensidade como esperado. Porém, também foram observados dois pares de dupletos com $J_{\text{gem}} = 11,2$ e $14,2$ Hz indicando a possível formação da 2-iminotiazolidina **150a**. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, isolou-se a 2-iminotiazolidina **150a** com 53% de rendimento e foi recuperado 12% da tioureia de partida **140b** (Tabela 15, entrada 1).

Com o intuito de otimizar a reação (Tabela 15, entrada 2), optou-se por reagir o brometo alílico **11f** com a tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** na presença de DBU utilizando THF ao invés de acetonitrila à temperatura ambiente. No entanto, após tratamento, o espectro de RMN de ^1H do produto bruto, obtido em CDCl_3 , apresentou simpletos em 9,24 e 12,66 ppm, referente à tioureia de partida **140b**, um simpleto em 4,31 ppm referente à formação da isotioureia **146b**, e um duplete em 3,19 ppm com $J_{\text{gem}} = 13,6$ Hz, referente à possível formação da 2-iminotiazolidina **150a**. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, ao analisar os espectros de RMN de ^1H , obtidos em CDCl_3 , concluiu-se que a alteração do solvente não apresentou mudança significativa no rendimento obtido anteriormente. Além disso, a ciclização do intermediário **146b** não foi completa. Assim, após purificação, foram isolados 25% da isotioureia **146b** e 35% da 2-iminotiazolidina **150a** sob esta condição reacional.

Por fim, optou-se por repetir a reação utilizando 1,0 equivalente do brometo alílico **11f** e 0,95 equivalente da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** como reagente limitante, ao invés do brometo alílico **11f**, na presença de um pequeno excesso de DBU (1,2 equivalente) em acetonitrila à temperatura ambiente (Tabela 15, entrada 3). A reação foi acompanhada por CCD e, após 24 horas, observou-se o consumo do brometo alílico de partida **11f** e uma mancha intensa referente a 2-

iminotiazolidina **150a**. Após tratamento aquoso e purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, seguido de trituração, filtração e lavagem com éter etílico, a 2-iminotiazolidina **150a** foi isolada com 66% de rendimento (Esquema 64, Tabela 15, entrada 3, pg. 73).

Diante dos resultados acima apresentados, a condição reacional partindo de 1,0 equivalente do brometo alílico **11f** e 0,95 equivalente da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140** na presença de 1,2 equivalente de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente foi estendida para outras *N*-aciltioureias, levando à formação das 2-iminotiazolidina **150** em rendimentos mediano e bons (Esquema 64, Tabela 15, entradas 3-9, pg. 73).

No entanto, conforme pode ser visto na Tabela 15 (entrada 7), a 2-iminotiazolidina **150e** foi obtida em baixo rendimento provavelmente devido à formação do sulfeto **151a** como subproduto (não isolado) e observado somente nesta reação. Como a 2-iminotiazolidina **150e** e o subproduto **151a** possuem R.f próximos, a separação por cromatografia em sílica gel foi difícil, mesmo após a utilização de diferentes solventes de eluição, não sendo possível isolar o subproduto formado. Porém, no espectro de RMN de ^1H do produto bruto, obtido em CDCl_3 , foi observado um simpleto em 3,41 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH_2) e outro simpleto em 3,82 ppm, relativo aos hidrogênios metoxílicos do éster (C=OOCH_3), de acordo com o descrito na literatura para o sulfeto **151a**.¹²⁷

A fim de evitar a formação do sulfeto **151a** na reação do brometo alílico **11f** com *N*-benzoi-*N'*-isopropiltioureia (**140i**) na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente, diminuiu-se o tempo reacional para 1 hora (Esquema 64, pg. 73). Após tratamento aquoso, observou-se no espectro de RMN de ^1H do produto bruto simpletos característicos dos hidrogênios metoxílicos de ésteres (C=OOCH_3) em 3,69, 3,89 e 3,81 ppm, indicando a formação de 49% da isotioureia **146c**, 22% do provável sulfeto **151a** e 29% da 2-iminotiazolidina **150e** (proporção determinada por integração no espectro de RMN de ^1H) (Tabela 15, entrada 8, pg. 73).

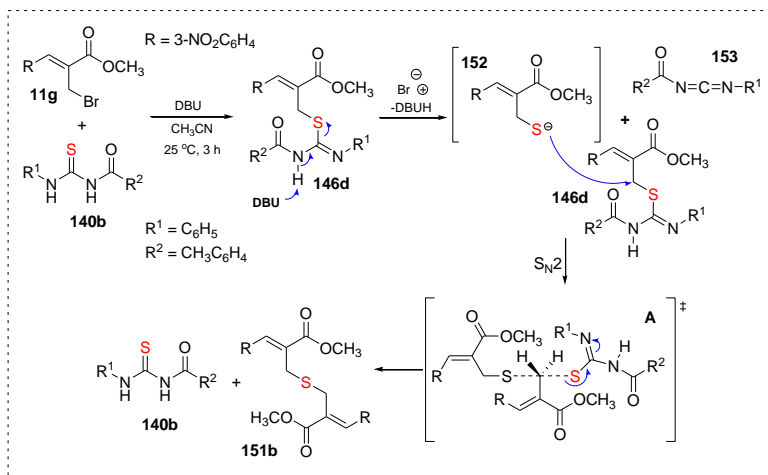
Sendo assim, este resultado (Tabela 15, entrada 8) indicou que o tempo reacional de 1 hora foi insuficiente para favorecer a ciclização *anti*-Michael a partir da isotioureia **146c** (Tabela 13, pg. 62). A presença do grupamento *N*-isopropil pode ter induzido um possível impedimento estérico ao nitrogênio adjacente, dificultando a ciclização. Além disso, neste caso, o maior tempo de reação observado para o brometo alílico

11f (2-NO₂C₆H₄) favoreceu a clivagem da isotioureia **146c** levando à formação do provável sulfeto **151a** como subproduto. No entanto, sob todas as condições reacionais estudadas, não foi possível inibir a formação do sulfeto **151a** como subproduto para esta reação (Tabela 15, entrada 7 e 8, pg. 73).

Após purificação, as 2-iminotiazolidinas **150a-f** foram caracterizadas por análises espectroscópicas de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C e por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) (ver parte experimental, pg. 147-151). Os dados obtidos estão de acordo com os já descrito anteriormente (pg. 67-68).

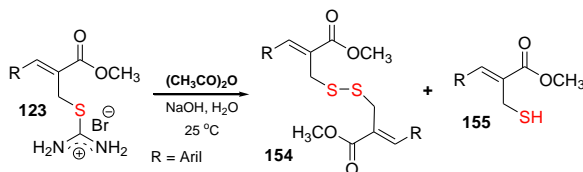
Ao reagir o brometo alílico **11g** (R = 3-NO₂C₆H₄) no lugar do brometo alílico 2-nitro substituído com a tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente, após 3 horas, observou-se a formação do sulfeto **151b**, ao invés da 2-iminotiazolidina. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, obteve-se um sólido branco, o qual foi submetido à análise espectroscópica de RMN de ¹H, realizada em CDCl₃. No espectro de RMN de ¹H foram observados um simpleto em 3,73 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂) e outro em 3,86 ppm, relativo aos hidrogênios metoxílicos do éster (C=OOCH₃), indicando a possível formação do sulfeto **151b** (ver Anexo pg. 432). O sulfeto **151b** foi também caracterizado por IV, RMN de ¹³C, ponto de fusão e por espectrometria de massas de alta resolução (ver parte experimental, pg. 153-154).

Provavelmente, a formação da 2-iminotiazolidina a partir do brometo alílico 3-nitro substituído não ocorreu, devido à falta de conjugação do grupamento 3-nitroaromático com o sistema carbonil α,β-insaturado, impossibilitando a ativação da posição α- à carbonila para ataque nucleofílico. Desta forma, o mecanismo proposto para a síntese do sulfeto **151b** inicialmente passa pela isotioureia **146d** que, por sua vez, sofre a clivagem da ligação S-C levando ao tiolato **152** e carbodiimida **153**.¹²⁸ Em seguida, o tiolato **152** ataca nucleofilicamente, via S_N2, o carbono metilênico ligado ao enxofre da isotioureia **146d**, regenerando parcialmente (cerca de 50%) a tioureia **140b**, pois, em tese, 50% da isotioureia **146d** seria transformada em carbodiimida **153**, levando à formação do sulfeto **151b** com 89% de rendimento (Esquema 65).



Esquema 65: Mecanismo proposto para a formação do sulfeto **151b** em meio básico a partir do brometo alílico **11g**.

Particularmente, em estudos anteriores desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa,³⁷ observou-se que as reações dos sais de isotiourônio **123** com anidrido acético em meio básico levavam à formação do dissulfeto **154**, ao invés de sulfeto **151**. Naquele caso,³⁷ provavelmente a formação do dissulfeto **154** passava pela intermediação do tiol **155**, ambos sendo obtidos como uma mistura de produtos (2,5:1) (Esquema 66). No entanto, pelos dados descritos na literatura, a formação de sulfetos **151** e de dissulfetos **154**, na maioria dos casos, não pode ser determinada apenas pelos dados espectroscópicos de RMN de ¹H, pois os deslocamentos químicos dos hidrogênios de cada produto são essencialmente os mesmos.^{28,29} Assim, nestas reações, a proposta para a formação dos dissulfetos **154** devem ser confirmadas por análises de espectrometria de massas de alta resolução ou por análises elementar.



Esquema 66: Reação para preparação de dissulfeto **154** e tiol **155** a partir de sais de isotiourônio **123**.

Conforme pode ser visto no Esquema 64 e na Tabela 15 (entrada 11, pg. 73), realizou-se a reação entre a tiourea *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = 4-CH_3C_6H_4$) e o brometo alílico **111** (4-CNC₆H₄) na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. Após tratamento aquoso, no espectro de RMN de ¹H do produto bruto, observou-se sinais em 9,20 e 12,64 ppm, característicos da tiourea de partida **140b** além de dois pares de dupletos com $J_{gem} = 11,6$ e 13,6 Hz, indicando a possível formação da 2-iminotiazolidina **156a**. Porém, observou-se também a presença de vários sinais não identificados.

Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, obteve-se um sólido branco, o qual foi submetido à análise espectroscópica por RMN de ¹H, realizada em CDCl₃. No espectro de RMN de ¹H foi observado um simpleto em 3,87 ppm, referente aos hidrogênios metoxílicos (C=OOCH₃), outro simpleto em 3,67 ppm, relativo aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂), e dois pares de dupletos com $J_{gem} = 11,6$ e 13,6 Hz. Assim, o espectro de RMN de ¹H indicava que havia uma mistura de compostos, provavelmente na proporção de 3:1 [2-iminotiazolidina **156a** (74%) e sulfeto **151c** (26%)] (Esquema 64, pg. 73).

Desta forma, diversas reações foram realizadas na tentativa de evitar a formação do sulfeto **151c** como subproduto. No entanto, mesmo variando o solvente como acetonitrila seca, THF ou metanol, ou a concentração da base (DBU, K₂CO₃), a formação do sulfeto como subproduto sempre foi observada. Além disso, a 2-iminotiazolidina **156a** e o sulfeto **151c** possuem um R.f muito semelhante, sendo difícil a separação por cromatografia em coluna em sílica gel, mesmo variando os solventes de eluição.

Como a preparação de 2-iminotiazolidinas **156** a partir do brometo alílico **111** não apresenta vantagens (provável formação de sulfeto como subproduto), optou-se por estudar a preparação de 2-iminotiazolidinas **156** a partir das isotioureas **146e,g** preparadas anteriormente (Tabela 13, pg. 62). Assim, reagiu-se a isotiourea **146e** com 0,2 equivalente de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 2 horas, houve o consumo total da isotiourea de partida **146e**. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, foram isolados 17% da tiourea *N*-aróil-*N'*-

substituída **140b**, 33% do sulfeto **151c** e 26% da 2-iminotiazolidina **156a** (Esquema 64, Tabela 15, entrada 12, pg. 73).

Assim, testou-se outra isotioureia **146g** na presença de 0,2 equivalente de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. Após 2 horas, houve o consumo total da isotioureia de partida **146g**. Após purificação por cromatografia em coluna, foram isolados 15% da tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140g** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 48% do sulfeto **151c** e 39% da 2-iminotiazolidina **156b** (Esquema 64, Tabela 15, entrada 13, pg. 73).

Conforme pode ser visto no Esquema 64 e na Tabela 15 (entrada 14 e 15, pg. 73), realizou-se a reação entre o brometo alílico **11k** contendo o grupamento $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ na posição β - à carbonila e a tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 2 horas, houve o consumo total do brometo alílico de partida **11k**. Porém, no espectro de RMN de ^1H do produto bruto, foi observado um simpleto em 3,82 ppm, referente aos hidrogênios metoxílicos do éster ($\text{C}=\text{OOCCH}_3$) e outro simpleto em 4,52 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH_2), indicando a possível formação da isotioureia **146i**. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, a isotioureia **146i** foi isolada com 94% de rendimento (ver parte experimental, pg. 134).

Sabendo que a ciclização *anti*-Michael passa pela formação da isotioureia **146**, capaz de atuar como precursor da 2-iminotiazolidina **137** (Esquema 62, pg. 71), optou-se constatar se o forte efeito indutivo do átomo de fluor poderia favorecer a ciclização da isotioureia **146i** sob maior tempo de reação. Assim, reagiu-se o brometo alílico **11k** com a *N'*-fenil-*N*-(4-metilbenzoi)tioureia (**140b**) na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 24 horas, observou-se o consumo total da isotioureia **146i**. Após tratamento aquoso e purificação do produto por cromatografia em coluna em sílica gel, obteve-se um óleo verde claro, o qual foi submetido a análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução. No entanto, novamente observou-se a formação do sulfeto **151d**, com 91% de rendimento, ao invés da 2-iminotiazolidina esperada (ver parte experimental, pg. 154). Assim, a forte eletronegatividade do átomo de fluor não foi favorável para a ativação da posição β - à carbonila sob esta condição reacional estudada (Esquema 64, pg. 73).

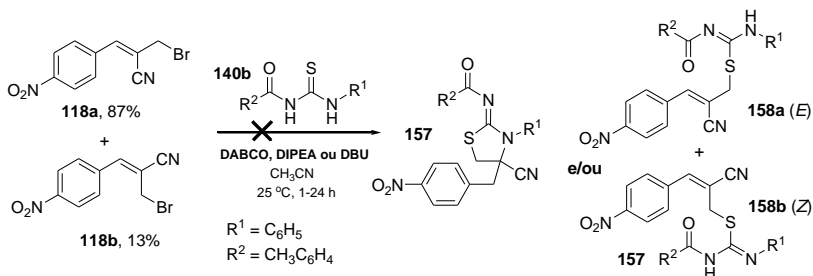
Após purificação, a isotioureia **146i** e o sulfeto **151d** foram caracterizadas por análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

Por fim, conforme pode ser visto no Esquema 64 e na Tabela 15 (entrada 16, pg. 73), foram realizadas tentativas de preparação de 2-iminotiazolidina a partir do brometo alílico **11m** contendo o grupamento 4- $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_4$ na posição β - à carbonila, bem como a partir da isotioureia **146h**. No entanto, mesmo variando-se o tempo (1-24 horas) e a base utilizada (DBU ou DABCO), sempre foi obtido uma mistura complexa de produtos, mostrando que a reação não apresentou boa seletividade para o substrato empregado.

4.6.3. Tentativas de preparação de 2-iminotiazolidina e isotioureias a partir da mistura isomérica dos brometos alílicos **118a:118b** (*E:Z* 87:13%)

Com o intuito de aumentar a diversidade estrutural das 2-iminotiazolidinas, realizou-se algumas tentativas para a preparação da 2-iminotiazolidina **157** e/ou isotioureias **158a:158b** (*E:Z*) a partir da mistura isomérica dos brometos alílicos **118a:118b** (*E:Z* 87:13), que possuem o grupo ciano ao invés do éster metílico (Esquema 67).

Inicialmente, seguiu-se o procedimento descrito anteriormente (Esquema 59, pg. 65), reagindo os brometos alílicos **118a:118b** com a tioureia *N*-aróil-*N'*-substituída **140b** na presença de DBU à temperatura ambiente. No entanto, após tratamento aquoso, ao analisar o espectro de RMN de ^1H do produto bruto observou-se uma mistura de produtos de difícil interpretação por RMN de ^1H . Tentativas de purificação por cromatografia em coluna em sílica gel foram realizadas, porém, as frações separadas não foram identificadas por análises de RMN de ^1H . Portanto, mesmo variando o tempo e a base (DABCO, DIPEA e DBU) em acetonitrila à temperatura ambiente, não se obteve sucesso na preparação da 2-iminotiazolidina **157** e/ou isotioureias **158a:158b** (*E:Z*) sob as condições reacionais estudadas (Esquema 67).



Esquema 67: Tentativas de obtenção da 2-iminotiazolidina **157** e/ou isotioureias **158a:158b** (*E:Z*) a partir dos brometos alílicos **118a:118b**.

Isso pode ser explicado porque a 2-(bromometil)-2-propenonitrila **118** poderia apresentar uma diferença de reatividade entre adição α e β ao grupo ciano em comparação com o éster metílico estudado, levando à formação de regioisômeros (por adição α - e β -) de acordo com o solvente utilizado, incluindo acetonitrila.¹³⁰ Além disso, como se utilizou uma mistura isomérica **118a:118b** (*E:Z* 87:13%), provavelmente ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos não identificados por RMN de ^1H , mostrando que a reação não apresentou boa seletividade para os substratos empregados.

4.6.4. Tentativas de preparação de 2-iminotiazolidinas a partir de diferentes 1,3-dinucleófilos

O êxito na preparação das 2-iminotiazolidinas **137**, **150** e **156** a partir dos brometos alílicos **11f,h,l** e tioureias *N*-acil-*N'*-substituídas **140** e **144** estimulou a extensão do trabalho visando a síntese destes heterociclos utilizando outros compostos 1,3-dinucleofílicos, como por exemplo, tiossemicarbazida (**126**), *N*-benzoiltioureia (**159**), 2-tiohidantoínas **160** e a dihidropirimidinona **161** (Figura 19).

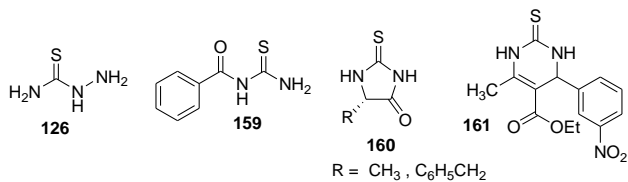
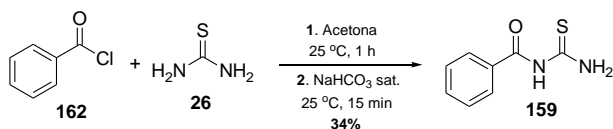


Figura 19: Compostos 1,3-dinucleofílicos **126**, **159**, **160** e **161**.

Para a preparação da *N*-benzoiltioureia (**159**) seguiu-se o procedimento descrito na literatura,¹³¹ reagindo o cloreto de benzoila (**162**) com tioureia (**26**) em acetona como solvente à temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação constante por 1 hora, seguido da adição de uma solução saturada de NaHCO₃, sob agitação constante por 15 minutos. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido formado (NaCl) foi triturado, lavado e filtrado com CH₂Cl₂. Após evaporação do CH₂Cl₂ sob pressão reduzida, o sólido obtido foi recristalizado em etanol, obtendo-se um sólido branco cristalino com ponto de fusão de 173,5-174,5 °C, valor coerente com o descrito na literatura (175,0-176,0 °C),¹³¹ confirmando a formação da *N*-benzoiltioureia (**159**) (Esquema 68).

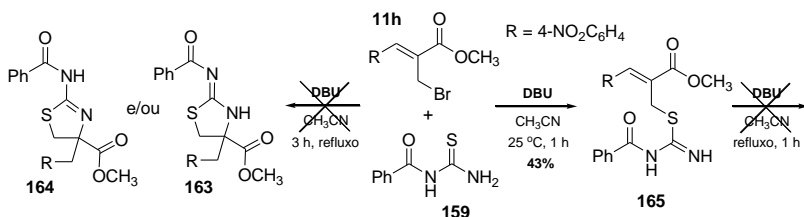


Esquema 68: Síntese da *N*-benzoiltioureia (**159**).

Desta forma, objetivou-se a preparação da 2-iminotiazolidina **163** e/ou 2-amino-2-tiazolina **164**, que poderiam se formar de acordo com a ciclização regioselectiva e a estabilidade da forma *endo* ou *exo* do heterociclo formado. Procedeu-se, então, a reação entre o brometo alílico **11h** e a tioureia monossustituída **159** na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por CCD e, após 1 hora, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida **11h**. Após tratamento aquoso, purificação por cromatografia em sílica gel e análise por RMN de ¹H, realizada em DMSO-*d*₆. Devido à presença de um simpleto em 3,77 ppm, referente aos hidrogênios metoxílicos do éster (C=OOCH₃), e outro simpleto em 4,35 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂), e os deslocamentos e

integração dos hidrogênios aromáticos estar coerentes, provavelmente obteve-se 43% da isotioureia **165** (Esquema 69). No entanto, **165** não foi totalmente caracterizado devido à pequena quantidade obtida e seu uso em reações posteriores.

Desta forma, como a ciclização da isotioureia **165** não foi favorecida à temperatura ambiente, testou-se sua ciclização na presença de DBU em acetonitrila sob refluxo. No entanto, após tratamento aquoso e análise de RMN de ^1H , observou-se uma mistura de compostos de difícil interpretação por RMN de ^1H . Por fim, repetiu-se a reação descrita anteriormente, reagindo o brometo alílico **11h** e a tioureia monossustituída **159** sob refluxo (Esquema 69). Porém, novamente observou-se uma mistura complexa de difícil interpretação por RMN de ^1H .



Esquema 69: Tentativas de ciclização a partir da *N*-benzoiltioureia (**159**).

Como a tiossemicarbazida (**126**) é um composto 1,3-dinucleofílico que possui três grupos amino capazes de contribuir para sua elevada reatividade, este composto pode agir como dinucleófilo na preparação de uma variedade de heterociclos contendo o fragmento S-C-N.^{132,133} Esta versatilidade torna a tiossemicarbazida (**126**) um composto atrativo para ser testado em reações com brometos alílicos **11** na preparação de heterociclos como, por exemplo, 2-iminotiazolidinas.

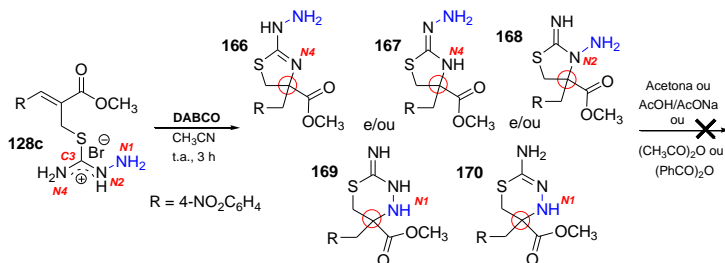
Assim, inicialmente reagiu-se o brometo alílico **11h** com a tiossemicarbazida (**126**) na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente seguindo o procedimento descrito anteriormente (Esquema 59, pg. 65). A reação foi acompanhada por CCD e, após 2 horas, houve o consumo total do brometo alílico de partida **11h**. Após tratamento aquoso, o produto bruto foi submetido à análise por RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 . No entanto, observou-se a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil interpretação por RMN de ^1H ,

indicando que havia uma grande quantidade de subprodutos presentes no meio.

Visto que a reação do brometo alílico **11h** com tiossemicarbazida (**126**) na presença de DBU levou à formação de diversos subprodutos de difícil interpretação por RMN de ^1H , optou-se por partir do sal de isotiossemicarbazida **128c** utilizando DABCO como base em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação não pôde ser acompanhada por CCD, pois após 3 horas não havia sido observado a formação de produtos, provavelmente devido ao fato do sal de isotiossemicarbazida **128c** e seus derivados terem alta polaridade e R.f próximos da linha base, mesmo variando o solvente de eluição. Desta forma, após 3 horas, realizou-se o tratamento aquoso, obtendo-se um sólido amarelo, o qual foi submetido à análise por RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^1H , observou-se um par de dupletos em 3,00 e 3,20 ppm com $J_{\text{gem}} = 11,1$ Hz, e outro par de dupletos em 3,30 e 3,73 ppm com $J_{\text{gem}} = 14,1$ Hz, indicando a possível formação da 2-iminotiazolidina como esperado. Como o espectro de RMN de ^1H não indicou a formação de subprodutos, devido à baixa solubilidade do sólido obtido em alguns solventes orgânicos este foi triturado, lavado e filtrado com éter etílico. Após filtração, obteve-se um sólido amarelo claro com ponto de fusão de 130,0-132,0 °C. Este sólido foi submetido, então, a análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

No espectro de RMN de ^1H , realizado em CDCl_3 , observou-se dois pares de dupletos com $J_{\text{gem}} = 11,1$ e 14,1 Hz, assim, provavelmente, a ciclização ocorreu via *anti*-Michael. Além disso, nos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT observou-se um sinal em 73,6 ppm, referente a um carbono quaternário, região característica do carbono assimétrico gerado pela ciclização *anti*-Michael ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), como demonstrado anteriormente (pg. 53). No entanto, visto que a tiossemicarbazida (**126**) é um nucleófilo ambidentado que possui 3 grupos amino nas posições 1-, 2-, e 4-, que podem atuar como nucleófilo, enquanto o brometo alílico **11h** é um composto que possui 3 centros eletrofílicos que podem ocasionar a adição 1,2-, 1,3- e 1,4-, foram propostas algumas estruturas para o provável produto da reação de ciclização *anti*-Michael do sal de isotiossemicarbazida **128c**, por consequência da reatividade dos reagentes envolvidos (Esquema 70).



Esquema 70: Propostas estruturais **166**, **167**, **168**, **169** e **170** para o produto da reação de ciclização do sal de isotiossemicarbazida **128c**.

Desta forma, buscou-se gerar um derivado que poderia fornecer importantes informações sobre o composto de origem. Como visto anteriormente, a reação poderia levar à formação de heterociclos com grupo amino livre. Assim, foram realizadas algumas tentativas de reações com acetona que poderia ser capaz de participar em uma reação de condensação com o grupo amino primário, similarmente como observado anteriormente para os sais de isotiossemicarbazida **128** (Esquema 45, pg. 38). Porém, mesmo utilizando quantidades catalíticas de acetato de sódio e ácido acético, apenas o heterociclo de partida (**166** ou **167** ou **168** ou **169** ou **170**) foi recuperado. Em seguida, optou-se por reagir o composto obtido com anidrido acético ou anidrido benzóico em CH₂Cl₂ na presença de NaHCO₃ sat. à temperatura ambiente (Esquema 70). No entanto, sob estas condições reacionais estudadas, obteve-se uma mistura complexa de produtos de difícil interpretação por RMN de ¹H.

Diante disto, foi estudada a possibilidade da obtenção de cristais em diferentes solventes, e, mesmo com pouca solubilidade, após diversas tentativas os cristais formados em metanol foram analisados por difratometria de raios-X, confirmando a estrutura do produto como sendo a 3-amino-2-iminotiazolidina **168** (Figura 20) (ver Anexos pg. 187).

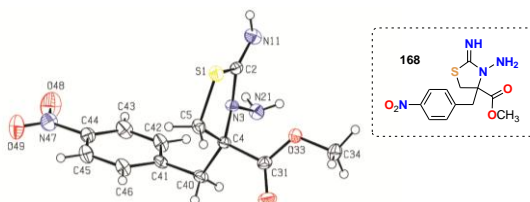
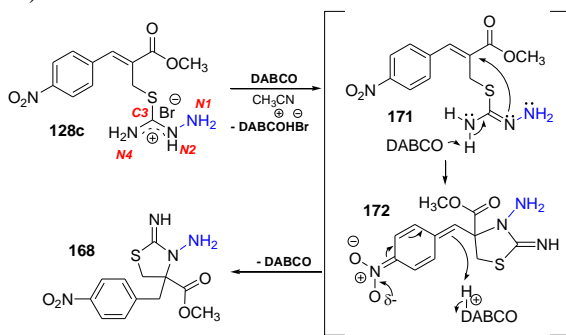


Figura 20: ORTEP da 3-amino-2-iminotiazolidina **168**, elipsóides com 40% de probabilidade.

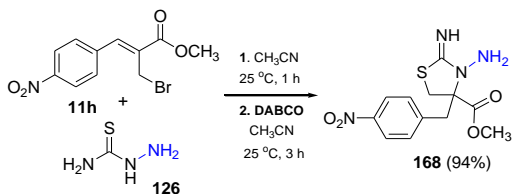
Desta forma, observou-se que a ciclização ocorreu de forma inesperada pelo nitrogênio interno *N2*, sendo que aparentemente a ciclização poderia ocorrer pelos nitrogênios terminais, principalmente pelo nitrogênio *N1* que se mostrou mais reativo na reação de condensação (Esquema 45, pg. 38). Provavelmente isto ocorre devido ao efeito α do nitrogênio *N1*,¹³⁴ capaz de aumentar a nucleofilicidade do nitrogênio adjacente *N2*. A abstração do próton no nitrogênio *N4* também poderia favorecer a nucleofilicidade do nitrogênio *N2* (Esquema 71).



Esquema 71: Mecanismo proposto para a formação da 3-amino-2-iminotiazolidina **168**.

Como a 3-amino-2-iminotiazolidina **168** foi obtida em duas etapas a partir do brometo alílico **11h**, passando inicialmente pela preparação do sal de isotiossemicarbazida **128c** seguido da reação de ciclização em meio básico, optou-se por estudar o método *one-pot* sem o isolamento do sal de isotiossemicarbazida **128c**.

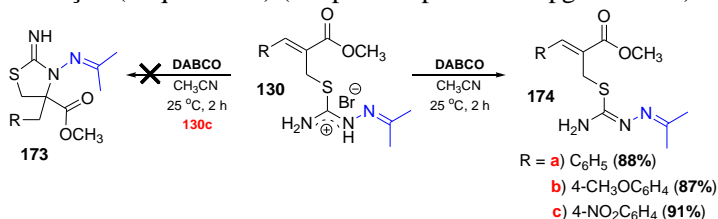
Assim, reagiu-se o brometo alílico **11h** com tiossemicarbazida (**126**) em acetonitrila à temperatura ambiente por 1 hora, como visto anteriormente, tempo necessário para a formação do sal de isotiossemicarbazida **128c** (Esquema 42 pg. 33), seguido da adição de DABCO e acetonitrila ao meio reacional. A reação ficou sob agitação constante por 3 horas, seguido do tratamento aquoso. Após evaporação do solvente orgânico sob pressão reduzida, obteve-se um sólido amarelo que foi purificado por trituração, filtração e lavagem com éter etílico e, posteriormente, foi analisado por RMN de ^1H , realizado em CDCl_3 . Assim, pelo espectro de RMN de ^1H , confirmou-se a obtenção da 3-amino-2-iminotiazolidina **168** a partir do brometo alílico **11h** com 94% de rendimento (Esquema 72).



Esquema 72: Síntese *one-pot* da 3-amino-2-iminotiazolidina **168**.

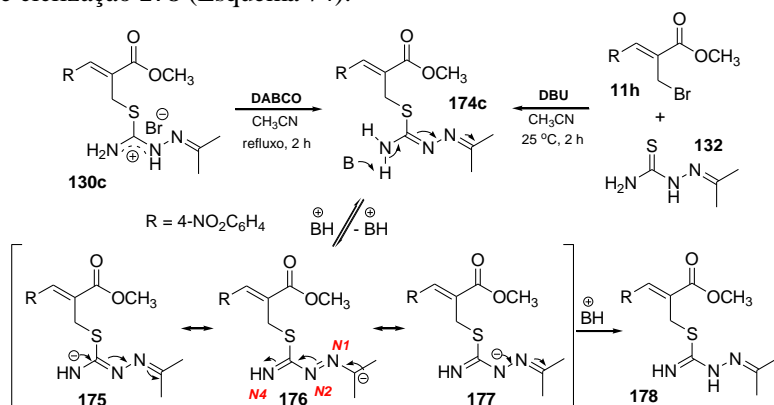
De acordo com os resultados obtidos, foi estudada uma rota sintética partindo-se do bromidrato de isopropilideno **130c** visando a preparação da 2-iminotiazolidina **173** (Esquema 73). Inicialmente, reagiu-se 1,0 equivalente do bromidrato **130c** com 2,0 equivalente de DABCO em acetonitrila à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e, após 2 horas, observou-se o consumo total do bromidrato de partida **130c**. Após tratamento aquoso, obteve-se um sólido amarelo, o qual foi submetido à análise de RMN de ¹H, realizada em CDCl₃. Ao analisar o espectro de RMN de ¹H, observou-se simples em 1,82 e 1,94 ppm, referente aos hidrogênios das metilas do grupamento propilideno [N=C(CH₃)₂], e em 3,84 ppm, referentes aos hidrogênios metoxílicos do éster (C=OOCH₃). Além disso, observou-se um simples em 4,16 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂) e um simples largo em 5,36 ppm, relativo aos hidrogênios amínicos (NH₂), indicando a provável neutralização do sal **130c**, o que levou à formação do isopropilideno **174c** como possível produto (Esquema 73).

Desta forma, repetiu-se a reação dos bromidratos de isopropilideno **130a-c** com DABCO em acetonitrila à temperatura ambiente, obtendo os isopropilideno derivados **174** em bons rendimentos. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, todas as isopropilideno **174** foram caracterizados por IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C, ponto de fusão e por espectrometria de massas de alta resolução (Esquema 73) (ver parte experimental pg. 155-157).



Esquema 73: Síntese das isopropilideno **174**.

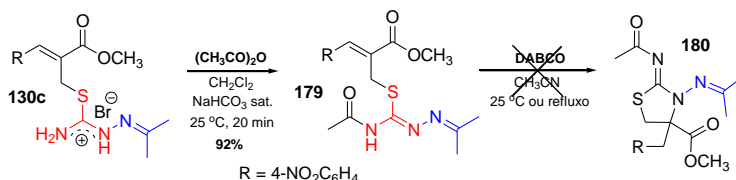
Visando à preparação da 2-iminotiazolidina **173**, outras tentativas de ciclização foram estudadas variando-se o tempo e as condições reacionais. Assim, reagiu-se o bromidrato de isopropilidenimino **130c** na presença de DABCO em acetonitrila sob refluxo por 2 horas e testou-se, também, a reação do brometo alílico **11h** com 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (**132**) na presença de DBU à temperatura ambiente (Esquema 74). No entanto, nos dois casos, após tratamento aquoso, ao analisar os espectros de RMN de ^1H , obtidos em CDCl_3 , foram observados sinais duplicados, sendo que alguns sinais se referem a formação da isopropilidenimino **174c**. Outros sinais, provavelmente, se referem à formação de um isômero de posição da dupla ligação do grupo imino, pois todos os sinais apareceram duplicados com proporções de 65:35. Assim, possivelmente, poderia ocorrer um impedimento estérico do grupo isopropilideno $[\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, que causaria dificuldade na etapa de ciclização, após abstração do próton do isopropilidenimino **174c** pela base. Além disso, é possível que exista uma baixa nucleofilicidade dos nitrogênios $N1$, $N2$, $N4$ devido à possibilidade de estabilização da carga negativa pela conjugação com as ligações insaturadas, representado pelas formas canônicas **175**, **176** e **177**, levando à formação do provável isômero **178** ao invés do produto de ciclização **178** (Esquema 74).



Esquema 74: Tentativas de ciclização dos derivados **130c** e **174c** da 1-prop-2-ilideno-3-tiossemicarbazida (**132**).

Por fim, procedeu-se à reação de acetilação do bromidrato de isopropilidenimino **130c** com anidrido acético em CH_2Cl_2 na presença

de NaHCO_3 sat. à temperatura ambiente (Esquema 75). Após tratamento aquoso e purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, obteve-se a *N*-acetil-*N'*-(*N*-isopropilidenedimino) **179** com 92% de rendimento (ver parte experimental pg. 157-158). Em seguida, foram realizadas algumas tentativas de preparação da 2-iminotiazolidina **180** a partir da *N*-acetil isopropilidenedimino **179** em meio básico à temperatura ambiente e sob refluxo, porém não se obteve sucesso na preparação deste composto sob estas condições reacionais e, na maioria dos casos, recuperou-se o material de partida **179** (Esquema 75).



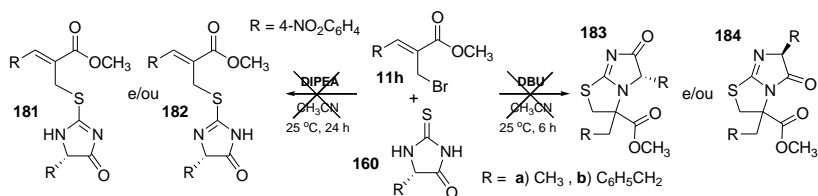
Esquema 75: Síntese da *N*-acetil-*N'*-(*N*-isopropilidenedimino) **179** e tentativa de ciclização.

Como tentativas futuras para síntese de derivados cíclicos provenientes da tiossemicarbazida (**126**), sugere-se a utilização de brometos alílicos **11** contendo outros grupos retiradores de elétrons na posição β- à carbonila, como 2-NO₂C₆H₄ (**11f**), 3-NO₂C₆H₄ (**11g**), 4-FC₆H₄ (**11k**), 4-CNC₆H₄ (**11l**) e 4-CH₃S(O)₂C₆H₄ (**11m**). Além disso, propõe-se estudos para a redução quimiosseletiva do grupo éster e 4-nitroaromático **168**, bem como reações de derivatização usando a amina livre na posição 3 do anel heterocíclico formado, como será visto na seção 4.7.

Em seguida, estudou-se a possibilidade de utilização dos compostos heterocíclicos **160** e **161** como 1,3-dinucleófilos visando a obtenção de compostos bicíclicos. Nestes casos, utilizou-se as 2-tiohidantoínas **160a,b**, disponíveis no laboratório, e a dihidropirimidinona **161**, obtida a partir da reação de Biginelli,⁵⁰ realizada pelo aluno Flavio A. R. Barbosa do Laboratório de Síntese de Pequenas Moléculas Quirais de Selênio e Telúrio (LabSelen), que desenvolve pesquisas nesta área.¹³⁵

Inicialmente, reagiu-se o brometo alílico **11h** com 2-tiohidantoína **160a** na presença de DBU em acetonitrila à temperatura ambiente de acordo com procedimento descrito no Esquema 59 (pg. 65). Após 6 horas, observou-se o consumo total do brometo alílico de partida

11h. Porém, ao analisar o espectro de RMN de ^1H do produto bruto, realizado em CDCl_3 , observou-se uma mistura complexa de produtos não identificados. Desta forma, optou-se por reagir o brometo alílico **11h** com 2-tiohidantoína **160b** na presença de DIPEA em acetonitrila à temperatura ambiente visando a preparação da isotioureia **181** e/ou **182**. No entanto, pela análise do espectro de RMN de ^1H do produto bruto, realizado em CDCl_3 , novamente observou-se a formação de uma mistura de produtos que não permitiu a caracterização (Esquema 76).



Esquema 76: Tentativas de preparação das 2-iminotiazolidinas bicíclicas **183** e/ou **184** e isotioureias **181** e/ou **182**.

Sendo que 2-tiohidantoínas **160** podem sofrer tautomerismo para as formas **185** e **186**, diferentes subprodutos poderiam ser gerados na presença do brometo alílico **11h** em meio básico, como ilustrado abaixo (Figura 21).¹³⁶

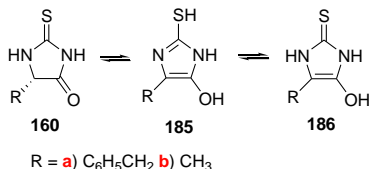
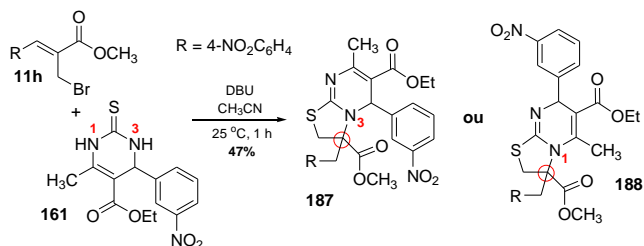


Figura 21: Possível equilíbrio tautomérico entre os isômeros **160**, **185** e **186** formadas no meio reacional.

Por outro lado, ao reagir o brometo alílico **11h** com a dihidropirimidinona **161** na presença de DBU à temperatura ambiente, após 1 hora, houve o consumo total do brometo alílico de partida **11h** (reação foi acompanhada por CCD). Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, obteve-se um sólido amarelo, o qual foi submetido a análise de RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 . Ao analisar o espectro de RMN de ^1H , observou-se um duplete em 2,57 ppm com $J_{\text{gem}} = 12,6$ Hz e um multiplete em 3,33-3,52 ppm, provavelmente referente a

três dupletos com valores de J_{gem} entre 11,0 e 13,0 Hz indicando a possível formação da 2-iminotiazolidina bicíclica **187** ou **188** (Esquema 77).

Além disso, no espectro de RMN de ^{13}C , realizado em CDCl_3 , observou-se um sinal em 74,3 ppm, relativo ao possível carbono assimétrico gerado pela ciclização *anti*-Michael ($\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}^*-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$). Já na análise de espectrometria de massas de alta resolução, obteve-se um valor (541,1389) indicando a possível fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ [M+H]. Desta forma, sugeriu-se a formação da 2-iminotiazolidina bicíclica **187** ou **188** com 47% de rendimento (Esquema 77) (ver parte experimental pg. 158-159) e (ver Anexos pg. 456-458).



Esquema 77: Estruturas propostas para a 2-iminotiazolidina bicíclica **187** ou **188**.

Após análise bidimensional de HMBC (*Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy*), que permite observar a interação entre carbonos e hidrogênios separados entre si por duas ou três ligações, propõe-se a formação da 2-iminotiazolidina bicíclica **187** ao invés da **188** (Esquema 77) devido à interação entre o hidrogênio metínico (CH) ligado ao grupo 3-nitrofenil, em 6,28 ppm, com o carbono assimétrico gerado pela ciclização *anti*-Michael ($\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}^*-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), em 74,3 ppm (Figura 22).

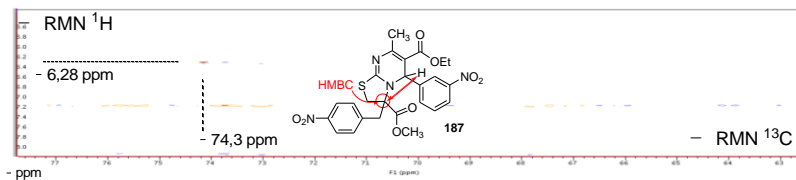


Figura 22: Espectro de HMBC (400 MHz) da 2-iminotiazolidina bicíclica **187**, obtido em CDCl_3 .

Neste contexto, observa-se que a utilização de anéis heterocíclicos como compostos 1,3-dinucleofílicos nas reações de ciclização *anti*-Michael ainda devem ser melhor explorados. Além disso, a 2-iminotiazolidina bicíclica **187** precisa passar por um estudo espectroscópico mais aprofundado para determinação da estrutura completa, bem como da configuração relativa *sin* × *anti* dos dois centros estereogênicos.

4.7. Reações quimiosseletivas para obtenção de 4-aminobenzil-2-iminotiazolidina e 2-iminotiazolidinas-spiro-4-dihidroquinonas e derivados

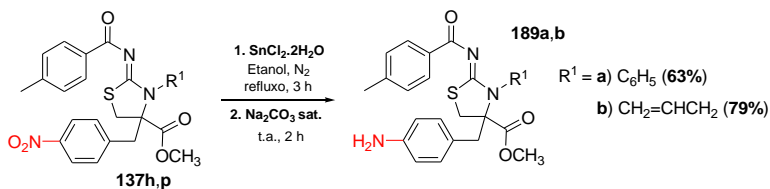
O sucesso na síntese de uma série de 4-(4-nitrobenzil)- e 4-(2-nitrobenzil)-2-iminotiazolidinas **137** e **150** a partir dos brometos alílicos **11f** e **11h** estimulou a extensão do trabalho visando a modificação de grupos funcionais por meio de metodologias que promovam as transformações desejadas de maneira controlada. Como os compostos em estudo apresentam diferentes grupos funcionais sensíveis a redução, uma possibilidade é o emprego de metodologias de redução quimiosseletiva.

De acordo com a literatura,¹ foram desenvolvidos diferentes métodos reacionais para redução de grupos funcionais, como por exemplo, aldeídos, cetonas e ésteres utilizando hidreto de alumínio e lítio (LiAlH₄), alcenos por meio de hidrogenação catalítica empregando metais de transição como catalisadores (Ni, Pd e Pt) e compostos nitro a partir de hidrogenação catalítica ou LiAlH₄. Em particular, os procedimentos clássicos para a redução do grupo nitro envolvem o uso de Zn/HCl, H₂-Pd/C, NaBH₄ ou SnCl₂ e implicam na utilização de metais de transição, atmosfera inerte e temperaturas elevadas que podem afetar a seletividade da redução, como por exemplo, a reação de Wolff-Kishner utilizando KOH/hidrazina hidratada à 135 °C que tanto reduziu o grupo nitro como as carbonilas de aldeídos e cetonas.¹³⁷

Inicialmente, optou-se pelo procedimento descrito por Belammy e Ou para redução do grupo nitro com cloreto de estanho(II).¹³⁸ Assim, reagiu-se a 4-(4-nitrobenzil)-2-aroiliminotiazolidina **137h** com SnCl₂.2H₂O em etanol sob refluxo e atmosfera de N₂. A reação foi acompanhada por CCD e, após 3 horas,

foi observado o consumo total da 2-iminotiazolidina de partida **137h**. Em seguida, foi adicionada uma solução saturada de Na_2CO_3 até atingir pH $\sim 10,0$ para formar o hidróxido estanoso, o qual é solúvel em H_2O . Após tratamento aquoso, obteve-se um óleo escuro, o qual foi submetido à análise de RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 .

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H , observou-se a presença de dupletos referentes aos hidrogênios aromáticos em campo mais alto (6,54 e 6,81 ppm) com $J = 8,0$ Hz, sugerindo a possível redução do grupo 4-nitrofenil e formação do grupo 4-aminofenil, o qual apresenta hidrogênios mais protegidos em relação ao grupo 4-nitrofenil, indicando a formação da 4-(4-aminobenzil)-2-aroiliminotiazolidina **189a** (Esquema 78). Assim, repetiu-se a reação descrita acima, reagindo um outro substrato, a 3-alil-4-(4-nitrobenzil)-2-aroiliminotiazolidina **137p**, para verificar se a presença do grupamento alil, que também é sensível a condições de redução, não causaria perda na quimiosseletividade da redução. Após tratamento aquoso, ao analisar o espectro de RMN de ^1H observou-se um multipletto em 4,41-4,51 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos ligados ao nitrogênio ($\text{N}-\text{CH}_2$), e dois duplo dupletos em 5,20 ppm ($J = 1,4, 10,0$ Hz, 1H) e 5,26 ppm ($J = 1,4, 17,2$ Hz, 1H), referentes aos hidrogênios vinílicos terminais ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), além de outro multipletto em 6,00-6,09 ppm, referente ao hidrogênio vinílico interno ($=\text{CH}$), confirmando que o grupo alil permaneceu intacto. Assim, a redução ocorreu de forma quimiosseletiva e as 4-(4-aminobenzil)-2-aroiliminotiazolidinas **189** foram obtidas em bons rendimentos (Esquema 78).

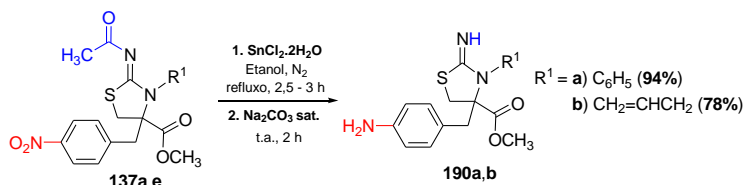


Esquema 78: Síntese das 4-(4-aminobenzil)-2-aroiliminotiazolidinas **189a,b**.

Como as 2-iminotiazolidinas **137** apresentam variados grupos funcionais, que podem reagir de forma diferente sob as mesmas condições reacionais utilizadas, repetiu-se a reação partindo-se de um derivado *N*-acilado ao invés de *N*-aroilado. Assim, reagiu-se a 4-(4-nitrobenzil)-2-acetiliminotiazolidina **137a** sob as mesmas condições

reacionais descrita acima. A reação foi acompanhada por CCD e, após 3 horas e tratamento aquoso, o produto bruto foi submetido à análise de RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 . No espectro de RMN de ^1H notou-se que estavam ausentes o duplete em 8,10 ppm ($J = 8,8$ Hz), referente aos hidrogênios *orto* do grupo 4-nitrofenil, e o simpleto em 2,07 ppm, referente aos hidrogênios do grupo acetil ($=\text{NCOCH}_3$) do material de partida **137a**, indicando que, novamente, houve a redução do grupo 4-nitrofenil, porém, neste caso, não houve seletividade devido à clivagem do grupamento *N*-acetil, provavelmente mais reativo que o grupo 2-aróil, como esperado (Esquema 79).

Para confirmar a hipótese de clivagem do grupo acetil, reagiu-se um outro substrato, a 3-alil-4-(4-nitrobenzil)-2-acetiliminotiazolidina **137e**, sob as mesmas condições reacionais descritas acima. Após tratamento aquoso, ao analisar o espectro de RMN de ^1H observou-se dupletos em 6,61 e 6,92 ppm, com $J = 8,4$ Hz, além da ausência do simpleto em 2,18 ppm, referente aos hidrogênios do grupo acetil ($=\text{NCOCH}_3$) do material de partida **137e**, indicando que novamente houve a redução do grupo 4-nitrofenil e a clivagem do grupo *N*-acetil. Assim, embora tenha ocorrido esta transformação inesperada, as 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas **190b** foram obtidas em bons rendimentos (Esquema 79).



Esquema 79: Síntese das 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas **190a,b**.

Após purificação, os produtos **189a,b** e **190a,b** obtidos nas reações de redução foram analisados por espectroscopia de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , ponto de fusão (para **189b**) e por espectrometria de massas de alta resolução (ver parte experimental pg. 159-162).

Pelo espectro de IV obtido a partir de pastilha de KBr, para cada composto **189a,b** e **190a,b** pôde-se observar duas bandas intensas, entre $3318\text{-}3375\text{ cm}^{-1}$ e $3439\text{-}3455\text{ cm}^{-1}$, referentes ao estiramento do grupo 4-aminofenil ($\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$), e uma banda entre 1732 e 1738 cm^{-1} , relativa ao estiramento da carbonila do grupo carboxilato ($\text{C}=\text{OOCH}_3$).

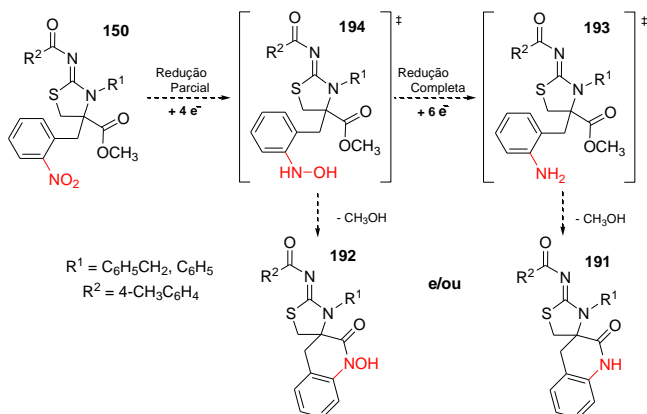
Já a principal mudança nos espectros de IV das 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas **190a,b** foi a ausência das bandas em 1631 e 1645 cm^{-1} , referentes ao estiramento da carbonila do grupo carboxiamido dos materiais de partida **137a,e**, respectivamente (ver Anexos, pg. 459-470).

No espectro de RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 , foi observado dois pares de dupletos entre 2,95 e 3,54 ppm, com $J_{\text{gem}} = 11,0$ e 14,0 Hz, referentes aos hidrogênios metilênicos do anel ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*$) e benzílicos ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-C}^*$). A principal mudança foi a ausência do duplete em campo mais baixo na região de 8,09-8,14 ppm, referente aos hidrogênios *orto* ao grupo 4-nitrofenil dos materiais de partida **137a,e,h,p**, além da presença dos dois dupletos em campo mais alto, entre 6,59 e 6,92 ppm, referentes aos hidrogênios *orto* e *meta* ao grupo 4-aminofenil, respectivamente (ver Anexos, pg. 459-470).

Já no espectro de RMN de ^{13}C , obtido em CDCl_3 , foi observado um sinal entre 34,8 e 35,8 ppm, referente ao carbono metilênico ligado ao enxofre (S-CH_2) e outro entre 39,9 e 41,0 ppm, referente ao carbono benzílico ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$). A principal mudança foi a presença de um sinal entre 115,0 e 115,3 ppm, referente ao carbono *orto* ao grupo 4-aminofenil (ver Anexos, pg. 459-470). Por fim, as 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas **189a,b** e **190a,b** foram analisadas por espectrometria de massas de alta resolução e tiveram suas fórmulas moleculares confirmadas por meio dos valores obtidos (ver parte experimental pg. 159-162).

Devido aos bons resultados obtidos na reação de redução do grupamento nitroaromático utilizando $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, buscou-se estender a metodologia utilizando as 2-iminotiazolidinas **150** contendo o grupo nitro na posição *orto* do anel aromático, que, conseqüentemente, poderia levar à formação de 2-iminotiazolidinas-spiro-4-dihidroquinolonas **191** a partir da redução completa do grupo nitro ou **192** a partir da redução parcial do grupo nitro seguido da ciclização sobre a carbonila do éster metílico (Esquema 80).

Além disso, spiroquinolonas e seus derivados apresentam uma vasta gama de atividades biológicas e estão incorporadas em estruturas de alcalóides.^{139,140}



Esquema 80: Redução parcial e completa do grupo 4-nitrofenil.

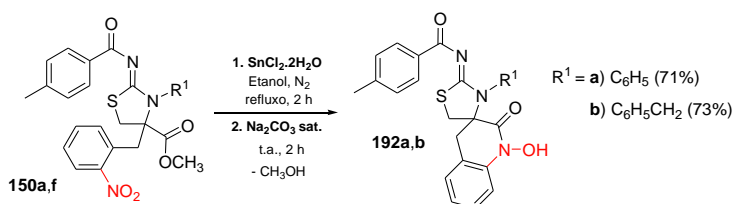
Diante destas observações, repetiu-se a reação de redução descrita anteriormente (Esquema 79, pg. 94), reagindo as 4-(2-nitrobenzil)-2-aroilimino-tiazolidinas **150a,f** com $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em etanol sob refluxo e atmosfera de N_2 . Ao acompanhar as reações por CCD, após 2 horas, observou-se o consumo total das 2-iminotiazolidinas de partida **150a,f**. Após tratamento aquoso, ao analisar os espectros de RMN de ^1H observou-se a ausência dos simpletos em 3,70 e 3,56 ppm referentes aos hidrogênios metoxílicos do éster ($\text{C}=\text{OOCH}_3$) de cada material de partida **150a,f**, indicando a provável ciclização sobre o éster metílico. Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, obteve-se, em ambos os casos, um sólido bege claro, os quais foram submetidos a análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e por EMAR.

No espectro de IV, realizado em pastilha de KBr, para cada produto obtido, notou-se que estava ausente a banda intensa em 1748 e 1742 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila do grupo carboxilato ($\text{C}=\text{OOCH}_3$) do material de partida **150a** e **150f**, respectivamente. Além disso, observou-se uma banda intensa entre 1683-1689 cm^{-1} , proveniente do estiramento do grupo carboxiamido ($\text{NC}=\text{OC}$), suportando a possibilidade do ataque nucleofílico do nitrogênio à carbonila do éster (ver Anexos, pg. 471-476).

No espectro de RMN de ^1H , obtido em $\text{DMSO-}d_6$, foi observado um simpleto em campo mais baixo (próximo a 10,8 ppm),

que pode ser referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio em **191** (NH, por volta de 9,00 ppm)¹⁴¹ ou ao oxigênio em **192** (NOH, 8,00-10,50 ppm).¹⁴² Além disso, também foi observado um par de dupletos, entre 3,10 e 3,44 ppm, com valores de J_{gem} próximos de 12,0 Hz, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂-C*), e outro par de dupletos, entre 2,95 e 3,73 ppm, com valores de J_{gem} próximos de 15,0 Hz, referente aos hidrogênios benzílicos (C₆H₄CH₂-C*), mostrando que os anéis provenientes das 2-iminotiazolidinas **150a,f** permanecem intactos no produto formado.

Já no espectro de RMN de ¹³C, obtido em DMSO-*d*₆, observou-se, principalmente, a ausência do sinal em 53,6-53,4 ppm, referente ao grupo metoxila do éster do material de partida **150**, indicando a possível ciclização na carbonila do éster metílico. Por fim, realizou-se a análise por EMAR, onde suas fórmulas moleculares foram estabelecidas por meio dos valores de massa exata obtidos para cada composto analisado. Valor encontrado para **192a** = 444,1379 (0,67 ppm de erro, 444,1376) e para **192b** = 458,153287 (0,004 ppm de erro, 458,153289) (Esquema 81). Constatou-se assim, que a formação dos produtos obtidos provavelmente ocorreu a partir da redução parcial do grupamento nitro com formação da hidroxilamina **194** (RNHOH) como intermediário, o qual é considerado um grupo mais nucleofílico do que o grupo amino devido ao efeito α do oxigênio adjacente¹⁴³ (Esquema 80, pg. 96), levando à obtenção das 2-iminotiazolidinas-spiro-4-dihidroquinolonas **192a,b** em bons rendimentos (71-73%) (Esquema 81).



Esquema 81: Síntese das 2-iminotiazolidinas-spiro-4-dihidroquinolonas **192a,b**.

Para elucidar a estrutura proposta, os cristais formados em mistura de DMSO-*d*₆:CDCl₃ (80:20) foram analisados por difratometria de raios-X, reconhecendo a formação da 2-iminotiazolidina-spiro-4-dihidroquinolona *N*-hidroxilada **192b** (Figura 23) ao invés da 2-

iminotiazolidina-spiro-4-dihidroquinolona **191b** oriunda da redução completa do grupo nitro, como observado anteriormente sob as mesmas condições reacionais estudadas (Esquema 78 pg. 93), (ver Anexos pg. 192).

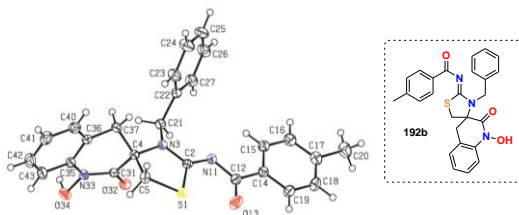
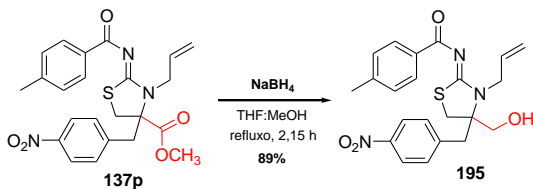


Figura 23: ORTEP da 2-iminotiazolidina-spiro-4-dihidroquinolona **192b**, elipsóides com 40% de probabilidade.

Nesse contexto, foi investigada a redução quimiosseletiva do grupo metoxicarbonil selecionando um procedimento descrito na literatura que foi utilizado para reduzir ésteres sem danificar o grupo nitro, na presença de NaBH_4 como agente redutor.¹⁴⁴ Assim, reagiu-se a 2-iminotiazolidina **137p** com NaBH_4 em THF:MeOH (1:1 v/v) sob refluxo. A reação foi acompanhada por CCD e, após 2 horas, houve o consumo total da 2-iminotiazolidina de partida **137p**. Após o tratamento aquoso, ao analisar o espectro de RMN de ^1H notou-se a ausência do simpleto em 3,75 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos do éster ($\text{C}=\text{OOCCH}_3$) do material de partida **137p**, mostrando o consumo do grupamento carboxilato. Após purificação, a 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina **195** foi obtida em excelente rendimento a partir da redução quimiosseletiva do grupo éster (Esquema 82).



Esquema 82: Síntese da 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina **195**.

Após purificação, a 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina **195** foi submetida a análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e por EMAR (ver parte experimental pg. 164).

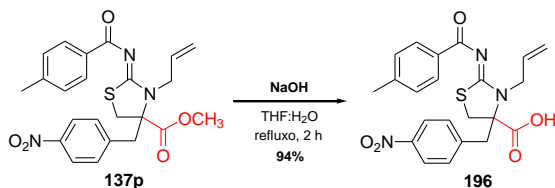
O espectro de infravermelho, obtido a partir de pastilha de KBr, mostrou uma banda larga em 3386 cm^{-1} respectiva ao estiramento da ligação **O-H** do álcool, além de uma banda em 3078 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação **C-H** de carbonos sp^2 e duas bandas em 2855 e 2923 cm^{-1} relativas ao estiramento de ligações **C-H** de carbonos sp^3 , bem como uma banda intensa em 1605 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação **C=C** de olefina. A principal mudança no espectro de IV foi a ausência da banda intensa em 1737 cm^{-1} , relativa ao estiramento da carbonila do grupo carboxilato do material de partida **137p** (ver Anexo pg. 479).

No espectro de RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 , observou-se um duplete em $2,93\text{ ppm}$ com $J_{\text{gem}} = 11,6\text{ Hz}$, referente a um dos hidrogênios metilênicos (**S-CH₂-C***), seguido de multiplete em $3,01$ - $3,13\text{ ppm}$ (2H) e outro duplete em $3,35\text{ ppm}$ com $J_{\text{gem}} = 13,6\text{ Hz}$, referente a um dos hidrogênios benzílicos (**C₆H₄CH₂-C***). A principal mudança no espectro de RMN de ^1H foi a ausência do simpleto em $3,75\text{ ppm}$, referente aos hidrogênios metoxílicos do material de partida **137p**. Além disso, observou-se um simpleto largo em $2,56\text{ ppm}$, referente ao hidrogênio do grupo hidroxila (**CH₂OH**), um duplete em $3,74\text{ ppm}$ e outro em $3,83\text{ ppm}$ com $J_{\text{gem}} = 12,1\text{ Hz}$, relativos ao grupo metilênico ligado a hidroxila e ao carbono assimétrico do anel heterocíclico (**HOCH₂-C***) (ver Anexo pg. 477).

Já no espectro de RMN de ^{13}C , obtido em CDCl_3 , observou-se um sinal em $21,8\text{ ppm}$, referente ao carbono metílico do anel aromático (**CH₃C_{Ar}**) e em $117,9\text{ ppm}$, relativo ao carbono olefínico terminal do grupamento alil (**=CH₂**). A principal mudança no espectro de RMN de ^{13}C foi a ausência do sinal em $170,6\text{ ppm}$, referente ao carbono da carbonila do grupo carboxilato (**C=OOCH₃**). Além disso, observou-se um sinal em $64,3\text{ ppm}$, relativo ao carbono metilênico ligado ao oxigênio do álcool (**HO-CH₂**) (ver Anexo pg. 478). Por fim, a 4-hidroxi-2-iminotiazolidina **195** teve sua fórmula molecular confirmada por meio do valor de massa exata obtido por análise de EMAR (ver parte experimental pg. 164).

Visando ampliar a diversidade estrutural das 2-iminotiazolidinas **137**, estudou-se a hidrólise do éster metílico reagindo a 2-iminotiazolidina **137p** com NaOH em THF:H₂O (4:1 v/v) sob refluxo. A reação foi acompanhada por CCD e, após 2 horas, houve o consumo total da 2-iminotiazolidina de partida **137p**. Após tratamento aquoso, obteve-se um sólido bege, o qual foi submetido à análise de

RMN de ^1H , realizada em CDCl_3 . No espectro de RMN de ^1H , observou-se a ausência do simpleto em 3,75 ppm, referente aos hidrogênios metoxílicos do éster do material de partida **137p**, indicando a provável hidrólise do éster metílico levando à formação do grupo ácido. Após purificação, obteve-se a 4-carboxi-2-iminotiazolidina **196** em excelente rendimento (Esquema 83).



Esquema 83: Síntese do ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico **196**.

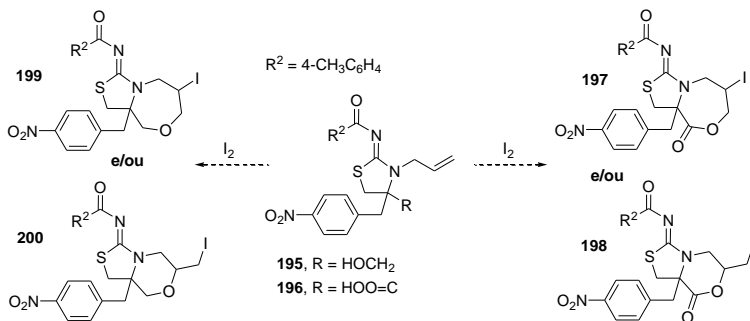
Após purificação, o ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico **196** foi submetido a análises espectroscópicas por IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e por EMAR (ver parte experimental pg. 165).

No espectro de IV, obtido a partir de pastilha de KBr, foi observado uma banda larga em $2800\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, região característica do grupo carboxil (COOH). A principal mudança no espectro de IV foi o deslocamento da banda intensa de 1737 cm^{-1} , relativa ao estiramento da carbonila do grupo carboxilato do material de partida **137p**, para 1711 cm^{-1} , região característica do estiramento da carbonila de ácidos carboxílicos. Este valor está de acordo devido ao enfraquecimento da ligação $\text{C}=\text{O}$ e diminuição na frequência de absorção devido à formação de ligações de hidrogênio envolvendo o grupo carboxilato (ver Anexo pg. 482).

No espectro de RMN de ^1H , obtido em CD_3CN , observou-se um simpleto em 2,39 ppm, referente aos hidrogênios metílicos ligados ao anel aromático ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$). Na região entre 3,32 e 3,62 ppm observou-se dois pares de dupletos com $J_{\text{gem}} = 11,6$ e $13,6$ Hz, relativos aos hidrogênios metilênicos ($\text{S-CH}_2\text{-C}^*$) e hidrogênios benzílicos ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-C}^*$), respectivamente. Além disso, também foram observados um duplo duplete em 5,22 ppm com $J = 1,2$ e $10,2$ Hz e outro duplo duplete em 5,36 ppm com $J = 1,2$ e $17,2$ Hz, referentes aos hidrogênios vinílicos terminais ($=\text{CH}_2$), e um multiplete em 6,00-6,19 ppm, relativo ao hidrogênio vinílico interno ($=\text{CH}$) (ver Anexo pg. 480).

Já no espectro de RMN de ^{13}C , obtido em CD_3CN , foram observados sinais em 22,0 ppm, referente ao carbono metílico do anel aromático ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{Ar}}$) e em 36,4, 40,8 e 50,5 ppm, relativos aos carbonos metilênicos ligados ao enxofre ($\text{S}-\text{CH}_2$), ao anel aromático ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$) e ao grupo vinil ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), respectivamente. A principal mudança no espectro de RMN de ^{13}C em comparação com o material de partida **137p** foi a ausência do sinal em 53,3 ppm, relativo ao carbono metoxílico do éster ($\text{C}=\text{OOCH}_3$), presente no composto de origem (ver Anexo pg. 481). Por fim, o ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico **175** teve a sua fórmula molecular confirmada por meio do valor de massa exata obtido por EMAR (ver parte experimental pg. 165).

Como perspectivas futuras, os derivados hidroxilados **195** e **196** descritos acima podem ser utilizados como precursores de compostos bicíclicos mediante reações de ciclização, como por exemplo, pode-se citar o uso de iodo molecular em reações de iodoeterificação e iodolactonização^{145,146} (Esquema 84).



Esquema 84: Algumas perspectivas futuras.

Como última colocação, o trabalho apresentado na presente tese resultou na produção de dois artigos em periódicos de nível internacional (*Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2015**, *15*, 353-362, Cisilotto, J.; Ferreira, M.; Filippin-Monteiro, F. B.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M.; Creczynski-Pasa, T. B.)^{ref. 111} e (*Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 829-833, Ferreira, M.; Sá, M. M.) além de outro em fase final de redação. Além disso, durante o doutorado, também foram realizados trabalhos em colaboração com outros grupos de pesquisa, que resultaram na publicação de mais quatro artigos científicos referentes à preparação, atividade biológica e estudos mecanísticos de compostos derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman.^{42,53,93,97}

5. CONCLUSÕES

✓ Na primeira fase do trabalho, foram desenvolvidas condições reacionais simples e com 100% de economia atômica para a síntese de sais de isotiourônio **123**, sais de isotiourônio *N*-substituídos **127** e sais de isotiossemicarbazida **128** em excelentes rendimentos (84-98%) a partir de brometos alílicos **11** derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman.

✓ Na avaliação da atividade citotóxica dos sais de isotiourônio em linhagens celulares de leucemia e de melanoma, o sal de isotiourônio **123a** apresentou um excelente resultado quando associado com o fármaco Vemurafenib. Isto ocorre porque o índice combinatório (IC) mostrou um efeito sinérgico para as linhagens celulares de melanoma SK-MEL-28 (IC = 0,60) e SK-MEL-147 (IC = 0,80).

✓ A síntese de bromidratos de isopropilidenimino **130a-c** foi bem sucedida a partir da reação tricomponente entre o brometo alílico **11a,d,h**, tiossemicarbazida (**126**) e acetona, com rendimentos de 94 a 97%. Esta reação deverá ser otimizada e expandida para outros substratos a fim de viabilizar a preparação de bromidratos com diferentes funcionalidades incorporadas em suas estruturas.

✓ Algumas tentativas buscando o desenvolvimento de reações regioseletivas para acetilação dos sais de isotiourônio **127** com anidrido acético, na maioria dos casos, não foi bem sucedida. No entanto, as reações de benzoilação dos sais de isotiourônio **127** com anidrido benzoico ocorreu de forma regioseletiva na síntese de isotioureias **136** em bons rendimentos (82-87%).

✓ A síntese de 2-iminotiazolidinas **137** foi obtida a partir dos sais de isotiourônio **127g-i,n,q** em duas etapas, reação de acetilação e de ciclização em meio básico, com rendimentos globais de 30 a 73%.

✓ A preparação de tioureias *N*-acil-*N'*-substituídas **140** e **144** a partir de cloretos de ácidos carboxílicos e NH_4SCN foi satisfatória, com rendimentos de 30 a 96%.

✓ A síntese de isotioureias **146** a partir de reações entre brometos alílicos **11f-h,k,l,m** e tioureias *N*-aróil-*N'*-substituídas **140** na presença de DIPEA em acetonitrila à 25 °C forneceu excelentes resultados, com rendimentos de 85 a 98%.

✓ A síntese de 2-iminotiazolidinas **127**, **150** e **156** a partir de reações entre brometos alílicos **11f,h,l** e tioureias *N*-acil-*N'*-substituídas **140 e**

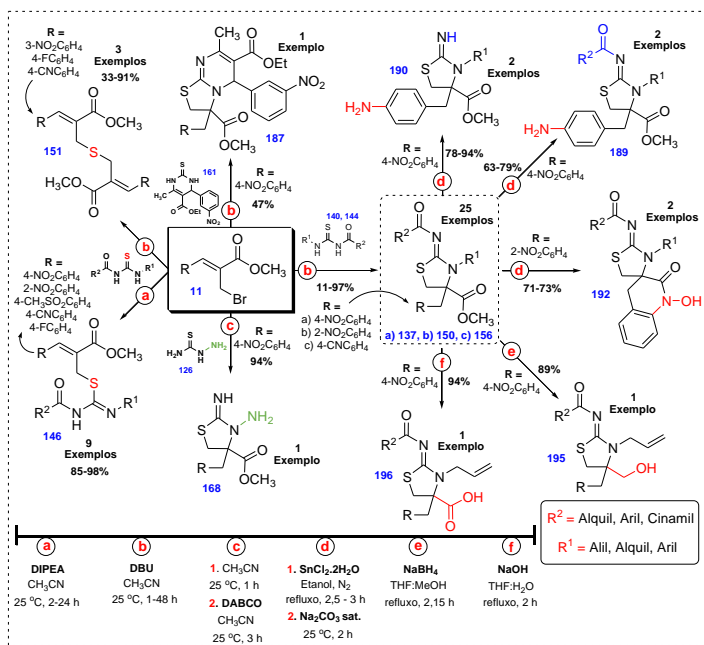
144 em uma única etapa pelo método convergente foi realizada com sucesso, com rendimentos de 11 a 97%.

✓ A síntese de 3-amino-2-iminotiazolidina **168** a partir da reação do brometo alílico **11h** com tiossemicarbazida (**126**) foi excelente, com rendimento de 94%.

✓ A síntese da 2-iminotiazolidina bicíclica **187** foi bem sucedida reagindo o brometo alílico **11h** com dihidropirimidinona **161**, com rendimento de 47%. Esta reação deverá ser otimizada, a fim de aumentar o rendimento e expandir a preparação de heterociclos com diferentes funcionalidades incorporadas em suas estruturas.

✓ A síntese de 4-(4-aminobenzil)-2-aróliminotiazolidinas **189**, 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas **190**, 2-iminotiazolidinas-spiro-4-dihidroquinolonas **192** e 4-hidro-ximetil-2-iminotiazolidina **195** foi realizada com sucesso a partir de reações de redução na presença de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ou NaBH_4 , com bons rendimentos (63-94%).

✓ Por fim, desenvolveu-se a síntese de ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico **196** utilizando um método tradicional de hidrólise de éster na presença de NaOH em excelente rendimento (94%).



Esquema 85: Metodologias para a preparação de 47 compostos inéditos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Instrumentação e Reagentes

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos. Os espectros de infravermelho foram adquiridos com um espectrômetro Perkin-Elmer FT-IR 1600 ($400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$) utilizando KBr para sólidos e filme para líquidos. Os espectros de RMN de ^1H (200 e 400 MHz) e RMN de ^{13}C (50 e 100 MHz) foram registrados com espectrômetros das marcas Bruker AC-200F e Varian AS-400. As amostras foram preparadas em solventes deuterados ($\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 , CD_3CN ou D_2O) da CIL (Cambridge Isotope Laboratories) e os deslocamentos químicos foram apresentados em partes por milhão (δ) relativos ao TMS em 0,00 ppm ou aos solventes ($\text{DMSO-}d_6$ em 2,48 e 39,52 ppm, CDCl_3 em 7,26 e 77,16 ppm e CD_3CN em 1,94 e 118,26 ppm para RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , respectivamente). Constantes de acoplamento (J) são medidos em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), apt (aparente tripleto), t (tripleto), q (quarteto), dq (duplo quarteto), m (multiplete), sep (septeto), sl (simpleto largo). As análises de raios-X para os compostos **128b** e **137a** foram realizadas pelo Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi usando um difratômetro automático para monocristais ENRAF-NONIUS CAD-4 equipado com uma fonte de radiação selada de Mo e monocromador de grafite. Os dados cristalográficos dos compostos **168** e **192b** foram obtidos a partir de um difratômetro Bruker APEX II Duo com detector de área, fontes de Mo (tubo selado) e Cu (microfonte) e sistema de baixa temperatura Oxford CryoStream Series 700 (ver Anexos pg. 178-196). As análises elementares foram realizadas em um CHNS Carlo Erba EA-1110 pela Central Analítica, Departamento de Química UFSC, Florianópolis, SC.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS (ElectroSpray Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de $3\text{ }\mu\text{L}/\text{min}$, utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila grau LCMS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel com visualização no ultravioleta. Os compostos foram purificados em

cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel (Aldrich 230-400 Mesh, Kieselgel 60 Å, Fluka ou Acros Organics). Todos os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Mallinckrodt, JTBaker, Carlo Erba, Nuclear, MP Biomedicals, Cromoline, Vetec, Synth) e utilizados sem prévia purificação.

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em um tubo de vidro Pyrex de 10 mL utilizando um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não invasiva.

6.2. Procedimento para a síntese de α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (Adutos de MBH)

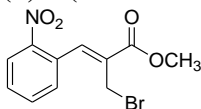
A um balão reacional foram adicionados 30,0 mmol de acrilato de metila (**2**), 10,0 mmol do aldeído **1** correspondente e 5,0 mmol de DABCO (**3**) e a mistura resultante foi deixada à temperatura ambiente sob agitação constante. Após 1-30 dias a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O , HCl 1,0 M, H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. Todos os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram purificados em cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v). Após purificação, os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram analisados por RMN de ^1H e os dados espectrais foram comparados com os já descritos na literatura,^{23,24,27,29,31,32-90} sendo possível confirmar a obtenção dos produtos esperados em bons rendimentos (Tabela 1, pg. 24).

6.3. Procedimento para a síntese de brometos alílicos **11** e **118**

A um balão reacional, adicionou-se 5,0 mmol do respectivo α -metileno- β -hidroxi éster **4** ou α -metileno- β -hidroxi nitrila **117** e 15,0 mL de acetonitrila. A esta solução foi adicionado LiBr sob agitação constante (*Método A*: 10,0 mmol, *Método B*: 20,0 mmol). Em seguida, foi adicionado H_2SO_4 concentrado (*Método A*: 12,5 mmol, *Método B*: 25,0 mmol) sob banho de gelo mantendo a agitação constante. Após a adição, a reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5-6 horas (Tabela 2, pg. 26). Após finalizada a reação, a mistura reacional foi diluída em CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O , NaHCO_3 saturado e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. Os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **11** e os 2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenonitrila **118** (*E:Z* 87:13%) foram purificados por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como

eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v). Após purificação, os brometos alílicos **11a-e,i,j,n-p** foram analisados por RMN de ^1H e os dados espectrais foram comparados com os já descritos na literatura,^{23,24,27,29,31,92-94} sendo possível confirmar a obtenção dos produtos esperados em bons rendimentos (Tabela 2, pg. 26).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (11f)



Tempo: 6 h. Rendimento: 83% (1,24 g). Sólido amarelo, p.f. 63,0-64,0 °C.

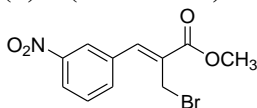
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 25,8 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 125,4 (CH), 130,08 (CH), 130,13 (C), 130,2 (CH), 130,5 (C), 134,2 (CH), 139,8 ($=\text{CH}$), 147,4 (C), 165,8 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3042, 2948, 1713, 1518, 1435, 1338, 1273, 1201, 1152.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ (%): C, 44,02, H, 3,36, N, 4,67, encontrado C, 44,42, H, 3,43, N, 4,73.

(Z)-2-(Bromometil)-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (11g)



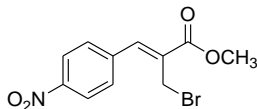
Tempo: 5 h. Rendimento: 75% (1,24 g). Sólido amarelo, p.f. 80,5-82,0 °C,

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 25,5 (CH_2), 53,1 (OCH_3), 124,4 (CH), 124,6 (CH), 130,4 (CH), 131,8 (C), 135,2 (CH), 136,1 (C), 140,1 ($=\text{CH}$), 148,9 (C), 166,2 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3394, 3077, 2952, 1709, 1624, 1532, 1432, 1355, 1299, 1259, 772.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ (%): C, 44,02, H, 3,36, N, 4,67, encontrado C, 44,06, H, 3,25, N, 4,37.

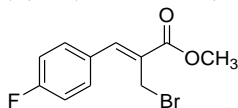
(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (11h)

Tempo: 5 h. Rendimento: 87% (1,24 g). Sólido amarelo, p.f. 125,5-127,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 25,5 (CH_2), 53,1 (OCH_3), 124,3 ($2 \times \text{CH}$), 130,4 ($2 \times \text{CH}$), 132,2 (C), 140,1 ($=\text{CH}$), 140,8 (C), 148,1 (C), 166,1 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3422, 3071, 1718, 1627, 1590, 1514, 1439, 1344, 1272, 1202, 1150, 763.

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (11k)

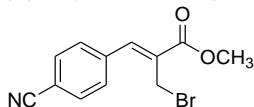
Tempo: 1 h. Rendimento: 91% (1,24 g). Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,12 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,74 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 26,6 (CH_2), 52,6 (CH_3), 116,1 (d, $J = 22,0$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 128,4 (C), 130,4 (d, $J = 3,6$ Hz, C), 131,9 (d, $J = 8,1$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 141,8 ($=\text{CH}$), 163,2 (d, $J = 250,6$ Hz, C), 166,5 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3071, 2950, 1717, 1629, 1599, 1509, 1437, 1271, 1230, 1154.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 294,9740, encontrado 294,9739.

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (11l)

Tempo: 3 h. Rendimento: 72% (1,00 g). Sólido branco, p.f. 127,5-128,5 °C.

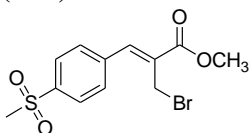
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,91 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 25,5 (CH_2), 52,9 (OCH_3), 113,0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 118,3 (C), 129,9 ($2 \times \text{CH}$), 131,5 (C), 132,6 ($2 \times \text{CH}$), 138,7 (C), 140,3 ($=\text{CH}$), 165,9 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3090, 3063, 3033, 3008, 2951, 2223, 1711, 1624, 1430, 1279, 1205, 1158, 775.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301,9787, encontrado 301,9785.

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-2-propenoato de metila (11m)



Tempo: 5 h. Rendimento: 82% (1,37 g). Sólido branco, p.f. 125,5-126,5 °C.

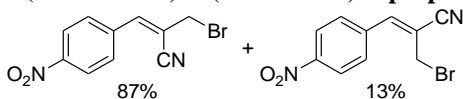
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,09 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 25,5 (CH_2), 44,5 (CH_3), 52,9 (OCH_3), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 130,1 ($2 \times \text{CH}$), 131,8 (C), 139,7 (C), 140,3 ($=\text{CH}$), 141,0 (C), 166,0 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3394, 3061, 3004, 2951, 1707, 1630, 1595, 1426, 1307, 1260, 1148, 1075, 957, 765.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrNO}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 354,9610, encontrado 354,9612.

2-(Bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenonitrila (118a:118b)



Obtido como uma mistura de isômeros (*E:Z* 87:13%)

Tempo: 20 h. Rendimento: 82% (1,10 g). Sólido amarelo claro, p.f. 80,0-82,0 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): Isômero (*E*) δ 4,24 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): Isômero (*E*) δ 31,6 (CH_2), 112,6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116,2 (C), 124,3 ($2 \times \text{CH}$), 130,0 ($2 \times \text{CH}$), 138,2 (C), 143,5 ($=\text{CH}$), 148,8 (C).

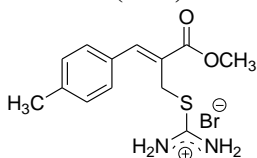
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): Isômero (*Z*) δ 4,13 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: Isômeros (*E* e *Z*) 3439, 3110, 3027, 2966, 2931, 2836, 2221, 1596, 1509, 1347, 1304, 1207, 1106, 850.

6.4. Procedimento para a síntese dos sais de isotiourônio **123**

Em uma solução contendo 1,0 mmol de brometo alílico **11** e 5,0 mL de acetona/H₂O (4:1 v/v) à temperatura ambiente foi adicionado 0,95 mmol de tiouréia (**26**), e a mistura resultante ficou sob agitação constante por 1 hora. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um rota-evaporador e o sólido obtido foi triturado e lavado com éter etílico/CH₂Cl₂ (4:1 v/v), fornecendo como produto os respectivos sais de isotiourônio **123a-j**. Por outro lado, o óleo resultante **123k** foi purificado por trituração e lavagem com éter etílico fornecendo como produto o respectivo sal de isotiourônio **123k** (Tabela 3, pg. 31).

Bromidrato de (*Z*)-2-(isotioureidometil)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila (**123c**)



Rendimento: 96% (314 mg). Sólido branco p.f. 172,0-174,0 °C.

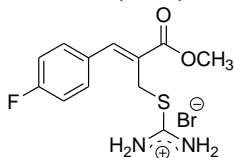
RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 2,17 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,61 (s, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, D₂O, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 22,2 (CH₃), 30,6 (CH₂), 54,5 (OCH₃), 124,4 (C), 131,3 (2 × CH), 131,4 (2 × CH), 131,9 (C), 142,8 (=CH), 146,9 (C), 170,1 (C), 172,1 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3292, 3253, 3081, 2949, 1709, 1636, 1437, 1322, 1271.

Análise elementar calcd. para C₁₃H₁₇BrN₂O₂S (%): C, 45,22, H, 4,96, N, 8,11, S, 9,29, encontrado C, 45,38, H, 5,35, N, 8,19, S, 9,73.

Bromidrato de (*Z*)-3-(4-fluorofenil)-2-(isotioureidometil)-2-propenoato de metila (**123h**)



Rendimento: 94% (312 mg). Sólido branco p.f. 177,0-179,0 °C.

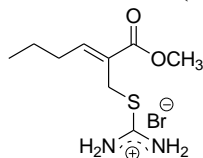
RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ 3,70 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 7,07 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (dd, *J* = 5,6, 8,5 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, D_2O , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 30,4 (CH_2), 54,5 (OCH_3), 117,7 (d, $J = 24,9$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 125,6 (C), 131,2 (C), 133,4 (d, $J = 7,3$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 145,8 ($=\text{CH}$), 164,8 (d, $J = 247,7$ Hz, C), 169,9 (C), 171,9 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3368, 3213, 3106, 3037, 2954, 1704, 1650, 1597, 1510, 1438, 1233, 1204, 1162.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}$ (%): C, 41,27, H, 4,04, N, 8,02, S, 9,18, encontrado C, 41,16, H, 3,52, N, 8,08, S, 8,82.

Bromidrato de (Z)-2-(isotioureidometil)-2-hexenoato de metila (123k)



Rendimento: 98% (276 mg). Óleo levemente amarelado.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,37-1,56 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 3,60 (sl, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,70-8,95 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,0 (CH_3), 21,8 (CH_2), 28,0 (CH_2), 31,5 (CH_2), 53,2 (OCH_3), 126,1 (C), 151,1 ($=\text{CH}$), 168,5 (C), 172,0 (C).

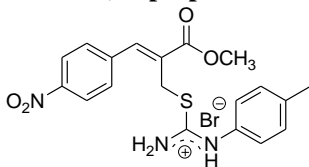
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3289, 3189, 3064, 2961, 2874, 2735, 1712, 1646, 1440, 1298, 1198, 1071.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}^+]$: 217,1005, encontrado 217,1002.

6.5. Procedimento para a síntese dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127** e sais de isotiossemicarbazida **128**

Em uma solução contendo 1,0 mmol de brometo alílico **11** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 0,95 mmol de tiourea *N*-substituída **27** ou **125** ou tiossemicarbazida (**126**), e a mistura resultante ficou sob agitação constante por 1 hora. Após este tempo, formou-se um sólido insolúvel o qual foi purificado por meio de filtração e lavagem com acetonitrila fornecendo os respectivos sais de isotiourônio **127** ou e sais de isotiossemicarbazida **128**. Por outro lado, os óleos resultantes **127l,o,r** foram purificados por trituração e lavagem com éter etílico fornecendo como produto os respectivos sais de isotiourônio **127l,o,r** (Tabela 5, pg. 33-34).

Bromidrato de (Z)-2-[[N-(4-metilfenil)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (127h)



Rendimento: 97% (4,30 mg). Sólido branco, p.f. 190,0-192,0 °C.

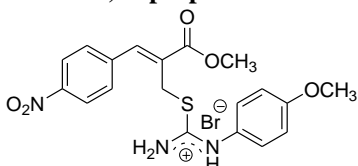
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): Em solução há mistura de isômeros (87:13), os dados se referem ao isômero majoritário: δ 2,30 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 9,24 (sl, NH), 9,72 (sl, NH), 11,39 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 20,7 (CH₃), 29,6 (CH₂), 52,9 (OCH₃), 124,0 (2 × CH), 124,8 (2 × CH), 128,5 (C), 130,3 (2 × CH), 130,7 (2 × CH), 132,3 (C), 137,9 (C), 140,2 (=CH), 141,1 (C), 147,5 (C), 165,9 (C), 166,5 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3422, 3257, 3098, 2953, 1725, 1634, 1519, 1438, 1346, 1283, 1207.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para C₁₉H₂₀N₃O₄S [M]⁺: 386,1169, encontrado 386,1169.

Bromidrato de (Z)-2-[[N-(4-metoxifenil)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (127i)



Rendimento: 89% (408 mg). Sólido branco, p.f. 187,0-189,0 °C.

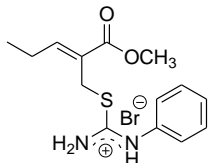
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): Em solução há mistura de isômeros (90:10), os dados se referem ao isômero majoritário: δ 3,76 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 30,0 (CH₂), 53,4 (OCH₃), 56,0 (OCH₃), 115,4 (2 × CH), 124,4 (2 × CH), 127,1 (C), 127,8 (2 × CH), 128,8 (C), 131,1 (2 × CH), 140,5 (=CH), 141,6 (C), 147,9 (C), 159,3 (C), 166,3 (C), 167,0 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3263, 3102, 3009, 2954, 1730, 1634, 1511, 1435, 1349, 1284, 1207.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{19}H_{20}N_3O_5S$ $[M]^+$: 402,1118, encontrado 402,1123.

Bromidrato de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-2-pentenoato de metila (127l)



Rendimento: 98% (334 mg). Óleo levemente amarelado.

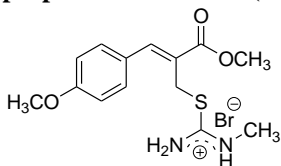
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,31 (dq, $J = 7,6, 7,8$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51 (apt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 11,42 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): δ 13,1 (CH_3), 22,1 (CH_3), 28,4 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 124,7 (C), 125,2 ($2 \times CH$), 128,3 (CH), 130,0 ($2 \times CH$), 135,0 ($=CH$), 150,7 (C), 166,0 (C), 167,3 (C).

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3266, 3063, 2971, 2877, 2801, 1713, 1638, 1578, 1494, 1439, 1286, 1199, 1146.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{14}H_{19}N_2O_2S$ $[M]^+$: 279,1162, encontrado 279,1167.

Bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (127m)



Rendimento: 89% (317 mg). Sólido branco p.f. 126,0-128,0 °C.

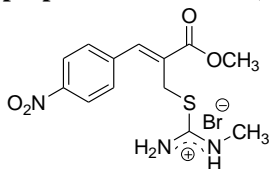
RMN de 1H (400 MHz, D_2O): δ 2,69 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, D_2O , DMSO- d_6 como padrão interno): δ 31,2 (CH_2), 31,7 (CH_3), 54,4 (OCH_3), 57,0 (OCH_3), 116,1 ($2 \times CH$), 123,7 (C), 127,5 (C), 133,4 ($2 \times CH$), 145,8 ($=CH$), 162,0 (C), 168,1 (C), 170,1 (C).

IR (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3168, 3072, 2991, 2947, 2908, 1717, 1702, 1646, 1601, 1511, 1439, 1259, 1181.

Análise elementar calcd. para $C_{14}H_{19}BrN_2O_3S$ (%): C, 44,81, H, 5,10, N, 7,46, encontrado C, 45,16, H, 5,53, N, 7,53.

Bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (127n)



Rendimento: 97% (359 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 168,5-170,0 °C.

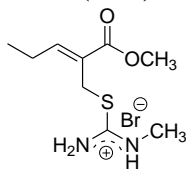
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): Em solução há mistura de isômeros (95:5), os dados se referem ao isômero majoritário: δ 2,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 9,10 (sl, NH), 9,43 (sl, NH), 9,76 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 29,3 (CH₂), 30,8 (CH₃), 52,9 (OCH₃), 124,0 (2 \times CH), 128,4 (C), 130,7 (2 \times CH), 140,2 (=CH), 141,0 (C), 147,5 (C), 165,1 (C), 165,8 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3292, 3129, 2984, 2894, 2827, 1725, 1640, 1589, 1513, 1346, 1285, 1207.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para C₁₃H₁₆N₃O₄S [M]⁺: 310,0856, encontrado 310,0856.

Bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-2-pentenoato de metila (127o)



Rendimento: 98% (276 mg). Óleo levemente amarelado.

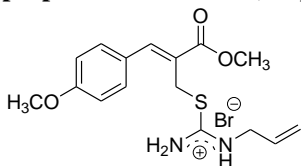
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,27 (dq, $J = 7,6, 7,8$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 6,92 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 9,12 (sl, 1H), 9,42 (sl, 1H), 9,71 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 13,1 (CH₃), 22,0 (CH₂), 28,1 (CH₂), 30,8 (CH₃), 52,3 (OCH₃), 124,8 (C), 150,2 (=CH), 165,8 (C), 165,9 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3155, 3060, 2972, 1714, 1653, 1604, 1438, 1315, 1287, 1199.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para C₉H₁₇N₂O₂S [H]⁺: 217,1005, encontrado 217,1006.

Bromidrato de (Z)-2-[(N-alilisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (127p)



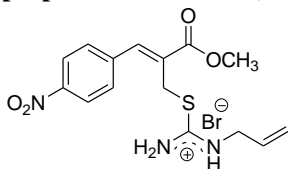
Rendimento: 98% (373 mg). Sólido branco p.f. 162,0-163,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,02 (sl, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,19-5,26 (m, 2H), 5,76-5,85 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 9,33 (sl, 1H), 9,52 (sl, 1H), 9,95 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 30,0 (CH_2), 45,7 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 55,5 (OCH_3), 114,7 ($2 \times \text{CH}$), 117,5 ($=\text{CH}_2$), 121,3 (C), 125,7 (C), 131,4 ($=\text{CH}$), 132,1 ($2 \times \text{CH}$), 143,5 ($=\text{CH}$), 160,8 (C), 165,7 (C), 166,6 (C). **IV** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3294, 3189, 3026, 2839, 1714, 1638, 1598, 1512, 1440, 1281, 1261, 1175.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ (%): C, 47,88, H, 5,27, N, 6,98, encontrado C, 47,98, H, 5,03, N, 7,06.

Bromidrato de (Z)-2-[(N-alilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (127q)



Rendimento: 96% (379 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 182,0-183,5 °C.

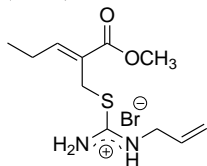
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): Em solução há mistura de isômeros (90:10), os dados se referem ao isômero majoritário: δ 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 5,16-5,26 (m, 3H), 5,70-5,80 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 9,14 (sl, NH), 9,44 (sl, NH), 9,95 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 29,4 (CH_2), 45,8 (CH_2), 52,9 (OCH_3), 117,5 ($=\text{CH}_2$), 124,0 ($2 \times \text{CH}$), 128,6 (C), 130,6 ($2 \times \text{CH}$), 131,2 (CH), 140,2 ($=\text{CH}$), 141,0 (C), 147,6 (C), 164,9 (C), 165,9 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3294, 3192, 3023, 2849, 1725, 1638, 1597, 1515, 1348, 1279, 1207.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}]^+$: 336,1013, encontrado 336,1010.

Bromidrato de (Z)-2-[(N-alilisotioureido)metil]-2-pentenoato de metila (127r)



Rendimento: 96% (295 mg). Óleo levemente amarelado

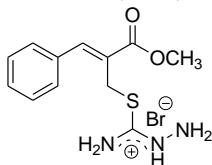
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 2,28 (dq, $J = 7,4, 7,6$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 5,20-5,24 (m, 2H), 5,76-5,85 (m, 1H), 6,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 9,21 (sl, 1H), 9,48 (sl, 1H), 9,92 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13,1 (CH_3), 22,1 (CH_2), 28,2 (CH_2), 45,7 (CH_2), 52,3 (OCH_3), 117,5 ($=\text{CH}_2$), 124,9 (C), 131,4 ($=\text{CH}$), 150,1 ($=\text{CH}$), 165,4 (C), 165,9 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3143, 3070, 2975, 1717, 1644, 1594, 1438, 1315, 1287, 1251, 1199.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}^+]$: 243,1162, encontrado 243,1165.

Bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (128a)



Rendimento: 81% (266 mg). Sólido branco, p.f. 157,0-159,0 °C.

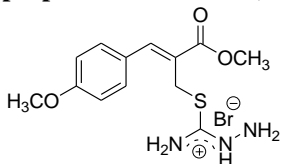
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): Em solução há mistura de isômeros (92:8), os dados de RMN de ^1H e ^{13}C se referem ao isômero majoritário: δ 3,77 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,84 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 28,8 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 125,0 (C), 129,1 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,0 (CH), 133,6 (C), 143,4 ($=\text{CH}$), 166,3 (C), 166,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3345, 3311, 3103, 2950, 1721, 1654, 1626, 1545, 1436, 1284, 1205, 1166, 1086, 949, 797.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ (%): C, 41,63, H, 4,66, N, 12,14, encontrado C, 41,89, H, 4,69, N, 12,22.

Bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (128b)



Rendimento: 91% (324 mg). Sólido branco, p.f. 160,2-162,5 °C.

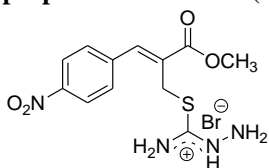
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): Em solução há mistura de isômeros (88:12), os dados de RMN de ^1H e ^{13}C se referem ao isômero majoritário: δ 3,75 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, D $_2$ O, DMSO- d_6 como padrão interno): δ 28,9 (CH $_2$), 52,5 (OCH $_3$), 55,5 (OCH $_3$), 114,6 (2 \times CH), 121,8 (C), 125,8 (C), 132,0 (2 \times CH), 143,3 (=CH), 160,7 (C), 165,6 (C), 166,6 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3709, 3362, 3320, 3242, 3143, 2952, 2837, 1706, 1658, 1620, 1599, 1509, 1442, 1259, 1179, 822.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ (%): C, 41,50, H, 4,82, N, 11,17, encontrado C, 41,61, H, 4,80, N, 11,28.

Bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (128c)



Rendimento: 84% (312 mg). Sólido levemente amarelo, p.f. 175,0-177,0 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): Em solução há mistura de isômeros (90:10), os dados de RMN de ^1H e ^{13}C se referem ao isômero majoritário: δ 3,79 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3 como padrão interno): δ 28,2 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 123,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 (C), 130,4 ($2 \times \text{CH}$), 140,2 ($=\text{CH}$), 140,4 (C), 147,4 (C), 164,0 (C), 165,8 (C).

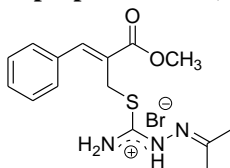
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3476, 3346, 3274, 3129, 3082, 2956, 2851, 1710, 1651, 1609, 1516, 1429, 1343, 1262, 1074, 665.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ (%): C, 36,84, H, 3,86, N, 14,32, encontrado C, 36,82, H, 3,76, N, 14,33.

6.6. Procedimento para a síntese dos bromidrato de isopropilidenimino isotiourônio **130**

Em uma solução contendo 1,0 mmol de brometo alílico **11a,b,c** e 3,0 mL de acetona à temperatura ambiente foi adicionado 1,05 mmol de tiossemicarbazida (**126**), a mistura resultante ficou sob agitação constante por 1,5 hora. Após este tempo, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador e o sólido resultante foi triturado, lavado e filtrado com éter etílico/ CH_2Cl_2 (4:1 v/v) fornecendo como produto o bromidrato de isopropilidenimino **130a,b,c** correspondente.

Bromidrato de (Z)-3-fenil-2-[(N-isopropilidenimino)isotioureido]metil}-2-propenoato de metila (**130a**)



Rendimento: 94% (363 mg). Sólido branco, p.f. 143,0-144,0 °C.

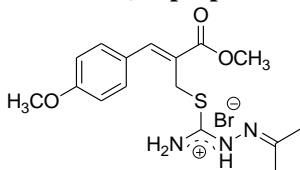
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,02 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 7,36-7,48 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 8,77 (sl, NH), 9,80 (sl, NH), 12,28 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 20,2 (CH_3), 25,1 (CH_3), 28,0 (CH_2), 53,4 (OCH_3), 125,0 (C), 129,3 ($2 \times \text{CH}$), 129,5 ($2 \times \text{CH}$), 130,4 (CH), 133,5 (C), 145,7 ($=\text{CH}$), 160,8 (C), 168,5 (C), 171,3 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3276, 3094, 2917, 1709, 1640, 1579, 1450, 1422, 1277, 1203, 685.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ (%): C, 46,64, H, 5,22, N, 10,88, S, 8,30, encontrado C, 46,18, H, 5,10, N, 10,58, S, 8,47.

Bromidrato de (Z)-2-[[*N*-isopropilidenimino]isotioureido]metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (130b)



Rendimento: 97% (404 mg). Sólido branco, p.f. 160,2-162,5 °C.

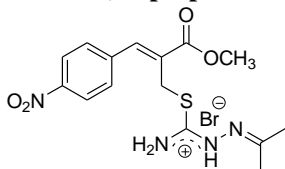
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,04 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,91 (sl, NH), 9,86 (sl, NH), 12,37 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 20,2 (CH_3), 25,1 (CH_3), 28,3 (CH_2), 53,2 (OCH_3), 55,5 (OCH_3), 114,8 ($2 \times \text{CH}$), 121,9 (C), 125,8 (C), 132,0 ($2 \times \text{CH}$), 145,3 ($=\text{CH}$), 160,6 (C), 161,4 (C), 168,8 (C), 171,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3241, 3092, 2947, 2841, 1717, 1634, 1601, 1509, 1436, 1262, 1173, 1075, 1028, 836.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ (%): C, 46,16, H, 5,33, N, 10,09, S, 7,70, encontrado C, 46,08, H, 5,55, N, 10,10, S, 10,30.

Bromidrato de (Z)-2-[[*N*-isopropilidenimino]isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (130c)



Rendimento: 96% (414 mg). Sólido levemente amarelo, p.f. 175,0-177,0 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,06 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 12,27 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 20,0 (CH_3), 25,2 (CH_3), 28,1 (CH_2), 53,6 (OCH_3), 124,5 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 (C), 130,2 ($2 \times \text{CH}$), 139,9 (C), 143,1 ($=\text{CH}$), 148,2 (C), 161,0 (C), 167,1 (C), 171,0 (C).

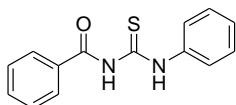
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3506, 3382, 3274, 3167, 3065, 3000, 1721, 1638, 1577, 1507, 1434, 1344, 1252, 1083, 857.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ (%): C, 41,77, H, 4,44, N, 12,99, S, 7,43, encontrado C, 41,39, H, 4,49, N, 12,77, S, 7,33.

6.7. Procedimento para a síntese de tioureias *N*-aróil-*N'*-substituídas **140**

Em uma solução contendo 1,1 mmol de cloreto de acila **138** e 5,0 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente foi adicionado 1,5 mmol de NH₄SCN e em seguida 3% de PEG-400. Esta mistura ficou sob agitação constante por 1 hora, após este tempo, adicionou-se 1,0 mmol de amina primária e a mistura ficou sob agitação constante à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, a mistura foi filtrada e o sólido lavado com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O sólido resultante foi recristalizado em etanol para fornecer como produto as respectivas tioureias *N*-acil-*N'*-substituídas **140** (Tabela 11, pg. 56).

N-Benzoil-*N'*-feniltioureia (**140a**)



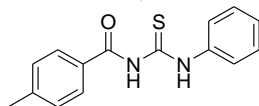
Rendimento: 81% (208 mg). Sólido branco, p.f. 145,0-146,5 °C (lit.¹¹⁴ 140,0-142,0 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,74 (m, 8H), 7,87-7,92 (m, 2H), 9,12 (sl, NH), 12,60 (sl, NH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 124,2 (2 × CH), 127,0 (CH), 127,6 (2 × CH), 129,0 (2 × CH), 129,3 (2 × CH), 131,6 (C), 133,8 (CH), 137,6 (C), 167,0 (C), 178,4 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3274, 2992, 1672, 1605, 1568, 1534, 1489, 1360, 1258, 1148, 1083, 757.

N'-Fenil-*N*-(4-metilbenzoil)tioureia (**140b**)



Rendimento: 67% (181 mg). Sólido branco, p.f. 133,0-134,0 °C (lit.¹¹⁵ 106,0-107,0 °C).

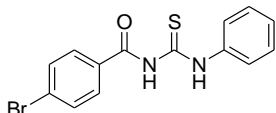
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,46 (s, 3H), 7,27-7,47 (m, 5H), 7,71-7,82 (m, 4H), 9,12 (sl, NH), 12,65 (sl, NH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 21,7 (CH₃), 124,1 (2 × CH), 126,8 (CH), 127,6 (2 × CH), 128,6 (C), 128,9 (2 × CH), 129,9 (2 × CH), 137,6 (C), 144,8 (C), 166,9 (C), 178,4 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3406, 3310, 3027, 1672, 1603, 1564, 1536, 1497, 1352, 1262, 1148, 738.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 271,0900, encontrado 271,0899.

***N*-(4-Bromobenzoil)-*N'*-feniltioureia (140c)**



Rendimento: 67% (224 mg). Sólido branco, p.f. 154,5-155,5 °C (lit.¹¹⁶ 151,0 °C).

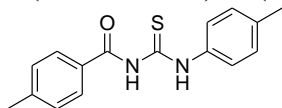
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,66-7,79 (m, 6H), 9,05 (sl, NH), 12,49 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 124,2 (2 \times CH), 127,0 (CH), 129,0 (2 \times CH), 129,1 (2 \times CH), 130,4 (C), 132,5 (2 \times CH), 137,5 (C), 166,2 (C), 178,1 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3327, 3029, 2927, 1668, 1591, 1556, 1530, 1479, 1348, 1258, 1146, 1112, 744.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334,9848, encontrado 334,9846.

***N*-(4-Metilbenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tioureia (140d)**



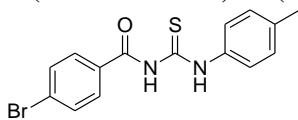
Rendimento: 72% (205 mg). Sólido branco, p.f. 196,0-197,5 °C (lit.¹¹⁵ 161,0-162,0 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 9,06 (sl, NH), 12,52 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ como padrão interno): δ 20,7 (CH_3), 21,3 (CH_3), 123,9 (2 \times CH), 127,7 (2 \times CH), 128,5 (C), 129,0 (2 \times CH), 129,2 (2 \times CH), 134,8 (C), 136,2 (C), 144,1 (C), 167,3 (C), 178,7 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3294, 3039, 1670, 1599, 1556, 1536, 1509, 1352, 1260, 1158.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285,1056, encontrado 285,1053.

***N*-(4-Bromobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tioureia (140e)**

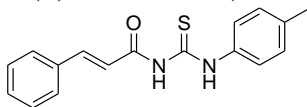
Rendimento: 74% (258 mg). Sólido branco, p.f. 172,5-173,5 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 9,09 (sl, NH), 12,39 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,2 (CH_3), 124,3 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 (C), 129,2 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,5 (C), 132,6 ($2 \times \text{CH}$), 135,0 (C), 137,1 (C), 166,2 (C), 178,3 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3325, 2980, 1666, 1603, 1589, 1558, 1534, 1479, 1354, 1260, 1142, 1110, 822.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349,0005, encontrado 348,9997.

***N*-(*E*)-Cinamoil)-*N'*-(4-metilfenil)tioureia (140f)**

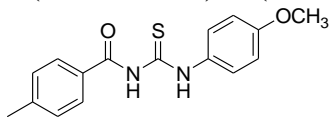
Rendimento: 81% (240 mg). Sólido branco, p.f. 206,0-207,0 °C (lit.¹¹⁷ 183,0-186,0 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 6,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37-7,48 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 4H), 7,83 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 9,29 (sl, NH), 12,53 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 20,0 (CH_3), 118,9 (CH), 123,1 ($2 \times \text{CH}$), 127,4 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 (CH), 133,3 (C), 134,4 (C), 135,0 (C), 144,0 (CH), 165,9 (C), 178,5 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3247, 3029, 2921, 1679, 1634, 1601, 1542, 1448, 1358, 1240, 1167, 975.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297,1056, encontrado 297,1059.

***N*-(4-Metilbenzoil)-*N'*-(4-metoxifenil)tioureia (140g)**

Rendimento: 56% (168 mg). Sólido branco, p.f. 186,0-187,5 °C.

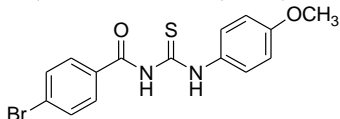
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 9,06 (sl, NH), 12,44 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8 (CH_3), 55,6 (OCH_3), 114,2 ($2 \times \text{CH}$), 125,9 ($2 \times \text{CH}$), 127,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 (C), 130,0 ($2 \times \text{CH}$), 130,7 (C), 144,8 (C), 158,3 (C), 167,0 (C), 178,9 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3223, 3147, 3021, 2970, 2937, 2839, 1662, 1605, 1532, 1460, 1332, 1267, 1238, 1161, 1027, 720.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 301,1005, encontrado 301,1006.

***N*-(4-Bromobenzoi)-*N'*-(4-metoxifenil)tiourea (140h)**



Rendimento: 51% (186 mg). Sólido branco, p.f. 171,5-172,5 °C.

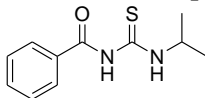
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,82 (s, 3H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 9,12 (sl, NH), 12,32 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 55,6 (OCH_3), 114,2 ($2 \times \text{CH}$), 125,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 (C), 129,1 ($2 \times \text{CH}$), 130,56 (C), 130,64 (C), 132,6 ($2 \times \text{CH}$), 158,4 (C), 166,1 (C), 178,5 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3371, 3037, 2994, 2931, 2835, 1677, 1605, 1558, 1534, 1507, 1356, 1269, 1150, 836.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 364,9954, encontrado 364,9932.

***N*-Benzoi)-*N'*-isopropiltiourea (140i)**



Rendimento: 79% (176 mg). Sólido branco, p.f. 125,5-127,0 °C.

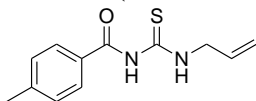
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 4,40-4,63 (m, 1H), 7,43-7,62 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 9,02 (sl, NH), 10,60 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7 ($2 \times \text{CH}_3$), 47,8 (CH), 127,4 ($2 \times \text{CH}$), 129,1 ($2 \times \text{CH}$), 131,9 (C), 133,5 (CH), 166,9 (C), 178,4 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3225, 3045, 2982, 2927, 2874, 1674, 1603, 1544, 1260, 1197, 1146, 1081, 722.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223,0900, encontrado 223,0903.

***N'*-Alil-*N*-(4-metilbenzoil)tioureia (140j)**



Rendimento: 30% (70 mg). Sólido branco, p.f. 93,0-94,0 °C.

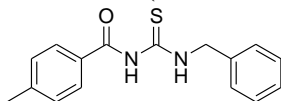
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 4,31-4,38 (m, 2H), 5,22-5,37 (m, 2H), 5,87-6,06 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 9,03 (sl, NH), 10,84 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 48,0 (CH_2), 117,6 ($=\text{CH}_2$), 127,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 (C), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 131,9 (CH), 144,5 (C), 166,9 (C), 180,1 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3302, 3151, 3033, 2915, 2859, 1662, 1609, 1544, 1519, 1505, 1258, 1169, 753.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235,0900, encontrado 235,0898.

***N'*-Benzil-*N*-(4-metilbenzoil)tioureia (140k)**



Rendimento: 74% (210 mg). Sólido branco, p.f. 123,5-124,5 °C (lit:¹¹⁸ 78,0 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 4,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,27-7,41 (m, 7H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 9,10 (sl, NH), 11,06 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 20,9 (CH_3), 48,5 (CH_2), 126,98 (CH), 127,03 ($2 \times \text{CH}$), 127,5 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 128,3 (C), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 135,9 (C), 143,3 (C), 167,0 (C), 180,0 (C=S).

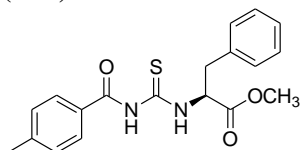
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3292, 3153, 3035, 2937, 1670, 1611, 1550, 1538, 1318, 1246, 1165, 1063, 763.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 285,1056, encontrado 285,1053.

6.8. Procedimento para a síntese de tioureas *N*-(4-metilbenzoi)-*N'*-substituídas **140** a partir de cloridratos de amino ésteres

Em uma solução contendo 1,1 mmol de cloreto de acila **138** e 5,0 mL de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente foi adicionado 1,5 mmol de NH₄SCN e em seguida 3% de PEG-400. Esta mistura ficou sob agitação constante por 1 hora, após este tempo, adicionou-se uma solução contendo 1,0 mmol de cloridrato de amino éster e 1,1 mmol de trietilamina em 5,0 mL de CH₂Cl₂ e a mistura ficou à temperatura ambiente sob agitação constante por 30 minutos. Em seguida, a mistura foi filtrada e o sólido lavado com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2 v/v).

N-(4-Metilbenzoi)-*N'*-(*S*)-[1-(metoxicarbonil)-2-(fenil)etil]tiourea (**140l**)



Rendimento: 96% (342 mg). Sólido branco, p.f. 84,0-86,0 °C.

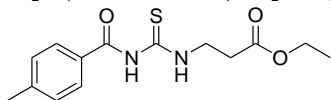
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 3,26 (dd, *J* = 6,0, 13,6 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 6,0, 13,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 5,28-5,33 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 7H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 9,16 (sl, NH), 11,2 (sl, NH).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 20,7 (CH₃), 36,3 (CH₂), 51,5 (OCH₃), 58,4 (CH), 126,3 (CH), 127,6 (2 × CH), 127,8 (2 × CH), 128,2 (C), 128,4 (2 × CH), 128,5 (2 × CH), 134,8 (C), 143,2 (C), 167,0 (C), 169,9 (C), 179,9 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3322, 3212, 3172, 2949, 1738, 1672, 1566, 1526, 1271, 1173, 1118, 749.

EMAR (ESI+): *m/z* calcd. para C₁₉H₂₁N₂O₂S [M+H]⁺: 357,1267, encontrado 357,1265.

N-[2-(Etoxicarbonil)etil]-*N'*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140m**)



Rendimento: 94% (276 mg). Sólido branco, p.f. 105,0-106,5 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,99 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 9,06 (sl, NH), 11,09 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,2 (CH_3), 21,7 (CH_3), 32,9 (CH_2), 41,1 (CH_2), 61,0 (CH_2), 127,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 (C), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 144,5 (C), 166,6 (C), 171,8 (C), 180,2 (C=S).

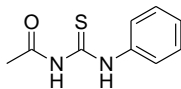
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3304, 3255, 2986, 1719, 1660, 1530, 1391, 1265, 1199, 1148, 1120, 1024, 742.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 317,0930, encontrado 317,0935.

6.9. Procedimento para a síntese de tioureas *N*-acetil-*N'*-substituídas **144**

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol de NH_4SCN e 3,0 mL de acetona sob refluxo foi adicionado uma solução contendo 1,0 mmol de cloreto de acetila (**141**) em 3,0 mL de acetona e esta mistura ficou sob refluxo e agitação constante por 30 minutos. Após este tempo, adicionou-se uma solução contendo 1,0 mmol de anilina em 3,0 mL de acetona e a mistura ficou sob refluxo e agitação constante por 3 horas. Após resfriar, a mistura foi adicionada sobre uma solução de HCl 1 M a 0-5 °C e a mistura ficou por 12 horas na geladeira. O sólido formado foi filtrado e lavado com H_2O , em seguida, foi recristalizado em acetonitrila para fornecer como produto as respectivas tioureas *N*-acetil-*N'*-substituídas **144** (Tabela 12, pg. 59).

N-Acetil-*N'*-feniltioureia (**144a**)

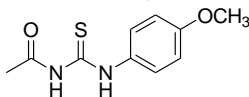


Rendimento: 73% (141 mg). Sólido branco p.f. 172,0-173,5 °C (lit.¹²¹ 174,0 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (s, 3H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 9,61 (sl, NH), 12,37 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 24,5 (CH_3), 124,6 ($2 \times \text{CH}$), 127,1 (CH), 129,0 ($2 \times \text{CH}$), 137,4 (C), 171,7 (C), 178,7 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3200, 3137, 3025, 1699, 1595, 1542, 1448, 1322, 1250, 1156, 746.

***N*-Acetil-*N'*-(4-metoxifenil)tioureia (144b)**

Rendimento: 54% (121 mg). Sólido cinza, p.f. 158,0-159,5 °C (lit.¹²² 198,0 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 9,39 (sl, NH), 12,16 (sl, NH).

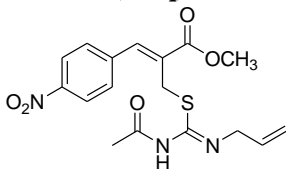
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 24,6 (CH₃), 55,6 (CH₃), 114,2 (2 × CH), 126,2 (2 × CH), 130,4 (C), 158,5 (C), 171,4 (C), 178,9 (C=S).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3675, 3190, 3027, 2837, 1691, 1556, 1530, 1454, 1362, 1299, 1254, 1158, 1032, 716.

EMAR (ESI+): *m/z* calcd. para C₁₀H₁₃N₂O₂S [M+H]⁺: 225,0692, encontrado 225,0689.

6.10. Procedimento para a acetilação dos sais de isotiourônio *N*-substituídos 127q

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do sal de isotiourônio *N*-substituído **127q** e 3,0 mL de CH₂Cl₂ sob banho de gelo foi adicionado 3,0 mmol de anidrido acético e em seguida 3,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃. Esta mistura ficou sob agitação constante a 0-5 °C durante 30 minutos. Após este tempo, a reação foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O e Brine, em seguida seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) fornecendo como produto o respectivo *N*-acetil-*N'*-alilisotioureido **134q**.

(*Z*)-2-[(*N*-Acetil-*N'*-alilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (134q)

Rendimento: 94% (355 mg). Sólido branco, p.f. 140,0-141,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,92 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,19-5,27 (m, 2H), 5,76-5,86 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 11,00 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 28,0 (CH_3), 28,4 (CH_2), 46,1 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 117,8 ($=\text{CH}_2$), 123,9 ($2 \times \text{CH}$), 130,5 ($2 \times \text{CH}$), 130,8 (C), 131,9 (CH), 139,5 ($=\text{CH}$), 141,0 (C), 147,9 (C), 167,0 (C), 171,2 (C), 183,8 (C).

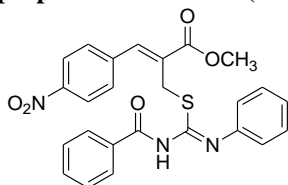
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3170, 3083, 3047, 2989, 2951, 2932, 1722, 1616, 1559, 1515, 1381, 1347, 1272, 1204.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378,1118, encontrado 378,1123.

6.11. Procedimento para a benzoilação dos sais de isotiourônio *N*-substituídos **127**_{*n*}

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do sal de isotiourônio *N*-substituído **127** e 3,0 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente foi adicionado 1,5 mmol de anidrido benzoico e em seguida 3,0 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . Esta mistura ficou sob agitação constante durante 1 hora. Após este tempo, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O sólido formado foi triturado, lavado e filtrado com éter etílico para fornecer as respectivas isotioureias *N*-benzoil-*N'*-substituídas **136**.

(*Z*)-2-[(*N*-Benzoil-*N'*-fenilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**136g**)



Rendimento: 87% (414 mg). Sólido branco, p.f. 152,5-153,5 °C.

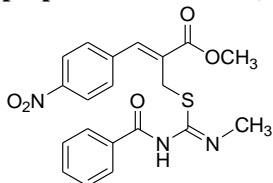
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,83 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,25-7,50 (m, 8H), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,09-8,15 (m, 4H), 12,71 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 29,1 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 124,0 ($2 \times \text{CH}$), 126,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 (CH), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 129,5 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,18 (C), 130,22 ($2 \times \text{CH}$), 132,2 (CH), 136,3 (C), 137,1 (C), 140,4 ($=\text{CH}$), 140,7 (C), 147,7 (C), 166,7 (C), 171,4 (C), 176,6 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3106, 3065, 3004, 2953, 2849, 1705, 1605, 1542, 1519, 1344, 1260, 1189, 753.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476,1275, encontrado 476,1275.

(Z)-2-[(N-Benzoil-N'-metilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (136n)



Rendimento: 82% (340 mg). Sólido branco, p.f. 164,5-166,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,04 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,24-7,44 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,00-8,08 (m, 3H), 11,13 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 28,6 (CH_2), 30,2 (CH_3), 52,8 (OCH_3), 123,9 ($2 \times \text{CH}$), 127,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,3 ($2 \times \text{CH}$), 130,2 ($2 \times \text{CH}$), 130,3 (C), 131,8 (CH), 137,4 (C), 140,2 ($=\text{CH}$), 140,7 (C), 147,6 (C), 166,8 (C), 173,3 (C), 176,2 (C).

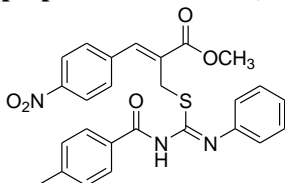
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3182, 3068, 3010, 2953, 2837, 1709, 1626, 1599, 1558, 1524, 1432, 1344, 1265, 1203, 1032, 749.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414,1118, encontrado 414,1121.

6.12. Procedimento para a síntese de isotioureias 146

Em uma suspensão contendo 0,95 mmol de tioureia *N*-acil-*N'*-substituída **140** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 1,1 mmol de DIPEA e em seguida 1,0 mmol de brometo alílico **11** em 3,0 mL de acetonitrila (1,1 mmol de DBU, seguido de 1,0 mmol do brometo alílico **11k** em 3,0 mL de acetonitrila). A mistura resultante ficou sob agitação constante por 2-24 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com HCl 0,1 M, H₂O e Brine, em seguida seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota- evaporador. Os sólidos resultantes foram triturados, lavados e filtrados com éter etílico fornecendo como produto as respectivas isotioureias **146a,b,c,d**. Por outro lado, as isotioureias **146e,f,g,h** foram purificadas por cromatografia em coluna de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2 v/v) (Tabela 13, pg. 62).

(*Z*)-2-[[*N'*-Fenil-*N*-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146a**)



Tempo: 2 h. Rendimento: 98% (456 mg). Sólido branco, p.f. 168,5-170,0 °C.

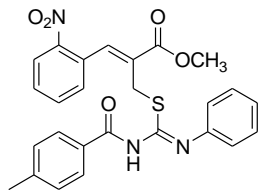
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 2,16 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,11-7,21 (m, 5H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 12,39 (sl, NH).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno): δ 21,1 (CH₃), 28,5 (CH₂), 52,3 (OCH₃), 123,4 (2 × CH), 125,4 (2 × CH), 127,4 (CH), 128,3 (2 × CH), 129,0 (2 × CH), 129,2 (2 × CH), 129,8 (2 × CH), 129,9 (C), 133,9 (C), 136,0 (C), 139,7 (C), 140,4 (=CH), 142,4 (C), 147,1 (C), 166,2 (C), 170,2 (C), 176,0 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3170, 3029, 2949, 2859, 1721, 1601, 1532, 1346, 1269, 1199, 1169, 1148, 763.

EMAR (ESI+): *m/z* calcd. para C₂₆H₂₄N₃O₅S [M+H]⁺: 490,1431, encontrado 490,1433.

(*Z*)-2-[[*N'*-Fenil-*N*-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146b**)



Tempo: 24 h. Rendimento: 86% (401 mg). Sólido branco, p.f. 126,5-127,5 °C.

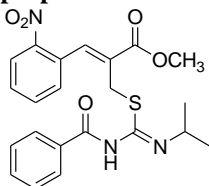
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28-7,54 (m, 8H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,05-8,08 (m, 2H), 12,65 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 28,8 (CH_2), 52,7 (OCH_3), 125,0 (CH), 126,0 ($2 \times \text{CH}$), 127,8 (CH), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 (C), 129,4 ($2 \times \text{CH}$), 129,68 (CH), 129,73 ($2 \times \text{CH}$), 130,6 (CH), 130,8 (C), 133,9 (CH), 134,6 (C), 136,5 (C), 140,3 (CH), 142,6 (C), 147,3 (C), 166,7 (C), 171,2 (C), 176,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3106, 3033, 2982, 2953, 2933, 2851, 1711, 1605, 1544, 1524, 1342, 1273, 1185, 1087, 775.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490,1431, encontrado 490,1435.

(Z)-2-[(N-Benzoil-N'-isopropilisotioureido)metil]-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (146c)



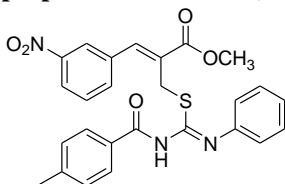
Tempo: 24 h. Rendimento: 87% (365 mg). Sólido branco, p.f. 96,5-98,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 11,12 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 23,1 ($2 \times \text{CH}_3$), 28,2 (CH_2), 46,6 (CH), 52,8 (OCH_3), 124,9 (CH), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 129,2 (C), 129,4 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 (CH), 130,6 (CH), 130,8 (C), 131,6 (CH), 134,0 (CH), 137,7 (C), 140,3 (=CH), 147,2 (C), 166,9 (C), 170,9 (C), 176,0 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3165, 3065, 2970, 2853, 1717, 1595, 1560, 1522, 1346, 1291, 1154, 753.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,1431, encontrado 442,1434.

(Z)-2-[[N'-Fenil-N-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (146d)

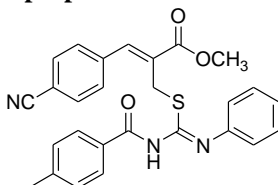
Tempo: 24 h. Rendimento: 85% (396 mg). Sólido branco, p.f. 123,0-124,5 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,38 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32-7,51 (m, 6H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,99-8,10 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 12,73 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 20,9 (CH_3), 28,4 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 123,0 (CH), 123,5 (CH), 125,2 ($2 \times \text{CH}$), 127,1 (CH), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 128,67 ($2 \times \text{CH}$), 128,74 (C), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,2 (CH), 133,6 (C), 134,5 (CH), 135,2 (C), 135,7 (C), 139,7 (=CH), 141,8 (C), 147,4 (C), 165,9 (C), 169,8 (C), 175,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3155, 3068, 2947, 2866, 1717, 1605, 1526, 1350, 1269, 1205, 1169, 767.

EMAR (ESI⁺): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490,1431, encontrado 490,1429.

(Z)-3-(4-Cianofenil)-2-[[N'-fenil-N-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (146e)

Tempo: 24 h. Rendimento: 90% (402 mg). Sólido branco, p.f. 171,0-172,5 °C.

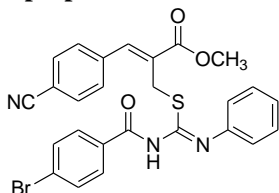
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,41 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32-7,45 (m, 5H), 7,53-7,55 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 12,75 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 21,0 (CH_3), 28,4 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 111,7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117,6 (C), 125,1 ($2 \times \text{CH}$), 127,0 (CH), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 (C), 129,0 ($2 \times \text{CH}$), 129,3 ($2 \times \text{CH}$), 131,8 ($2 \times \text{CH}$), 133,7 (C), 135,7 (C), 138,1 (C), 140,0 (=CH), 142,1 (C), 166,0 (C), 169,8 (C), 175,6 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3114, 3053, 2947, 2841, 2229, 1721, 1601, 1544, 1367, 1271, 1197, 761.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470,1533, encontrado 470,1532.

(Z)-2-[[N-(4-Bromobenzoil)-N'-fenilisotioureido]metil]-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (146f)



Tempo: 24 h. Rendimento: 92% (466 mg). Sólido branco, p.f. 183,0-184,5 °C.

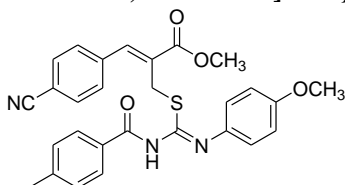
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,33-7,45 (m, 5H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 12,71 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 29,4 (CH_2), 52,9 (OCH_3), 112,9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 118,2 (C), 126,1 ($2 \times \text{CH}$), 127,4 (C), 128,2 (CH), 129,4 (C), 129,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,1 ($2 \times \text{CH}$), 131,3 ($2 \times \text{CH}$), 131,5 ($2 \times \text{CH}$), 132,6 ($2 \times \text{CH}$), 136,2 (C), 136,3 (C), 138,8 (C), 141,1 (CH), 166,8 (C), 172,1 (C), 175,8 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3157, 3055, 2994, 2947, 2229, 1719, 1601, 1540, 1364, 1269, 1193, 775.

EMAR (ESI+): m/z Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 534,0482, encontrado 534,0479.

(Z)-3-(4-Cianofenil)-2-[[N-(4-metilbenzoil)-N'-(4-metoxifenil)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (146g)



Tempo: 24 h. Rendimento: 91% (432 mg). Sólido branco, p.f. 172,0-174,0 °C.

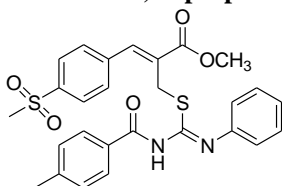
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,41 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,52-7,57 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 12,51 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 29,1 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 55,6 (OCH_3), 112,6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114,6 ($2 \times \text{CH}$), 118,3 (C), 127,9 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 (C), 129,7 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 (C), 130,1 ($2 \times \text{CH}$), 132,5 ($2 \times \text{CH}$), 134,6 (C), 138,9 (C), 140,6 (CH), 142,9 (C), 159,3 (C), 166,9 (C), 172,2 (C), 176,7 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3414, 3045, 2998, 2947, 2839, 2227, 1717, 1607, 1546, 1507, 1358, 1271, 1169, 769.

EMAR (ESI+): m/z Calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{MH}^+]$: 500,1639, encontrado 500,1644.

(Z)-2-[[N-Fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-metilsulfonil)-2-propenoato de metila (146h)



Tempo: 8 h. Rendimento: 91% (452 mg). Sólido branco, p.f. 158,5-160,0 °C.

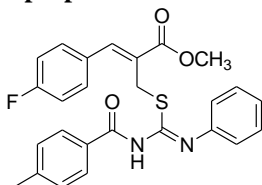
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,38 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 12,75 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 29,2 (CH_2), 44,2 (CH_3), 52,8 (OCH_3), 126,1 ($2 \times \text{CH}$), 127,9 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 (CH), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,5 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,9 (C), 130,3 ($2 \times \text{CH}$), 134,6 (C), 136,4 (C), 139,8 (C), 140,8 (C), 140,9 ($=\text{CH}$), 142,9 (C), 166,9 (C), 171,3 (C), 176,6 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3429, 3059, 3006, 2949, 2923, 1723, 1595, 1544, 1342, 1148, 1089, 769.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 523,1356; encontrado 523,1359.

(Z)-2-[[N'-Fenil-N-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (146i)



Tempo: 2 h. Rendimento: 94% (413 mg). Sólido branco, p.f. 153,0-155,0 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,04 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30-7,42 (m, 5H), 7,50 (dd, $J = 5,4, 8,6$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 12,79 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 20,8 (CH_3), 28,8 (CH_2), 51,7 (OCH_3), 115,2 (d, $J = 21,4$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 124,8 ($2 \times \text{CH}$), 125,0 (C), 126,7 (CH), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,7 (d, $J = 3,2$ Hz, C), 131,1 (d, $J = 8,4$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 133,7 (C), 135,9 (C), 141,2 (C), 141,8 (=CH), 162,2 (d, $J = 249,0$ Hz, C), 166,4 (C), 169,9 (C), 175,4 (C).

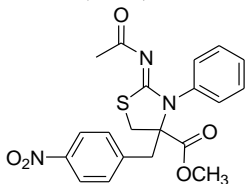
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3161, 3027, 2951, 1717, 1601, 1534, 1507, 1358, 1271, 1228, 1199, 1154, 767.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463,1486, encontrado 463,1487.

6.13. Procedimento para a síntese de 2-acetiliminotiazolidinas **137** a partir dos sais de isotiourônio **127**

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do sal de isotiourônio *N*-substituído **127** e 3,0 mL de CH_2Cl_2 sob banho de gelo foi adicionado 3 mmol de anidrido acético e 3,0 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . Esta mistura ficou sob agitação constante a 0-5 °C durante 30 minutos. Após este tempo, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O e Brine, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O resíduo final contendo 1,0 mmol da mistura de isômeros monoacetilados **134:135** foi colocado para reagir com 2,0 mmol de DABCO em 3,0 mL de acetonitrila, ficando a mistura sob agitação constante à temperatura ambiente durante 1,5-15 horas. Após este tempo, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com uma solução de HCl 0,1 M, H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) e fornecendo como produto as respectivas 2-iminotiazolidinas **137** (Tabela 10, pg. 51).

2-Acetilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137a)



Tempo: 1,5 h. Rendimento: 73% (302 mg). Sólido branco, p.f. 151,5-153,0 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,07 (s, 3H), 3,23 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 7,23-7,26 (m, 4H), 7,40-7,49 (m, 3H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

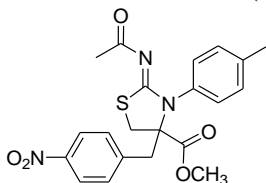
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 27,4 (CH_3), 35,3 (CH_2), 40,1 (CH_2), 53,2 (OCH_3), 72,8 (C), 123,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 (CH), 129,2 ($2 \times \text{CH}$), 129,3 ($2 \times \text{CH}$), 131,3 ($2 \times \text{CH}$), 138,0 (C), 141,9 (C), 147,3 (C), 170,4 (C), 171,1 (C), 183,6 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3106, 3016, 2950, 2851, 1739, 1631, 1519, 1468, 1346, 1269, 1193, 1170, 717.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414,1118, encontrado 414,1117.

Análise elementar calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (%): C, 58,10, H, 4,63, N, 10,16, S, 7,66, encontrado C, 58,39, H, 4,79, N, 9,81, S, 7,99.

2-Acetilimino-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137b)



Tempo: 4 h. Rendimento: 47% (201 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 174,5-176,0 °C.

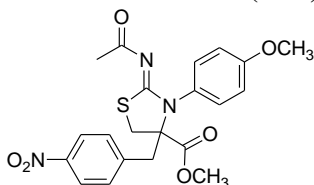
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,07 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,20 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24-7,29 (m, 4H), 8,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,3 (CH_3), 27,5 (CH_3), 35,1 (CH_2), 40,0 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 72,9 (C), 123,7 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 130,0 ($2 \times \text{CH}$), 131,4 ($2 \times \text{CH}$), 135,3 (C), 138,9 (C), 142,0 (C), 147,3 (C), 170,5 (C), 171,2 (C), 183,7 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3083, 3017, 2956, 2932, 2859, 1738, 1639, 1523, 1487, 1349, 1283, 1166, 726.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 428,1275, encontrado 428,1273.

2-Acetilimino-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137c)



Tempo: 4 h. Rendimento: 30% (134 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 167,5-168,5 °C.

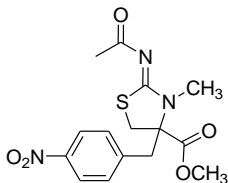
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,08 (s, 3H), 3,19 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27,6 (CH_3), 35,1 (CH_2), 40,2 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 55,6 (OCH_3), 73,0 (C), 114,5 ($2 \times \text{CH}$), 123,8 ($2 \times \text{CH}$), 130,47 ($2 \times \text{CH}$), 130,48 (C), 131,4 ($2 \times \text{CH}$), 142,1 (C), 147,4 (C), 159,6 (C), 170,5 (C), 171,4 (C), 183,8 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3061, 3011, 2947, 2839, 1741, 1646, 1605, 1514, 1488, 1349, 1251.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 444,1224, encontrado 444,1220.

2-Acetilimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137d)



Tempo: 15 h. Rendimento: 54% (190 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 135,0-136,0 °C.

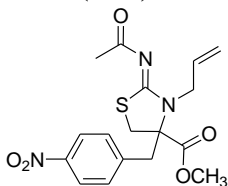
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27,4 (CH_3), 33,3 (CH_3), 34,9 (CH_2), 39,1 (CH_2), 53,6 (OCH_3), 71,8 (C), 123,9 ($2 \times \text{CH}$), 131,2 ($2 \times \text{CH}$), 141,7 (C), 147,5 (C), 171,0 (C), 171,1 (C), 182,9 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3069, 2964, 2941, 2844, 1729, 1646, 1520, 1497, 1404, 1346, 1270, 1218.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352,0962, encontrado 352,0963.

2-Acetilimino-3-alil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137e)



Tempo: 4,5 h. Rendimento: 70% (265 mg). Sólido branco, p.f. 126,5-127,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,18 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,20 (dd, $J = 5,6, 15,6$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 5,6, 15,6$ Hz, 1H), 5,15-5,19 (m, 2H), 5,85-5,95 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27,5 (CH_3), 34,7 (CH_2), 39,7 (CH_2), 48,8 (CH_2), 53,2 (OCH_3), 71,3 (C), 117,5 ($=\text{CH}_2$), 123,8 ($2 \times \text{CH}$), 131,3 ($2 \times \text{CH}$), 132,9 (CH), 141,8 (C), 147,4 (C), 170,0 (C), 170,5 (C), 183,0 (C).

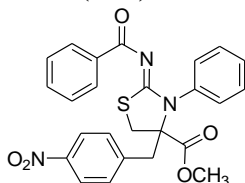
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3117, 3073, 2957, 2925, 2862, 1735, 1645, 1522, 1493, 1352, 1254, 1218, 1003, 704.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378,1118, encontrado 378,1119.

6.14. Procedimento para a síntese de 2-benzoiliminotiazolidinas **137f,g** a partir dos sais de isotiourônio **127f,n**

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do sal de isotiourônio *N*-substituído **127** e 3,0 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente foi adicionado 1,2 mmol de anidrido benzoico e 3,0 mL de uma solução saturada de NaHCO_3 . Esta mistura ficou sob agitação constante à temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O e Brine, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. Em seguida, o resíduo final contendo 1,0 mmol do composto benzilado **136** foi colocado para reagir com 1,5 mmol de DBU em 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente, ficando a mistura sob agitação durante 1 hora. Após este tempo, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com uma solução de HCl 0,1 M, H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna utilizando com eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v). Em seguida, o sólido obtido foi filtrado e lavado com éter etílico fornecendo como produto as respectivas 2-iminotiazolidinas **137** (Esquema 52, pg. 52).

2-Benzoilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137f**)



Rendimento: 56% (267 mg). Sólido branco, p.f. 234,0-235,0 °C.

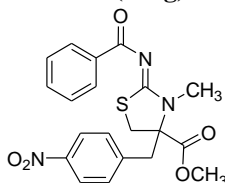
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,327 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,332 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 7,28-7,53 (m, 10H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 35,8 (CH_2), 40,3 (CH_2), 53,4 (OCH_3), 72,9 (C), 123,8 (2 \times CH), 128,1 (2 \times CH), 128,9 (CH), 129,3 (2 \times CH), 129,4 (2 \times CH), 129,9 (2 \times CH), 131,4 (2 \times CH), 132,3 (CH), 136,1 (C), 138,4 (C), 141,9 (C), 147,5 (C), 170,6 (C), 172,4 (C), 176,5 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3072, 2951, 2853, 1748, 1630, 1619, 1517, 1493, 1479, 1348, 1311, 1293, 1161, 716.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476,1275, encontrado 476,1277.

2-Benzoilimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137g)



Rendimento: 58% (240 mg). Sólido amarelo, p.f. 159,0-160,0 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,13 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41-7,53 (m, 3H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 33,4 (CH_3), 35,0 (CH_2), 39,1 (CH_2), 53,5 (OCH_3), 71,4 (C), 123,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 129,7 ($2 \times \text{CH}$), 131,2 ($2 \times \text{CH}$), 132,3 (CH), 136,2 (C), 141,6 (C), 147,4 (C), 171,0 (C), 172,1 (C), 176,0 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3108, 3045, 2949, 2925, 2853, 1746, 1613, 1528, 1507, 1403, 1346, 901, 718.

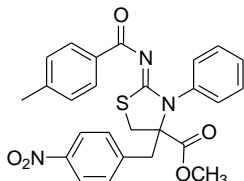
EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414,1118, encontrado 414,1116.

6.15. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidinas 137 a partir do brometo alílico 11h

Em uma suspensão contendo 1,1 mmol de tioureia *N*-aróil- **140** ou *N*-acetil-*N*'-substituída **144** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 1,1 mmol de DBU e em seguida 1,0 mmol de brometo alílico **11h** e 3,0 mL de acetonitrila. A mistura resultante ficou sob agitação constante por 1 hora (*N*-aróil tioureia) ou 2 horas (*N*-acetil tioureia). Após este tempo, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com HCl 0,1 M, H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. Os compostos resultantes foram purificados por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) fornecendo como produto as respectivas 2-iminotiazolidinas **137a,c,f,h-q**. Por outro lado, os

produtos **137a,f** obtidos após cromatografia em coluna foram triturados, lavados e filtrados com éter etílico fornecendo as respectivas 2-iminotiazolidinas **137a,f**. Já os dados das 2-iminotiazolidinas **137a** (51%), **137c** (48%) e **137f** (95%) obtidas a partir do brometo alílico **11h** são idênticos aos dados obtidos a partir dos sais de isotiurônio **127g,i** e já foram descritos anteriormente (Tabela 14, pg. 66).

3-Fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137h**)



Rendimento: 97% (475 mg). Sólido branco, p.f. 181,5-183,0 °C.

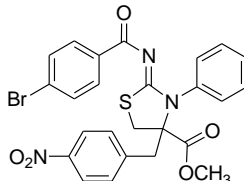
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,31 (s, 3H), 3,31 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 35,7 (CH_2), 40,3 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 72,7 (C), 123,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,7 (CH), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,2 ($2 \times \text{CH}$), 129,4 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 131,4 ($2 \times \text{CH}$), 133,4 (C), 138,3 (C), 141,9 (C), 142,9 (C), 147,3 (C), 170,6 (C), 172,1 (C), 176,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3069, 2955, 2854, 1744, 1619, 1608, 1522, 1486, 1345, 1310, 1293, 1167, 764.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490,1431, encontrado 490,1434.

2-(4-Bromobenzoilimino)-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137i**)



Rendimento: 90% (499 mg). Sólido branco, p.f. 172,0-173,5 °C.

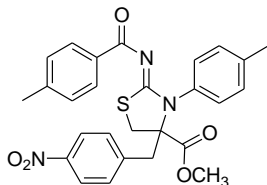
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,31 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 34,8 (CH_2), 39,2 (CH_2), 52,2 (OCH_3), 71,9 (C), 122,4 ($2 \times \text{CH}$), 125,8 (C), 127,8 (CH), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,4 ($2 \times \text{CH}$), 130,14 ($2 \times \text{CH}$), 130,16 ($2 \times \text{CH}$), 130,4 ($2 \times \text{CH}$), 134,0 (C), 137,1 (C), 140,8 (C), 146,1 (C), 169,3 (C), 172,0 (C), 173,8 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3108, 3077, 3066, 2951, 1739, 1624, 1588, 1516, 1488, 1476, 1342, 1268, 1164, 1072, 761.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 554,0380, encontrado 554,0360.

2-(4-Metilbenzoilimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137j)



Rendimento: 94% (474 mg). Sólido branco, p.f. 143,5-145,0 °C.

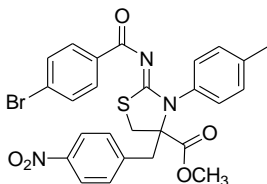
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,31 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,53 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 20,4 (CH_3), 20,8 (CH_3), 34,8 (CH_2), 39,4 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 71,9 (C), 122,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,0 ($2 \times \text{CH}$), 128,3 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 130,6 ($2 \times \text{CH}$), 132,6 (C), 134,7 (C), 137,7 (C), 141,2 (C), 141,8 (C), 146,3 (C), 169,7 (C), 171,3 (C), 175,1 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3082, 3004, 2951, 2923, 2849, 1742, 1626, 1607, 1513, 1485, 1344, 1283, 1167, 1110, 1063, 765.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504,1588, encontrado 504,1585.

2-(4-Bromobenzoilimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137k)



Rendimento: 95% (541 mg). Sólido branco, p.f. 179,5-180,5 °C.

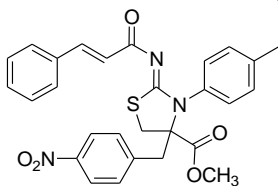
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,46 (s, 3H), 3,30 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26-7,31 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,4 (CH_3), 35,6 (CH_2), 40,2 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 72,9 (C), 123,7 ($2 \times \text{CH}$), 127,2 (C), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,9 ($2 \times \text{CH}$), 131,29 ($2 \times \text{CH}$), 131,34 ($2 \times \text{CH}$), 131,36 ($2 \times \text{CH}$), 135,1 (C), 135,4 (C), 138,9 (C), 141,8 (C), 147,3 (C), 170,4 (C), 172,9 (C), 175,5 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3037, 2951, 2923, 2855, 1740, 1626, 1587, 1519, 1499, 1346, 1283, 1203, 1165, 1067, 1008, 763.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 568,0536, encontrado 568,0545.

2-[(E)-Cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137l)



Rendimento: 82% (423 mg). Sólido branco, p.f. 152,5-154,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,56 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26-7,31 (m, 7H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

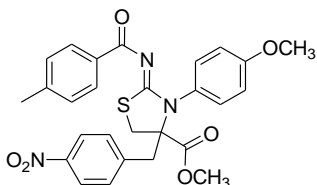
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,3 (CH_3), 35,4 (CH_2), 40,1 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 72,8 (C), 123,6 ($2 \times \text{CH}$), 126,0 (CH), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 (CH), 129,9 ($2 \times \text{CH}$), 131,4 ($2 \times \text{CH}$),

135,2 (C), 135,5 (C), 138,8 (C), 142,0 (C), 143,4 (CH), 147,3 (C), 170,5 (C), 171,8 (C), 177,0 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3026, 2955, 2924, 2857, 1746, 1636, 1601, 1518, 1489, 1448, 1348, 1280, 1159, 769.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516,1588, encontrado 516,1590.

2-(4-Metilbenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137m)



Rendimento: 86% (447 mg). Sólido branco, p.f. 184,0-185,0 °C.

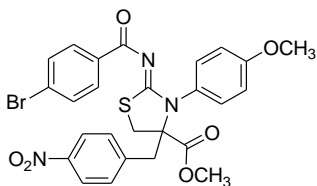
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H), 3,26 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 35,5 (CH_2), 40,4 (CH_2), 53,2 (OCH_3), 55,6 (OCH_3), 72,8 (C), 114,3 ($2 \times \text{CH}$), 123,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 130,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,8 (C), 131,3 ($2 \times \text{CH}$), 133,5 (C), 142,0 (C), 142,8 (C), 147,3 (C), 159,5 (C), 170,5 (C), 172,2 (C), 176,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3084, 3000, 2951, 2841, 1742, 1624, 1607, 1519, 1483, 1344, 1309, 1283, 1246, 1165, 1110, 1063, 765.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520,1537, encontrado 520,1541.

2-(4-Bromobenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137n)



Rendimento: 90% (526 mg). Sólido branco, p.f. 148,5-150,0 °C.

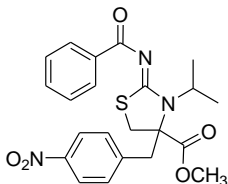
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,27 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 35,3 (CH_2), 40,1 (CH_2), 53,0 (OCH_3), 55,3 (OCH_3), 72,7 (C), 114,1 ($2 \times \text{CH}$), 123,3 ($2 \times \text{CH}$), 126,8 (C), 130,2 ($2 \times \text{CH}$), 130,3 (C), 130,97 ($2 \times \text{CH}$), 131,00 ($2 \times \text{CH}$), 131,03 ($2 \times \text{CH}$), 134,8 (C), 141,6 (C), 147,0 (C), 159,3 (C), 170,0 (C), 172,7 (C), 175,0 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3082, 3000, 2951, 2839, 1742, 1619, 1587, 1517, 1487, 1475, 1344, 1303, 1248, 1163, 767.

EMAR (ESI⁺): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 584,0485, encontrado 584,0485.

2-Benzoilimino-3-isopropil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137o)



Rendimento: 84% (371 mg). Sólido branco, p.f. 134,0-136,0 °C.

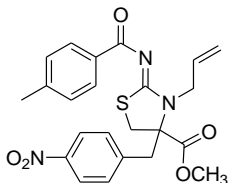
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,14 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (sept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,42-7,54 (m, 5H), 8,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 19,7 (CH_3), 20,7 (CH_3), 34,0 (CH_2), 39,7 (CH_2), 51,9 (CH), 53,4 (OCH_3), 73,3 (C), 123,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 ($2 \times \text{CH}$), 131,7 ($2 \times \text{CH}$), 132,2 (CH), 136,6 (C), 142,2 (C), 147,4 (C), 169,8 (C), 171,1 (C), 175,7 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3116, 3005, 2974, 2952, 1735, 1616, 1577, 1522, 1508, 1408, 1352, 1256, 1211, 719.

EMAR (ESI⁺): m/z calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,1431, encontrado 442,1438.

3-Alil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137p)



Rendimento: 88% (400 mg). Sólido branco, p.f. 141,0-142,0 °C.

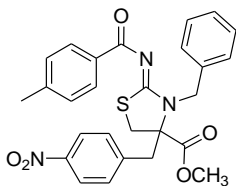
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H), 3,12 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,27 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,33 (dd, $J = 5,6, 15,8$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 5,6, 15,8$ Hz, 1H), 5,21-5,29 (m, 2H), 5,99-6,08 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8 (CH_3), 35,0 (CH_2), 39,9 (CH_2), 49,2 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 71,5 (C), 117,5 ($=\text{CH}_2$), 123,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 131,3 ($2 \times \text{CH}$), 133,2 (CH), 133,6 (C), 141,8 (C), 142,9 (C), 147,4 (C), 170,6 (C), 171,1 (C), 176,1 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3089, 3005, 2950, 2925, 2852, 1737, 1626, 1608, 1521, 1500, 1417, 1347, 1278, 1206, 1093, 762.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 454,1431, encontrado 454,1431.

3-Benzil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137q)



Rendimento: 91% (459 mg). Sólido branco, p.f. 179,5-180,5 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,38 (s, 3H), 3,12 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,27-7,40 (m, 7H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

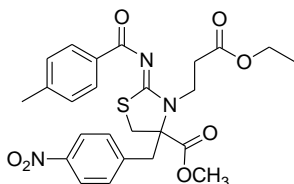
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8 (CH_3), 34,7 (CH_2), 39,7 (CH_2), 49,5 (CH_2), 53,2 (OCH_3), 71,7 (C), 123,8 ($2 \times \text{CH}$), 127,6 ($2 \times \text{CH}$), 127,7 (CH), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 ($2 \times \text{CH}$), 130,0 ($2 \times \text{CH}$), 131,3 ($2 \times \text{CH}$),

133,6 (C), 137,3 (C), 141,8 (C), 143,0 (C), 147,5 (C), 170,3 (C), 172,1 (C), 176,3 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3056, 3034, 2949, 2925, 2855, 1740, 1624, 1607, 1522, 1498, 1453, 1348, 1313, 1277, 1093, 764.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504,1588, encontrado 504,1592.

3-[2-(Etoxicarbonil)etil]-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137r)



Rendimento: 91% (468 mg). Sólido branco, p.f. 97,5-99,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,78-3,11 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,34 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,72-3,87 (m, 4H), 4,00-4,21 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,10-8,18 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 21,6 (CH_3), 33,0 (CH_2), 35,4 (CH_2), 39,9 (CH_2), 43,0 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 60,7 (CH_2), 72,0 (C), 123,7 (2 \times CH), 128,8 (2 \times CH), 129,7 (2 \times CH), 131,1 (2 \times CH), 133,4 (C), 141,6 (C), 142,8 (C), 147,4 (C), 170,6 (C), 171,3 (C), 171,6 (C), 175,7 (C).

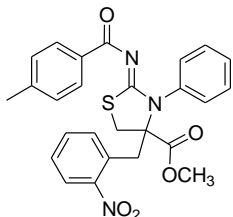
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3451, 3084, 2964, 1736, 1624. 1605, 1436, 1348, 1201, 1046, 916, 763.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514,1642, encontrado 514,1640.

6.16. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidinas **150** a partir do brometo alílico **11f**

Em uma suspensão contendo 0,95 mmol de tiourea *N*-acil-*N'*-substituída **140** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 1,2 mmol de DBU e em seguida 1,0 mmol de brometo alílico **11f** e 3,0 mL de acetonitrila. A mistura resultante ficou sob agitação constante por 24-48 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com HCl 0,1 M, H₂O e Brine, em seguida seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de SiO₂ utilizando como eluente um gradiente de hexano/acetato de etila (7:3 v/v), seguido de eluição com acetato de etila puro e o sólido resultante foi triturado, lavado e filtrado com éter etílico fornecendo como produto as respectivas 2-iminotiazolidinas **150a-d**. Por outro lado, as 2-iminotiazolidinas **150e,f** foram purificadas por cromatografia em coluna de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2 v/v) (Tabela 15, pg. 73).

3-Fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150a**)



Tempo: 24 h. Rendimento: 66% (306 mg). Sólido branco, p.f. 196,0-197,5 °C.

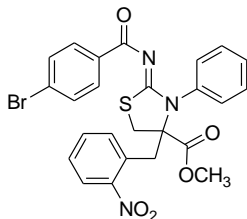
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,32 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,04 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 5H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,99 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 21,7 (CH₃), 37,5 (CH₂), 38,1 (CH₂), 53,6 (OCH₃), 72,8 (C), 125,6 (CH), 128,5 (CH), 128,8 (2 × CH), 129,0 (CH), 129,2 (2 × CH), 129,4 (2 × CH), 129,8 (C), 129,9 (2 × CH), 132,8 (CH), 133,3 (CH), 133,6 (C), 138,6 (C), 142,8 (C), 149,8 (C), 171,3 (C), 172,2 (C), 176,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3066, 2955, 2843, 1748, 1603, 1563, 1524, 1484, 1342, 1312, 1289, 1164, 1072, 767.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{26}H_{24}N_3O_5S$ $[M+H]^+$: 490,1431, encontrado 490,1429.

2-(4-Bromobenzoilimino)-3-fenil-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (150b)



Tempo: 24 h. Rendimento: 63% (332 mg). Sólido branco, p.f. 211,0-212,0 °C.

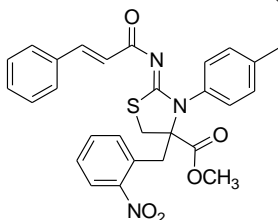
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,21 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,43 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,03 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 9H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, DMSO- d_6 como padrão interno): δ 36,8 (CH_2), 37,2 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 72,4 (C), 124,7 (CH), 126,3 (C), 128,0 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (2 \times CH), 128,7 (2 \times CH), 128,9 (C), 130,56 (2 \times CH), 130,59 (2 \times CH), 132,3 (CH), 132,8 (CH), 134,5 (C), 137,6 (C), 148,9 (C), 170,4 (C), 172,3 (C), 174,4 (C).

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3243, 3065, 2955, 2851, 1746, 1697, 1607, 1524, 1497, 1477, 1344, 1287, 1161, 1073, 1010, 769.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{25}H_{21}BrN_3O_5S$ $[M+H]^+$: 554,0380, encontrado 554,0368.

2-[(E)-Cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (150c)



Tempo: 48 h. Rendimento: 42% (206 mg). Sólido branco, p.f. 174,5-176,0 °C.

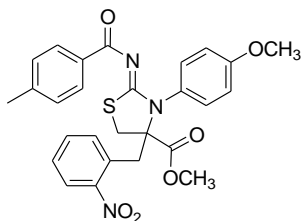
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,44 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,01 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,30-7,59 (m, 13H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,4 (CH_3), 37,4 (CH_2), 37,8 (CH_2), 53,5 (OCH_3), 72,9 (C), 125,6 (CH), 126,3 (CH), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 (CH), 129,2 ($2 \times \text{CH}$), 129,7 (C), 129,9 (CH), 130,0 ($2 \times \text{CH}$), 132,8 (CH), 133,2 (CH), 135,5 (C), 135,8 (C), 138,5 (C), 143,4 (CH), 150,0 (C), 171,3 (C), 171,9 (C), 177,1 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3023, 3002, 2951, 2859, 1750, 1728, 1642, 1599, 1528, 1491, 1371, 1330, 1158, 1089, 771.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516,1588, encontrado 516,1587.

2-(4-Metilbenzoiimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (150d)



Tempo: 24 h. Rendimento: 55% (271 mg). Sólido branco, p.f. 196,0-197,0 °C.

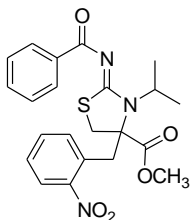
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,31 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,40 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41-7,54 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 21,0 (CH_3), 36,9 (CH_2), 37,1 (CH_2), 52,7 (OCH_3), 54,9 (OCH_3), 72,2 (C), 113,6 ($2 \times \text{CH}$), 124,7 (CH), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,3 (CH), 129,0 ($2 \times \text{CH}$), 129,1 (C), 130,0 ($2 \times \text{CH}$), 130,3 (C), 132,3 (CH), 132,7 (CH), 132,9 (C), 142,0 (C), 149,0 (C), 158,6 (C), 170,5 (C), 171,5 (C), 175,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3033, 2955, 2837, 1748, 1603, 1517, 1487, 1340, 1289, 1165, 1024, 765.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520,1537, encontrado 520,1535.

2-Benzoilimino-3-isopropil-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (150e)



Tempo: 24 h. Rendimento: 11% (46 mg). Sólido branco, p.f. 154,0-156,0 °C.

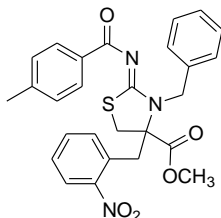
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 3,21 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,03 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,42-7,62 (m, 6H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 20,0 (CH_3), 20,9 (CH_3), 35,0 (CH_2), 35,3 (CH_2), 52,6 (CH), 53,4 (OCH_3), 73,7 (C), 125,6 (CH), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 (CH), 129,7 ($2 \times \text{CH}$), 129,9 (C), 132,1 (CH), 133,2 (CH), 133,3 (CH), 136,7 (C), 150,3 (C), 169,9 (C), 171,2 (C), 175,8 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3059, 3006, 2990, 2945, 2880, 1744, 1630, 1619, 1530, 1413, 1356, 1242, 716.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,1431, encontrado 442,1438.

3-Benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (150f)



Tempo: 24 h. Rendimento: 86% (411 mg). Sólido branco, p.f. 178,5-180,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 3,08 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,47 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 4,30 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,24-7,56 (m, 8H), 8,00-8,10 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 37,0 (CH_2), 37,7 (CH_2), 50,3 (CH_2), 53,4 (OCH_3), 72,3 (C), 125,6 (CH), 127,39 ($2 \times \text{CH}$), 127,44 (CH), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,0 (CH), 129,6 (C), 129,9 ($2 \times \text{CH}$), 133,0 (CH), 133,3 (CH), 133,7 (C), 138,0 (C), 142,8 (C), 149,6 (C), 170,9 (C), 172,5 (C), 176,3 (C).

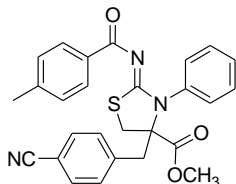
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3063, 3031, 3006, 2951, 2862, 1742, 1613, 1526, 1493, 1424, 1346, 1307, 1165, 912, 765.

EMAR (ESI⁺): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 504,1588, encontrado 504,1589.

6.17. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidinas **156** e sulfeto **151c** a partir das isotioureas **146e,g**

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol de isotiourea **146** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 0,2 mmol de DBU e a mistura resultante ficou sob agitação constante por 2 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com HCl 0,1 M, H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O produto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2 v/v) fornecendo as 2-iminotiazolidinas **156a,b** e o sulfeto **151c** (Tabela 15, pg. 73).

4-(4-Cianobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**156a**)



Rendimento: 26% (123 mg). Sólido branco, p.f. 179,5-181,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,46-7,56 (m, 5H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

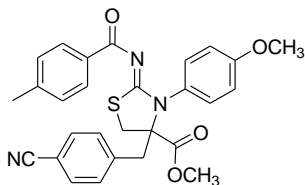
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,8 (CH_3), 35,7 (CH_2), 40,6 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 72,8 (C), 111,7 (C \equiv N), 118,5 (C), 128,8 (CH), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,3 ($2 \times \text{CH}$), 129,4 ($2 \times \text{CH}$), 129,9 ($2 \times \text{CH}$), 131,3 ($2 \times \text{CH}$), 132,4 ($2 \times$

CH), 133,5 (C), 138,5 (C), 139,9 (C), 142,9 (C), 170,7 (C), 172,1 (C), 176,5 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3059, 3033, 3002, 2951, 2921, 2841, 2227, 1748, 1607, 1517, 1499, 1379, 1311, 1291, 1209, 1167, 1075, 759.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470,1533, encontrado 470,1535.

4-(4-Cianobenzil)-2-(4-metilbenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (156b)



Rendimento: 39% (201 mg). Sólido branco, p.f. 133,0-135,0 °C.

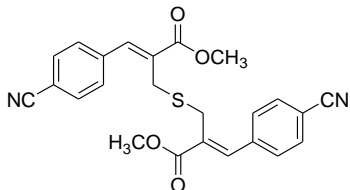
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H), 3,22 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,20-7,26 (m, 4H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 35,5 (CH_2), 40,7 (CH_2), 53,2 (OCH_3), 55,6 (OCH_3), 72,8 (C), 111,6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114,3 ($2 \times \text{CH}$), 118,5 (C), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,9 ($2 \times \text{CH}$), 130,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,9 (C), 131,2 ($2 \times \text{CH}$), 132,3 ($2 \times \text{CH}$), 133,5 (C), 140,0 (C), 142,8 (C), 159,5 (C), 170,6 (C), 172,2 (C), 176,4 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3002, 2953, 2933, 2839, 2227, 1742, 1624, 1607, 1511, 1487, 1311, 1246, 1167, 763.

HRMS (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500,16385, encontrado 500,16386.

1,7-bis-(4-Cianofenil)-2,6-(metoxicarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (151c)



Rendimentos: 33% (72 mg) a partir da isotioureia **146e** e 48% (104 mg) a partir da isotioureia **146g**. Sólido branco, p.f. 145,5-147,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,67 (s, 4H), 3,87 (s, 6H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,69-7,73 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 30,4 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 112,7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 118,5 (C), 130,2 ($2 \times \text{CH}$), 131,6 (C), 132,6 ($2 \times \text{CH}$), 139,0 (CH), 139,3 (C), 167,1 (C).

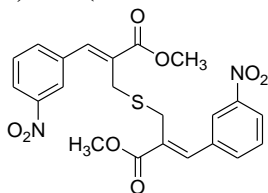
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3039, 2951, 2925, 2851, 2225, 1717, 1628, 1605, 1436, 1273, 1205, 1167, 1079, 800.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 455,1036, encontrado 455,1039.

6.18. Procedimento para a síntese dos sulfetos **151b,d** a partir dos brometos alílicos **11g,k**

Em uma suspensão contendo 1,1 mmol de tiourea *N*-acil-*N'*-substituída **140b** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 1,1 mmol de DBU e em seguida 1,0 mmol de brometo alílico **11** e 3,0 mL de acetonitrila. A mistura resultante ficou sob agitação constante por 3-24 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com HCl 0,1 M, H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. Os produtos resultantes foram purificados por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (7:3 v/v) e fornecendo os respectivos sulfetos **151** (Tabela 15, pg. 73).

2,6-bis-(Metoxycarbonil)-1,7-(3-nitrofenil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151b**)



Tempo: 3 h. Rendimento: 89% (211 mg). Sólido branco, p.f. 153,5-155,0 °C.

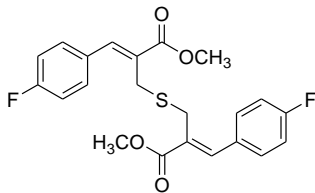
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,73 (s, 4H), 3,86 (s, 6H), 7,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,38 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 30,2 (CH_2), 52,7 (OCH_3), 123,7 (CH), 124,4 (CH), 129,9 (CH), 131,4 (C), 135,4 (CH), 136,4 (C), 138,5 ($=\text{CH}$), 148,5 (C), 167,1 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3086, 3063, 2958, 2927, 1709, 1632, 1533, 1352, 1275, 1209, 745.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{22}H_{20}N_2O_8SNa$ $[M+Na]^+$: 495,0833, encontrado 495,0835.

1,7-bis-(4-Fluorofenil)-2,6-(metoxycarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (151d)



Tempo: 24 h. Rendimento: 91% (381 mg). Óleo verde claro.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,72 (s, 4H), 3,84 (s, 6H), 7,09 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,47-7,54 (m, 4H), 7,71 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): δ 30,2 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 115,9 (d, $J = 21,8$ Hz, $2 \times CH$), 128,6 (d, $J = 1,4$ Hz, C), 131,0 (d, $J = 3,3$ Hz, C), 131,9 (d, $J = 8,0$ Hz, $2 \times CH$), 140,2 (=CH), 163,1 (d, $J = 248,6$ Hz, C), 167,8 (C).

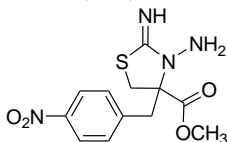
IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3070, 3039, 2998, 2951, 2849, 1713, 1599, 1509, 1436, 1265, 1228, 1159, 1077, 838.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{22}H_{21}F_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$: 441,0943, encontrado 441,0944.

6.19. Procedimento para a síntese da 3-amino-2-iminotiazolidina 168

Em uma solução contendo 1,0 mmol de brometo alílico **11h** e 5,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 0,95 mmol de tiossemicarbazida (**126**), e a mistura resultante ficou sob agitação constante por 1 hora. Após este tempo, foi adicionado 3,0 mmol de DABCO e 5,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente, e a mistura resultante ficou sob agitação constante durante 3 horas. Em seguida, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O sólido obtido foi purificado por meio de trituração, filtração e lavagem com éter etílico fornecendo a respectiva 2-iminotiazolidina **168** (Esquema 72, pg. 87).

3-Amino-2-imino-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**168**)



Rendimento: 91% (266 mg). Sólido levemente amarelo, p.f. 129,0-131,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,00 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (sl, 2H, NH_2), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 31,3 (CH_2), 38,4 (CH_2), 53,3 (OCH_3), 73,6 (C), 123,6 ($2 \times \text{CH}$), 131,7 ($2 \times \text{CH}$), 142,5 (C), 147,4 (C), 165,6 (C), 172,7 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3343, 3308, 3274, 3178, 2953, 2851, 1740, 1719, 1605, 1517, 1438, 1346, 1277, 1171, 1014, 871, 857.

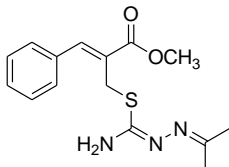
EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308,0809, encontrado 308,0806.

6.20. Procedimento para a síntese de *N*-isopropilidenimino isotioureias 174

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do bromidrato de *N*-isopropilidenimino **130** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 2,0 mmol de DABCO. A mistura resultante ficou sob agitação constante por 2 horas. Após este tempo, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O

resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 7:3 v/v) fornecendo como produto as isotioureas **174** (Esquema 73, pg. 87).

(Z)-2-[[*N*-Isopropilidenimino]isotioureido]metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (174a)



Rendimento: 88% (269 mg). Óleo viscoso amarelo.

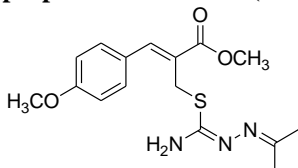
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,94 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 5,47 (sl, 2H, NH_2), 7,35-7,50 (m, 5H), 7,82 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 18,1 (CH_3), 25,2 (CH_3), 27,7 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 127,3 (C), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,3 (CH), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 134,4 (C), 142,6 (=CH), 157,3 (C), 162,2 (C), 167,9 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 3335, 2949, 2913, 2845, 1713, 1632, 1595, 1436, 1360, 1269, 1203, 1154, 1079, 761.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306,1271, encontrado 306,1275.

(Z)-2-[[*N*-Isopropilidenimino]isotioureido]metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (174b)



Rendimento: 87% (292 mg). Óleo viscoso amarelo.

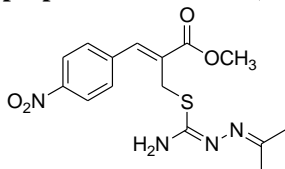
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,97 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 5,48 (sl, 2H, NH_2), 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,76 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 18,1 (CH_3), 25,2 (CH_3), 28,0 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 55,4 (OCH_3), 114,3 ($2 \times \text{CH}$), 124,6 (C), 127,0 (C), 132,0 ($2 \times \text{CH}$), 142,5 (=CH), 157,5 (C), 160,6 (C), 162,2 (C), 168,2 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 3337, 2998, 2949, 2839, 1707, 1603, 1511, 1436, 1258, 1179, 1077, 1030, 836.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{16}H_{22}N_3O_3S$ $[M+H]^+$: 336,1376, encontrado 336,1380.

(Z)-2-[(N-Isopropilidenimino)isotioureido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (174c)



Rendimento: 91% (320 mg). Sólido amarelo, p.f. 119,0-121,0 °C.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,82 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 5,36 (sl, 2H, NH_2), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

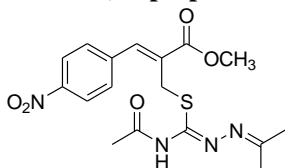
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 18,0 (CH_3), 25,1 (CH_3), 27,1 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 123,8 ($2 \times CH$), 130,4 ($2 \times CH$), 131,2 (C), 139,3 (=CH), 141,0 (C), 147,6 (C), 156,3 (C), 162,4 (C), 167,0 (C).

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3451, 3341, 3110, 3078, 2994, 2955, 2927, 2847, 1703, 1634, 1595, 1550, 1517, 1434, 1342, 1256, 1075, 851.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $C_{15}H_{19}N_4O_4S$ $[M+H]^+$: 351,1122, encontrado 351,1124.

6.21. Procedimento para a acetilação do bromidrato de isopropilidenimino 130c

Em uma suspensão contendo 1,0 mmol do bromidrato de isopropilidenimino **130c** e 3,0 mL de CH_2Cl_2 à temperatura ambiente foi adicionado 3,0 mmol de anidrido acético, seguido de 3,0 mL de uma solução saturada de $NaHCO_3$. Esta mistura ficou sob agitação constante durante 20 minutos e após este tempo a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 7:3 v/v) fornecendo como produto o composto monoacetilado **179** (Esquema 75, pg. 89).

(Z)-2-{[N'-Acetil-N-(isopropilidenimino)isotioureido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (179)

Rendimento: 92% (382 mg). Sólido levemente amarelo, p.f. 151,5-153,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,94 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 9,71 (sl, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 18,6 (CH_3), 24,0 (CH_3), 25,3 (CH_3), 27,9 (CH_2), 52,8 (OCH_3), 124,0 ($2 \times \text{CH}$), 130,49 (C), 130,54 ($2 \times \text{CH}$), 140,4 ($=\text{CH}$), 141,2 (C), 147,8 (C), 152,6 (C), 165,8 (C), 166,9 (C), 167,6 (C).

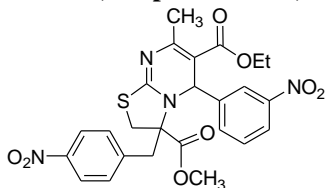
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3322, 3288, 3112, 2953, 1717, 1634, 1545, 1511, 1436, 1344, 1280, 1234, 1206.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 415,1047, encontrado 415,1044.

6.22. Procedimento para a síntese de iminotiazolidina bicíclica 187 a partir do brometo alílico 11h

Em uma suspensão contendo 1,1 mmol de dihidropirimidinona **161** e 3,0 mL de acetonitrila à temperatura ambiente foi adicionado 1,1 mmol de DBU e em seguida 1,0 mmol de brometo alílico **11h** e 3,0 mL de acetonitrila. A mistura resultante ficou sob agitação constante por 1 hora. Após este tempo, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com HCl 0,1 M, H_2O e Brine, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (6:4 v/v) fornecendo como produto a respectiva 2-iminotiazolidina bicíclica **187** (Esquema 77, pg. 91).

6-Etil-3-metil 3,5-dihidro-7-metil-3-(4-nitrobenzil)-5-(3-nitrofenil)-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-3,6-dicarboxilato (187)



Rendimento: 47% (254 mg). Sólido branco, p.f. 97,0-99,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,57 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,33-3,52 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,08-4,33 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,11-8,17 (m, 3H), 8,29 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 23,4 (CH_3), 34,9 (CH_2), 43,4 (CH_2), 53,6 (OCH_3), 57,0 (CH), 60,7 (CH_2), 74,3 (C), 105,0 (C), 121,6 (CH), 123,3 (CH), 124,0 (2 \times CH), 130,5 (CH), 130,7 (2 \times CH), 132,8 (CH), 140,0 (C), 147,3 (C), 147,9 (C), 148,5 (C), 155,7 (C), 165,2 (C), 166,3 (C), 169,5 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3382, 3080, 2953, 2929, 2853, 1742, 1701, 1675, 1605, 1526, 1348, 1236, 1097, 700.

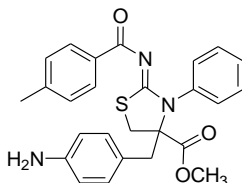
EMAR (ESI⁺): m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 541,1388, encontrado 541,1389.

6.23. Procedimento para a síntese de 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas 189 e 190

Em uma suspensão contendo 0,5 mmol de 2-iminotiazolidina **137** e 10,0 mL de etanol sob refluxo e atmosfera de nitrogênio foi adicionado 2,5 mmol de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e a mistura resultante ficou sob agitação constante por 2,5-3 horas. Após este tempo, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador e em seguida foi adicionado 10 mL de uma solução saturada de Na_2CO_3 à temperatura ambiente (pH \sim 10) e a mistura ficou sob agitação constante por 2 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com EtOAc e a fase orgânica foi lavada com H_2O e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O produto resultante **189** foi purificado por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente um gradiente de hexano/acetato de etila (6:4 v/v) seguido de hexano/acetato de etila (4:6 v/v) e fornecendo as respectivas 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas **189a,b** (Esquema 78, pg. 93). Por outro lado, o produto resultante **190** foi purificado por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente um gradiente de hexano/acetato de etila (6:4 v/v)

seguido de acetato de etila puro o qual forneceu as respectivas 4-(4-aminobenzil)-2-iminotiazolidinas **190a,b** (Esquema 79, pg. 94).

4-(4-Aminobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189a**)



Tempo: 3 h. Rendimento: 63% (145 mg). Óleo amarelo claro.

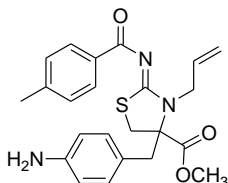
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 6,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 35,6 (CH_2), 39,9 (CH_2), 52,9 (OCH_3), 73,5 (C), 115,1 ($2 \times \text{CH}$), 123,3 (C), 128,3 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 131,2 ($2 \times \text{CH}$), 133,7 (C), 138,7 (C), 142,5 (C), 145,9 (C), 171,1 (C), 172,6 (C), 176,3 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3451, 3361, 3225, 3031, 2951, 1738, 1624, 1485, 1309, 1289, 1167, 1065, 761.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460,1689, encontrado 460,1692.

3-Alil-4-(4-aminobenzil)-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189b**)



Tempo: 3 h. Rendimento: 79% (168 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 111,5-113,0 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H), 3,05 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,41-4,51 (m, 2H), 5,20 (dd, $J = 1,4, 10,0$ Hz, 1H), 5,26

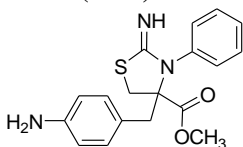
(dd, $J = 1,4, 17,2$ Hz, 1H), 6,00-6,09 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 35,0 (CH_2), 39,9 (CH_2), 41,1 (CH_2), 52,9 (OCH_3), 72,2 (C), 115,3 ($2 \times \text{CH}$), 116,9 ($=\text{CH}_2$), 123,3 (C), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,8 ($2 \times \text{CH}$), 131,0 ($2 \times \text{CH}$), 133,8 ($=\text{CH}$), 134,0 (C), 142,5 (C), 146,0 (C), 171,1 (C), 171,6 (C), 176,1 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3455, 3375, 2929, 2851, 1732, 1615, 1517, 1495, 1420, 1287, 1163, 765.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424,1689, encontrado 424,1684.

4-(4-Aminobenzil)-3-fenil-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (190a)



Tempo: 3 h. Rendimento: 94% (161 mg). Óleo amarelo claro.

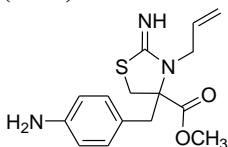
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,95 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 35,8 (CH_2), 41,0 (CH_2), 52,5 (OCH_3), 75,1 (C), 115,0 ($2 \times \text{CH}$), 123,3 (C), 128,2 (CH), 129,4 ($2 \times \text{CH}$), 130,6 ($2 \times \text{CH}$), 130,9 ($2 \times \text{CH}$), 137,7 (C), 145,7 (C), 165,6 (C), 171,7 (C).

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3439, 3318, 3212, 3059, 2949, 2851, 1736, 1603, 1517, 1348, 1283, 1205, 1171, 755.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 342,1271, encontrado 342,1274.

3-Alil-4-(4-aminobenzil)-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (190b)



Tempo: 2,5 h. Rendimento: 78% (120 mg). Óleo amarelo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,02 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,23 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,12-4,26 (m, 2H), 5,15 (dd, $J = 1,6, 10,4$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 1,6,$

17,2 Hz, 1H), 5,88-5,97 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 34,8 (CH_2), 40,7 (CH_2), 46,6 (CH_2), 52,5 (OCH_3), 73,9 (C), 115,1 ($2 \times \text{CH}$), 115,6 ($=\text{CH}_2$), 123,4 (C), 130,9 ($2 \times \text{CH}$), 134,5 ($=\text{CH}$), 145,8 (C), 163,8 (C), 171,7 (C).

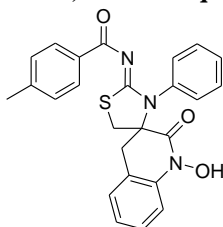
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3441, 3323, 3221, 3004, 2951, 1732, 1597, 1517, 1434, 1436, 1281, 1203, 1038, 755.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306,1271, encontrado 306,1275.

6.24. Procedimento para a síntese de 2-iminotiazolidina-4-spiro-2-oxo-3,4-dihidroquinolonas **192**

Em uma suspensão contendo 0,5 mmol de 2-iminotiazolidina **150** e 10,0 mL de etanol sob refluxo e atmosfera de nitrogênio foi adicionado 2,5 mmol de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e a mistura resultante ficou sob refluxo e agitação constante por 2 horas. Após este tempo, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador e em seguida foi adicionado 10 mL de uma solução saturada de Na_2CO_3 à temperatura ambiente (pH ~ 10) e a mistura ficou sob agitação constante por 2 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com EtOAc e a fase orgânica foi lavada com H_2O e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de SiO_2 utilizando como eluente hexano/acetato de etila (6:4 v/v), fornecendo as respectivas spiroquinolonas **192** (Esquema 81, pg. 97).

3-Fenil-2-(4-metilbenzoiimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (**192a**)



Rendimento: 71% (157 mg). Sólido bege claro, p.f. 241,0-244,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,28 (s, 3H), 3,08 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,23-3,33 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 7,00-7,54 (m, 11H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 10,82 (s, NOH).

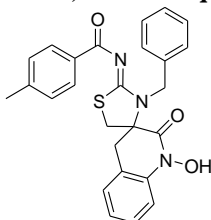
RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3 como padrão interno): δ 21,1 (CH_3), 35,7 (CH_2), 37,1 (CH_2), 68,1 (C), 112,8 (CH), 119,3 (C), 123,1

(CH), 127,76 (CH), 127,77 (2 × CH), 128,3 (CH), 128,5 (2 × CH), 128,8 (CH), 129,00 (2 × CH), 129,04 (2 × CH), 133,4 (C), 138,1 (C), 138,3 (C), 141,9 (C), 163,1 (C), 173,6 (C), 174,6 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3447, 3063, 2917, 2853, 2762, 1683, 1605, 1479, 1391, 1324, 1273, 1171, 963, 761.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 444,1376 encontrado 444,1379.

3-Benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (192b)



Rendimiento: 73% (168 mg). Sólido bege claro, p.f. 239,0-241,0 °C.

RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,32 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,10 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,18-7,37 (m, 8H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 10,84 (s, NOH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 21,1 (CH_3), 35,2 (CH_2), 36,0 (CH_2), 49,5 (CH_2), 68,7 (C), 112,9 (CH), 119,8 (C), 123,6 (CH), 127,0 (CH), 127,1 (2 × CH), 128,1 (CH), 128,36 (2 × CH), 128,42 (CH), 128,8 (2 × CH), 129,2 (2 × CH), 133,6 (C), 138,2 (C), 138,3 (C), 142,3 (C), 163,3 (C), 173,9 (C), 174,6 (C).

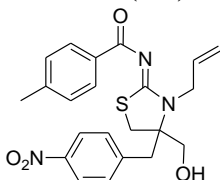
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3457, 3361, 3184, 3057, 3029, 2921, 2851, 1689, 1595, 1558, 1489, 1418, 1387, 1316, 1169, 885, 763.

EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458,1533, encontrado 458,1533.

6.25. Procedimento para a síntese de 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina **195**

Em uma solução contendo 1,0 mmol de 2-iminotiazolidina **137p** e 5,0 mL de THF sob refluxo foi adicionado 6,0 mmol de NaBH₄ e a mistura resultante ficou sob refluxo e agitação constante por 15 minutos. Em seguida, foi adicionado lentamente 5,0 mL de metanol e a mistura ficou sob refluxo e agitação constante por 2 horas. Após esfriar, a mistura foi diluída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com HCl 1,0 M, H₂O e Brine, em seguida seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O composto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de SiO₂ utilizando como eluente hexano/acetato de etila (6:4 v/v), fornecendo como produto o respectivo 4-hidroximetil-2-iminotiazolidina **195** (Esquema 82, pg. 98).

3-Alil-4-hidroximetil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina (**195**)



Rendimento: 69% (294 mg). Sólido branco, p.f. 63,0-65,0 °C.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 2,56 (sl, OH), 2,93 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 3,25 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 6,6, 15,4 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 5,1, 15,4 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 1,0, 10,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J* = 1,0, 17,2 Hz, 1H), 6,03-6,23 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,08-8,15 (m, 4H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 21,8 (CH₃), 33,5 (CH₂), 38,6 (CH₂), 48,1 (CH₂), 64,3 (CH₂), 69,7 (C), 117,9 (=CH₂), 123,9 (2 × CH), 129,0 (2 × CH), 129,8 (2 × CH), 131,3 (2 × CH), 133,9 (C), 134,2 (=CH), 142,8 (C), 143,0 (C), 147,3 (C), 171,8 (C), 176,2 (C).

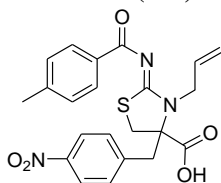
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3386, 3078, 2923, 2855, 1605, 1564, 1517, 1497, 1413, 1389, 1346, 1309, 1289, 1167, 1110, 1091, 761.

EMAR (ESI⁺): *m/z* calcd. para C₂₂H₂₃N₃O₄S [M+H]⁺: 426,1482, encontrado 426,1481.

6.26. Procedimento para a síntese do ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico **196**

Em uma solução contendo 1,0 mmol de 2-iminotiazolidina **137p** e 5,0 mL de THF/H₂O (4:1 v/v) sob refluxo foi adicionado 3,0 mmol de NaOH e a mistura resultante ficou sob refluxo e agitação constante por 1,5 horas. Após esfriar, a mistura foi diluída com EtOAc e a fase orgânica foi lavada com HCl 1,0 M. Em seguida, a fase aquosa foi lavada 2 vezes com acetato de etila e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida em um rota-evaporador. O sólido resultante foi purificado por meio de trituração, filtração e lavagem com éter etílico fornecendo o respectivo ácido carboxílico **196** (Esquema 83, pg. 100).

Ácido 3-Alil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**196**)



Rendimento: 94% (412 mg). Sólido bege, p.f. 126,0-128,0 °C.

RMN de ¹H (200 MHz, CD₃CN): δ 2,39 (s, 3H), 3,32 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,36-4,58 (m, 2H), 5,22 (dd, *J* = 1,2, 10,2 Hz, 1H), 5,36 (dd, *J* = 1,2, 17,2 Hz, 1H), 6,00-6,19 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,06-8,15 (m, 4H).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃CN): δ 21,6 (CH₃), 36,0 (CH₂), 40,4 (CH₂), 50,1 (CH₂), 72,6 (C), 117,7 (=CH₂), 124,2 (2 × CH), 129,7 (2 × CH), 130,4 (2 × CH), 132,5 (2 × CH), 134,7 (=CH), 134,9 (C), 143,6 (C), 143,8 (C), 148,3 (C), 172,1 (C), 172,6 (C), 176,2 (C).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3506-2800 (O-H), 1711 (C=O), 1595, 1558, 1520, 1493, 1432, 1391, 1348, 1309, 1289, 1171, 1097, 763.

EMAR (ESI+): *m/z* calcd. para C₂₂H₂₂N₃O₅S [M+H]⁺: 440,1275, encontrado 440,1273.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mc Murry, J. *Organic Chemistry*, 4th ed., vol. 1 e 2, Livros Técnicos e Científicos Ed., NY, **1997**.
2. Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.
3. Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Jones Jr., J. Desenvolvimento Sustentável e Química Verde; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 103-110.
4. Clark, J. H. Green Chemistry: Today (and Tomorrow); *Green Chem.* **2006**, *8*, 17-21.
5. Tucker, J. L. Green Chemistry: Cresting a Summit Toward Sustainability; *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 328-331.
6. Ciganek, E. The Catalyzed α -Hydroxyalkylation and α -Aminoalkylation of Activated Olefins (The Morita-Baylis-Hillman Reaction); *Organic Reactions, John Wiley & Sons, N. Y.* **1997**, vol. 51, pp. 201-350.
7. Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reaction; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062.
8. Kurasaki, H.; Okamoto, I.; Morita, N.; Tamura, O. A Flexible Approach to Grandisine Alkaloids: Total Synthesis of Grandisines B, D, and F; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12754-12763.
9. Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. DYKAT of Baylis-Hillman Adducts: Concise Total Synthesis of Furaquinocin E; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616-11617.
10. Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. Highly diastereoselective total synthesis of the anti-tumoral agent (\pm)-Spisulosine (ES285) from a Morita-Baylis-Hillman adduct; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2597-2599.
11. a) Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3954-3971. b) Patra, A.; Batra, S.; Bhaduri, A. P.; Khanna, A.; Chander, R.; Dikshit, M. Isoxazole-Based Derivatives from Baylis-Hillman Chemistry: Assessment of Preliminary Hypolipidemic Activity; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2269-2276. c) Kumar, C. N. S. S. P.; Parida, D. K.; Santhoshi, A.; Kota, A. K.; Sridhar, B.; Rao, V. J. Synthesis and biological evaluation of tetrazole containing compounds as possible anticancer agents; *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 486-492.
12. Singh, V.; Batra, S. Advances in the Baylis-Hillman Reaction-Assisted Synthesis of Cyclic Frameworks; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511-4574.

13. Ferreira, M. Síntese de Sais de Isotiorônio e sua Versatilidade em Reações de Acetilação e na Preparação de Heterociclos Multifuncionalizados; *Dissertação (Mestrado em Química)*; Departamento de Pós-Graduação em Química; Universidade Federal de Santa Catarina; **2011**.
14. Duffy, M. J. The war on cancer: are we winning?; *Tumor Biol.* **2013**, *34*, 1275-1284.
15. Los, M. New, exciting developments in experimental therapies in the early 21st century; *Eur. J. Pharm.* **2009**, *625*, 1-5.
16. McKenna, S. J. Leukemia; *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* **2000**, *89*, 137-139.
17. Gordon, R. Skin Cancer: an Overview of Epidemiology and Risk Factors; *Semin. Oncol. Nurs.* **2013**, *29*, 160-169.
18. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S.; Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.
19. Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. The Baylis-Hillman reaction: a novel concept for creativity in chemistry; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68-78.
20. Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. Aza-Baylis-Hillman Reaction; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48.
21. Yadav, L. D. S.; Srivastava, V. P.; Patel, R. The First one-pot Synthesis of Morita-Baylis-Hillman Adducts Starting Directly from Alcohols; *Synlett* **2010**, 1047-1050.
22. Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. Probing the Mechanism of the Baylis-Hillman Reaction by Electrospray Ionization Mass and Tandem Mass Spectrometry; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330-4333.
23. Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. α -Methylidene- and α -Alkylidene- β -lactams From Nonproteinogenic Amino Acids; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213-1221.
24. Gruiec, A.; Foucaud, A. Reactivity of Silica Gel Supported Cooper(II) Bromide. Regioselective Synthesis of Allylic Bromides; *New J. Chem.* **1991**, *15*, 943-947.
25. Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. A Simple and Facile Stereoselective Synthesis of (Z)- and (E)-Allyl Halides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357-8361.
26. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. Montmorillonite Clay-Catalyzed Stereoselective Syntheses of Aryl-Substituted (E)- and (Z)-Allyl Iodides and Bromides; *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114-1117.

27. Roush, W. R.; Brown, B. B. A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of the Top Half of Kijanolid; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151-2161.
28. Ravichandran, S. Facile Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-Allyl Bromides from the Baylis-Hillman Adducts Using MgBr₂; *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 2059-2062.
29. Das, B.; Venkateswarlu, K.; Krishnaiah, M.; Holla, H.; Majhi, A. A Rapid and Efficient Stereoselective Synthesis of (Z)- and (E)-Allyl Bromides from Baylis-Hillman Adducts Using Bromo(dimethyl)sulfonium Bromides; *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1417-1421.
30. Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. Fast and Efficient Preparation of Baylis-Hillman-Derived (E)-Allylic Azides and Related Compounds in Aqueous Medium; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652-11656.
31. Ferreira, M.; Fernandes, L.; Sá, M. M. A Highly Efficient and General Method for the Preparation of (Z)-Allylic Bromides Derived from Morita-Baylis-Hillman Adducts; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 564-568.
32. Schroeder, D. C. Thioureas; *Chem. Rev.* **1955**, 181-228.
33. Cunha, S.; Macedo Jr., F. C.; Costa, G. A. N.; Rodrigues Jr., M. T.; Verde, R. B. V.; Souza Neta, L. C.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Sá, F. P. Antimicrobial Activity and Structural Study of Disubstituted Thiourea Derivatives; *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 511-516.
34. Saeed, S.; Rashid, N.; Jones, P. G.; Ali, M.; Hussain, R. Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1323-1331.
35. Herr, R. J.; Kuhler, J. L.; Meckler, H.; Opalka, C. J. A Convenient Method for the Preparation of Primary and Symmetrical N,N'-Disubstituted Thioureas; *Synthesis* **2000**, 1569-1574.
36. Zhang, Y.; Wei, T.; Wang, L. Phase-transfer-catalyzed synthesis of N-aryl-N'-(2-chlorobenzoyl)-thiourea derivatives; *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 751-756.
37. Sá, M. M.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J.; Fernandes, L.; Cunha, S. Exploring the reaction of multifunctional allylic bromides with N,S-dinucleophiles: isothiuronium salts and analogs as useful motifs to assemble the 1,3-thiazine core; *Arkivoc* **2010**, *xi*, 303-321.
38. Badawi, A. M.; Azzam, E. M. S.; Morsy, S. M. I. Surface and biocidal activity of some synthesized metallo azobenzene isothiuronium salts; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8661-8665.
39. Vértési, C.; Molnár, A.; Guczoghy, L. Isothiuronium Salts; PCT WO 85/04399. *Chem. Abstr.* **1985**, *105*, 97026.

40. Hendricks, R. T.; Sherman, D.; Strulovici, B.; Broka, C. A. 2-Arylidolyl maleimides - novel and potent inhibitors of protein kinase C; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 67-72.
41. Allan, R. D.; Dickenson, H. W.; Johnston, G. A.; Kazlauskas, R.; Mewett, K. N. Structural analogues of ZAPA as GABA_A agonists; *Neurochem. Int.* **1997**, *30*, 583-591.
42. Silveira, G. P.; Ferreira, M.; Fernandes, L.; Moraski, G. C.; Cho, S.; Hwang, C.; Franzblau, S. G.; Sá, M. M. Allylic thiocyanates as a new class of antitubercular agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6486-6489.
43. Correia, J. T. M.; Rodrigues, Jr., M. T.; Santos, H.; Tormena, C. F.; Coelho, F. Heterocycles from Morita-Baylis-Hillman adducts: synthesis of 5-oxopyrazolidines, arylidene-5-oxopyrazolidines, and oxo-2,5-dihydropyrazols; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 826-832.
44. Vengurlekar, S.; Sharma, R.; Trivedi, P. A Study on the Biological Activity of 2-thioxo-imidazolidin-4-ones; *Lett. Drug Des. Discov.* **2012**, *9*, 549-555.
45. Wang, Z. D.; Sheikh, S. O.; Zhang, Y. A Simple Synthesis of 2-Thiohydantoins; *Molecules* **2006**, *11*, 739-750.
46. Gosling, S.; Rollin, P.; Tatibouët, A. Thiohydantoins: Selective N- and S-Functionalization for Liebeskind-Srogl Reaction Study; *Synthesis* **2011**, 3649-3660.
47. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 2.¹ 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5 pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Potent Mimics of Dihydropyridines; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629-2635.
48. Hussein, W. M.; Fatahala, S. S.; Mohamed, Z. M.; McGeary, R. P.; Schenk, G.; Ollis, D. L.; Mohamed, M. S. Synthesis and Kinetic Testing of Tetrahydropyrimidine-2-thione and Pyrrole Derivatives as Inhibitors of the Metallo- β -lactamase from *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa*; *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *80*, 500-515.
49. Kappe, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043-1052.
50. Kappe, C. O. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937-6963.
51. Cohen, N.; Banner, B. L. J. Synthesis of 2-Amino-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazines and Related Compounds by Acid Catalyzed Cyclization of Allylic Isothiuronium Salts; *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 717-723.
52. Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. Synthesis of Allylic Thiocyanates and Novel 1,3-Thiazin-4-ones from 2-

- (Bromomethyl)alkenoates and S-Nucleophiles in Aqueous Medium; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1228-1232.
53. Ferreira, M.; Assunção, L. S.; Filippin-Monteiro, F. B.; Creczynski-Pasa, T. B.; Sá, M. M. Synthesis of 1,3-thiazine-2,4-diones with potential anticancer activity; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 70, 411-418.
54. Yella, R.; Ghosh, H.; Patel, B. K. It is “2-Imino-4-thiazolidinones” and not Thiohydantoin as the Reaction Product of 1,3-Disubstituted Thioureas and Chloroacetylchloride; *Green Chem.* **2008**, 10, 1307-1312.
55. Singh, C. B.; Murru, S.; Kavala, V.; Patel, B. K. It Is “Thiazolidene-2-imine” and Not Imidazole-2-thione as the Reaction Product of 1-Benzoyl-3-phenylthiourea with Br₂/Enolizable Ketone; *Org. Lett.* **2006**, 8, 5397-5399.
56. Zeng, R.-S.; Zou, J.-P.; Zhi, S.-J.; Chen, J.; Shen, Q. Novel Synthesis of 1-Aroyl-3-aryl-4-substituted Imidazole-2-thiones; *Org. Lett.* **2003**, 5, 1657-1659.
57. Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S. Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 313-318.
58. Gorczyński, M. J.; Leal, R. M.; Mooberry, S. L.; Bushweller, J. H.; Brown, M. L. Synthesis and evaluation of substituted 4-aryloxy- and 4-arylsulfanyl-phenyl-2-aminothiazoles as inhibitors of human breast cancer cell proliferation; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1029-1036.
59. Jawale, D. V.; Pratap, U. R.; Rahuja, N.; Srivastava, A. K.; Mane, R. A. Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2,4-thiazolidinediones having biodynamic aryl sulfonylurea moieties; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 436-439.
60. Campaigne, E.; Nargund, P. K. 3-Alkyl-1,3-thiazane derivatives and precursors as antiradiation agents; *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 132-135.
61. Dakin, L. A.; Block, M. H.; Chen, H.; Code, E.; Dowling, J. E.; Feng, X.; Ferguson, A. D.; Green, I.; Hird, A. W.; Howard, T.; Keeton, E. K.; Lamb, M. L.; Lyne, P. D.; Pollard, H.; Read, J.; Wu, A. J.; Zhang, T.; Zheng, X. Discovery of novel benzylidene-1,3- thiazolidine-2,4-diones as potent and selective inhibitors of the PIM-1, PIM- 2, and PIM-3 protein kinases; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4599-4604.
62. Asati, V.; Mahapatra, D. K.; Bharti, S. K. Thiazolidine-2,4-diones as multi-targeted scaffold in medicinal chemistry: Potential anticancer agents; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 814-833.
63. Mushtaque, M.; AVECILLA, F.; Azam, A. Synthesis, characterization and structure optimization of a series of thiazolidinone derivatives as *Entamoeba histolytica* inhibitors; *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 439-448.
64. Ueda, S.; Terauchi, H.; Yano, A.; Matsumoto, M.; Kubo, T.; Kyoya, Y.; Suzuki, K.; Ido, M.; Kawasaki, M. 4,5-Dialkylsubstituted 2-imino-1,3-

- thiazolidine derivatives as potent inducible nitric oxide synthase inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4101-4116.
65. Hosseinimehr, S. J.; Shafiee, A.; Mozdarani, H.; Akhlagpour, S. Radioprotective Effects of 2-Iminothiazolidine Derivatives against Lethal Doses of Gamma Radiation in Mice; *J. Radiat. Res.* **2001**, *42*, 401-408.
66. D'hooghe, M.; De Kimpe, N. Synthetic approaches towards 2-iminothiazolidines: an overview; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 513-535.
67. Rabinowitz, J.; Chang, S.; Hayes, J. M.; Woeller, F. Studies on the Formation and Transformation of Esters. LXXX.¹ On the Reaction of Isothiocyanates and Phenyl Isocyanate with Hydrazinoethanol and Hydrazinoethyl Hydrogen Sulfate; *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 372-376.
68. Rudolf, W.-D.; Cleve, D. Thiocarbamylation of Sulfonamides with Isothiocyanates; *Sulfur Lett.* **2002**, *25*, 105-113.
69. Kim, T. H.; Cha, M.-H. Efficient Synthesis of 2-Methylaminothiazolines via Mitsunobu Reaction of *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methyl-thioureas; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3125-3128.
70. Earley, J. E.; O'Rourke, C. E.; Clapp, L. B.; Edwards, J. O.; Lawes, B. C. Reactions of Ethylenimines. IX. The Mechanisms of Ring Openings of Ethylenimines in Acidic Aqueous Solutions; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3458-3462.
71. Wohl, R. A.; Headley, D. F. The Stereochemistry of Aziridine Ring Expansion Reactions with Sulfur Nucleophiles to Give Thiazolidines and 2-Amino-2-thiazolines; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4401-4406.
72. Salerni, O. L.; Morrison, J. I.; Budde, W. L.; Stanley, C. W. The Mechanism of 2-Aryliminotiazolidine formation by the Novel Elimination of Dimethyl Disulfide; *Tetrahedron Lett.* **1968**, *51*, 5307-5309.
73. McCarthy, W. C.; Ho, B.-T. 2-Mercapto-2-phenylethylamine; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4110-4112.
74. Lewandowska, E. Substitution at the α -carbons of α,β -unsaturated carbonyl compounds: anti-Michael addition; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2107-2122.
75. Walborsky, H. M.; Schwarz, M. Addition Reactions to Ethyl γ,γ,γ -Trifluorocrotonate; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3241-3243.
76. Martin, V.; Molines, H.; Wakselman, C. Anti-Michael Addition and Fluoride Ion Elimination on β,β -Bis(trifluoromethyl)acrylic Esters. Preparation of α -Perfluoroisopropenyl α -Substituted Acetic Acid Esters; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5530-5532.
77. Ballini, R.; Bosica, G.; Palmieri, A.; Bakhtiari, K. Solvent-Free, anti-Michael Addition of Active Methylene Derivatives to β -Nitroacrylates;

Eco-Friendly, Chemoselective Synthesis of Polyfunctionalized Nitroalkanes; *Synlett* **2009**, 268-270.

78. Ballini, R.; Gabrielli, S.; Palmieri, A. β -Nitroacrylates as Key Starting Materials for the Uncatalysed One-Pot Synthesis of Polyfunctionalized Dihydroquinoxalinone Derivatives, via an *anti*-Michael Reaction; *Synlett* **2009**, 965-967.

79. Li, Y.; Liang, F.; Bi, X.; Liu, Q. Intramolecular Thia-*anti*-Michael Addition of a Sulfur Anion to Enones: A Regiospecific Approach to Multisubstituted Thiophene Derivatives; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8006-8010.

80. Bi, X.; Zhang, J.; Liu, Q.; Tan, J.; Li, B. Intramolecular Aza-*Anti*-Michael Addition of an Amide Anion to Enones: A Regiospecific Approach to Tetramic Acid Derivatives; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2301-2306.

81. Dighe, S. U.; Yadav, V. D.; Srivastava, R.; Mishra, A.; Gautam, S.; Srivastava, A. K.; Balaramnavar, V. M.; Saxena, A. K.; Batra, S. Reinvestigations into synthesis of allyldithiocarbamates and their intramolecular cyclization: synthesis and antihyperglycemic activity of 2-thioxothiazolidine-4-alkanoates; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6841-6850.

82. Foucaud, A.; Guemmout, F. E. Préparation D'Amines Allyliques à Partir D'Acyloxy-3-méthylène-2 Propionates de Méthyle Substitués en 3 par un Groupement Aromatique ou Hétéroaromatique; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408.

83. Nascimento, M. G.; Zanotto, S. P.; Melegari, S. P.; Fernandes, L.; Sá, M. M. Resolution of α -Methylene- β -Hydroxy Esters Catalyzed by Free and Immobilized *Pseudomonas* sp. Lipase; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3111-3115.

84. Cai, J.; Zhou, Z.; Zhao, G.; Tang, C. Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723-4725.

85. Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.

86. O'Dell, D. K.; Nicholas, K. M. Unexpected Products from the Fp_2 -Catalyzed Reductive Cyclization of Nitroaromatics Bearing Pendant Unsaturation; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 747-754.

87. Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. Efficient Baylis-Hillman Reaction Using Stoichiometric Base Catalyst and an Aqueous Medium; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413-5418.

88. Guo, Y.; Shao, G.; Li, L.; Wu, W.; Li, R.; Li, J.; Song, J.; Qiu, L.; Prashad, M.; Kwong, F. Y. A General Approach to the Synthesis of β^2 -

- Amino Acid Derivatives via Highly Efficient Catalytic Asymmetric Hydrogenation of α -Aminomethylacrylates; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1539-1553.
89. Roush, W. R.; Brown, B. B. A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of the Top Half of Kijanolide; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2151-2161.
90. Tsuda, T.; Yoshida, T.; Saegusa, T. Generation of [α -(Alkoxy carbonyl)vinyl]aluminum and Aluminum Allenolates by the Hydroalumination of α,β -Acetylenic Carbonyl Compounds and Their Reaction with Carbonyl Compounds; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1037-1040.
91. Jeong, Y.; Ryu, J.-S. Synthesis of 1,3-Dialkyl-1,2,3-triazolium Ionic Liquids and Their Applications to the Baylis-Hillman Reaction; *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4183-4191.
92. Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Simple Access to 2-Methylalk-2-enoates and Insect Pheromones by Zinc-Promoted Reduction of Baylis-Hillman-Derived Allylic Bromides; *Tetrahedron* **2004**, 60, 9983-9989.
93. Sá, M. M.; Ferreira, M.; Lima, E. S.; dos Santos, I.; Orlandi, P. P.; Fernandes, L. Antimicrobial activity of allylic thiocyanates derived from the Morita-Baylis-Hillman reaction; *Braz. J. Microbiol.* **2014**, 45, 807-812.
94. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. DABCO-Catalyzed Coupling of Aldehydes with Activated Double Bonds. 4.¹ Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Olefins and Terpenoid Building Blocks via 2-Hydroxyalkyl)-2-propenoic Esters; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3849-3859.
95. Bortoluzzi, A. J.; Fernandes, L.; Sá, M. M. Methyl (Z)-2-(Bromomethyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)prop-2-enoate; *Acta Crystallogr. Sect. E* **2006**, 62, o3391-o3392.
96. Ravichandram, S. Facile Stereoselective Synthesis of (E)- and (Z)-Allyl Bromides from the Baylis-Hillman Adducts Using $MgBr_2$; *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2059-2062.
97. Sá, M. M.; Ferreira, M.; Caramori, G. F.; Zaramello, L.; Bortoluzzi, A. J.; Faggion Jr.; D.; Domingos, J. B. Investigating the Ritter Type Reaction of α -Methylene- β -hydroxy Ester in Acidic Medium: Evidence for the Intermediacy of an Allylic Cation; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5180-5187.
98. Bhandari, S. V.; Bothara, K. G.; Patil, A. A.; Chitre, T. S.; Sarkate, A. P.; Gore, S. T.; Dangre, S. C.; Khachane, C. V. Design, Synthesis and Pharmacological Screening of Novel Antihypertensive Agents Using Hybrid Approach; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 390-400.

99. Grosjean, S.; Triki, S.; Meslin, J.-C.; Julienne, K.; Deniaud, D. Synthesis of nitrogen bicyclic scaffolds: pyrimido[1,2- α]pyrimidine-2,6-diones; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9912-9924.
100. Goodyer, C. L. M.; Chinje, E. C.; Jaffar, M.; Stratford, I. J.; Threadgill, M. D. Synthesis of N-Benzyl- and N-Phenyl-2-amino-4,5-dihydrothiazoles and Thioureas and Evaluation as Modulators of the Isoforms of Nitric Oxide Synthase; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4189-4206.
101. Liu, J.; Cao, R.; Yi, W.; Ma, C.; Wan, Y.; Zhou, B.; Ma, L.; Song, H. A class of potent tyrosinase inhibitors: Alkylidenethiosemicarbazide compounds; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1773-1778.
102. Assunção, L. S. Avaliação da citotoxicidade de derivados de sais de isotiourônio e tiazinodionas para estudo de leucemia *in vitro*; Dissertação (Mestrado em Farmácia); Programa de Pós-Graduação em Farmácia; Universidade Federal de Santa Catarina; **2013**.
103. Rosen, A. C.; Case, E. C.; Dusza, S. W.; Balagula, Y.; Gordon, J.; West, D. P.; Lacouture, M. E. Impact of Dermatologic Adverse Events on Quality of Life in 283 Cancer Patients: A Questionnaire Study in a Dermatology Referral Clinic; *Am. J. Clin. Dermatol.* **2013**, *14*, 327-333.
104. Os valores de logP foram calculados usando o software Molinspiration www.molinspiration.com
105. Paula, F. R.; Serrano, S. H. P.; Tavares, L. C. Aspectos mecanísticos da bioatividade e toxicidade de nitrocompostos; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1013-1020.
106. Miller, A. J.; Mihm, Jr., M. C. Melanoma; *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 51-65.
107. Wellbrock, C.; Hurlstone, A. BRAF as therapeutic target in melanoma; *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 561-567.
108. Jansen, B.; Schlagbauer-Wadl, H.; Eichler, H.-G.; Wolff, K.; van Elsas, A.; Schrier, P. I.; Pehamberger, H. Activated N-Ras Contributes to the Chemoresistance of Human Melanoma in Severe Combined Immunodeficiency (SCifi) Mice by Blocking Apoptosis; *Cancer Res.* **1997**, *57*, 362-365.
109. Kroemer, G.; Galluzzi, L.; Vandenabeele, P.; Abrams, J.; Alnemri, E. S.; Baehrecke, E. H.; Blagosklonny, M. V.; El-Deiry, W. S.; Golstein, P.; Green, D. R.; Hengartner, M.; Knight, R. A.; Kumar, S.; Lipton, S. A.; Malorni, W.; Nuñez, G.; Peter, M. E.; Tschopp, J.; Yuan, J.; Piacentini, M.; Zhivotovskiy, B.; Melino, G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009; *Cell Death Differ.* **2009**, *16*, 3-11.

110. Chou, T.-C. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies; *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 621-681.
111. a) Cisilotto, J. Avaliação *in vitro* dos efeitos citotóxicos e antimetastáticos de sais de isotiourônio, de *N*-fenilisotiourônio e de isotiossemicarbazidas em linhagens de melanoma; *Dissertação (Mestrado em Farmácia)*; Programa de Pós-Graduação em Farmácia; Universidade Federal de Santa Catarina; **2014**. b) Cisilotto, J.; Ferreira, M.; Filipin-Monteiro, F. B.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M.; Creczynski-Pasa, T. B. Isothiouonium Salts Reduce NRAS Expression, Induce Apoptosis and Decrease Invasion of Melanoma Cells; *Anti-cancer Agents Med. Chem.* **2015**, *15*, 353-362.
112. Smiderle, F. R.; Carbonero, E. R.; Mellinger, C. G.; Sasaki, G. L.; Gorin, P. A. J. Iacomini, M. Structural characterization of a polysaccharide and a β -glucan isolated from the edible mushroom *Flammulina velutipes*; *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2189-2196.
113. Florio, S.; Lorusso, P.; Luisi, R.; Granito, C.; Ronzini, L.; Troisi, L. Vicarious Nucleophilic Substitution of (Chloroalkyl)heterocycles with Nitroarenes; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2118-2124.
114. Rauf, M. K.; Imtiaz-ud-Din; Badshah, A.; Gielen, M.; Ebihara, M.; de Vos, D.; Ahmed, S. Synthesis, structural characterization and *in vitro* cytotoxicity and anti-bacterial activity of some copper(I) complexes with *N,N'*-disubstituted thioureas; *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1135-1144.
115. Semwal, A.; Nigam, A.; Gupta, S. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Novel *N*-p-methylbenzoyl-*N'* substituted thiourea; *Asian J. Pharm. Life Sci.* **2011**, *1*, 149-155.
116. Audrieth, L. F.; Johnson, J. R.; Browne, A. W.; Mason, C. W. Azido-dithiocarbonic Acid. V. Alkyl and Acyl Derivatives; *J. Amer. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1928-1935.
117. Xiao, M. L.; Chen, F. H.; Chen, Z. J.; Guo, B. S.; Lv, X. H.; Tang, W. M. Facile synthesis of thiourea derivatives in ionic liquid; *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 258-260.
118. Ried, W.; Möisinger, O. 2-Imino-1,3-thiazetidinaus Thioharnstoff mit intramolekularer Wasserstoffbrücke; *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 143-154.
119. Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Nadein, O. N.; Aksenova, I. V. Nitroethane in Polyphosphoric Acid: A New Reagent for Acetamidation and Amination of Aromatic Compounds; *Synlett* **2010**, *17*, 2628-2630.
120. Gowda, B. T.; Foro, S.; Kumar, S. 3-Acetyl-1-(4-methylphenyl)thiourea; *Acta Crystallogr. Sect. E* **2012**, *68*, o2128.
121. Grigat, E.; Pütter, R. Umsetzung von Cyansäureestern mit sulfhydrylgruppenhaltigen Substanzen; *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3022-3026.

122. Pandeya, S. N.; Yadav, M. K.; Mishra, V.; Srivastava, S.; Singh, B. K. Mechanism of oxidation of *N*-aryl-*N'*-acylthioureas; *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 3003-3007.
123. Shen, W.; Fang, Y.; Tong, A.; Zhu, Q. Synthesis and structure-activity relationship of acylthiourea derivatives as inhibitors of microsomal epoxide hydrolase; *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 4214-4218.
124. Asghar B. H. M.; Crampton, M. R. Rate-limiting proton-transfer in the α -adduct forming reactions of 1,3,5-trinitrobenzene and 4-nitrobenzofuroxan with substituted anilines in dimethyl sulfoxide; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3971-3978.
125. Lee, K. Y.; Kim, T. H.; Kim, J. N. Facile Synthesis of Baylis-Hillman Adducts Bearing the Carbamate or Amide Functional Group at the Secondary Position; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1966-1968.
126. Boncel, S.; Saletta, K.; Hefczyc, B.; Walczak, K. Z. Michael-type addition of azoles of broad-scale acidity to methyl acrylate; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 173-178.
127. Liu, Y.; Xu, D.; Xu, Z.; Zhang, Y. Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Alkenes Containing (*Z*)-Allylthio Units from the Acetates of Baylis-Hillman Adducts; *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 188-198.
128. Panchadhayee, R.; Misra, A. K. Odorless Regioselective Ring Opening of Epoxides with *S*-Alkylisothiuronium Salts as Masked Thiols in Water; *Arkivoc* **2009**, *2*, 298-307.
129. Cha, M. L.; Song, Y. S.; Lee, K.-J. Synthesis of Symmetric Diallyl Disulfides from Baylis-Hillman Acetates; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1900-1902.
130. Cromwell, N. H.; Leung, H.-K. Mobile Activated Allyl Systems. 19.¹ Reactions of Amines with α -(Bromomethyl)cinnamitrile; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3241-3245.
131. Andreae, S.; Schmitz, E. Substituted 5-imino-3,3-pentamethylene-1,2,4-thiadiazolidines by amination of thiourea derivatives; *J. fuer Prak. Chem. (Leipzig)* **1987**, *329*, 1008-1014.
132. Heravi, M. M; Nami, N.; Oskooie, H. A.; Hekmatshoar, R. One-Pot Synthesis of Some Nitrogen and Sulfur Heterocycles Using Thiosemicarbazide Under Microwave Irradiation in a Solventless System; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 87-91.
133. Anis'kov, A. A.; Sazonov, A. A.; Klochkova, I. N. Regiodirected synthesis of hydroazolic compounds with the use of thiosemicarbazide; *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 52-53.
134. Kasséhin, U. C.; Gbaguidi, F. A.; Kapanda; C. N.; McCurdy, C. R.; Poupaert, J. H.; Solvent effect and catalysis in the synthesis of

- thiosemicarbazone derivatives from ketones and 4'-phenylthiosemicarbazide; *Afr. J. Pure Appl. Chem.* **2014**, 8, 110-115.
135. Canto, R. F. S.; Barbosa, F. A. R.; Nascimento, V.; de Oliveira, A. S.; Brighente, I. M. C.; Braga, A. L. Design, synthesis and evaluation of selenodihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3470-3477.
136. Lempert, K.; Nyitrai, J.; Sohár, P.; Zauer K. Hydantoins, thiohydantoins, glycoyamidines. Part. XIX. The tautomerism of 2-methylthio-4,4/5,5-diphenyl-2-imidazolin-5/4/-one: First unequivocally established case of tautomerism in the series of hydantoin derivatives; *Tetrahedron Lett.* **1964**, 38, 2679-2684.
137. Diez-Cecilia, E.; Kelly, B.; Rozas, I. One-step double reduction of aryl nitro and carbonyl groups using hydrazine; *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6702-6704.
138. Bellamy, F. D.; Ou, K. Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Stannous Chloride in Non Acidic and Non Aqueous Medium; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839-842.
139. Kouznetsov, V. V. Quinolines Spiro Annulated at Heterocyclic Fragment: Synthesis and Properties; *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 39-58.
140. Hong, S.; Jung, M.; Park, Y.; Ha, M. W.; Park, C.; Lee, M.; Park, H.-G. Efficient Enantioselective Total Synthesis of (-)-Horsfiline; *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9599-9605.
141. Liu, B.; Hu, L. 5'-(2-Nitrophenylalkanoyl)-2'-deoxy-5-fluorouridines as Potential Prodrugs of FUDR for Reductive Activation; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3889-3899.
142. Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. Tungstate-Catalyzed Oxidation of Tetrahydroquinolines with Hydrogen Peroxide: A Novel Method for the Synthesis of Cyclic Hydroxamic Acids; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1744-1749.
143. Sykes, B. M.; Atwell, G. J.; Denny, W. A.; O'Connor, C. J. Radiolytic Studies of the Reductive Cyclization of 2-Nitroarylamides: Cyclization via Hydroxylamine Intermediates; *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, 8, 587-596.
144. Saeed, A.; Ashraf, Z. Sodium borohydride reduction of aromatic carboxylic acids via methyl esters; *J. Chem. Sci.* **2006**, 5, 419-423.
145. Leng, D.-H.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. Highly efficient and enantioselective biotransformations of β -lactam carbonitriles and carboxamides and their synthetic applications; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4736-4743.
146. Oderinde, M. S.; Hunter, H. N.; Bremner, S. W.; Organ, M. G. Iodolactonization: Synthesis, Stereocontrol, and Compatibility Studies; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 175-182.

8. ANEXOS

8.1. Dados cristalográficos

8.1.1. Dados cristalográficos do bromidrato de (Z)-2- [(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (128b)

Tabela 16. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **128b**.

Fórmula Empírica:	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ S	
Peso Molecular:	376,27	
Temperatura:	293(2) K	
Comprimento de Onda:	0,71069 Å	
Sistema Cristalino:	Triclínico	
Grupo Espacial:	P-1	
Dimensões da Célula:	a = 10,2885(16) Å	α = 88,190(10)°
	b = 10,8096(14) Å	β = 80,490(10)°
	c = 14,934(2) Å	γ = 83,850(10)°
Volume:	1628,4(4) Å ³	
Z:	4	
Densidade (calculada):	1,535 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorção:	2,665 mm ⁻¹	
F(000):	768	
Tamanho dos Cristais:	0,40 x 0,33 x 0,23 mm ³	
Intervalo para Coleta de Dados:	1,38 para 25,07°	
Variação de Índices:	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -17 ≤ l ≤ 0	
Reflexões Coletadas:	6024	
Reflexões Independentes:	5781 [R(int) = 0,0384]	
Correção de Absorção:	Psi-scan	
Max. e Min. Transmissão:	0,579 e 0,415	
Método de Refinamento:	Mínimos quadrados Matriz-total em F ²	
Dados / Restrições / Parâmetros:	5781 / 0 / 434	
Bondade de Ajustes em F ² :	1,004	
Índice R Final [I > 2σ(I)]:	R1 = 0,0467, wR2 = 0,1035	
Índices R (todos os dados):	R1 = 0,1223, wR2 = 0,1226	
Densidade Eletrônica:	0,727 e -0,365 e.Å ⁻³	

Tabela 17. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **128b**.

Comprimentos de ligação [Å]	Ângulos de ligação [°]	
O(1)-C(1)	1,203(6)	C(1)-O(2)-C(4) 115,6(4)
O(2)-C(1)	1,338(6)	O(1)-C(1)-O(2) 122,8(5)
O(2)-C(4)	1,452(6)	O(1)-C(1)-C(2) 123,7(5)
C(1)-C(2)	1,482(7)	O(2)-C(1)-C(2) 113,5(4)
C(2)-C(3)	1,347(7)	C(3)-C(2)-C(1) 119,8(5)
C(2)-C(21)	1,493(6)	C(3)-C(2)-C(21) 125,7(5)
C(3)-C(11)	1,460(7)	C(1)-C(2)-C(21) 114,0(4)
C(3)-H(3)	0,9300	C(2)-C(3)-C(11) 132,3(5)
C(4)-H(4A)	0,9600	C(2)-C(3)-H(3) 113,9
C(4)-H(4B)	0,9600	C(11)-C(3)-H(3) 113,9
C(4)-H(4C)	0,9600	O(2)-C(4)-H(4A) 109,5
C(11)-C(16)	1,394(7)	O(2)-C(4)-H(4B) 109,5
C(11)-C(12)	1,395(7)	H(4A)-C(4)-H(4B) 109,5
C(12)-C(13)	1,379(7)	O(2)-C(4)-H(4C) 109,5
C(12)-H(12)	0,9300	H(4A)-C(4)-H(4C) 109,5
C(13)-C(14)	1,378(7)	H(4B)-C(4)-H(4C) 109,5
C(13)-H(13)	0,9300	C(16)-C(11)-C(12) 116,9(5)
C(14)-O(17)	1,367(6)	C(16)-C(11)-C(3) 117,1(4)
C(14)-C(15)	1,393(7)	C(12)-C(11)-C(3) 125,9(5)
C(15)-C(16)	1,367(7)	C(13)-C(12)-C(11) 121,8(5)
C(15)-H(15)	0,9300	C(13)-C(12)-H(12) 119,1
C(16)-H(16)	0,9300	C(11)-C(12)-H(12) 119,1
O(17)-C(18)	1,425(6)	C(14)-C(13)-C(12) 119,7(5)
C(18)-H(18A)	0,9600	C(14)-C(13)-H(13) 120,1
C(18)-H(18B)	0,9600	C(12)-C(13)-H(13) 120,1
C(18)-H(18C)	0,9600	O(17)-C(14)-C(13) 125,2(5)
C(21)-S(22)	1,816(5)	O(17)-C(14)-C(15) 115,0(5)
C(21)-H(21A)	0,9700	C(13)-C(14)-C(15) 119,7(5)
C(21)-H(21B)	0,9700	C(16)-C(15)-C(14) 119,8(5)
S(22)-C(23)	1,741(5)	C(16)-C(15)-H(15) 120,1
C(23)-N(25)	1,298(6)	C(14)-C(15)-H(15) 120,1
C(23)-N(24)	1,302(6)	C(15)-C(16)-C(11) 122,0(5)
N(24)-H(24A)	0,78(5)	C(15)-C(16)-H(16) 119,0
N(24)-H(24B)	0,89(6)	C(11)-C(16)-H(16) 119,0
N(25)-N(26)	1,409(6)	C(14)-O(17)-C(18) 117,9(4)
N(25)-H(25)	0,77(5)	O(17)-C(18)-H(18A) 109,5
N(26)-H(26A)	0,95(5)	O(17)-C(18)-H(18B) 109,5
N(26)-H(26B)	0,90(5)	H(18A)-C(18)-H(18B) 109,5

O(31)-C(31)	1,251(8)	O(17)-C(18)-H(18C) 109,5
O(31)-C(34)	1,543(13)	H(18A)-C(18)-H(18C) 109,5
O(32)-C(31)	1,266(8)	H(18B)-C(18)-H(18C) 109,5
O(32)-C(34')	1,434(12)	C(2)-C(21)-S(22) 107,7(3)
C(31)-C(32)	1,477(8)	C(2)-C(21)-H(21A) 110,2
C(32)-C(33)	1,341(7)	S(22)-C(21)-H(21A) 110,2
C(32)-C(51)	1,495(7)	C(2)-C(21)-H(21B) 110,2
C(33)-C(41)	1,457(8)	S(22)-C(21)-H(21B) 110,2
C(33)-H(33)	0,9300	H(21A)-C(21)-H(21B) 108,5
C(34')-H(34A)	0,9600	C(23)-S(22)-C(21) 103,8(2)
C(34')-H(34B)	0,9600	N(25)-C(23)-N(24) 121,3(5)
C(34')-H(34C)	0,9600	N(25)-C(23)-S(22) 115,7(4)
C(34)-H(34D)	0,9600	N(24)-C(23)-S(22) 123,1(4)
C(34)-H(34E)	0,9600	C(23)-N(24)-H(24A) 127(4)
C(34)-H(34F)	0,9600	C(23)-N(24)-H(24B) 118(4)
C(41)-C(46)	1,391(7)	H(24A)-N(24)-H(24B) 115(5)
C(41)-C(42)	1,413(7)	C(23)-N(25)-N(26) 119,0(5)
C(42)-C(43)	1,387(7)	C(23)-N(25)-H(25) 125(4)
C(42)-H(42)	0,9300	N(26)-N(25)-H(25) 116(4)
C(43)-C(44)	1,385(7)	N(25)-N(26)-H(26A) 111(3)
C(43)-H(43)	0,9300	N(25)-N(26)-H(26B) 104(4)
C(44)-O(47)	1,359(7)	H(26A)-N(26)-H(26B) 102(4)
C(44)-C(45)	1,379(8)	C(31)-O(31)-C(34) 112,5(7)
C(45)-C(46)	1,367(8)	C(31)-O(32)-C(34') 111,8(7)
C(45)-H(45)	0,9300	O(31)-C(31)-O(32) 122,3(6)
C(46)-H(46)	0,9300	O(31)-C(31)-C(32) 120,7(7)
O(47)-C(48)	1,415(7)	O(32)-C(31)-C(32) 117,0(6)
C(48)-H(48A)	0,9600	C(33)-C(32)-C(31) 117,7(6)
C(48)-H(48B)	0,9600	C(33)-C(32)-C(51) 125,0(5)
C(48)-H(48C)	0,9600	C(31)-C(32)-C(51) 117,3(5)
C(51)-S(52)	1,819(5)	C(32)-C(33)-C(41) 133,2(5)
C(51)-H(51A)	0,9700	C(32)-C(33)-H(33) 113,4
C(51)-H(51B)	0,9700	C(41)-C(33)-H(33) 113,4
S(52)-C(53)	1,744(5)	O(32)-C(34')-H(34A) 109,5
C(53)-N(54)	1,298(6)	O(32)-C(34')-H(34B) 109,5
C(53)-N(55)	1,301(6)	H(34A)-C(34')-H(34B) 109,5
N(54)-H(54A)	0,82(5)	O(32)-C(34')-H(34C) 109,5
N(54)-H(54B)	0,88(4)	H(34A)-C(34')-H(34C) 109,5
N(55)-N(56)	1,408(6)	H(34B)-C(34')-H(34C) 109,5
N(55)-H(55)	0,83(4)	O(31)-C(34)-H(34D) 109,5
N(56)-H(56A)	0,91(6)	O(31)-C(34)-H(34E) 109,5
N(56)-H(56B)	0,95(6)	H(34D)-C(34)-H(34E) 109,5

O(31)-C(34)-H(34F) 109,5
H(34D)-C(34)-H(34F) 109,5
H(34E)-C(34)-H(34F) 109,5
C(46)-C(41)-C(42) 116,5(5)
C(46)-C(41)-C(33) 117,6(5)
C(42)-C(41)-C(33) 125,9(5)
C(43)-C(42)-C(41) 121,8(5)
C(43)-C(42)-H(42) 119,1
C(41)-C(42)-H(42) 119,1
C(44)-C(43)-C(42) 119,4(5)
C(44)-C(43)-H(43) 120,3
C(42)-C(43)-H(43) 120,3
O(47)-C(44)-C(45) 115,9(5)
O(47)-C(44)-C(43) 124,6(6)
C(45)-C(44)-C(43) 119,5(6)
C(46)-C(45)-C(44) 120,9(5)
C(46)-C(45)-H(45) 119,5
C(44)-C(45)-H(45) 119,5
C(45)-C(46)-C(41) 121,9(6)
C(45)-C(46)-H(46) 119,0
C(41)-C(46)-H(46) 119,0
C(44)-O(47)-C(48) 118,8(5)
O(47)-C(48)-H(48A) 109,5
O(47)-C(48)-H(48B) 109,5
H(48A)-C(48)-H(48B) 109,5
O(47)-C(48)-H(48C) 109,5
H(48A)-C(48)-H(48C) 109,5
H(48B)-C(48)-H(48C) 109,5
C(32)-C(51)-S(52) 106,1(3)
C(32)-C(51)-H(51A) 110,5
S(52)-C(51)-H(51A) 110,5
C(32)-C(51)-H(51B) 110,5
S(52)-C(51)-H(51B) 110,5
H(51A)-C(51)-H(51B) 108,7
C(53)-S(52)-C(51) 104,3(2)
N(54)-C(53)-N(55) 121,1(5)
N(54)-C(53)-S(52) 123,2(4)
N(55)-C(53)-S(52) 115,7(4)
C(53)-N(54)-H(54A) 127(3)
C(53)-N(54)-H(54B) 121(3)
H(54A)-N(54)-H(54B) 111(4)
C(53)-N(55)-N(56) 119,6(4)

C(53)-N(55)-H(55) 121(3)
N(56)-N(55)-H(55) 119(3)
N(55)-N(56)-H(56A) 103(4)
N(55)-N(56)-H(56B) 97(3)
H(56A)-N(56)-H(56B) 107(5)

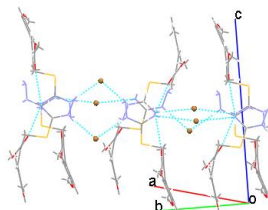
Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 18. Ligações de hidrogênio para **128b** [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(24)-H(24A)...Br(2)	0,78(5)	2,57(6)	3,332(5)	166(5)
N(24)-H(24B)...O(32)	0,89(6)	2,28(6)	3,003(7)	138(5)
N(25)-H(25)...Br(1)	0,77(5)	2,55(6)	3,315(5)	171(5)
N(26)-H(26A)...Br(1) ⁱⁱ¹	0,95(5)	2,67(5)	3,617(5)	170(4)
N(26)-H(26B)...Br(2) ⁱⁱ²	0,90(5)	2,57(6)	3,466(5)	169(5)
N(54)-H(54A)...Br(2) ⁱⁱⁱ³	0,82(5)	2,57(5)	3,350(5)	160(4)
N(54)-H(54B)...O(1)	0,88(4)	2,10(4)	2,871(6)	146(4)
N(55)-H(55)...Br(1) ⁱⁱ¹	0,83(4)	2,52(4)	3,334(4)	165(4)
N(56)-H(56A)...Br(1)	0,91(6)	2,56(6)	3,464(5)	173(5)
N(56)-H(56B)...Br(2) ⁱⁱⁱⁱ⁴	0,95(6)	2,52(6)	3,462(5)	171(5)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes:

(i)1 $-x+1, -y+2, -z+1$ (ii)2 $-x+1, -y+1, -z+1$ (iii)3 $-x, -y+1, -z+1$ (iiii)4 $x, y+1, z$



8.1.2. Dados cristalográficos do 2-acetilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137a)

Tabela 19. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **137a**.

Fórmula Empírica:	$C_{20}H_{19}N_3O_5S$	
Peso Molecular:	413,44	
Temperatura:	293(2) K	
Comprimento de Onda:	0,71069 Å	
Sistema Cristalino:	Monoclínico	
Grupo Espacial:	P 21/c	
Dimensões da Célula:	$a = 10,352(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 13,3779(8)$ Å	$\beta = 107,023(9)^\circ$
	$c = 14,9106(8)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume:	$1974,5(4)$ Å ³	
Z:	4	
Densidade (calculada):	$1,391$ Mg/m ³	
Coefficiente de Absorção:	$0,202$ mm ⁻¹	
F(000):	864	
Tamanho dos Cristais:	$0,50 \times 0,36 \times 0,12$ mm ³	
Intervalo para Coleta de Dados:	2,06 para 25,07°	
Variação de Índices:	$-11 \leq h \leq 12, -15 \leq k \leq 0, -17 \leq l \leq 0$	
Reflexões Coletadas:	3638	
Reflexões Independentes:	3494 [R(int) = 0,0265]	
Correção de Absorção:	Nenhuma	
Método de Refinamento:	Mínimos-quadrados Matriz-total em F ²	
Dados / Restrições / Parâmetros:	3494 / 0 / 264	
Bondade de Ajustes em F ²	:1,069	
Índice R Final [I > 2σ(I)]:	R1 = 0,0521, wR2 = 0,1198	
Índices R (todos os dados):	R1 = 0,1103, wR2 = 0,1387	
Densidade Eletrônica:	$0,181$ e $-0,224$ e Å ⁻³	

Tabela 20. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **137a**.

Comprimentos de ligação [Å]	Ângulos de ligação [°]	
C(2)-N(11)	1,300(4)	N(11)-C(2)-N(3) 121,1(3)
C(2)-N(3)	1,359(3)	N(11)-C(2)-S(1) 127,1(2)
C(2)-S(1)	1,754(3)	N(3)-C(2)-S(1) 111,9(2)
C(4)-N(3)	1,494(3)	N(3)-C(4)-C(31) 106,7(2)
C(4)-C(31)	1,524(5)	N(3)-C(4)-C(5) 103,9(2)
C(4)-C(5)	1,525(4)	C(31)-C(4)-C(5) 110,7(3)
C(4)-C(40)	1,530(4)	N(3)-C(4)-C(40) 111,5(2)
C(5)-S(1)	1,805(3)	C(31)-C(4)-C(40) 112,8(3)
C(12)-O(13)	1,218(4)	C(5)-C(4)-C(40) 110,9(3)
C(12)-N(11)	1,379(4)	C(4)-C(5)-S(1) 108,4(2)
C(12)-C(14)	1,497(5)	O(13)-C(12)-N(11) 124,9(3)
C(21)-C(26)	1,370(4)	O(13)-C(12)-C(14) 120,6(3)
C(21)-C(22)	1,377(4)	N(11)-C(12)-C(14) 114,4(3)
C(21)-N(3)	1,443(3)	C(26)-C(21)-C(22) 120,5(3)
C(22)-C(23)	1,376(4)	C(26)-C(21)-N(3) 119,7(3)
C(23)-C(24)	1,364(5)	C(22)-C(21)-N(3) 119,8(3)
C(24)-C(25)	1,377(5)	C(23)-C(22)-C(21) 120,0(3)
C(25)-C(26)	1,388(4)	C(24)-C(23)-C(22) 119,9(3)
C(31)-O(32)	1,185(4)	C(23)-C(24)-C(25) 120,6(3)
C(31)-O(33)	1,326(4)	C(24)-C(25)-C(26) 119,8(3)
C(34)-O(33)	1,458(4)	C(21)-C(26)-C(25) 119,3(3)
C(40)-C(41)	1,516(4)	O(32)-C(31)-O(33) 124,4(4)
C(41)-C(42)	1,381(4)	O(32)-C(31)-C(4) 124,7(4)
C(41)-C(46)	1,387(4)	O(33)-C(31)-C(4) 110,9(3)
C(42)-C(43)	1,376(4)	C(41)-C(40)-C(4) 112,2(2)
C(43)-C(44)	1,367(4)	C(42)-C(41)-C(46) 117,9(3)
C(44)-C(45)	1,364(5)	C(42)-C(41)-C(40) 121,7(3)
C(44)-N(47)	1,483(4)	C(46)-C(41)-C(40) 120,5(3)
C(45)-C(46)	1,379(5)	C(43)-C(42)-C(41) 121,8(3)
N(47)-O(49)	1,209(4)	C(44)-C(43)-C(42) 118,2(3)
N(47)-O(48)	1,220(4)	C(45)-C(44)-C(43) 122,3(3)
		C(45)-C(44)-N(47) 118,8(3)
		C(43)-C(44)-N(47) 118,9(3)
		C(44)-C(45)-C(46) 118,6(3)
		C(45)-C(46)-C(41) 121,2(3)
		C(2)-N(3)-C(21) 120,3(2)
		C(2)-N(3)-C(4) 116,6(2)
		C(21)-N(3)-C(4) 121,8(2)
		C(2)-N(11)-C(12) 117,3(3)
		O(49)-N(47)-O(48) 124,0(3)

O(49)-N(47)-C(44) 119,0(3)
O(48)-N(47)-C(44) 117,1(4)
C(31)-O(33)-C(34) 116,7(4)
C(2)-S(1)-C(5) 91,40(15)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes.

8.1.3. Dados cristalográficos do 3-amino-2-imino-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (168)

Tabela 21. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **168**.

Fórmula Empírica:	$C_{12}H_{14}N_4O_4S$	
Peso Molecular:	310,33	
Temperatura:	200(2) K	
Comprimento de Onda:	0,71073 Å	
Sistema Cristalino:	Ortorrômbico	
Grupo Espacial:	P b c a	
Dimensões da Célula:	a = 7,67840(10) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 20,5669(3) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 35,4256(6) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume:	5594,44(14) Å ³	
Z:	16	
Densidade (calculada):	1,474 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorção:	0,254 mm ⁻¹	
F(000):	2592	
Tamanho dos Cristais:	0,38 x 0,18 x 0,06 mm ³	
Intervalo para Coleta de Dados:	1,98 para 31,02°	
Varição de Índices:	-11<=h<=10, -29<=k<=24, -51<=l<=51	
Reflexões Coletadas:	62164	
Reflexões Independentes:	8909 [R(int) = 0,0280]	
Teta (θ) Completo =	31,02° :99,8 %	
Correção de Absorção:	Multiscan	
Max. e Min. Transmissão:	0,9849 e 0,9097	
Método de Refinamento:	Mínimos-quadrados Matriz-total em F ²	
Dados / Restrições / Parâmetros:	8909 / 0 / 381	
Bondade de Ajustes em F ²	:1,061	
Índice R Final [I>2σ(I)]:	R1 = 0,0600, wR2 = 0,1546	
Índices R (todos os dados):	R1 = 0,0729, wR2 = 0,1641	
Densidade Eletrônica:	1,489 e -0,514 e.Å ⁻³	

Tabela 22. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **168**.

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação [°]	
S(1)-C(2)	1,7600(19)	C(2)-S(1)-C(5)	92,61(8)
S(1)-C(5)	1,8122(19)	C(2)-N(3)-N(21)	118,18(14)
N(3)-C(2)	1,382(2)	C(2)-N(3)-C(4)	116,35(14)
N(3)-N(21)	1,409(2)	N(21)-N(3)-C(4)	115,76(14)
N(3)-C(4)	1,450(2)	C(2)-N(11)-H(11)	108,0
N(11)-C(2)	1,262(2)	N(3)-N(21)-H(21A)	108,7
N(11)-H(11)	0,9019	N(3)-N(21)-H(21B)	105,7
N(21)-H(21A)	0,8922	H(21A)-N(21)-H(21B)	112,1
N(21)-H(21B)	0,8075	O(49)-N(47)-O(48)	123,2(2)
N(47)-O(49)	1,218(3)	O(49)-N(47)-C(44)	118,8(2)
N(47)-O(48)	1,227(3)	O(48)-N(47)-C(44)	118,0(2)
N(47)-C(44)	1,468(3)	C(31)-O(33)-C(34)	116,30(16)
O(32)-C(31)	1,207(2)	N(11)-C(2)-N(3)	122,38(17)
O(33)-C(31)	1,316(2)	N(11)-C(2)-S(1)	127,63(14)
O(33)-C(34)	1,447(2)	N(3)-C(2)-S(1)	109,98(13)
C(4)-C(31)	1,543(2)	N(3)-C(4)-C(31)	111,86(14)
C(4)-C(5)	1,545(2)	N(3)-C(4)-C(5)	104,78(14)
C(4)-C(40)	1,546(2)	C(31)-C(4)-C(5)	109,91(14)
C(5)-H(5A)	0,9900	N(3)-C(4)-C(40)	111,85(14)
C(5)-H(5B)	0,9900	C(31)-C(4)-C(40)	106,74(14)
C(34)-H(34A)	0,9800	C(5)-C(4)-C(40)	111,78(14)
C(34)-H(34B)	0,9800	C(4)-C(5)-S(1)	105,92(12)
C(34)-H(34C)	0,9800	C(4)-C(5)-H(5A)	110,6
C(40)-C(41)	1,506(3)	S(1)-C(5)-H(5A)	110,6
C(40)-H(40A)	0,9900	C(4)-C(5)-H(5B)	110,6
C(40)-H(40B)	0,9900	S(1)-C(5)-H(5B)	110,6
C(41)-C(42)	1,392(3)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108,7
C(41)-C(46)	1,393(3)	O(32)-C(31)-O(33)	124,14(18)
C(42)-C(43)	1,377(3)	O(32)-C(31)-C(4)	123,39(18)
C(42)-H(42)	0,9500	O(33)-C(31)-C(4)	112,45(15)
C(43)-C(44)	1,383(3)	O(33)-C(34)-H(34A)	109,5
C(43)-H(43)	0,9500	O(33)-C(34)-H(34B)	109,5
C(44)-C(45)	1,375(3)	H(34A)-C(34)-H(34B)	109,5
C(45)-C(46)	1,385(3)	O(33)-C(34)-H(34C)	109,5
C(45)-H(45)	0,9500	H(34A)-C(34)-H(34C)	109,5
C(46)-H(46)	0,9500	H(34B)-C(34)-H(34C)	109,5
S(1')-C(2')	1,7688(19)	C(41)-C(40)-C(4)	114,45(15)
S(1')-C(5')	1,808(2)		
N(3')-C(2')	1,388(2)		
N(3')-N(21')	1,412(2)		

N(3')-C(4')	1,445(2)	C(41)-C(40)-H(40A)	108,6
N(11')-C(2')	1,249(3)	C(4)-C(40)-H(40A)	108,6
N(11')-H(11')	0,8814	C(41)-C(40)-H(40B)	108,6
N(21')-H(21C)	0,9051	C(4)-C(40)-H(40B)	108,6
N(21')-H(21D)	0,8778	H(40A)-C(40)-H(40B)	107,6
N(47')-O(48')	1,215(3)	C(42)-C(41)-C(46)	118,43(18)
N(47')-O(49')	1,217(3)	C(42)-C(41)-C(40)	120,15(17)
N(47')-C(44')	1,467(3)	C(46)-C(41)-C(40)	121,41(17)
O(32')-C(31')	1,198(2)	C(43)-C(42)-C(41)	121,15(19)
O(33')-C(31')	1,319(2)	C(43)-C(42)-H(42)	119,4
O(33')-C(34')	1,454(2)	C(41)-C(42)-H(42)	119,4
C(4')-C(31')	1,539(2)	C(42)-C(43)-C(44)	118,75(19)
C(4')-C(40')	1,545(2)	C(42)-C(43)-H(43)	120,6
C(4')-C(5')	1,550(3)	C(44)-C(43)-H(43)	120,6
C(5')-H(5A')	0,9900	C(45)-C(44)-C(43)	121,96(19)
C(5')-H(5B')	0,9900	C(45)-C(44)-N(47)	118,91(19)
C(34')-H(34D)	0,9800	C(43)-C(44)-N(47)	119,11(19)
C(34')-H(34E)	0,9800	C(44)-C(45)-C(46)	118,48(19)
C(34')-H(34F)	0,9800	C(44)-C(45)-H(45)	120,8
C(40')-C(41')	1,506(3)	C(46)-C(45)-H(45)	120,8
C(40')-H(40C)	0,9900	C(45)-C(46)-C(41)	121,22(18)
C(40')-H(40D)	0,9900	C(45)-C(46)-H(46)	119,4
C(41')-C(46')	1,394(3)	C(41)-C(46)-H(46)	119,4
C(41')-C(42')	1,394(3)	C(2')-S(1')-C(5')	92,38(9)
C(42')-C(43')	1,386(3)	C(2')-N(3')-N(21')	
C(42')-H(42')	0,9500	117,83(15)	
C(43')-C(44')	1,382(3)	C(2')-N(3')-C(4')	115,53(14)
C(43')-H(43')	0,9500	N(21')-N(3')-C(4')	
C(44')-C(45')	1,379(3)	114,77(14)	
C(45')-C(46')	1,383(3)	C(2')-N(11')-H(11')	112,1
C(45')-H(45')	0,9500	N(3')-N(21')-H(21C)	107,8
C(46')-H(46')	0,9500	N(3')-N(21')-H(21D)	106,2
		H(21C)-N(21')-H(21D)	108,7
		O(48')-N(47')-O(49')	123,3(2)
		O(48')-N(47')-C(44')	119,0(2)
		O(49')-N(47')-C(44')	117,7(2)
		C(31')-O(33')-C(34')	115,25(16)
		N(11')-C(2')-N(3')	
		121,55(18)	
		N(11')-C(2')-S(1')	128,21(15)
		N(3')-C(2')-S(1')	110,23(13)
		N(3')-C(4')-C(31')	111,80(15)

N(3')-C(4')-C(40')	111,78(14)
C(31')-C(4')-C(40')	107,44(14)
N(3')-C(4')-C(5')	105,15(14)
C(31')-C(4')-C(5')	108,15(15)
C(40')-C(4')-C(5')	112,52(15)
C(4')-C(5')-S(1')	105,99(12)
C(4')-C(5')-H(5A')	110,5
S(1')-C(5')-H(5A')	110,5
C(4')-C(5')-H(5B')	110,5
S(1')-C(5')-H(5B')	110,5
H(5A')-C(5')-H(5B')	108,7
O(32')-C(31')-O(33')	
123,31(18)	
O(32')-C(31')-C(4')	123,66(18)
O(33')-C(31')-C(4')	112,98(15)
O(33')-C(34')-H(34D)	109,5
O(33')-C(34')-H(34E)	109,5
H(34D)-C(34')-H(34E)	109,5
O(33')-C(34')-H(34F)	109,5
H(34D)-C(34')-H(34F)	109,5
H(34E)-C(34')-H(34F)	109,5
C(41')-C(40')-C(4')	115,93(14)
C(41')-C(40')-H(40C)	108,3
C(4')-C(40')-H(40C)	108,3
C(41')-C(40')-H(40D)	108,3
C(4')-C(40')-H(40D)	108,3
H(40C)-C(40')-H(40D)	107,4
C(46')-C(41')-C(42')	118,58(17)
C(46')-C(41')-C(40')	121,13(17)
C(42')-C(41')-C(40')	120,18(17)
C(43')-C(42')-C(41')	120,97(18)
C(43')-C(42')-H(42')	119,5
C(41')-C(42')-H(42')	119,5
C(44')-C(43')-C(42')	118,49(19)
C(44')-C(43')-H(43')	120,8
C(42')-C(43')-H(43')	120,8
C(45')-C(44')-C(43')	122,26(19)
C(45')-C(44')-N(47')	118,9(2)
C(43')-C(44')-N(47')	118,9(2)
C(44')-C(45')-C(46')	118,38(19)
C(44')-C(45')-H(45')	120,8
C(46')-C(45')-H(45')	120,8

C(45')-C(46')-C(41')	121,32(19)
C(45')-C(46')-H(46')	119,3
C(41')-C(46')-H(46')	119,3

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 23. Ligações de hidrogênio para **168** [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(11)-H(11)...O(32) ⁱⁱ	0,90	2,31	3,205(3)	169
N(21)-H(21A)...N(11') ⁱⁱ²	0,89	2,27	3,150(2)	170
N(11')-H(11')...O(32) ⁱ	0,88	2,14	2,999(3)	165
N(21')-H(21C)...N(11) ⁱⁱⁱ³	0,91	2,18	3,063(2)	165
N(21')-H(21D)...O(49) ⁱⁱⁱⁱ⁴	0,88	2,63	3,206(3)	124

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes:

(i)1 x-1,y,z (ii)2 -x+1/2,y-1/2,z (iii)3 -x+1/2,y+1/2,z (iiii)4 x+1/2,-y+3/2,-z

8.1.4. Dados cristalográficos do 3-benzil-2-(4-metilbenzimidino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (192b)

Tabela 24. Dados do cristal e refinamento da estrutura para o composto **192b**.

Fórmula Empírica:	$C_{26}H_{25}N_3O_4S$
Peso Molecular:	475,55
Temperatura:	200(2) K
Comprimento de Onda:	0,71073 Å
Sistema Cristalino:	Monoclínico
Grupo Espacial:	P 21/c
Dimensões da Célula:	$a = 13,2556(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 15,4530(3)$ Å $\beta = 107,7240(10)^\circ$ $c = 11,9052(2)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume:	$2322,89(7)$ Å ³
Z:	4
Densidade (calculada):	1,360 Mg/m ³
Coefficiente de Absorção:	0,178 mm ⁻¹
F(000):	1000
Tamanho dos Cristais:	0,28 x 0,28 x 0,06 mm ³
Intervalo para Coleta de Dados:	1,61 para 30,07°.
Varição de Índices:	-18<=h<=18, -17<=k<=21, -16<=l<=15
Reflexões Coletadas:	22748
Reflexões Independentes:	6814 [R(int) = 0,0198]
Teta (θ) Completo = 30.07°:	100,0 %
Correção de Absorção:	Multiscan
Max. e Min. Transmissão:	0,9894 e 0,9518
Método de Refinamento:	Mínimos-quadrados Matriz-total em F ²
Dados / Restrições / Parâmetros:	6814 / 0 / 320
Bondade de Ajustes em F ²	:1,023
Índice R Final [I>2sigma(I)]:	R1 = 0,0408, wR2 = 0,1085
Índices R (todos os dados):	R1 = 0,0548, wR2 = 0,1189
Densidade Eletrônica:	0,385 e -0,232 e.Å ⁻³

Tabela 25. Comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto **192b**.

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação [°]
C(2)-N(11)	1,3075(15)	N(11)-C(2)-N(3) 119,91(11)
C(2)-N(3)	1,3513(15)	N(11)-C(2)-S(1) 127,40(9)
C(2)-S(1)	1,7575(12)	N(3)-C(2)-S(1) 112,69(9)
C(4)-N(3)	1,4624(14)	N(3)-C(4)-C(37) 112,76(9)
C(4)-C(37)	1,5260(16)	N(3)-C(4)-C(5) 106,17(9)
C(4)-C(5)	1,5397(17)	C(37)-C(4)-C(5) 110,19(10)
C(4)-C(31)	1,5472(16)	N(3)-C(4)-C(31) 108,19(9)
C(5)-S(1)	1,8135(13)	C(37)-C(4)-C(31) 109,89(10)
C(5)-H(5A)	0,9900	C(5)-C(4)-C(31) 109,54(10)
C(5)-H(5B)	0,9900	C(4)-C(5)-S(1) 107,78(8)
C(12)-O(13)	1,2347(16)	C(4)-C(5)-H(5A) 110,2
C(12)-N(11)	1,3758(16)	S(1)-C(5)-H(5A) 110,2
C(12)-C(14)	1,4829(17)	C(4)-C(5)-H(5B) 110,2
C(14)-C(15)	1,3951(18)	S(1)-C(5)-H(5B) 110,2
C(14)-C(19)	1,3977(18)	H(5A)-C(5)-H(5B) 108,5
C(15)-C(16)	1,3869(19)	O(13)-C(12)-N(11) 124,18(12)
C(15)-H(15)	0,9500	O(13)-C(12)-C(14) 120,45(12)
C(16)-C(17)	1,392(2)	N(11)-C(12)-C(14) 115,36(11)
C(16)-H(16)	0,9500	C(15)-C(14)-C(19) 118,89(12)
C(17)-C(18)	1,389(2)	C(15)-C(14)-C(12) 121,95(11)
C(17)-C(20)	1,508(2)	C(19)-C(14)-C(12) 119,16(12)
C(18)-C(19)	1,3841(19)	C(16)-C(15)-C(14) 120,13(13)
C(18)-H(18)	0,9500	C(16)-C(15)-H(15) 119,9
C(19)-H(19)	0,9500	C(14)-C(15)-H(15) 119,9
C(20)-H(20A)	0,9800	C(15)-C(16)-C(17) 121,22(13)
C(20)-H(20B)	0,9800	C(15)-C(16)-H(16) 119,4
C(20)-H(20C)	0,9800	C(17)-C(16)-H(16) 119,4
C(21)-N(3)	1,4772(15)	C(18)-C(17)-C(16) 118,21(13)
C(21)-C(22)	1,5131(17)	C(18)-C(17)-C(20) 121,07(14)
C(21)-H(21A)	0,9900	C(16)-C(17)-C(20) 120,71(14)
C(21)-H(21B)	0,9900	C(19)-C(18)-C(17) 121,30(13)
C(22)-C(23)	1,3851(19)	C(19)-C(18)-H(18) 119,3
C(22)-C(27)	1,3883(18)	C(17)-C(18)-H(18) 119,3
C(23)-C(24)	1,392(2)	C(18)-C(19)-C(14) 120,21(13)
C(23)-H(23)	0,9500	C(18)-C(19)-H(19) 119,9
C(24)-C(25)	1,390(2)	C(14)-C(19)-H(19) 119,9
C(24)-H(24)	0,9500	C(17)-C(20)-H(20A) 109,5
C(25)-C(26)	1,371(2)	C(17)-C(20)-H(20B) 109,5
C(25)-H(25)	0,9500	H(20A)-C(20)-H(20B) 109,5
C(26)-C(27)	1,391(2)	C(17)-C(20)-H(20C) 109,5

C(26)-H(26)	0,9500	H(20A)-C(20)-H(20C) 109,5
C(27)-H(27)	0,9500	H(20B)-C(20)-H(20C) 109,5
C(31)-O(32)	1,2244(15)	N(3)-C(21)-C(22) 115,35(10)
C(31)-N(33)	1,3550(16)	N(3)-C(21)-H(21A) 108,4
C(35)-C(43)	1,3942(18)	C(22)-C(21)-H(21A) 108,4
C(35)-C(36)	1,3976(18)	N(3)-C(21)-H(21B) 108,4
C(35)-N(33)	1,4146(16)	C(22)-C(21)-H(21B) 108,4
C(36)-C(40)	1,3832(18)	H(21A)-C(21)-H(21B) 107,5
C(36)-C(37)	1,5078(17)	C(23)-C(22)-C(27) 118,86(12)
C(37)-H(37A)	0,9900	C(23)-C(22)-C(21) 122,38(11)
C(37)-H(37B)	0,9900	C(27)-C(22)-C(21) 118,61(12)
C(40)-C(41)	1,394(2)	C(22)-C(23)-C(24) 120,49(14)
C(40)-H(40)	0,9500	C(22)-C(23)-H(23) 119,8
C(41)-C(42)	1,382(2)	C(24)-C(23)-H(23) 119,8
C(41)-H(41)	0,9500	C(25)-C(24)-C(23) 120,02(15)
C(42)-C(43)	1,384(2)	C(25)-C(24)-H(24) 120,0
C(42)-H(42)	0,9500	C(23)-C(24)-H(24) 120,0
C(43)-H(43)	0,9500	C(26)-C(25)-C(24) 119,62(14)
N(33)-O(34)	1,3919(14)	C(26)-C(25)-H(25) 120,2
O(1W)-H(1WA)	0,94(2)	C(24)-C(25)-H(25) 120,2
O(1W)-H(1WB)	0,88(2)	C(25)-C(26)-C(27) 120,40(14)
O(34)-H(34)	1,05(3)	C(25)-C(26)-H(26) 119,8
		C(27)-C(26)-H(26) 119,8
		C(22)-C(27)-C(26) 120,58(14)
		C(22)-C(27)-H(27) 119,7
		C(26)-C(27)-H(27) 119,7
		O(32)-C(31)-N(33) 123,80(11)
		O(32)-C(31)-C(4) 121,01(11)
		N(33)-C(31)-C(4) 115,19(10)
		C(43)-C(35)-C(36) 121,12(12)
		C(43)-C(35)-N(33) 121,18(12)
		C(36)-C(35)-N(33) 117,69(11)
		C(40)-C(36)-C(35) 118,58(12)
		C(40)-C(36)-C(37) 122,89(12)
		C(35)-C(36)-C(37) 118,50(11)
		C(36)-C(37)-C(4) 109,52(10)
		C(36)-C(37)-H(37A) 109,8
		C(4)-C(37)-H(37A) 109,8
		C(36)-C(37)-H(37B) 109,8
		C(4)-C(37)-H(37B) 109,8
		H(37A)-C(37)-H(37B) 108,2
		C(36)-C(40)-C(41) 120,78(14)

C(36)-C(40)-H(40) 119,6
C(41)-C(40)-H(40) 119,6
C(42)-C(41)-C(40) 119,82(14)
C(42)-C(41)-H(41) 120,1
C(40)-C(41)-H(41) 120,1
C(41)-C(42)-C(43) 120,61(13)
C(41)-C(42)-H(42) 119,7
C(43)-C(42)-H(42) 119,7
C(42)-C(43)-C(35) 119,06(14)
C(42)-C(43)-H(43) 120,5
C(35)-C(43)-H(43) 120,5
C(2)-N(3)-C(4) 116,53(10)
C(2)-N(3)-C(21) 118,43(10)
C(4)-N(3)-C(21) 120,24(9)
C(2)-N(11)-C(12) 118,08(11)
C(31)-N(33)-O(34) 117,66(10)
C(31)-N(33)-C(35) 125,30(10)
O(34)-N(33)-C(35) 116,46(10)
H(1WA)-O(1W)-H(1WB)
106,9(19)
N(33)-O(34)-H(34) 104,1(13)
C(2)-S(1)-C(5) 91,64(6)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes.

Tabela 26. Ligações de hidrogênio para **192b** [\AA e $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
O(1W)-H(1WA)...O(13) ⁱ¹	10,94(2)	1,80(3)	2,7219(15)	166(2)
O(1W)-H(1WB)...O(32) ⁱⁱ²	20,88(2)	1,86(2)	2,6988(14)	159,7(19)
O(34)-H(34)...O(1W)	1,05(3)	1,50(3)	2,5447(15)	175(2)

Transformações simétricas usadas para gerar átomos equivalentes:

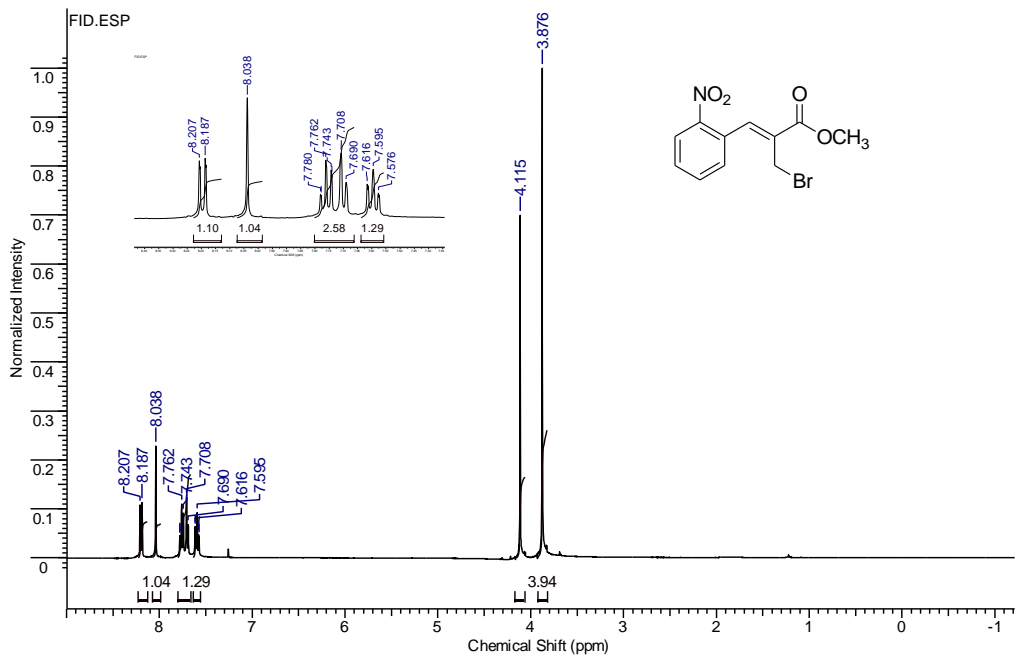
(i)1 $x, -y+3/2, z-1/2$ (ii)2 $-x+1, -y+2, -z+2$

8.2. Dados Espectroscópicos

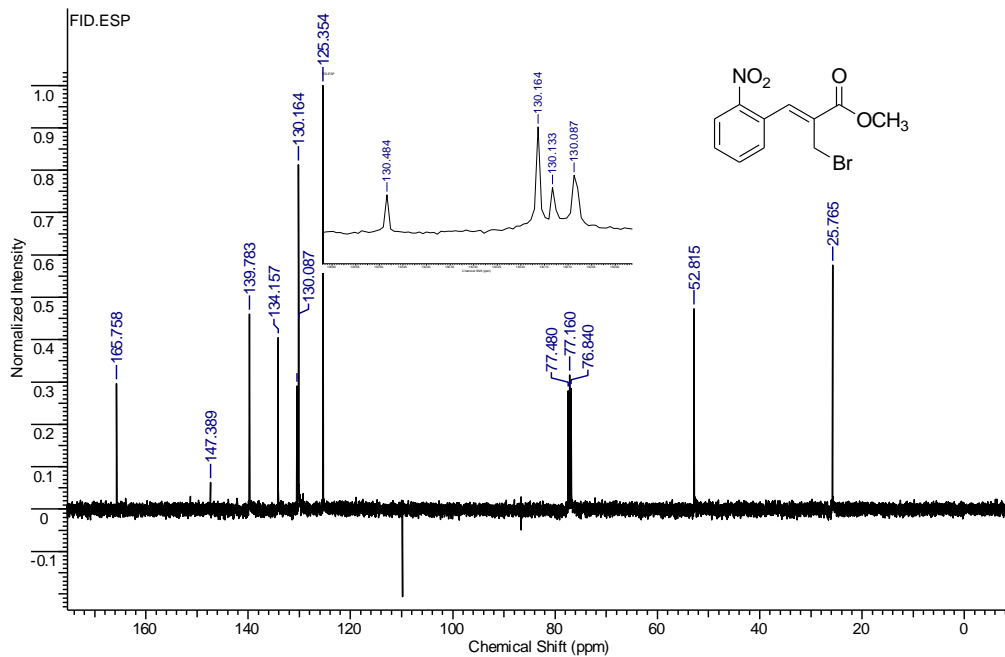
RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV

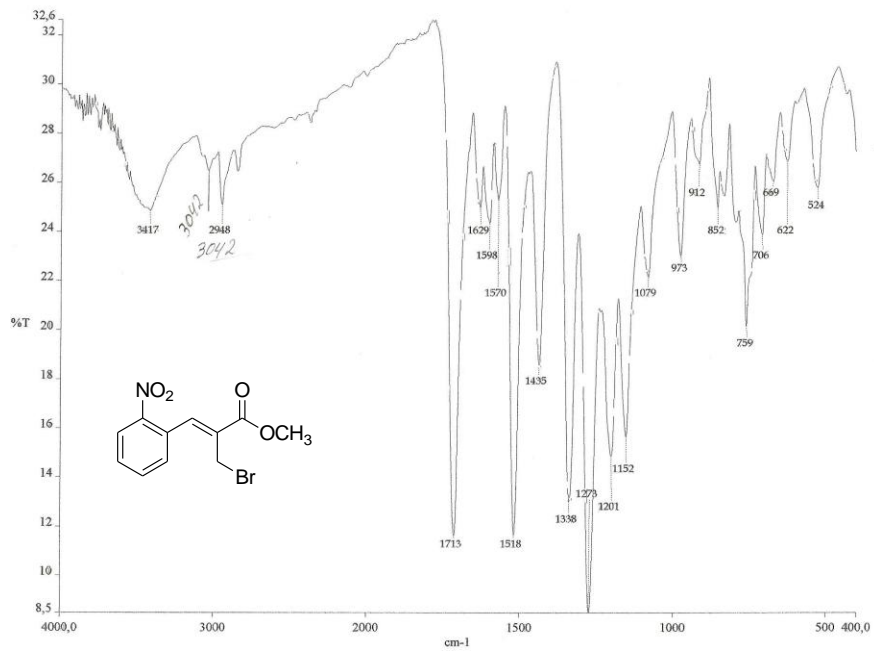
Tabela 27. Espectros

Compostos	Páginas
Brometos alílicos 11 e 118	198-218
Sais de isotiourônio 123 e sais de isotiourônio <i>N</i> -substituídos 127	219-254
Sais de isotiossemicarbazido 128 e isopropilidenimino 130	255-272
Tioureias <i>N</i> -acil- <i>N'</i> -substituídas 140 e 144	273-317
<i>N</i> -Acetil- 134 e <i>N</i> -benzoilisotioureido 136	318-326
Isotioureias 146	327-353
2-Iminotiazolidinas multifuncionalizadas 137 , 150 e 156	354-431
Sulfetos 151	432-440
3-Amino-2-iminotiazolidina 168	441-443
<i>N</i> -Isopropilidenimino isotioureias 174 e <i>N</i> -acetil- <i>N</i> -isopropilidenimino 179	444-455
2-Iminotiazolidina bicíclica 187	456-458
4-(4-Aminobenzil)-2-iminotiazolidinas 189 e 190	459-470
Spiroquinolonas 192	471-476
4-Hidroximetil-2-iminotiazolidina 195	477-479
Ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico 196	480-482



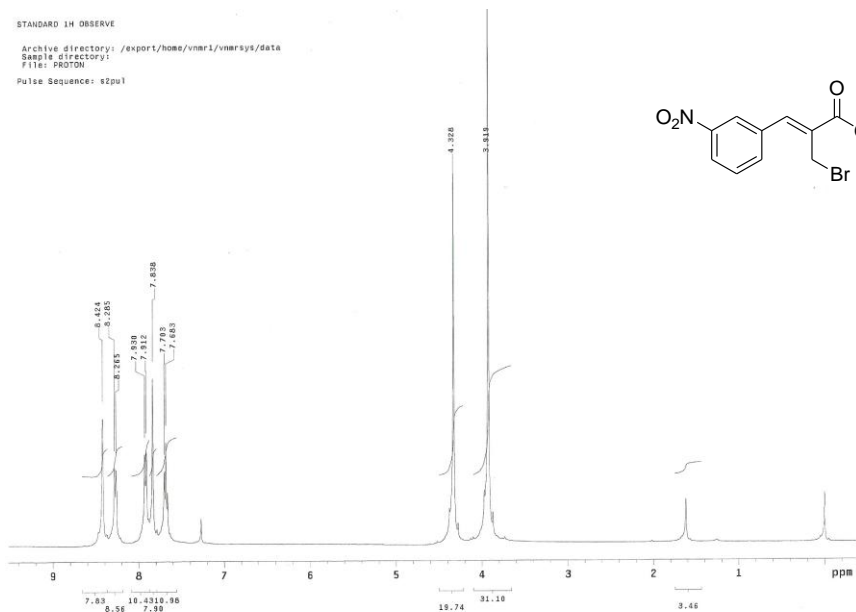
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11f**)





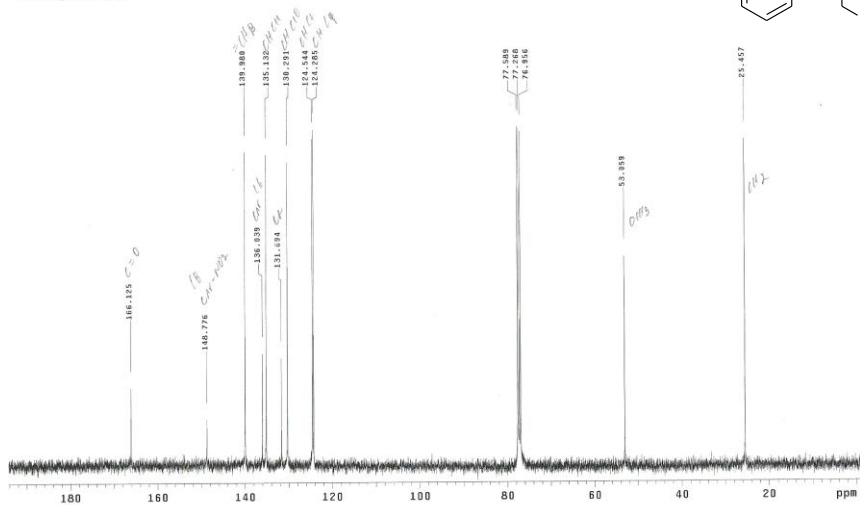
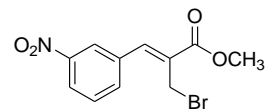
Spectro de IV (KBr) do (Z)-2-(bromometil)-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11f**)

STANDARD 1H OBSERVE
Archive directory: /export/home/vmar1/vmarsys/data
Sample directory:
File: P83701
Pulse Sequence: s2pul

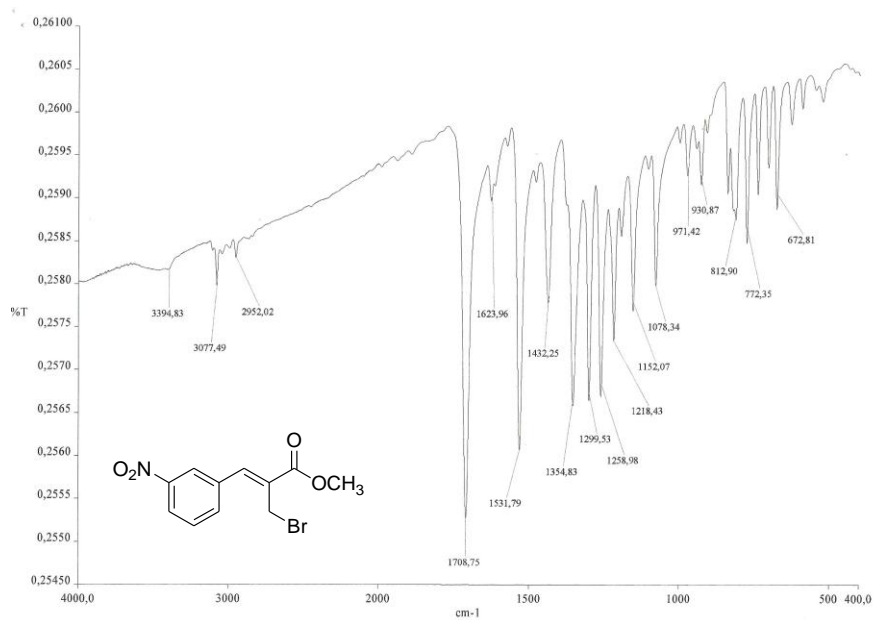


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-(bromometil)-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11g**)

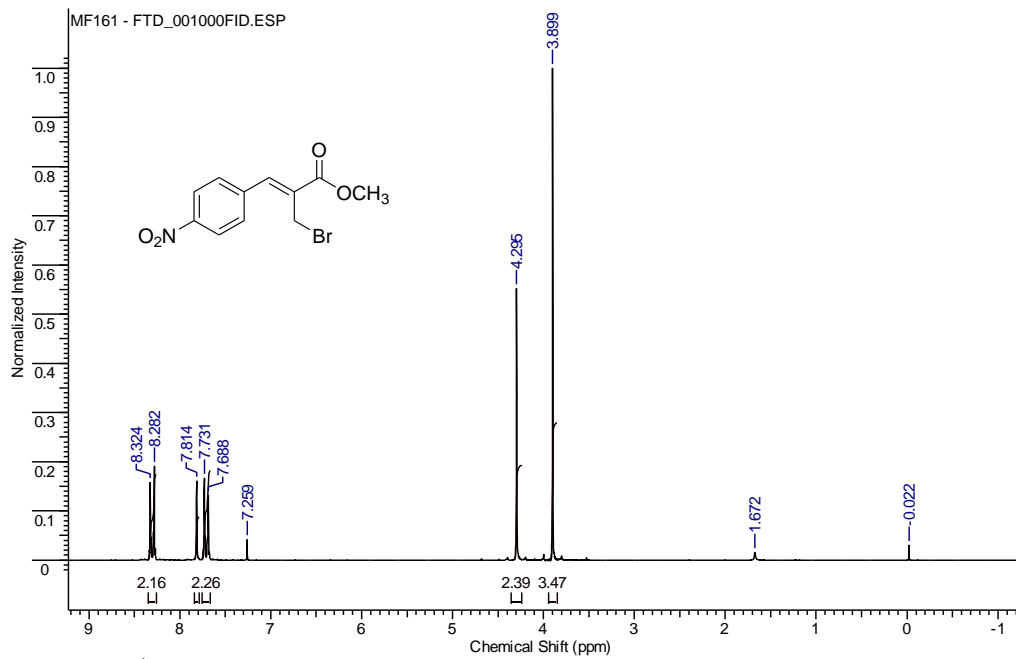
Hitae1_Bromo-3MO_CDCl3_C13
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
File: CARBON
Pulse Sequence: s2pul



RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11g**)

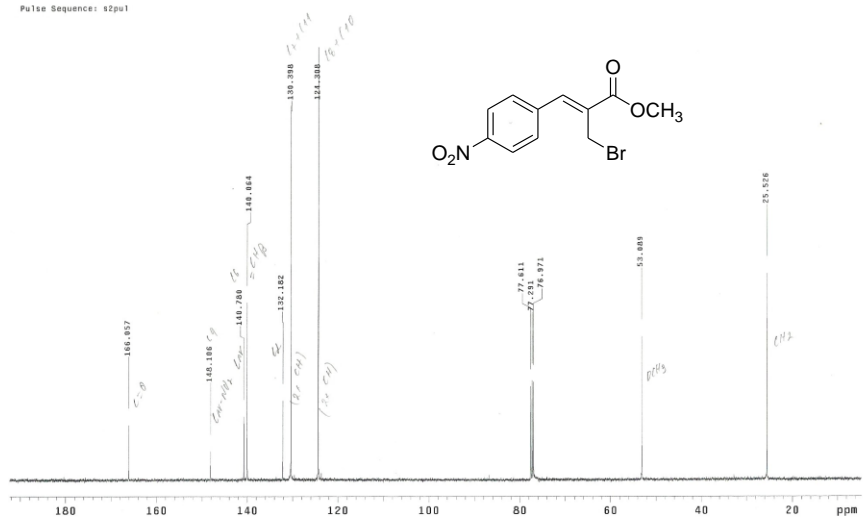


Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-(bromometil)-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11g**)

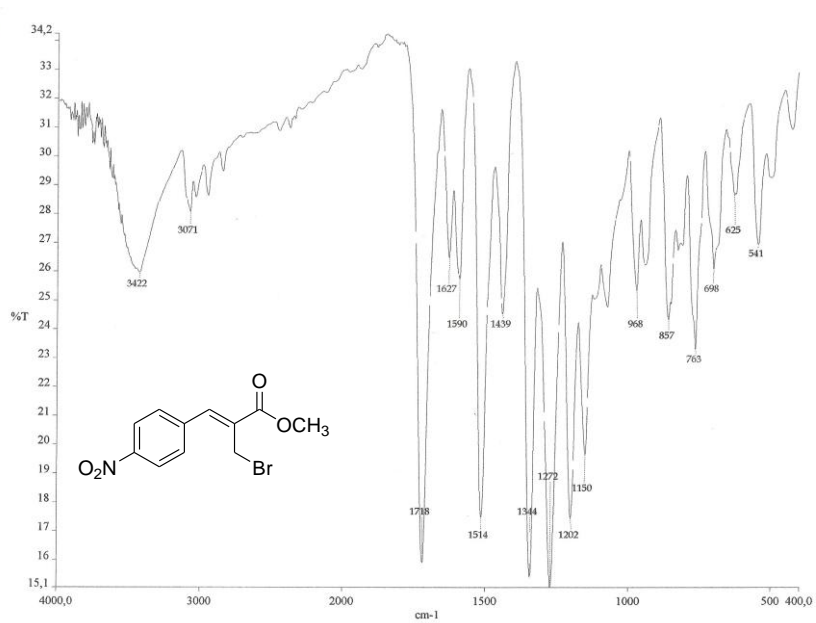


RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11h**)

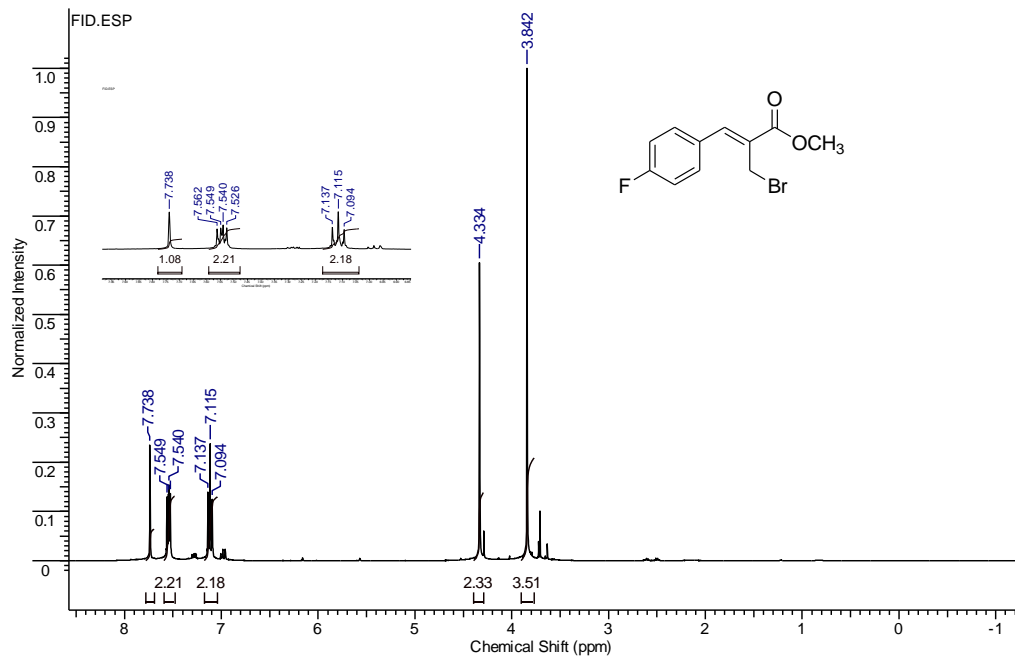
Misael_Bromo-4ND_CDC13_C13
Archive directory: /export/home/vmar1/vmar/sys/data
Sample directory:
File: CARBON
Pulse Sequence: s2pul



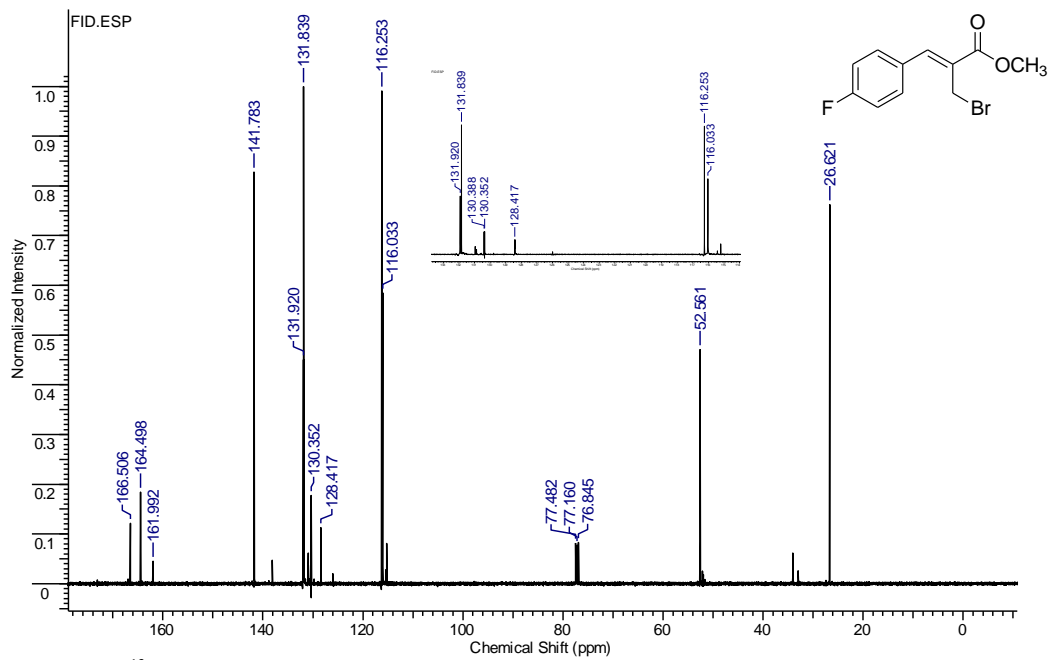
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11h**)



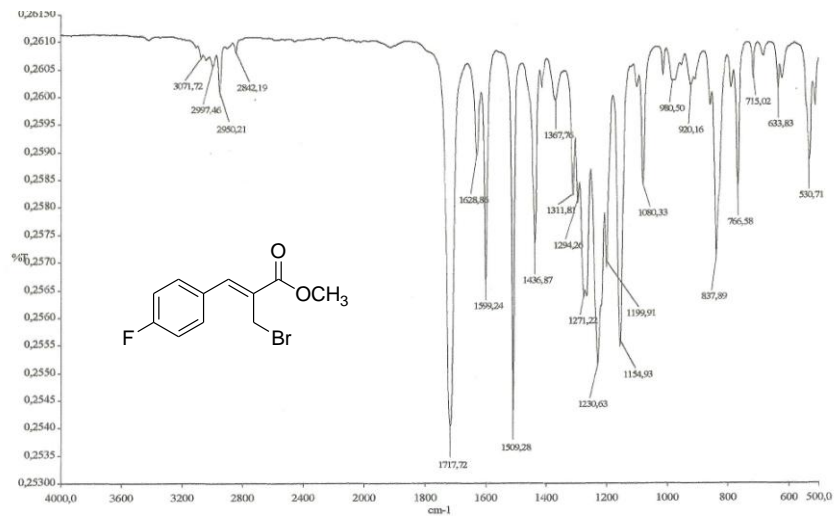
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**11h**)



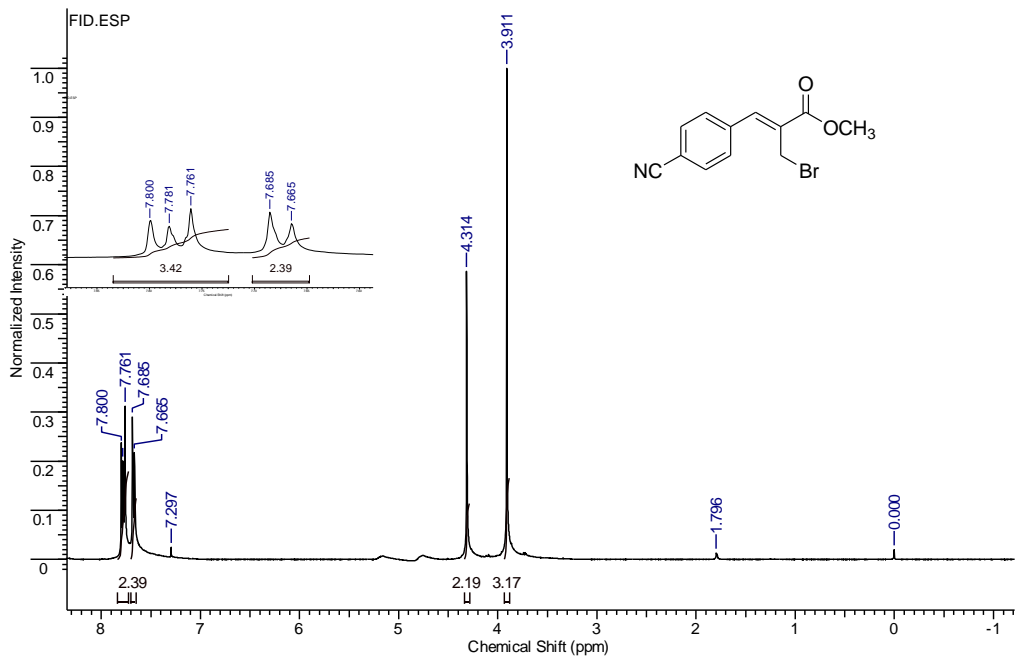
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (**11k**)



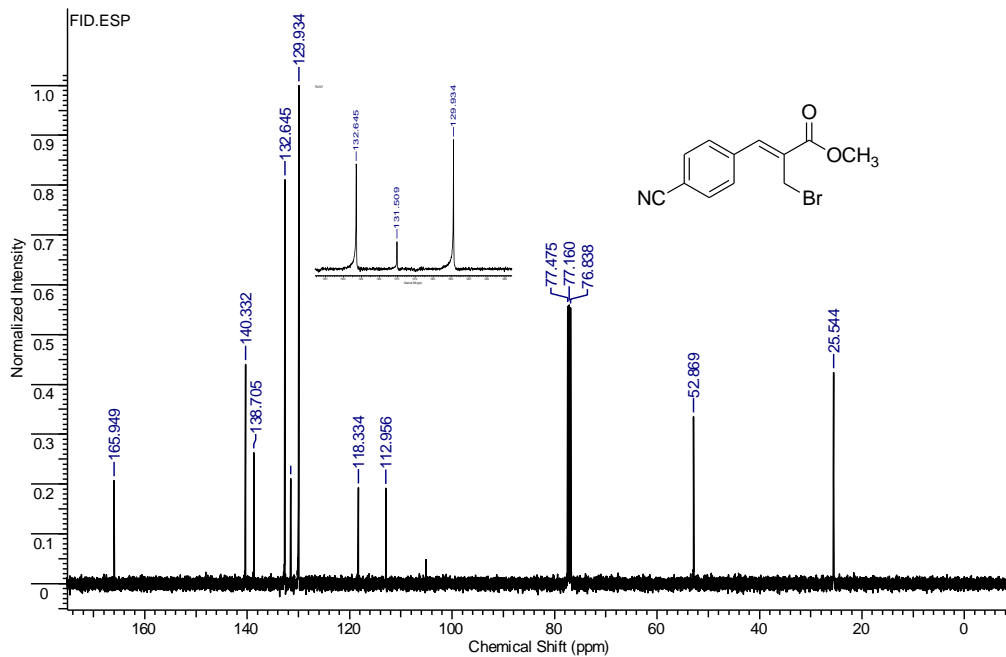
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (**11k**)



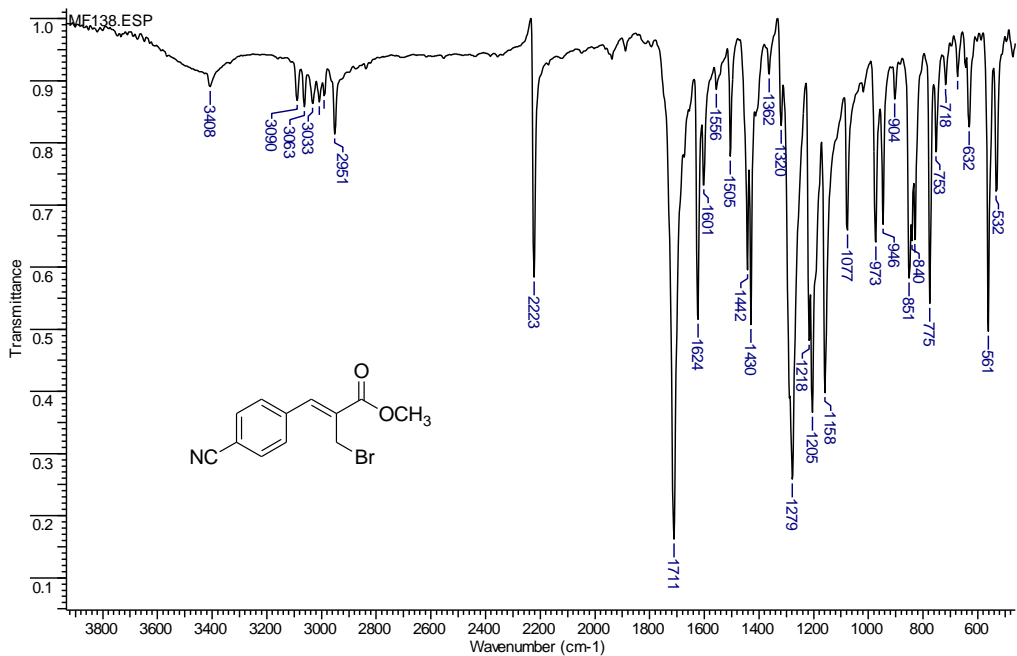
Spectro de IV (KBr) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (**11k**)



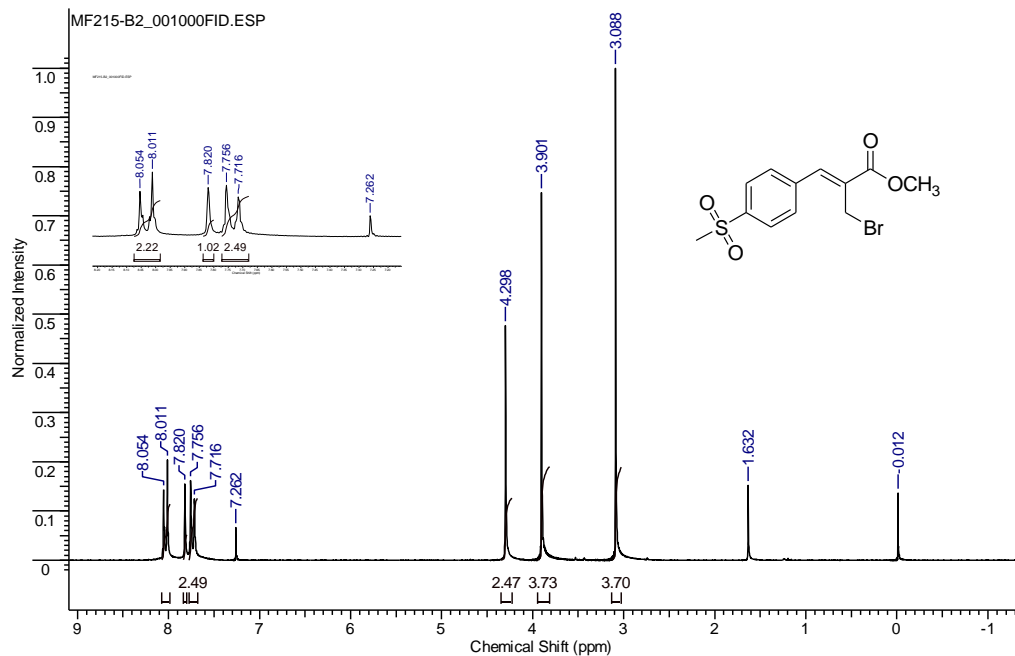
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (**111**)



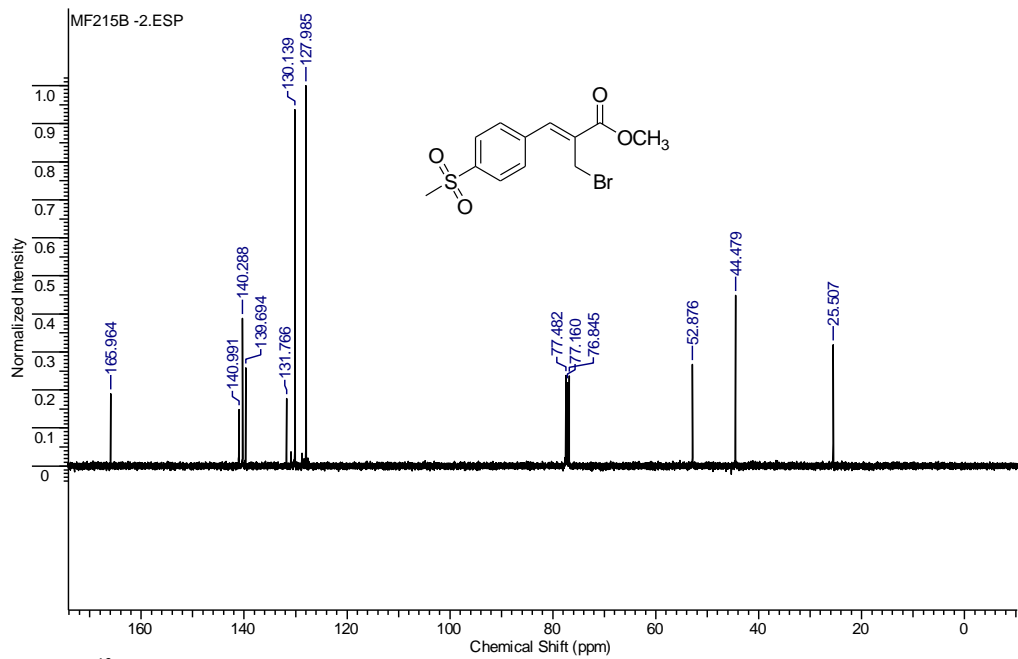
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (**11**)



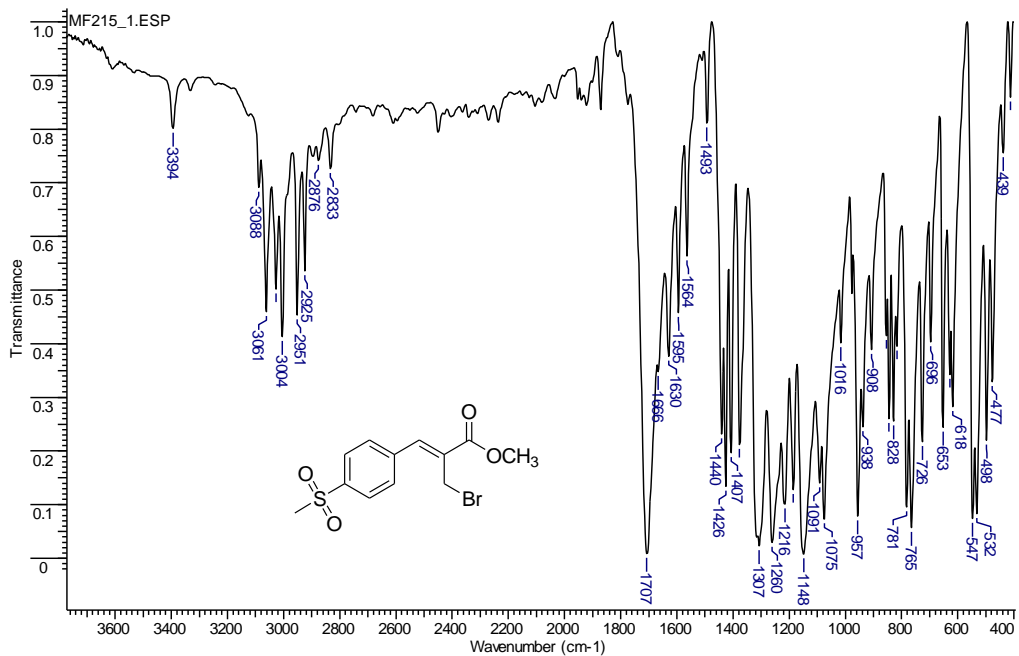
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (**111**)



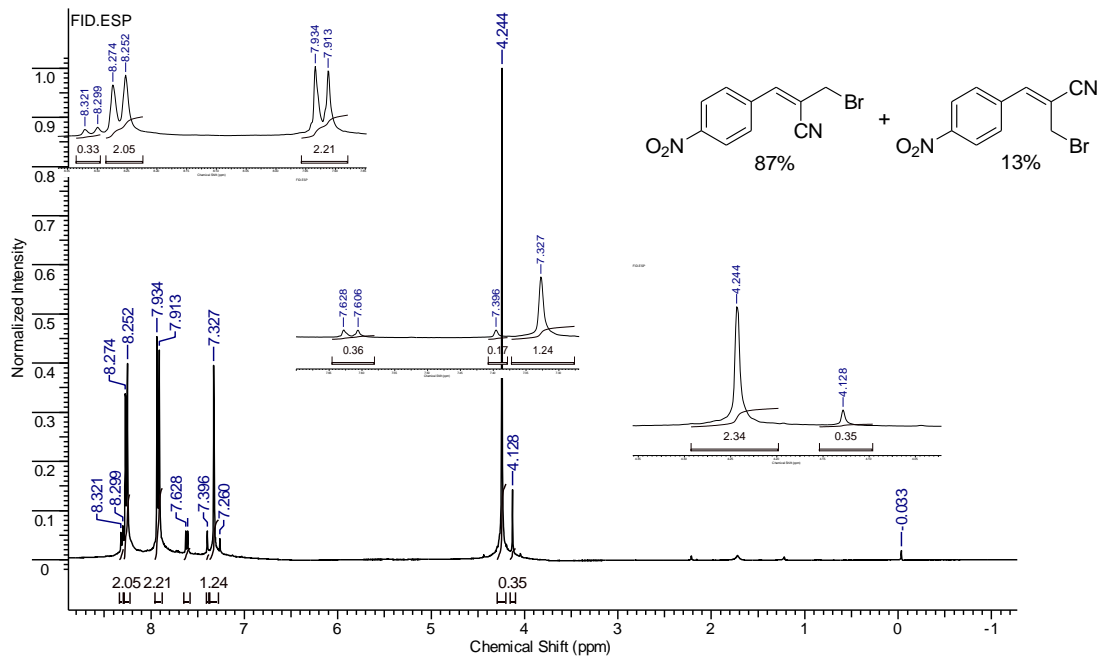
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-2-propenoato de metila (**11m**)



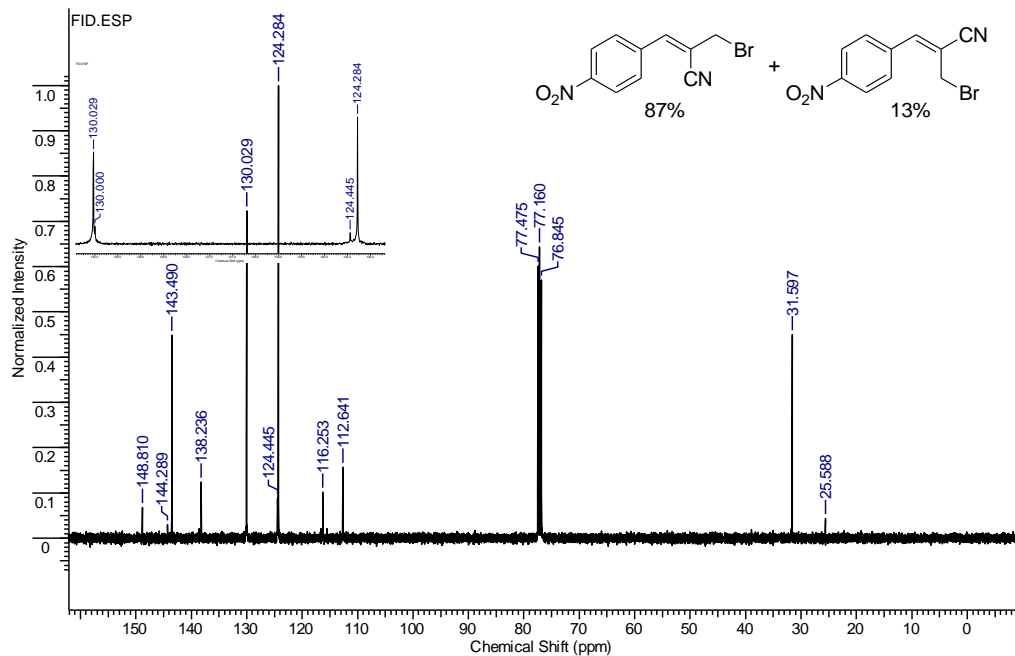
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-2-propenoato de metila (**11m**)



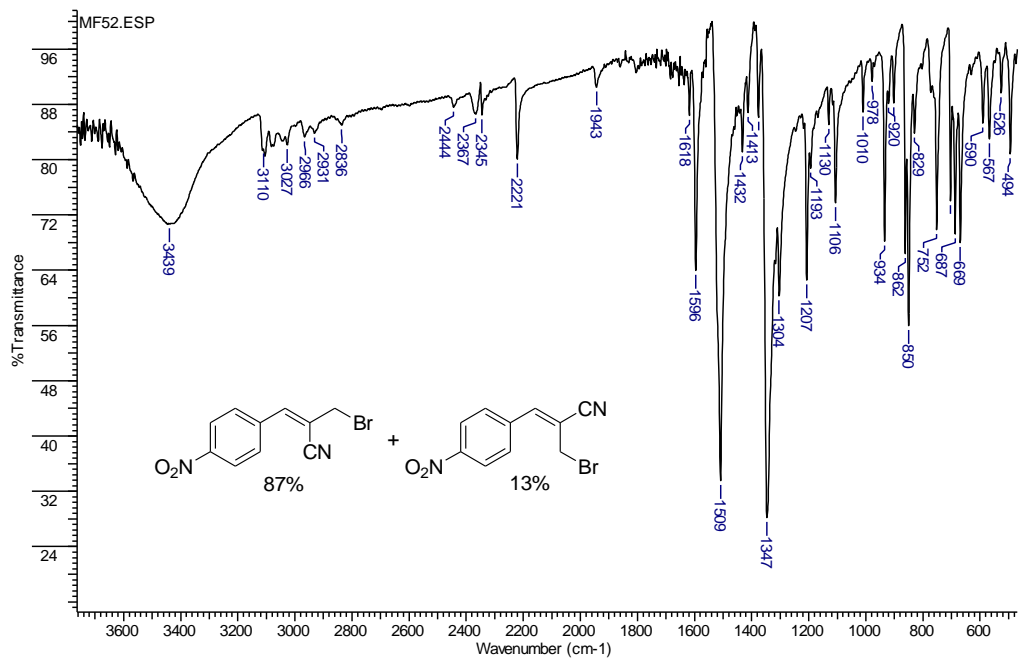
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-(bromometil)-3-(4-metilsulfonilfenil)-2-propenoato de metila (**11m**)



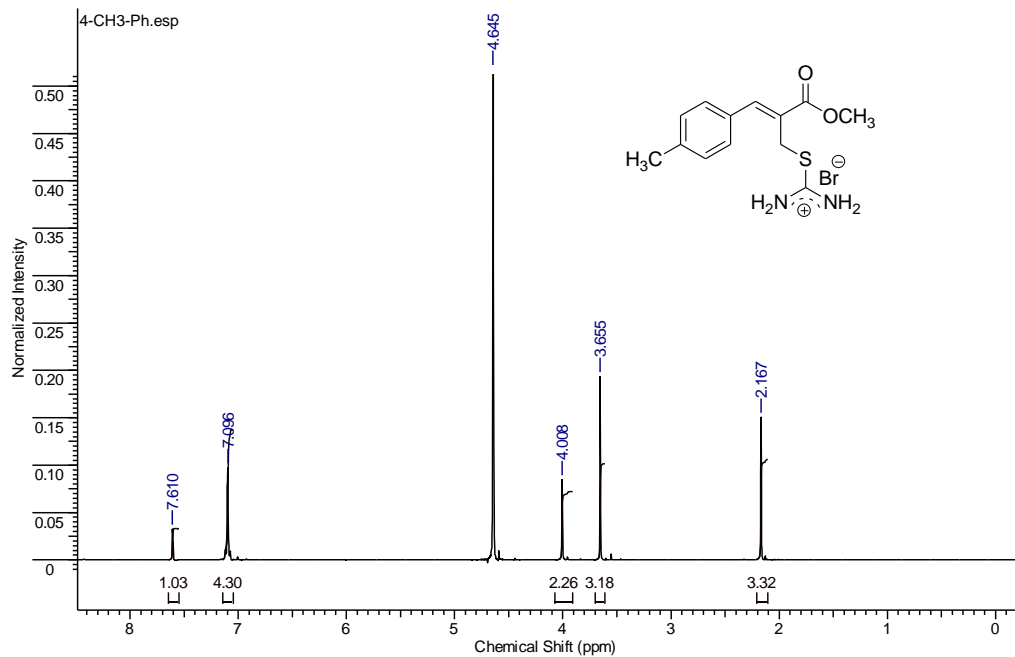
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenenitrila **118a:118b** (*E:Z* 87:13%)



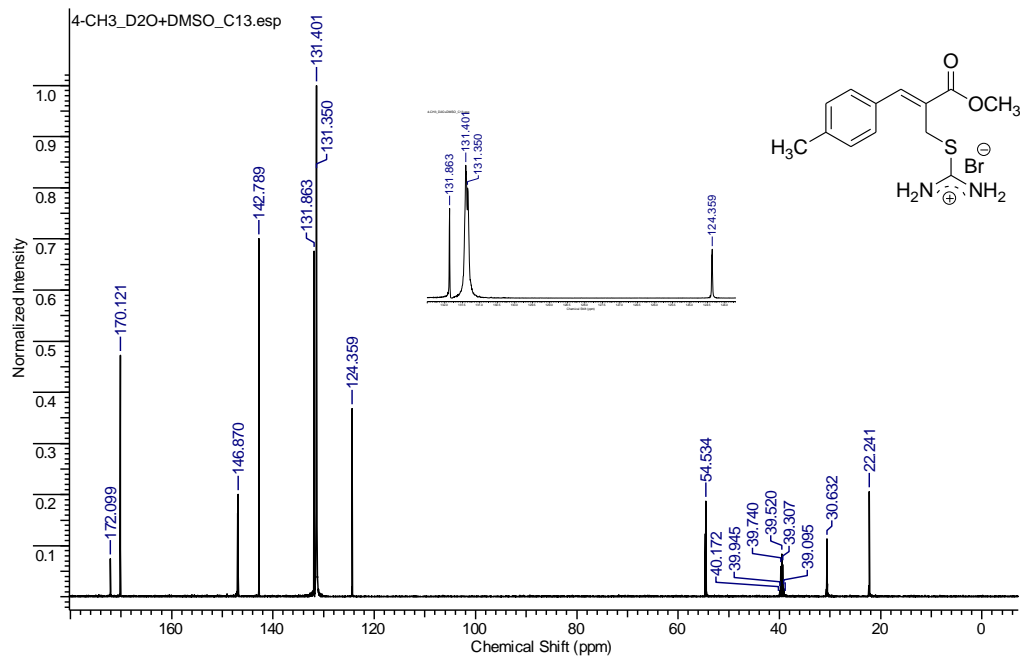
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenonitrila **118a:118b** (E:Z 87:13%)



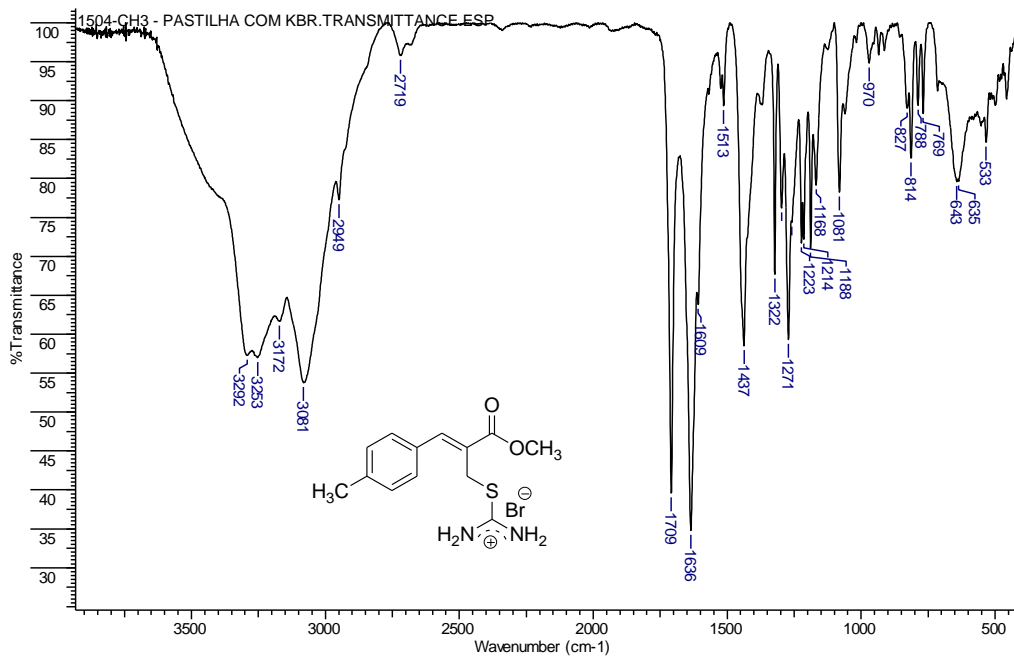
Espectro de IV (KBr) do 2-(bromometil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenonitrila **118a:118b** (*E:Z* 87:13%)



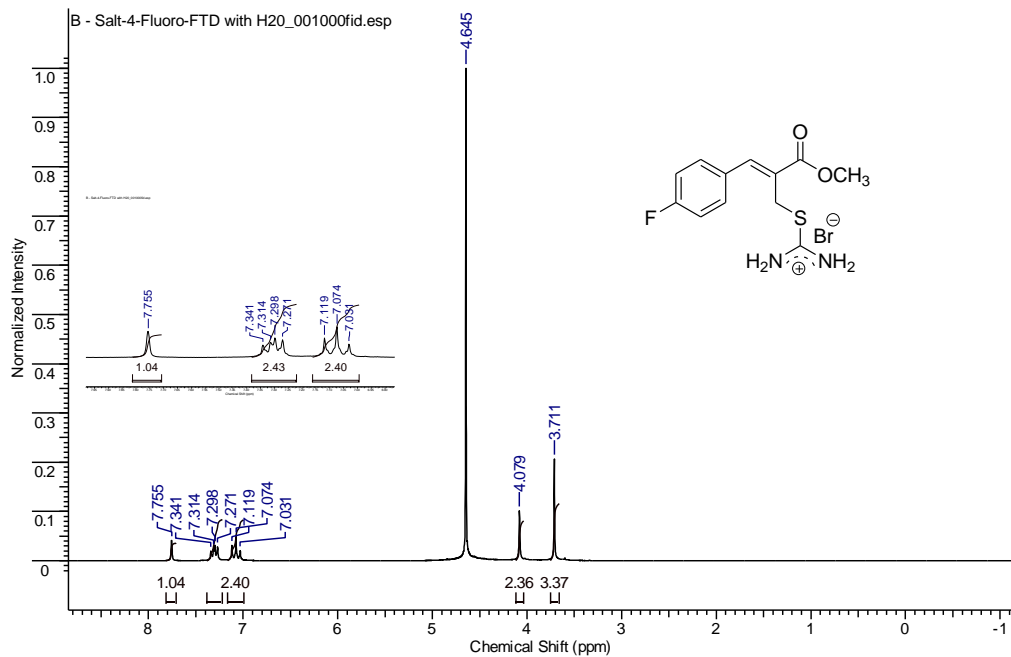
RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) do bromidrato de (Z)-2-(isotioureidometil)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila (**123c**)



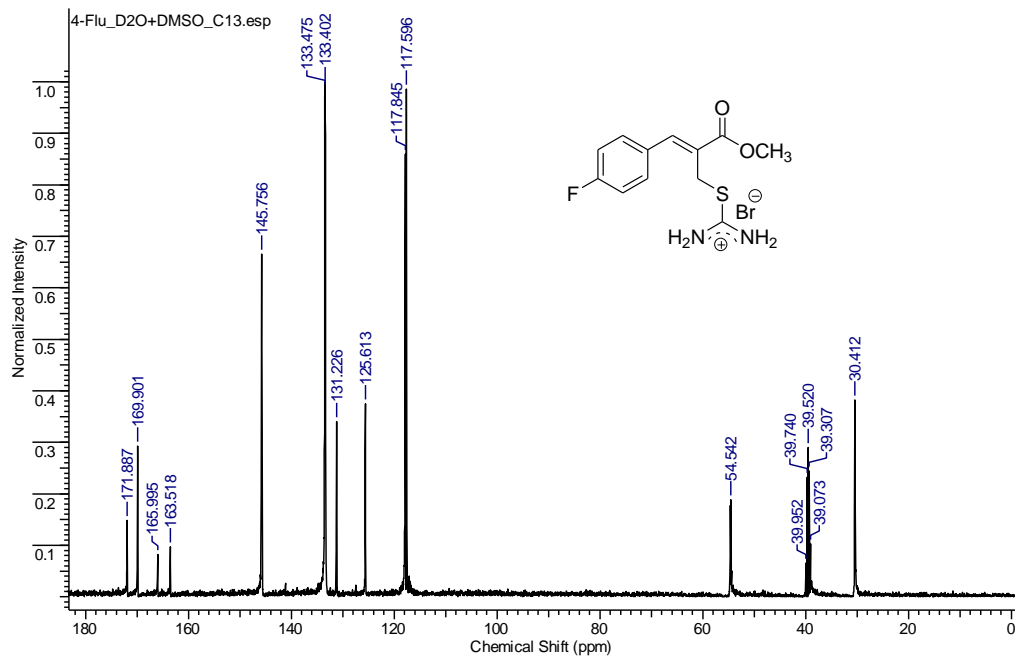
RMN de ^{13}C (100 MHz, D_2O , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do bromidato de (Z)-2-(isothiuroniumetil)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila (**123c**)



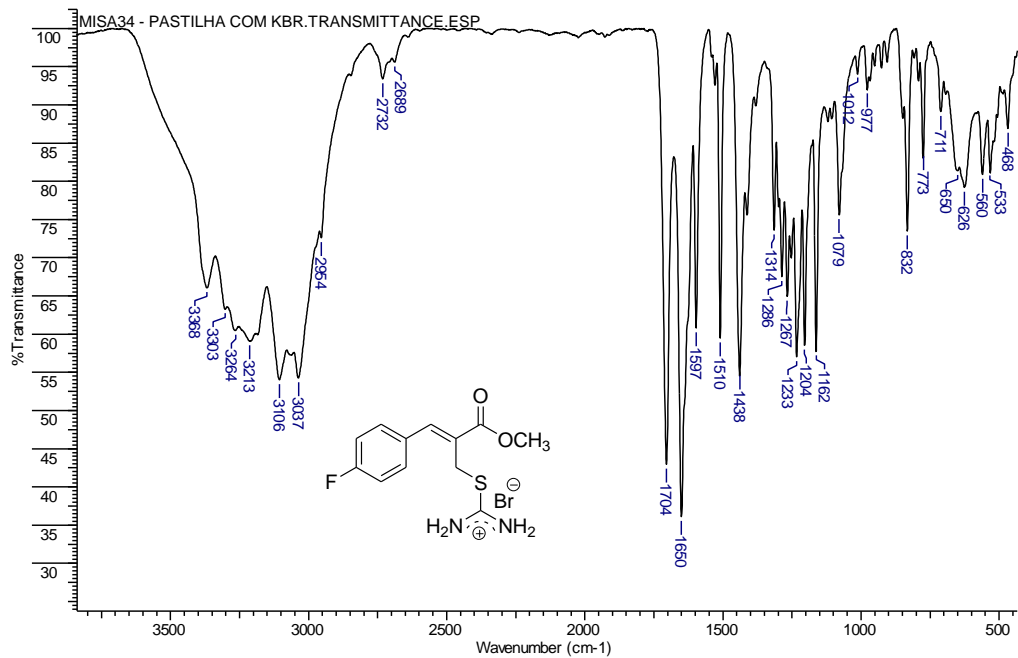
Espectro de IV (KBr) do bromidato de (Z)-2-(isothioureidometil)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila (**123c**)



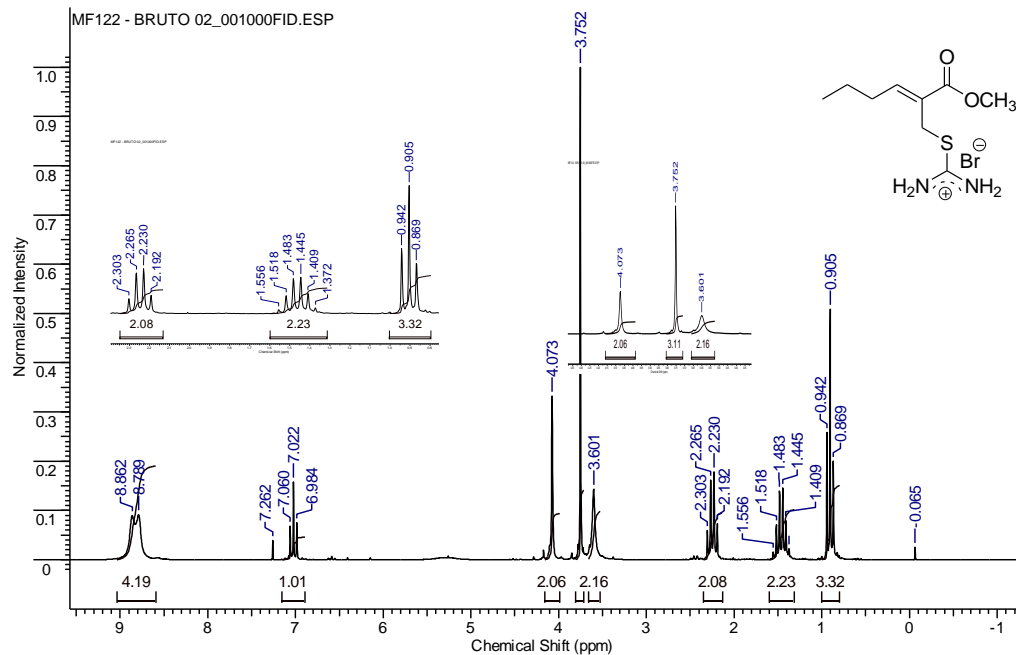
RMN de ^1H (200 MHz, D_2O) do bromidrato de (Z)-3-(4-fluorofenil)-2-(isothioureidometil)-2-propenoato de metila (**123h**)



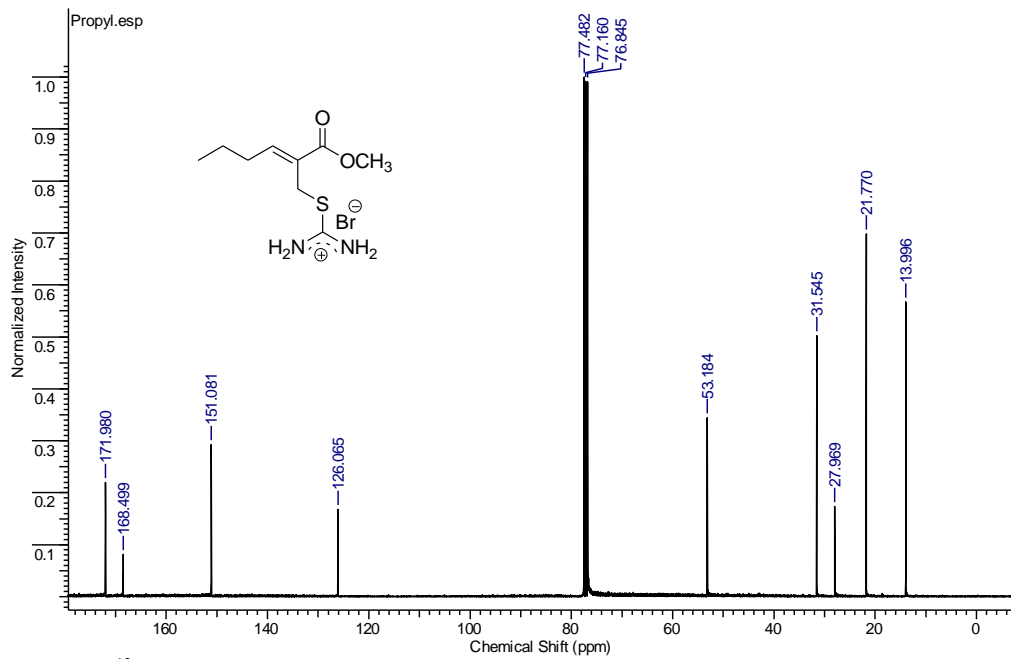
RMN de ^{13}C (100 MHz, D_2O , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do bromidato de (Z)-3-(4-fluorofenil)-2-(isothioureidometil)-2-propenoato de metila (**123h**)



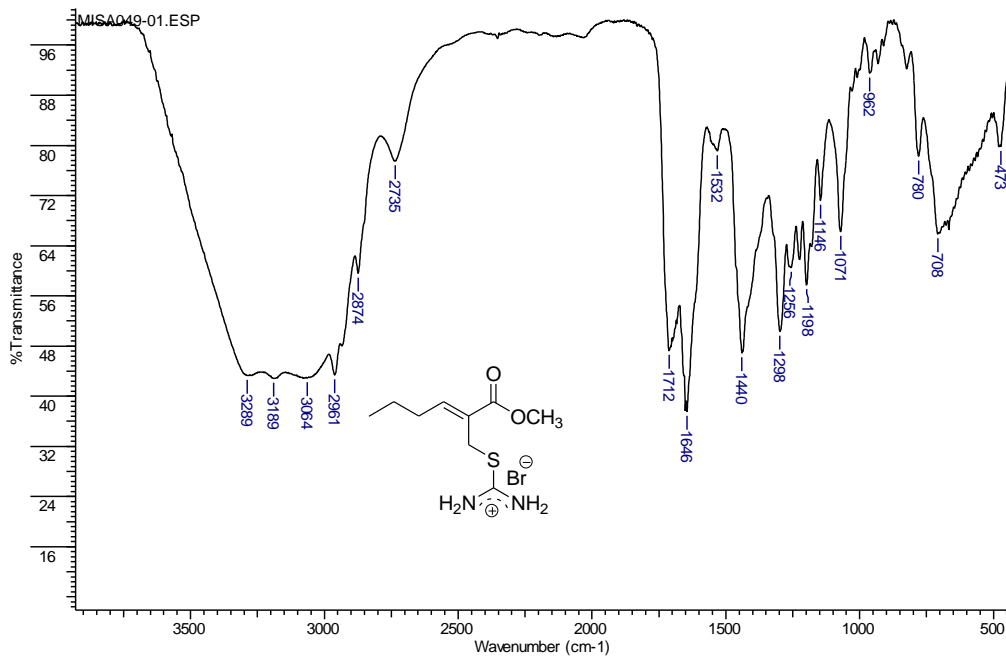
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-3-(4-fluorofenil)-2-(isothioureidometil)-2-propenoato de metila (**123h**)



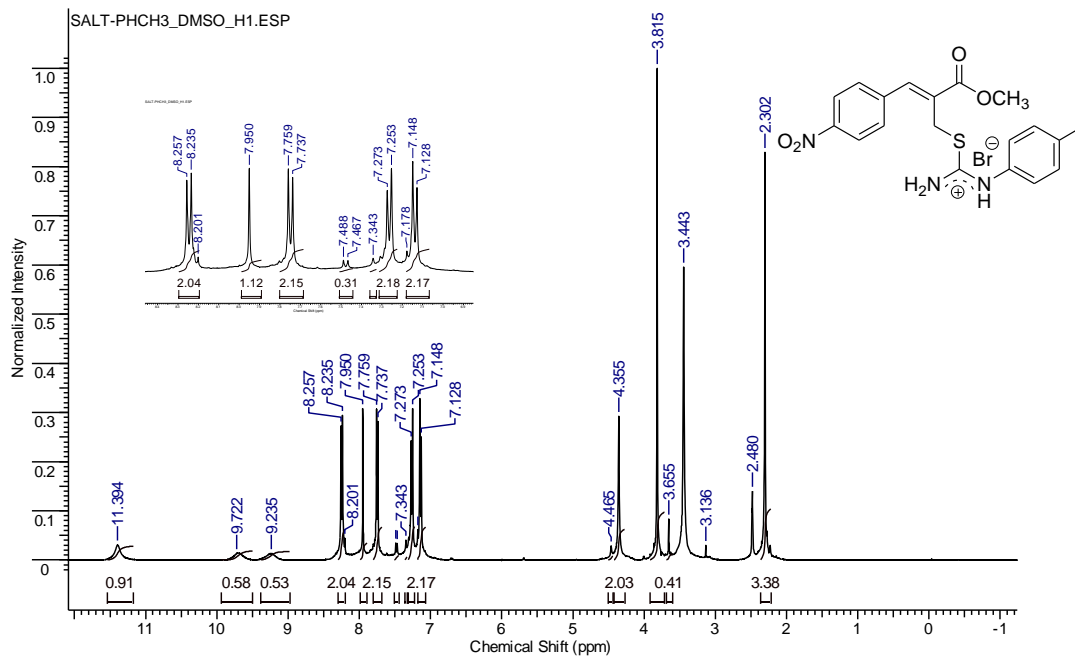
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-2-(isothioureidometil)-2-hexenoato de metila (**123k**)



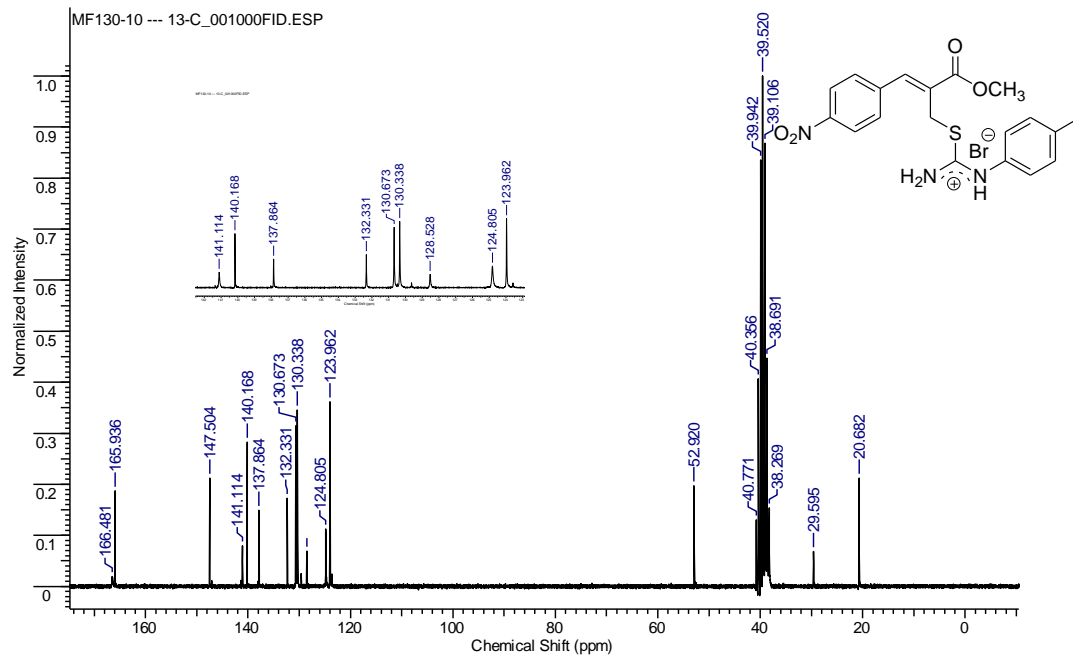
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-2-(isothiuroniummetil)-2-hexenoato de metila (**123k**)



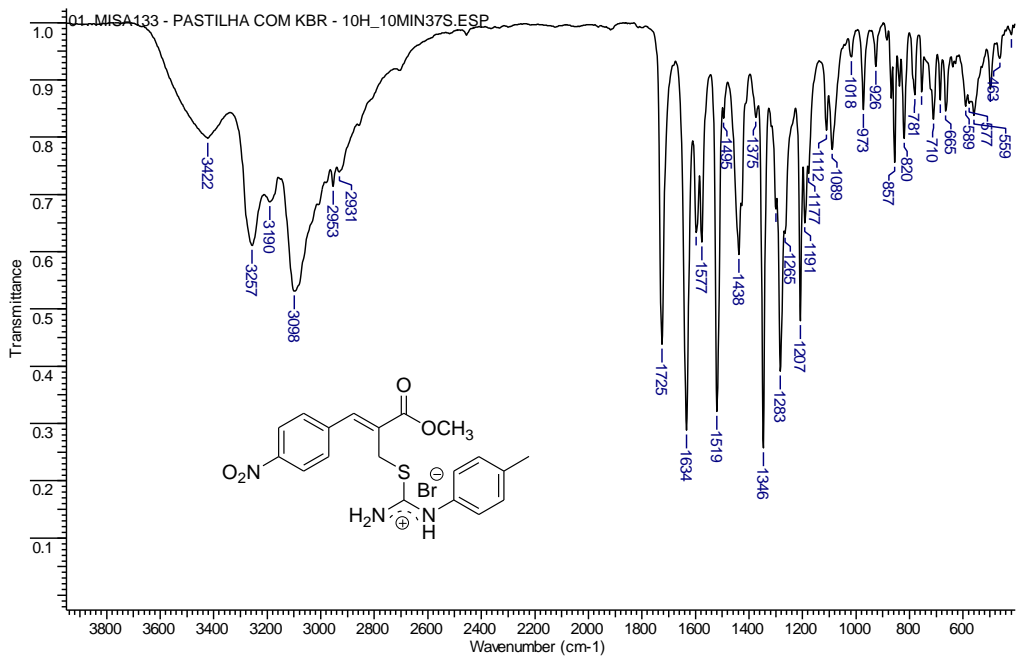
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-(isothioureidometil)-2-hexenoato de metila (**123k**)



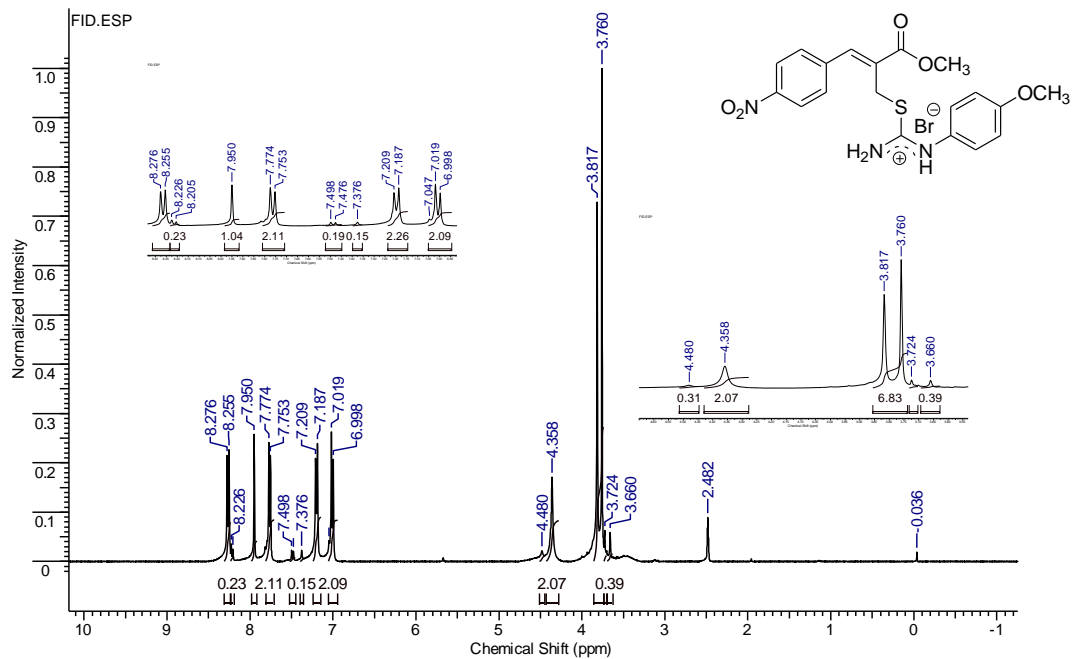
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidato de (Z)-2-[[N-(4-metilfenil)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127h**)



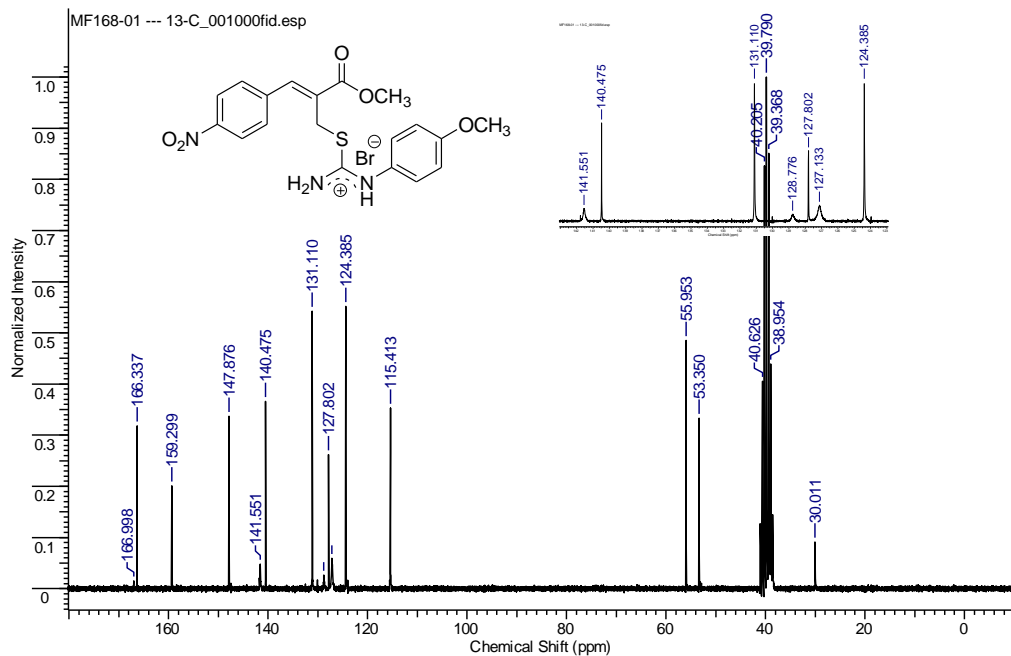
RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidrato de (Z)-2- $\{[N$ -(4-metilfenil)isotioreido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127h**)



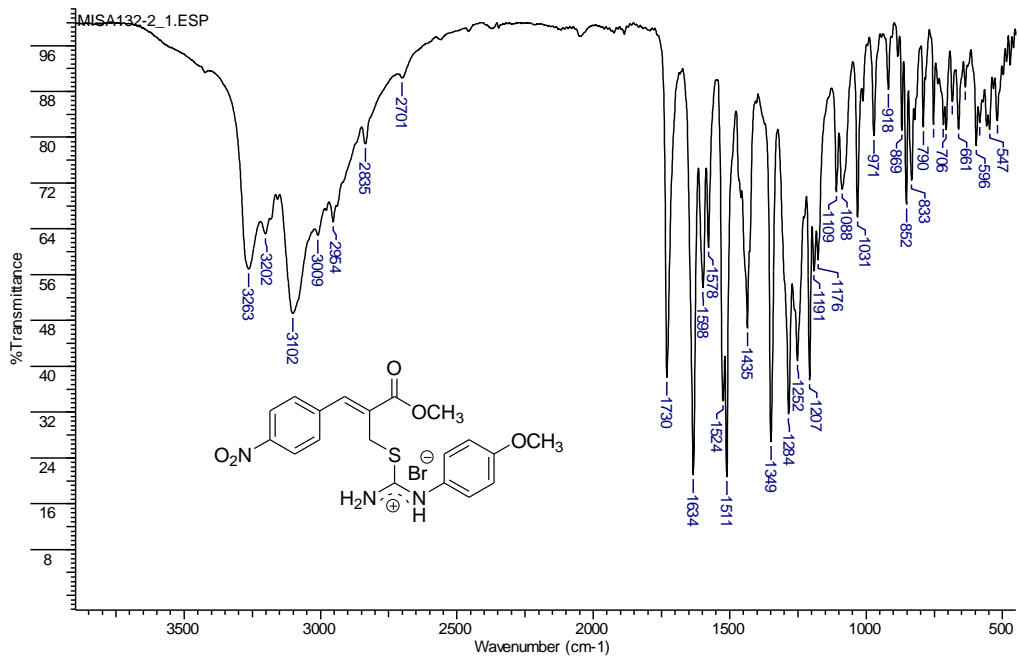
Espectro de IV (KBr) do bromidato de (Z)-2-[[N-(4-metilfenil)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127h**)



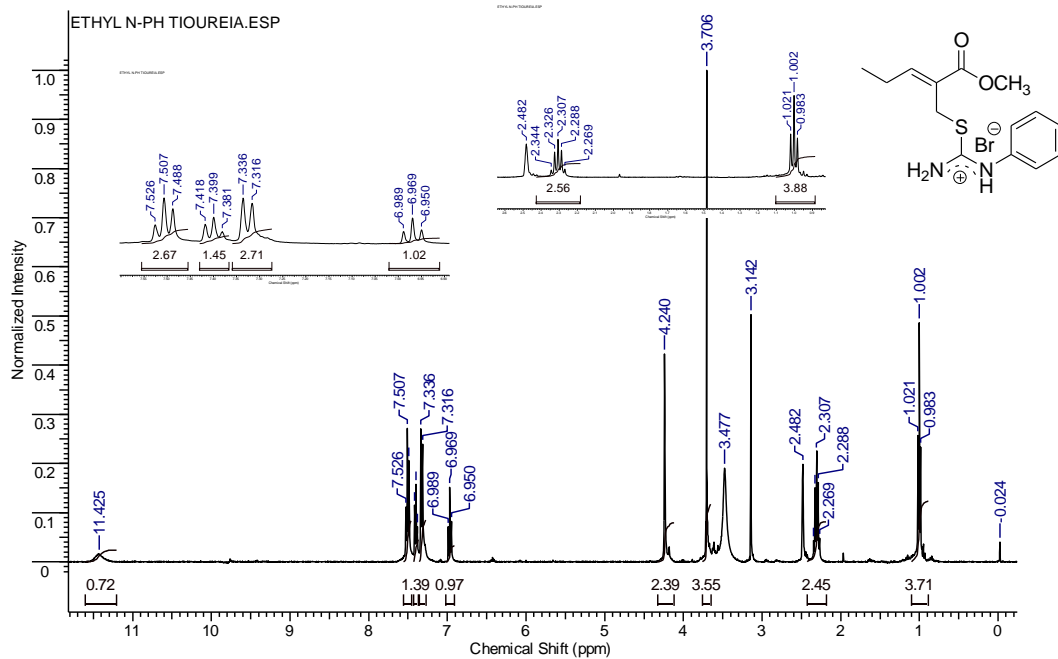
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do bromidrato de (Z)-2- $\{[N$ -(4-metoxifenil)isotioureido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127i**)



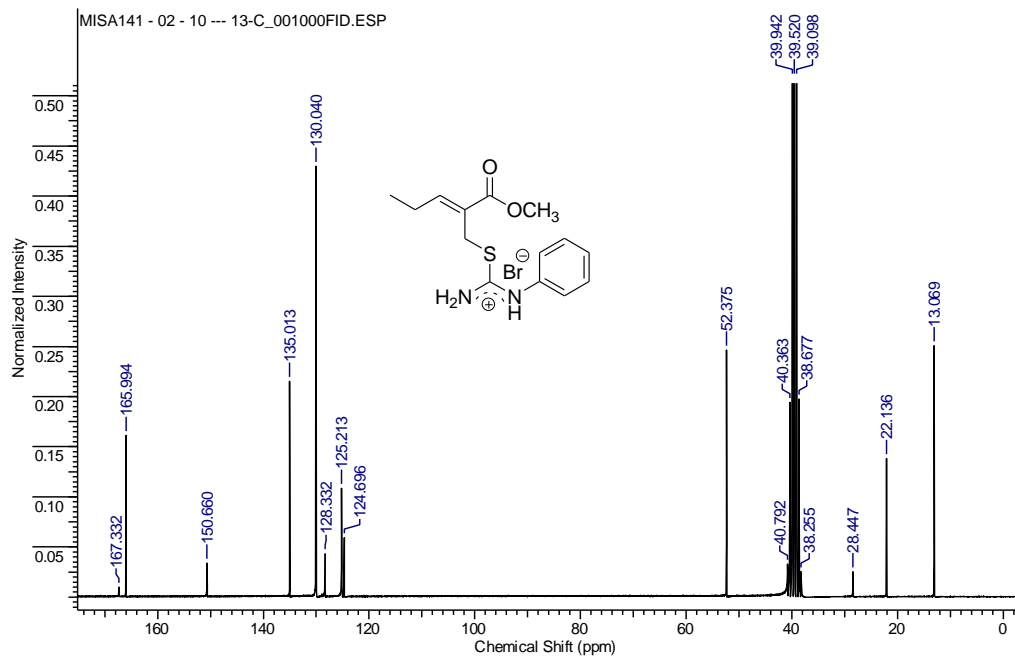
RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do bromidato de (Z)-2-[[N-(4-metoxifenil)isothioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (127i)



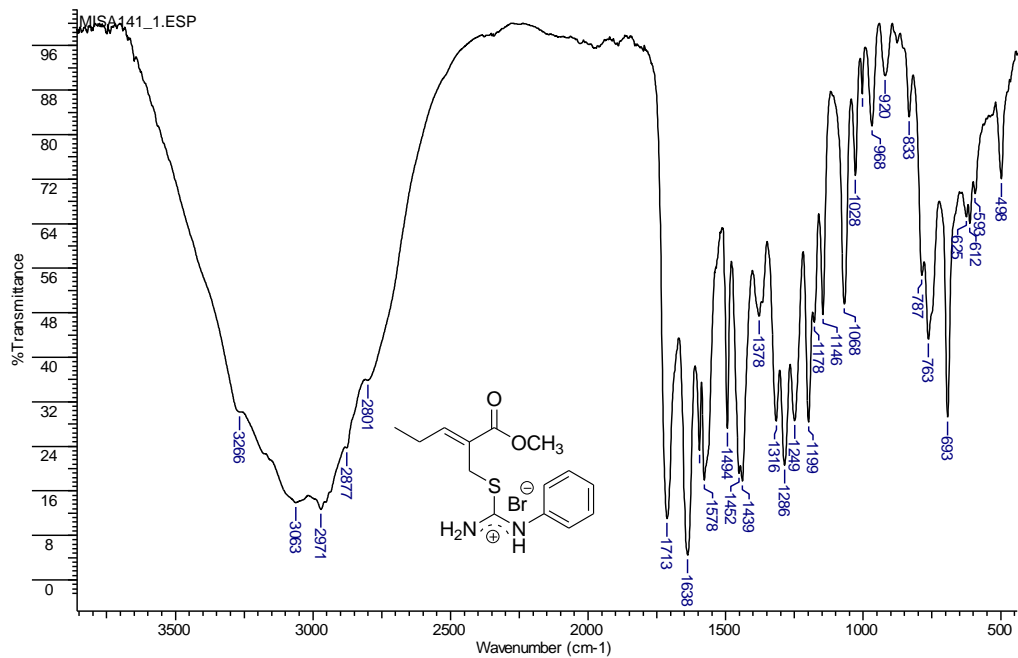
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-{{[N-(4-metoxifenil)isotioureido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (127i)



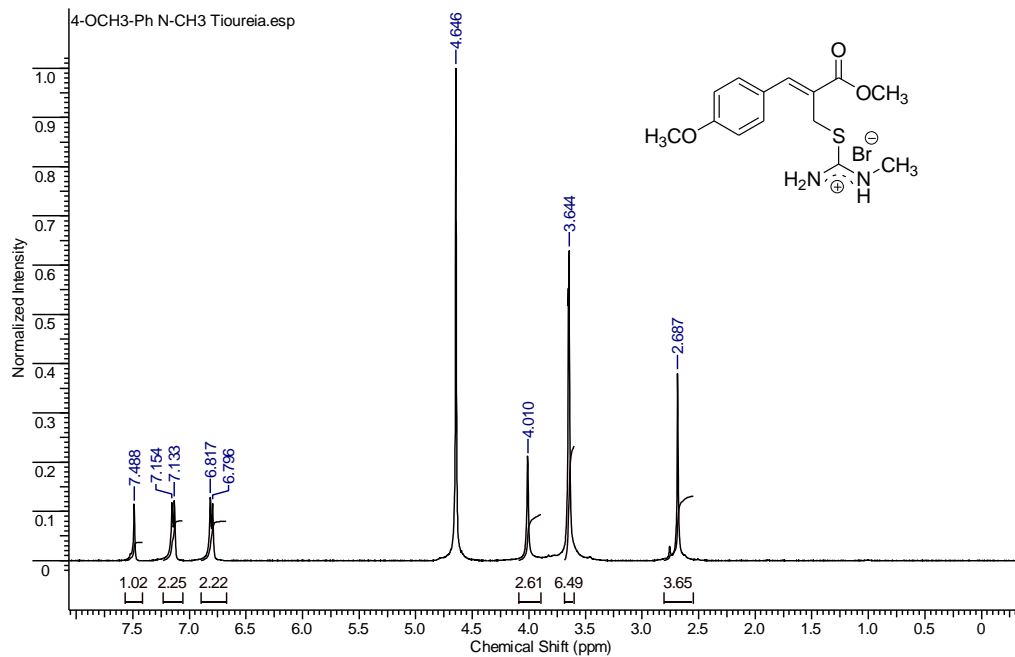
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidato de (Z)-2-[(N-fenilisotioureido)metil]-2-pentenoato de metila (**127I**)



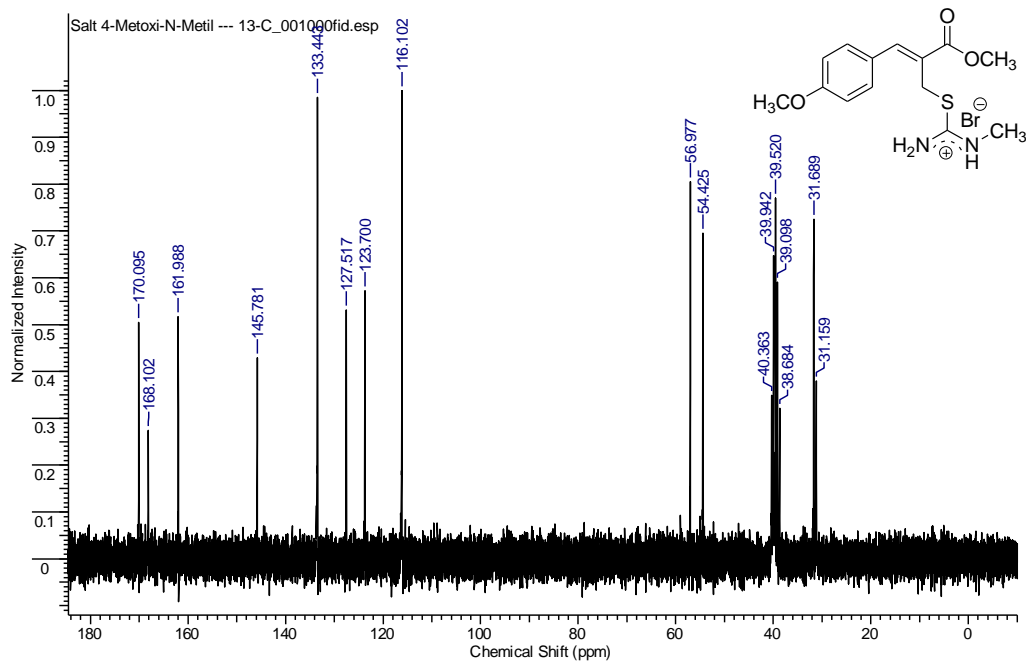
RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidrato de (Z)-2-[(N-fenilsitioureido)metil]-2-pentenoato de metila (**127I**)



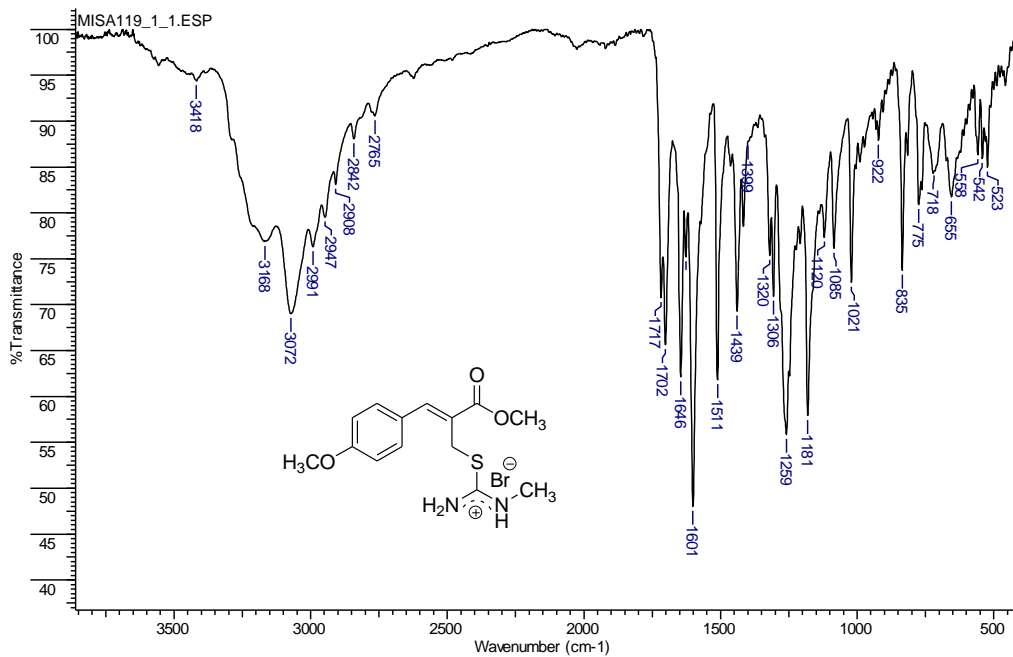
Spectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-[(N-fenilisotiureido)metil]-2-pentenoato de metila (**127I**)



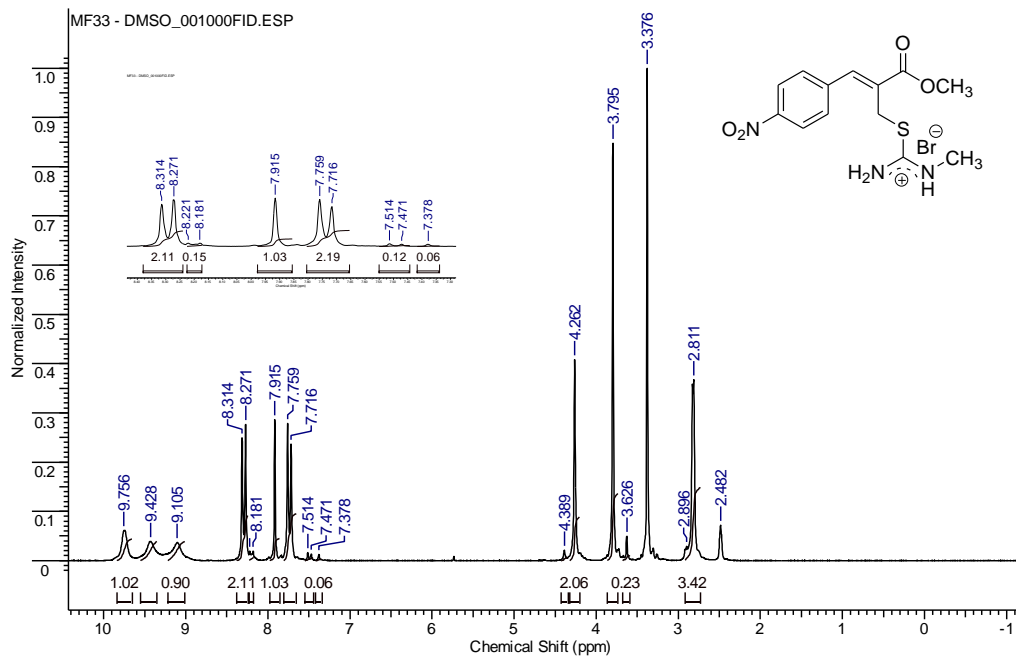
RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**127m**)



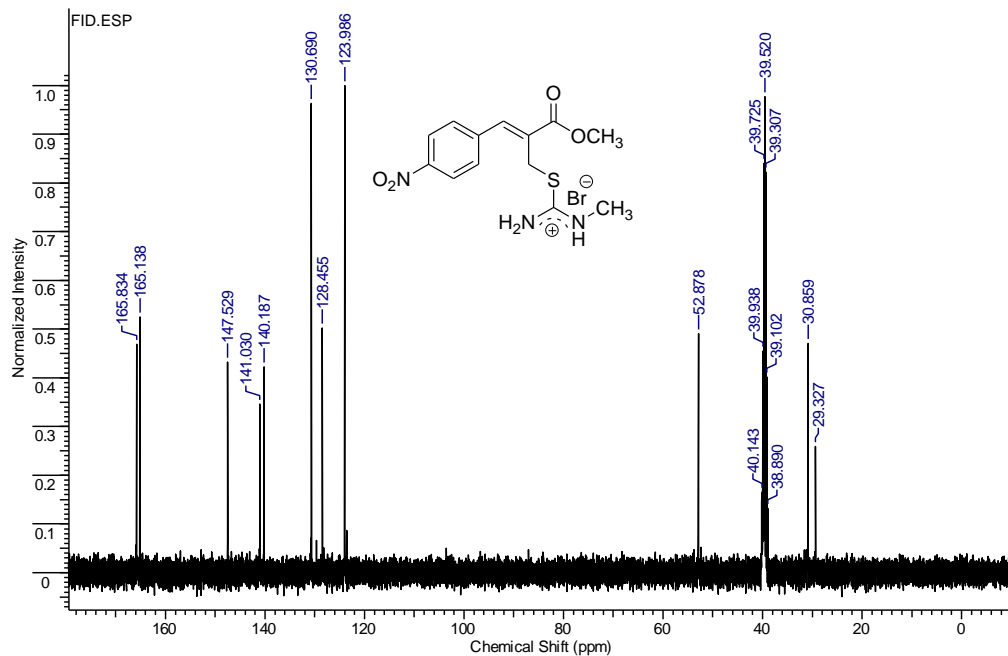
RMN de ^{13}C (50 MHz, D_2O , $\text{DMSO-}d_6$ como padrão interno) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisothiureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**127m**)



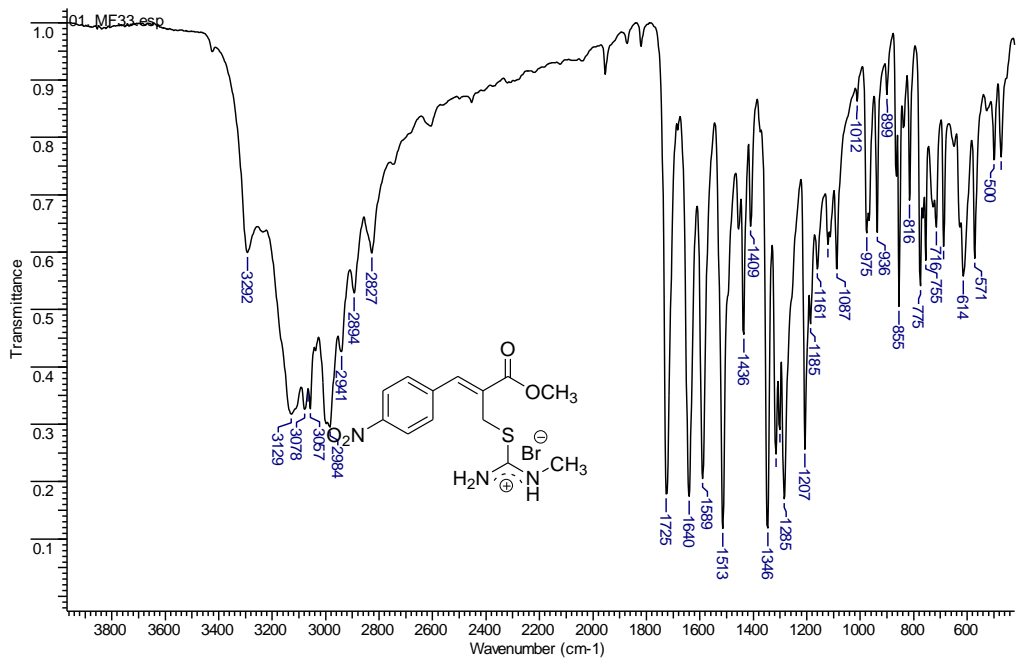
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**127m**)



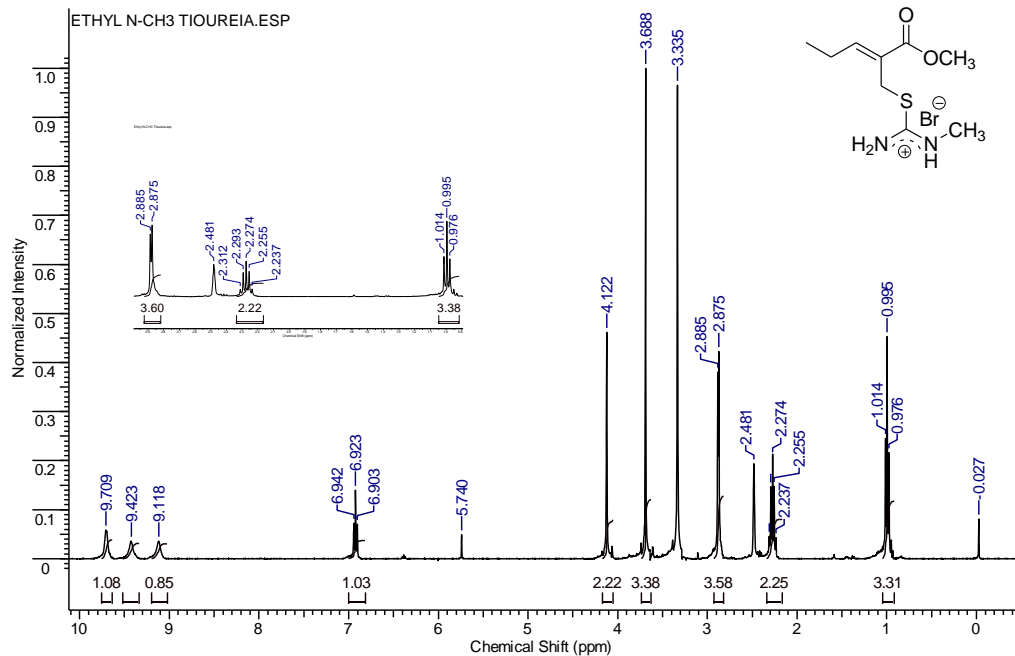
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127n**)



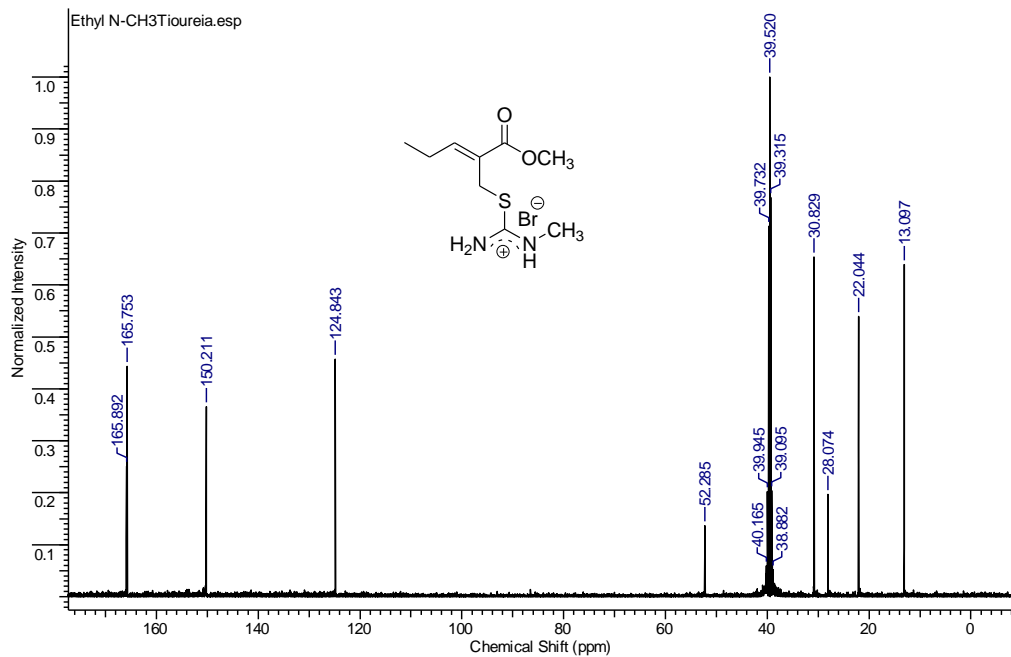
RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127n**)



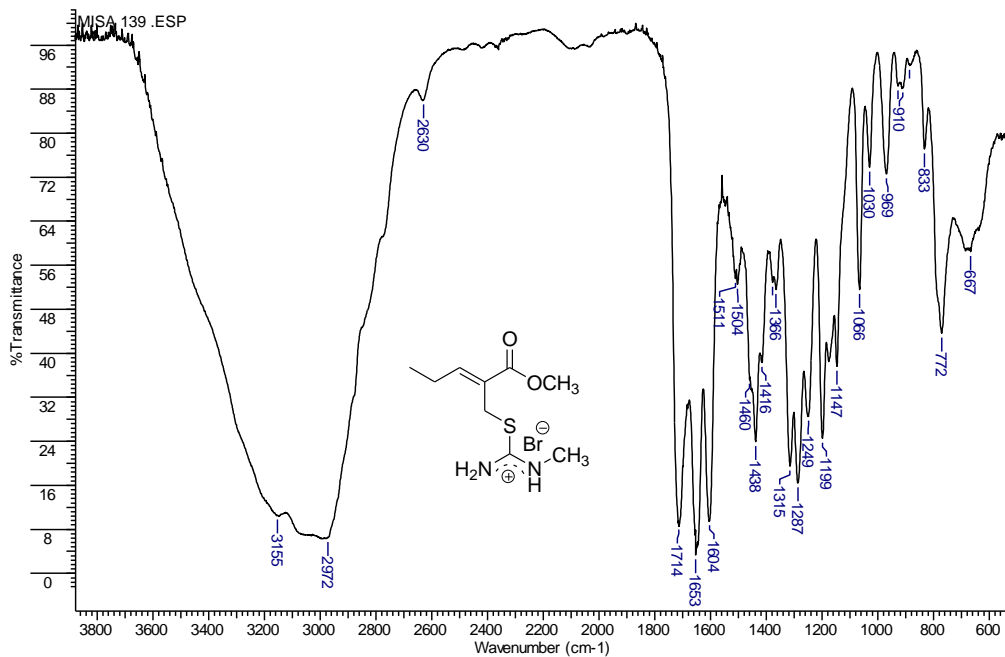
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127n**)



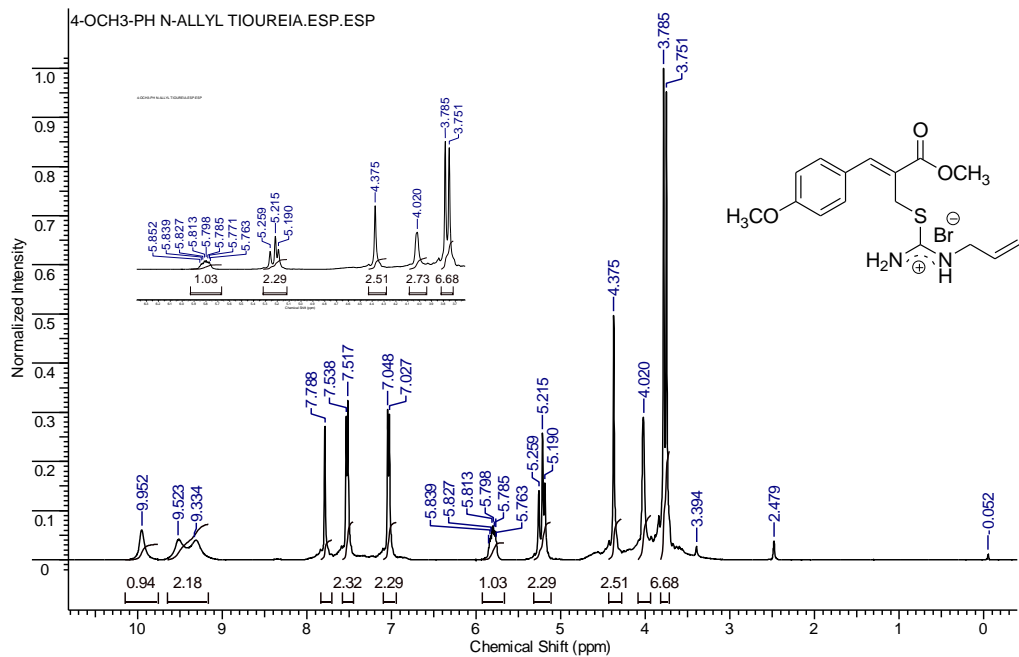
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-2-pentenoato de metila (**127o**)



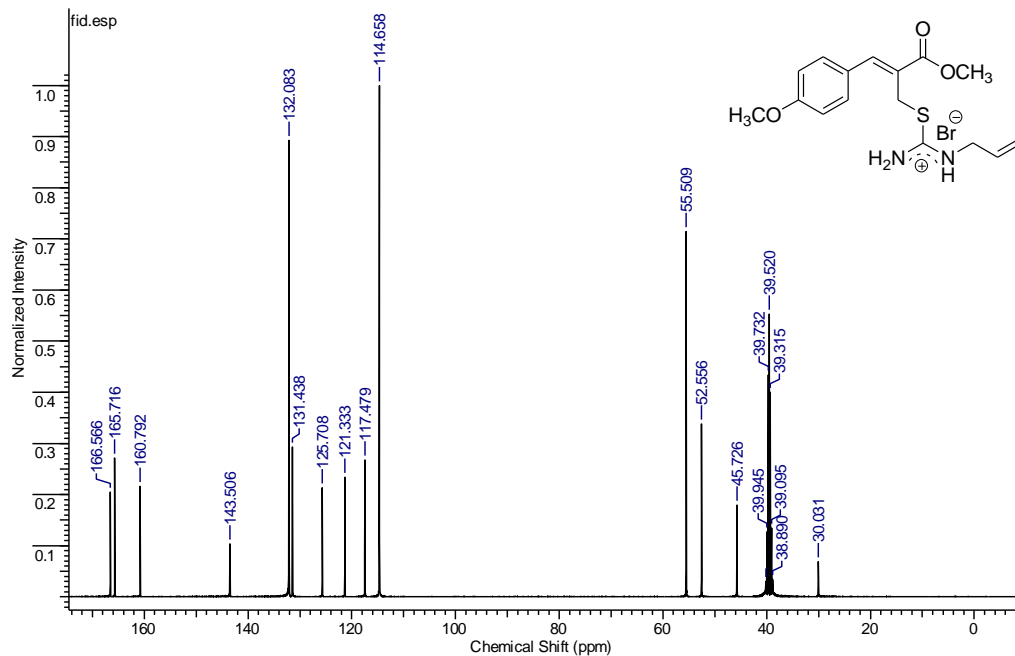
RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do bromidato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-2-pentenoato de metila (**127o**)



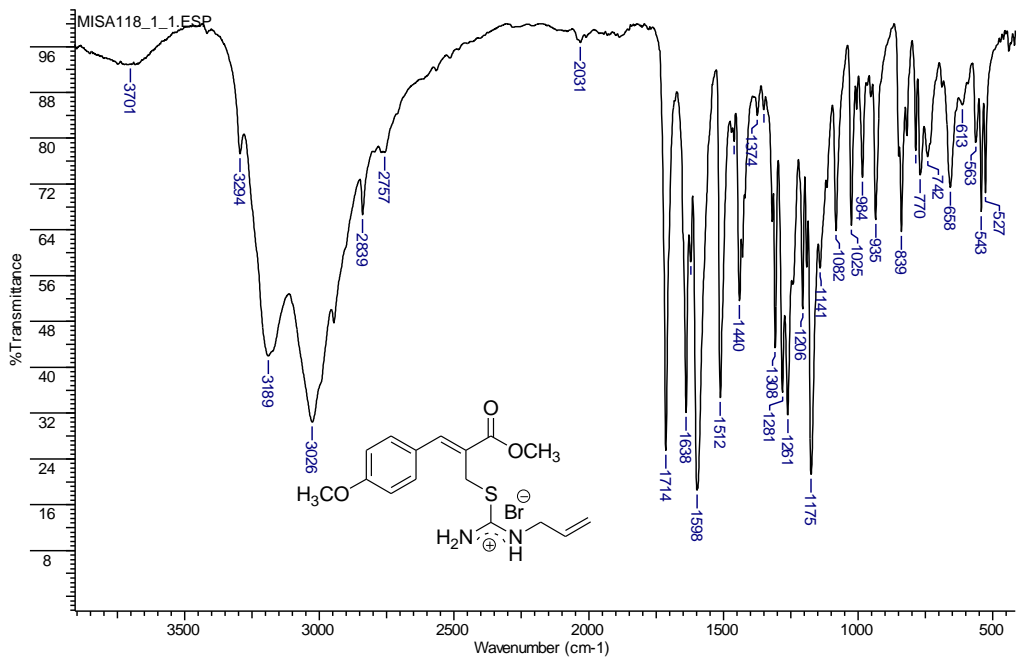
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-[(N-metilisotiureido)metil]-2-pentenoato de metila (**127o**)



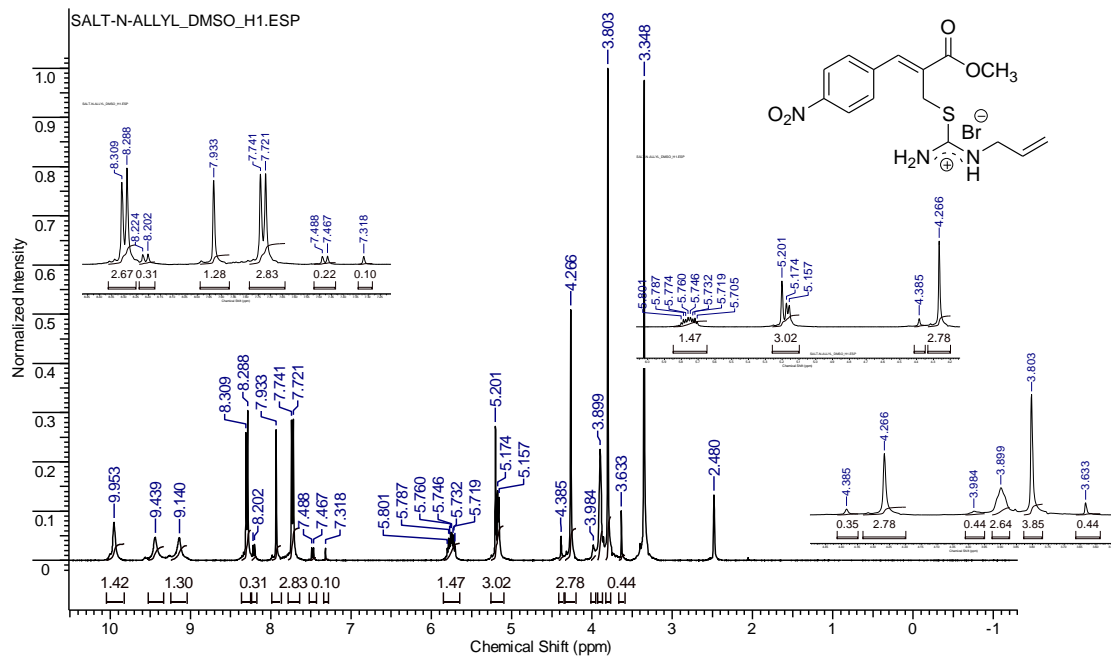
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do bromidrato de (Z)-2-[(N-alilisotiureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**127p**)



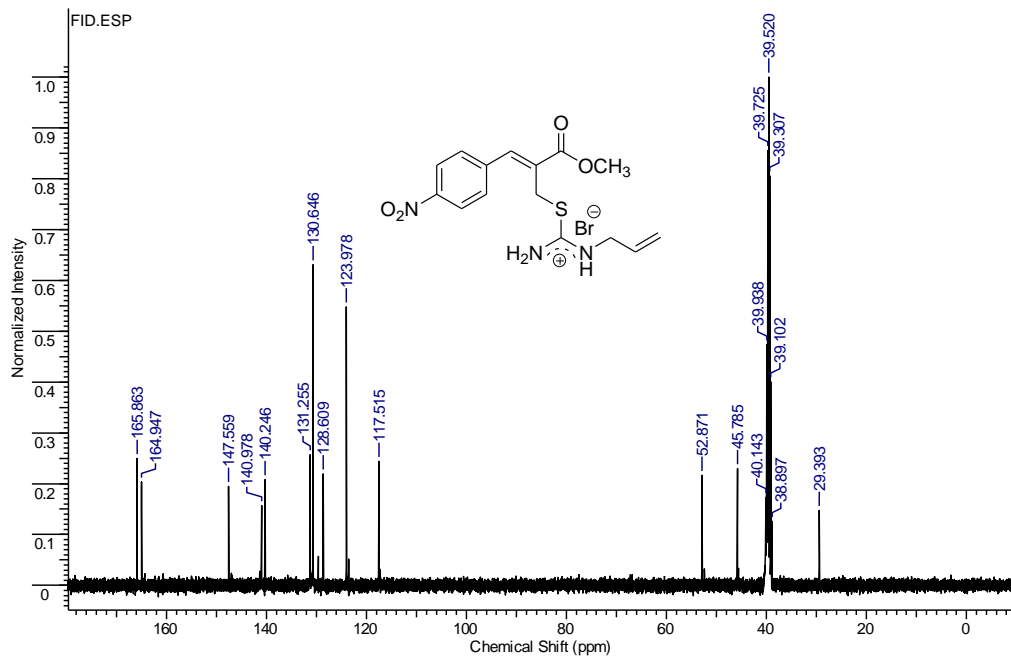
RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidato de (Z)-2-[(N-alisotioureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**127p**)



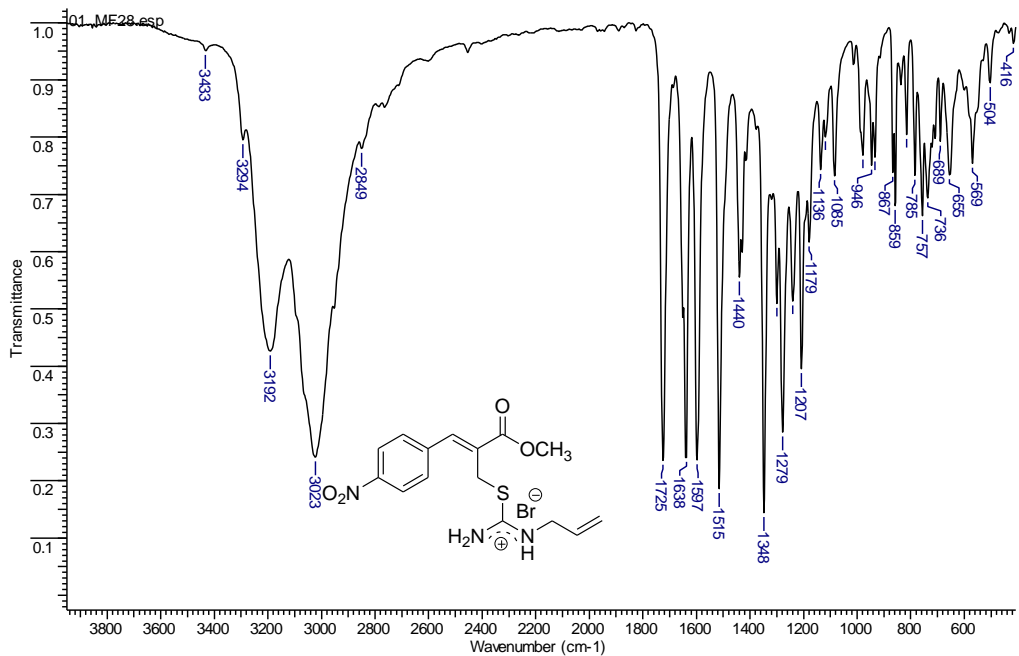
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-[(N-alilisotiureido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**127p**)



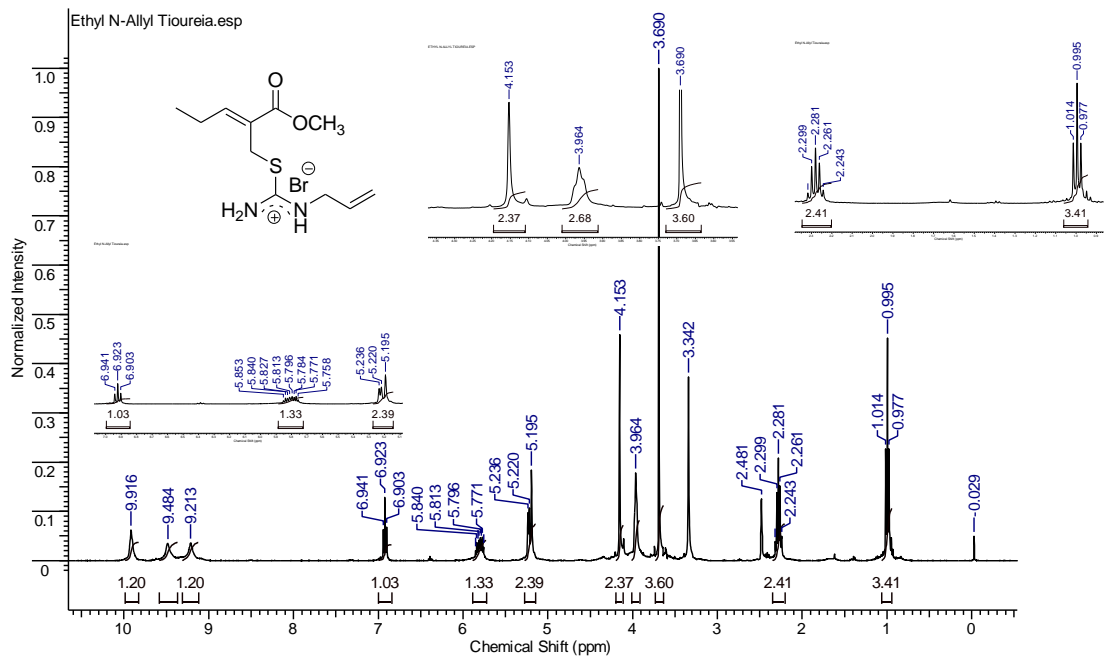
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do bromidato de (Z)-2-[(N-alilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127q**)



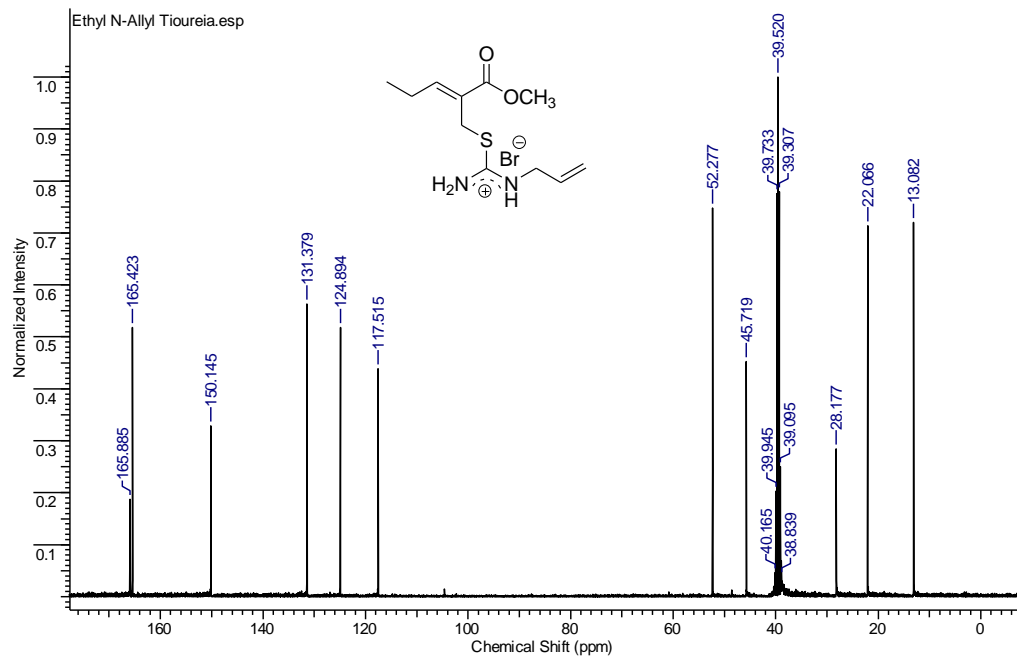
RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do bromidato de (Z)-2-[(N-alisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127q**)



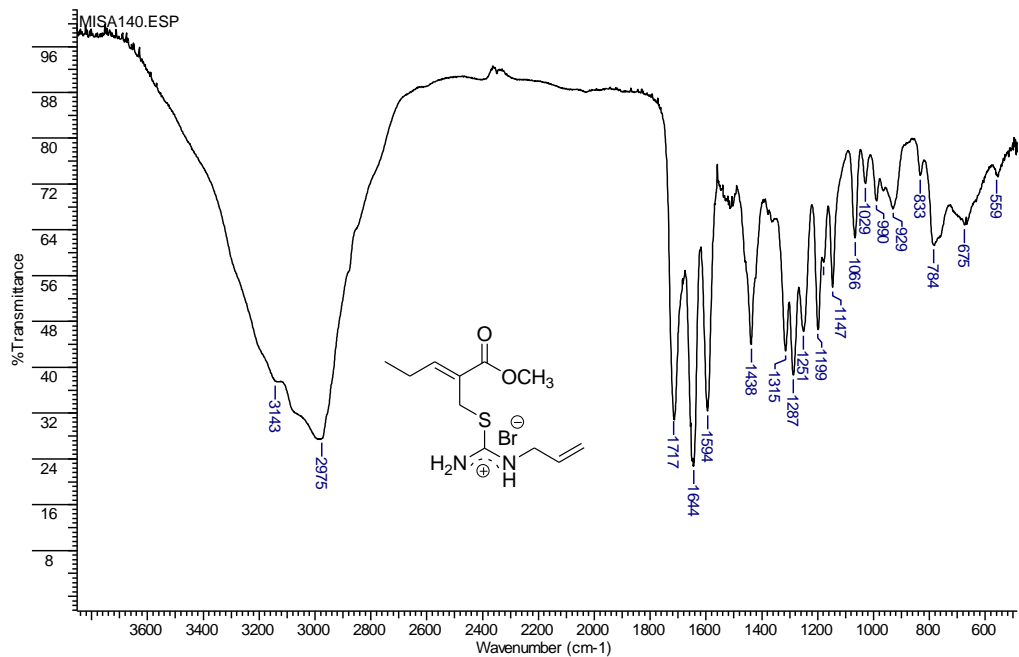
Espectro de IV (KBr) do bromidato de (Z)-2-[(N-alilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**127q**)



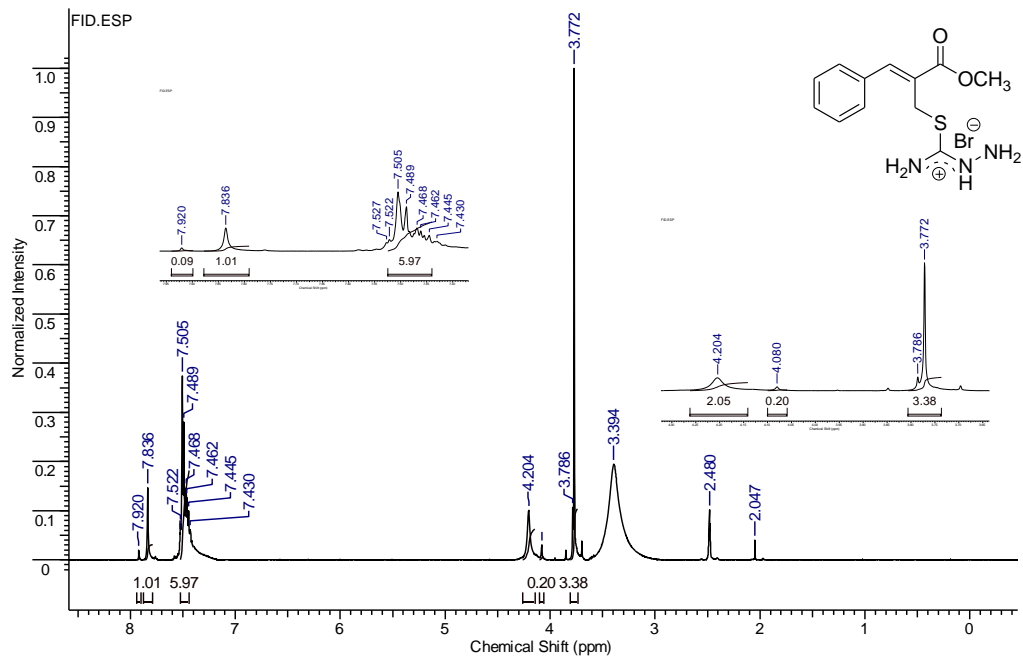
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do bromidato de (Z)-2-[(N-allylthiourea)metil]-2-pentenoato de metila (**127r**)



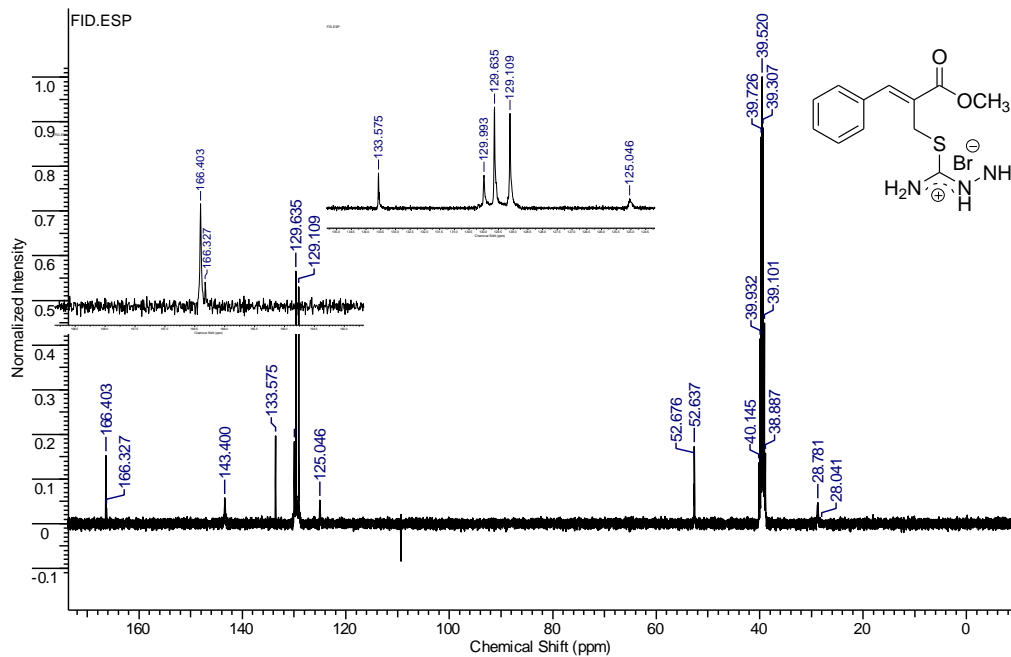
RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do bromidrato de (Z)-2-[(N-alilisotiureido)etil]-2-pentenoato de metila (**127r**)



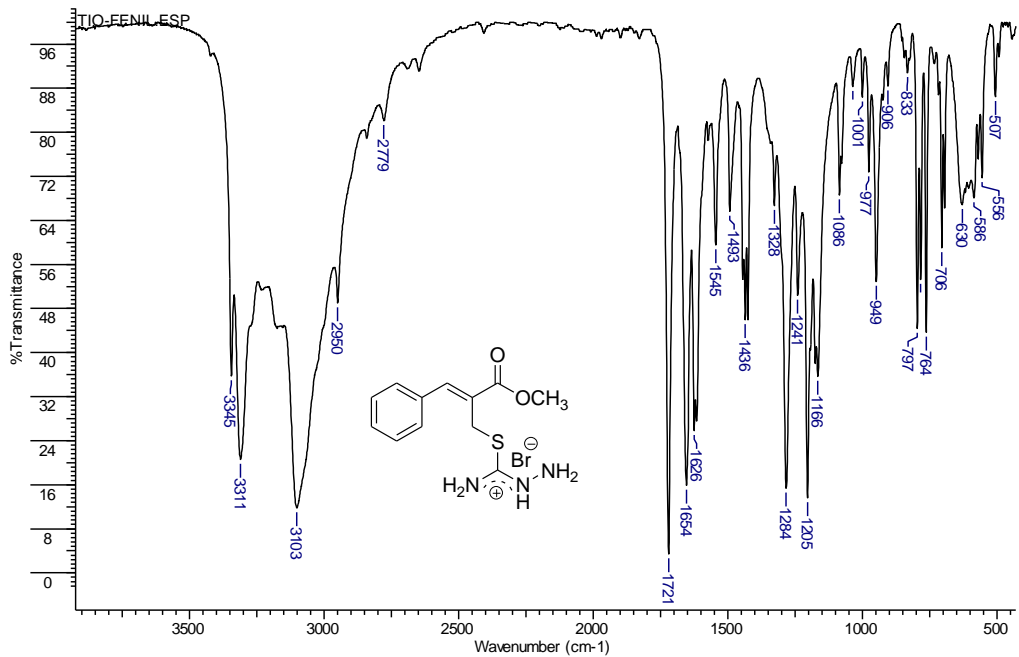
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-[(N-alilisotiureido)metil]-2-pentenoato de metila (**127r**)



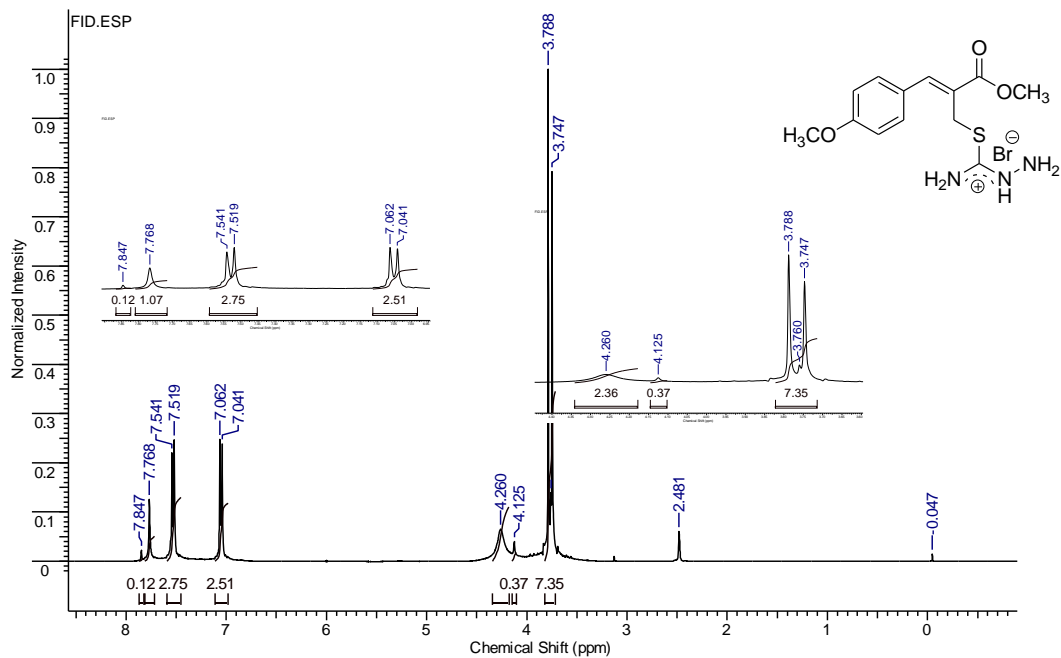
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (**128a**)



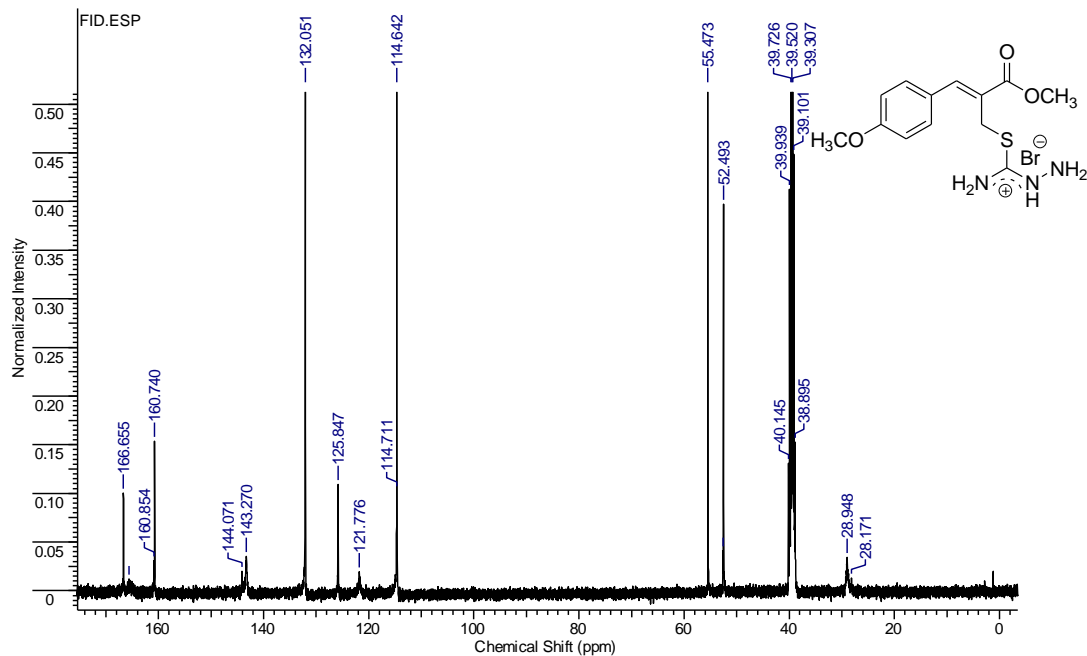
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (**128a**)



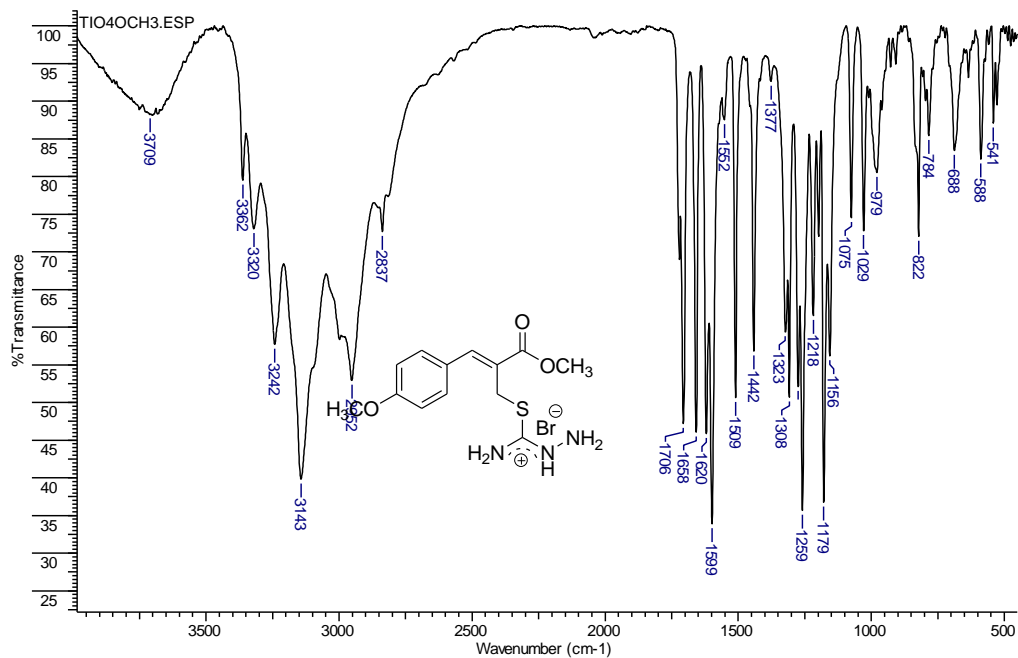
Espectro de IV (KBr) do bromidato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (**128a**)



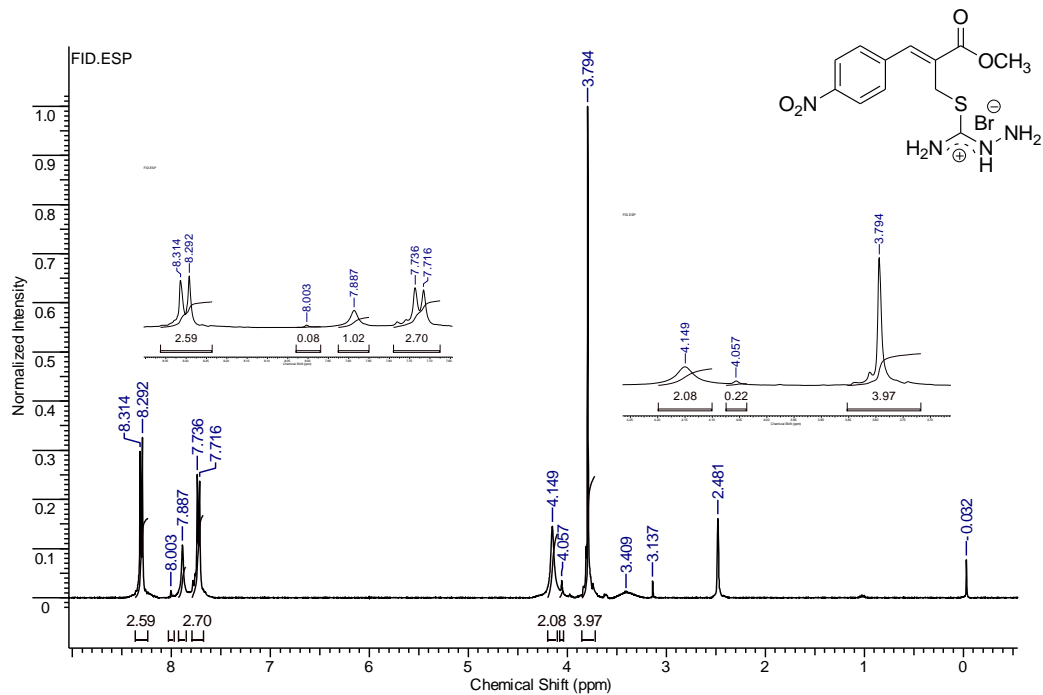
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do bromidrato de (Z)-2-[isotiossemicarbazido]metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**128b**)



RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**128b**)



Espectro de IV (KBr) do bromidato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**128b**)



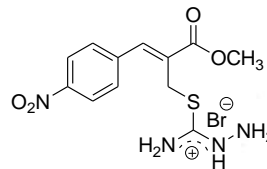
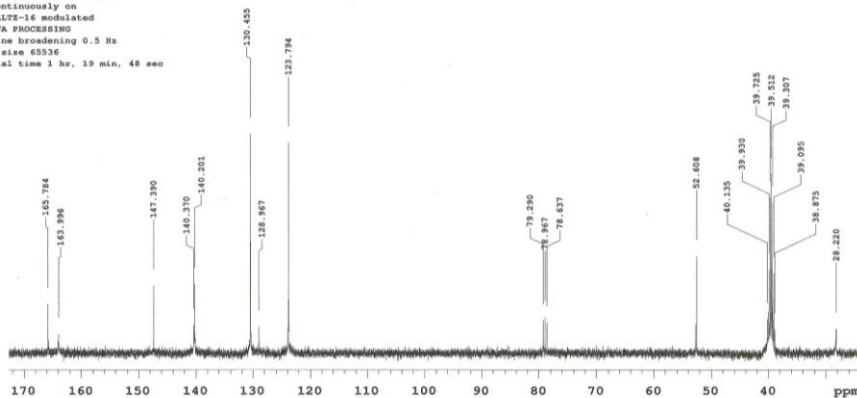
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicardazido)methyl]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**128c**)

Sample: Misael_134-B_DMSO+CDCl3_C13
File: /home/Rotina/Fevereiro/Misael_134-B_DMSO+CDCl3_C13.fid

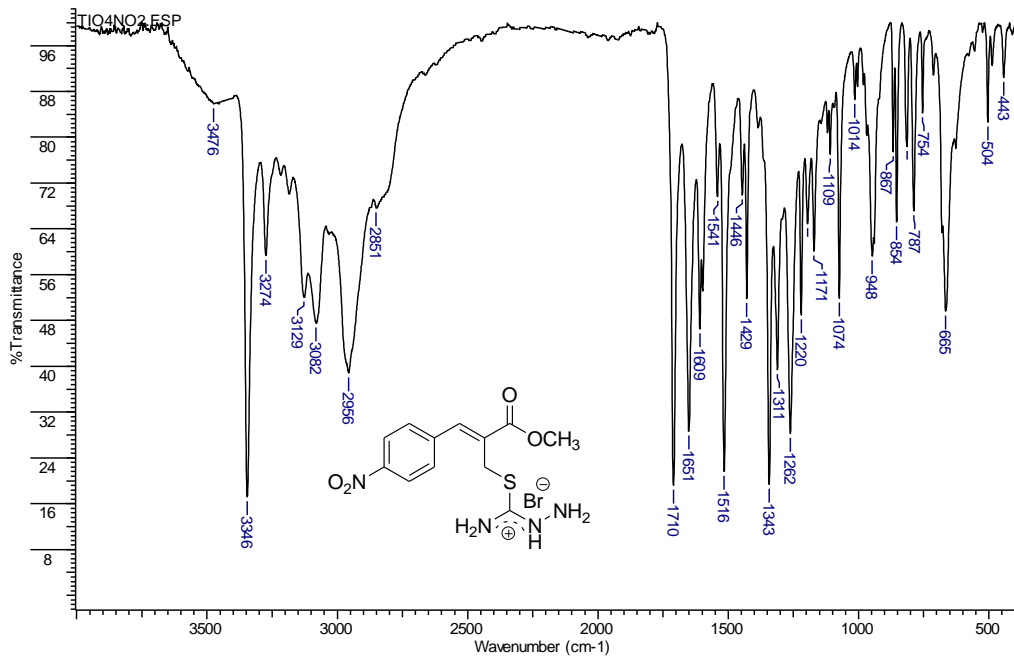
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: dmsc
Temp: 22.0 C / 295.1 K
Operator: Rotina
File: Misael_134-B_DMSO+CDCl3_C13
Mercury-400NB "RMN.qmc.OPSC.br"

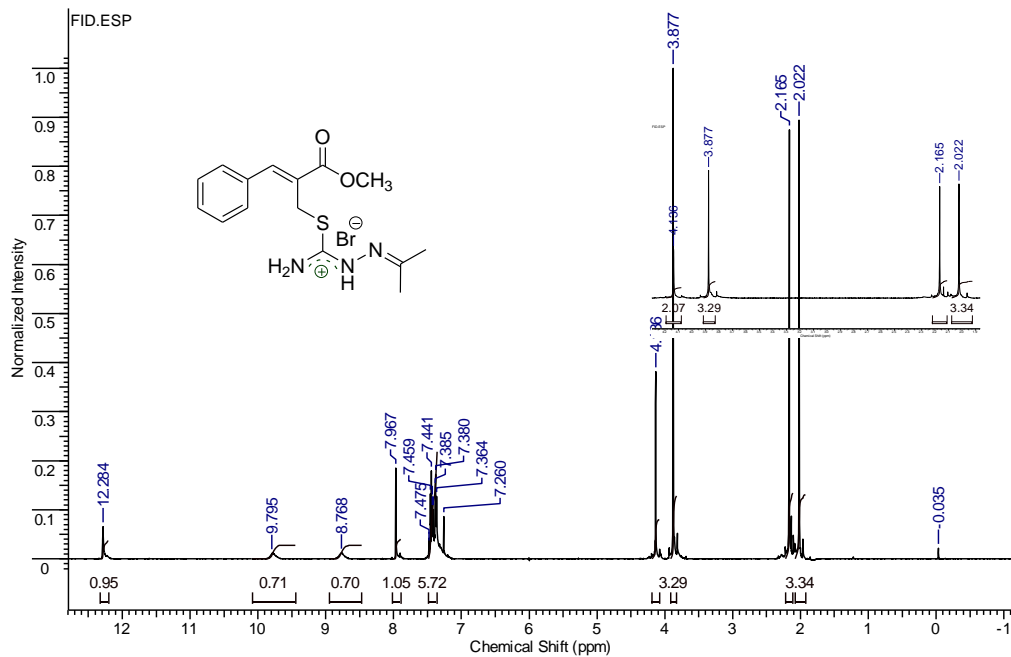
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 24154.4 Hz
1536 repetitions
OBSERVE C13, 100.5898140 MHz
DECOUPLE H1, 490.0405321 MHz
Low power 10 dB acten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 19 min, 48 sec



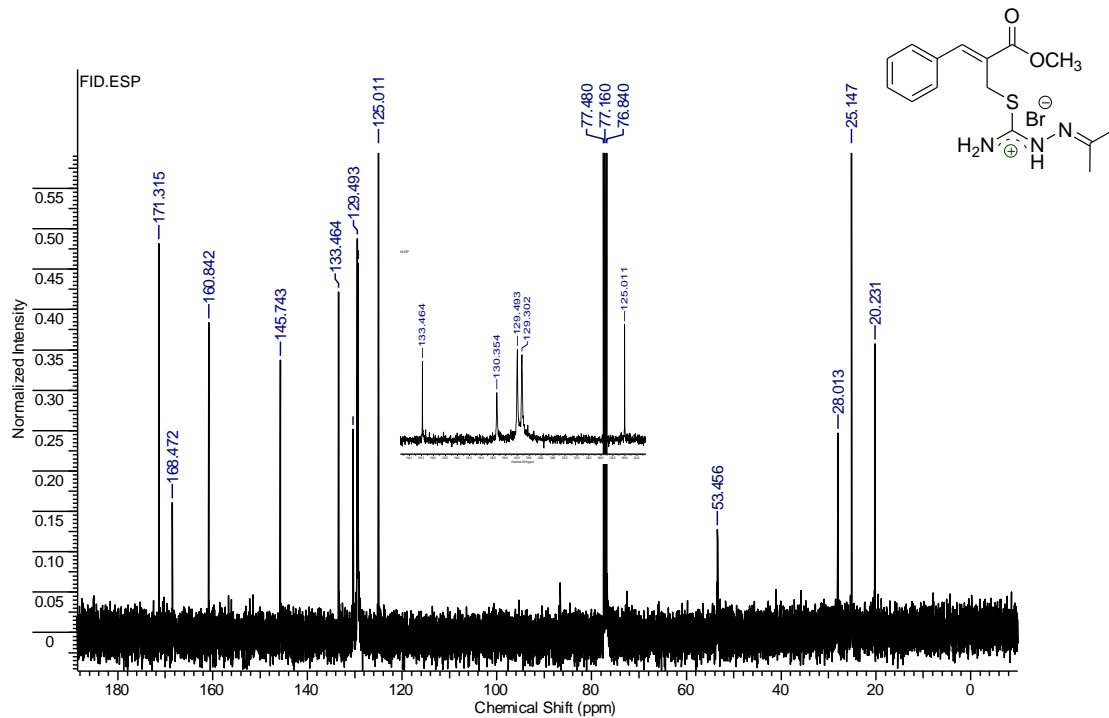
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicardazido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**128c**)



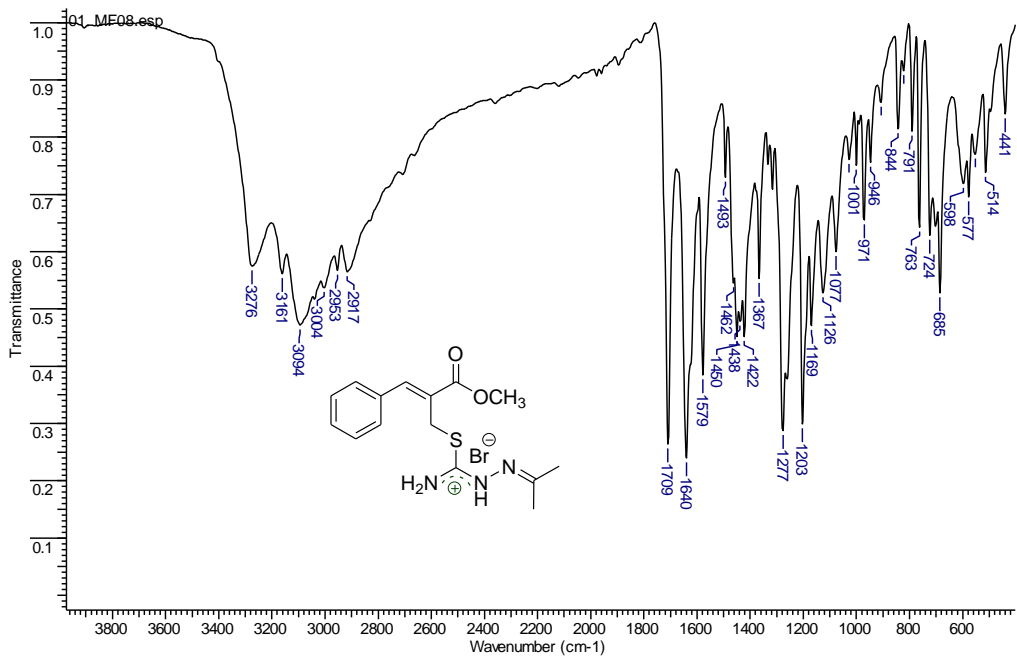
Espectro de IV (KBr) do bromidato de (Z)-2-[(isotiossemicardazido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**128c**)



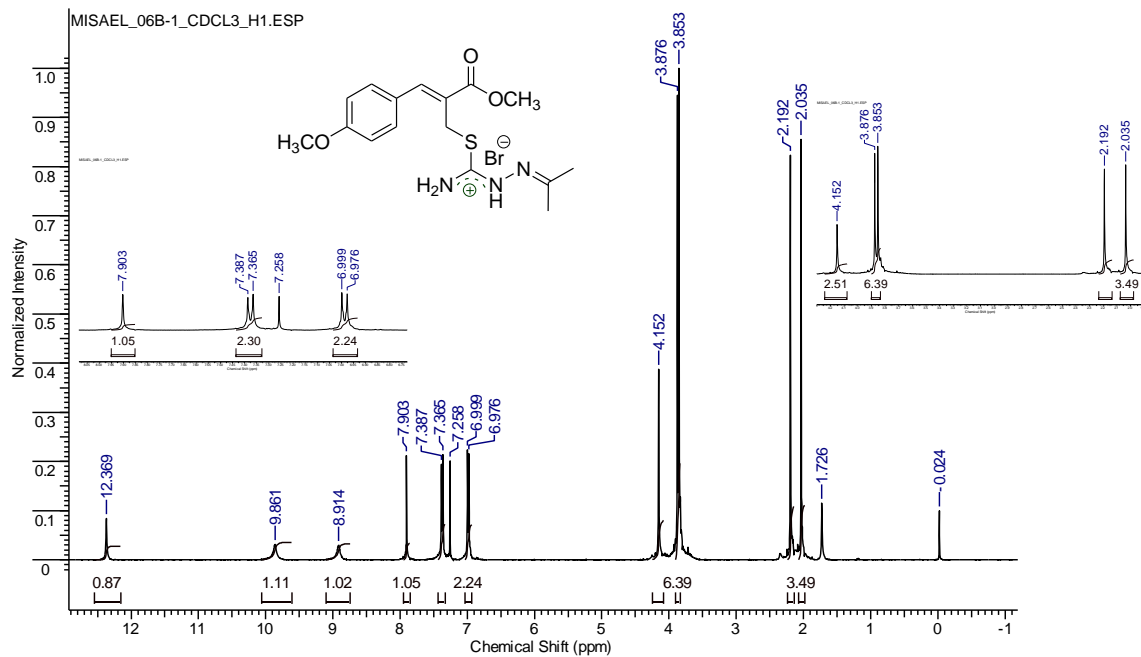
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-3-fenil-2-[[N-isopropilidenimino]isotioureido]metil}-2-propenoato de metila (**130a**)



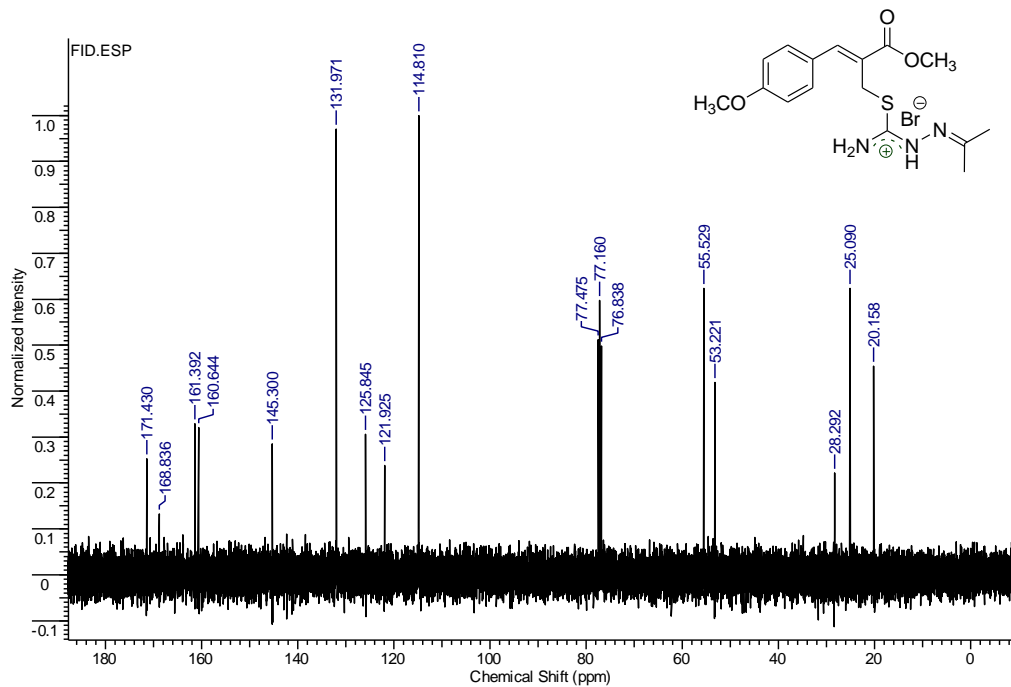
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do bromidrato de (Z)-3-fenil-2-[[*N*-isopropilidenimino]isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (**130a**)



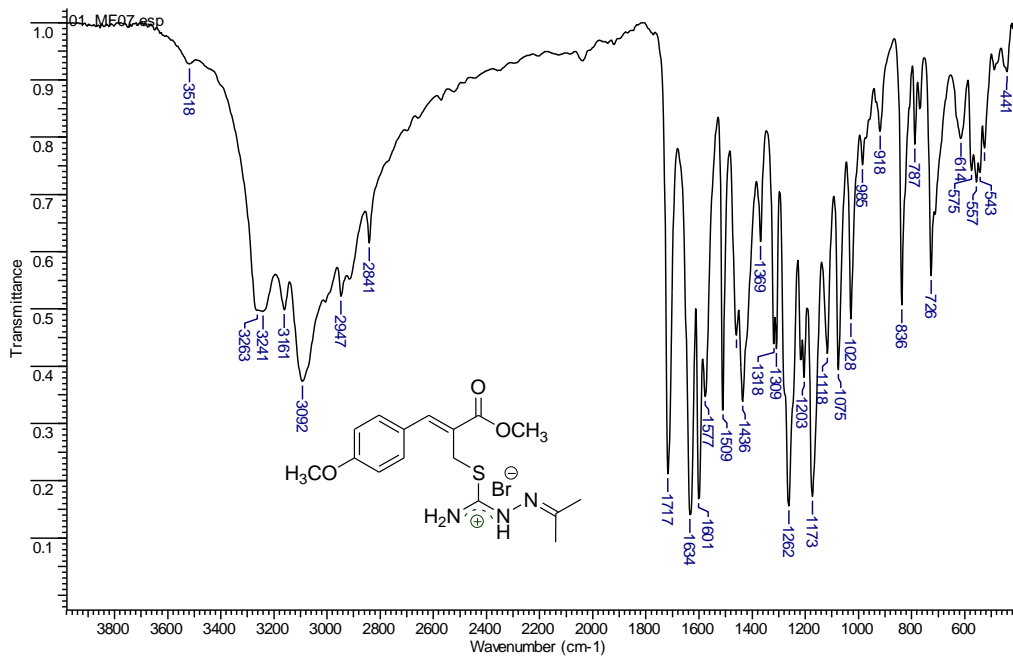
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-3-fenil-2-[[*(N*-isopropilideno)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (**130a**)



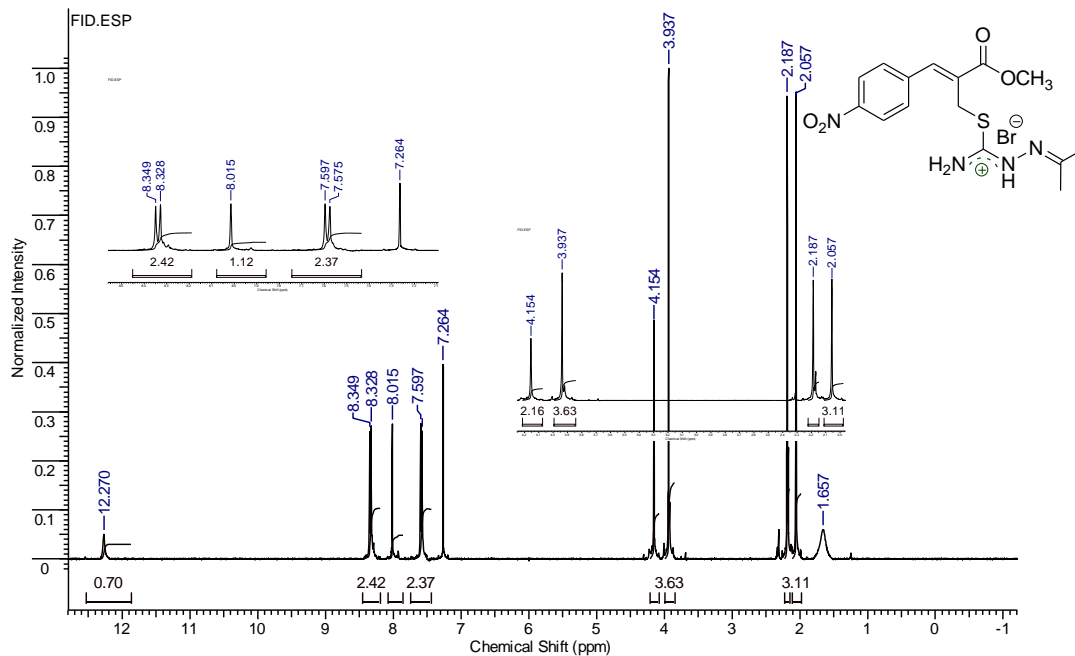
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-2-[[*(N*-isopropilidenimino)isotioureido]metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**130b**)



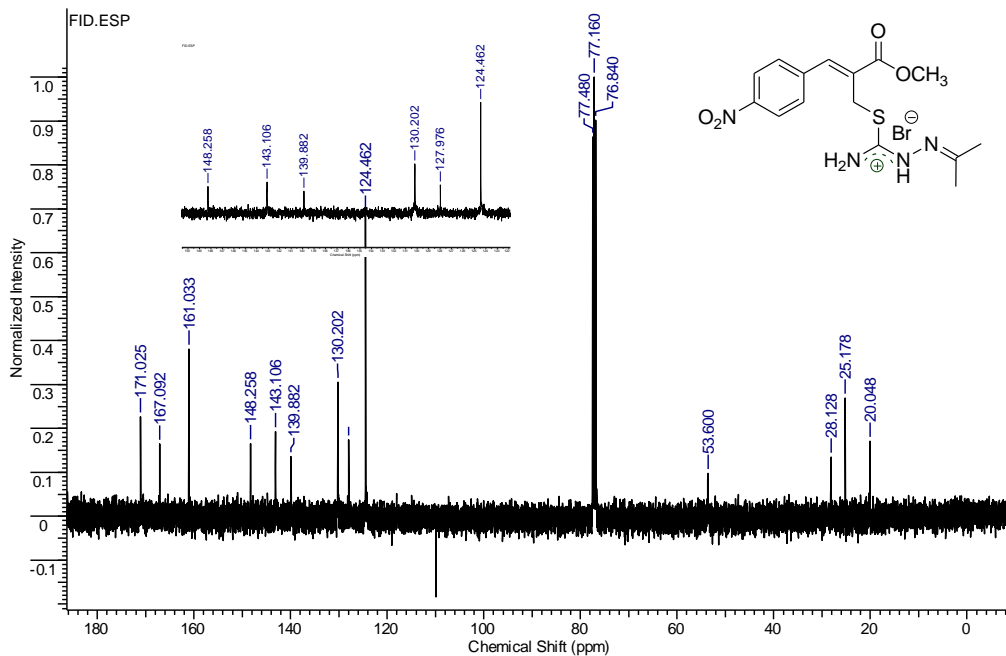
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do bromidrato de (Z)-2-[[*N*-isopropilidimino]isotioureido]metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**130b**)



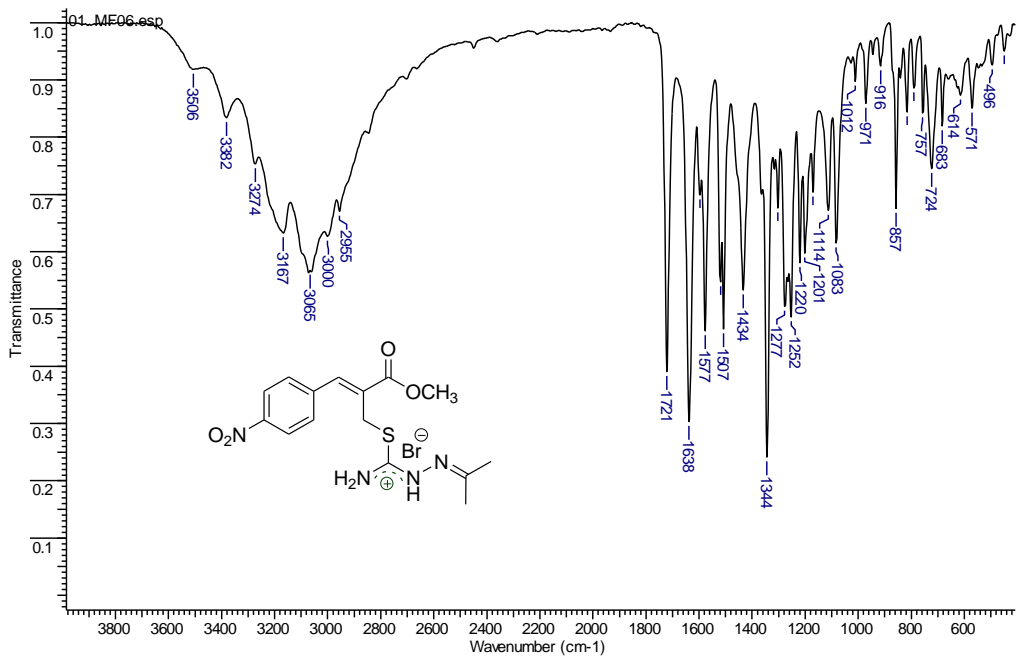
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (*Z*)-2-[[*N*-isopropilidenoimino]isotioureido]metil}-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**130b**)



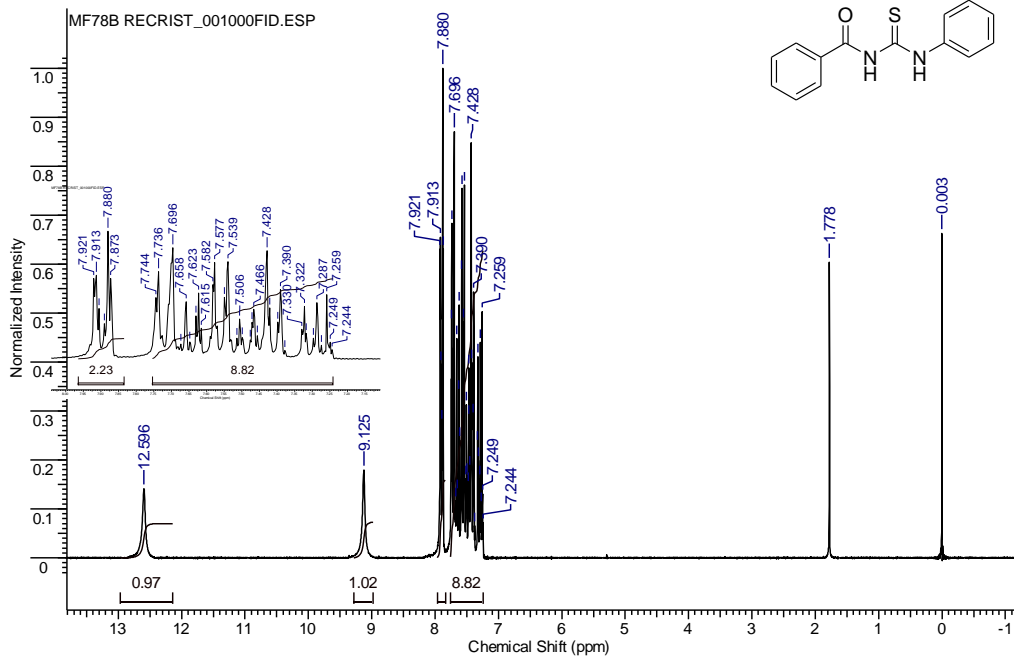
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-2-[[*N*-isopropilideno]isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**130c**)



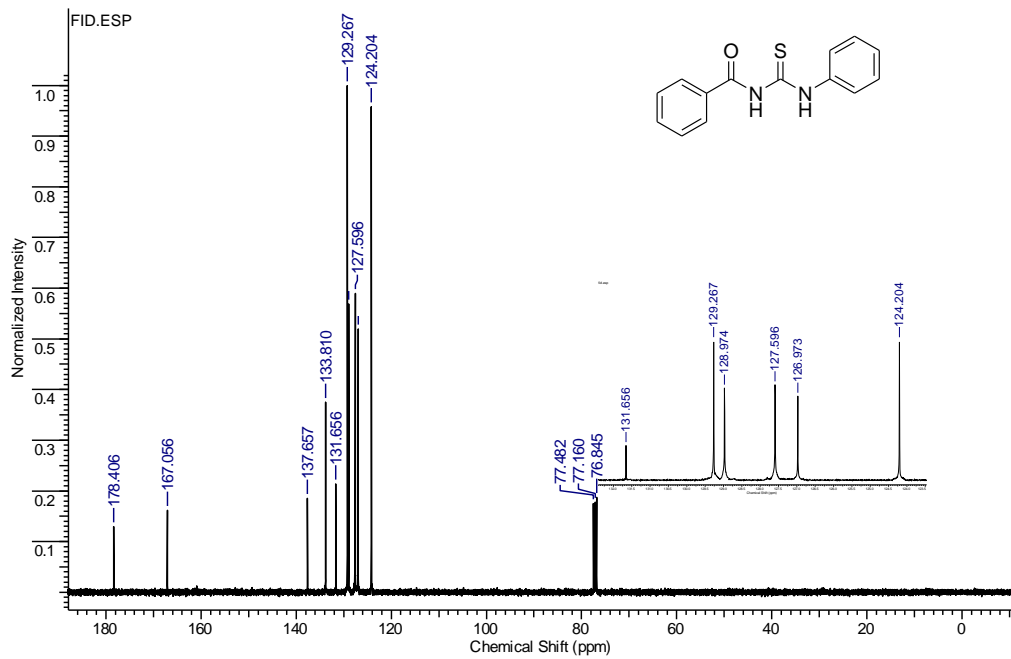
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do bromidato de (Z)-2-[[*(N*-isopropilidimino)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**130c**)



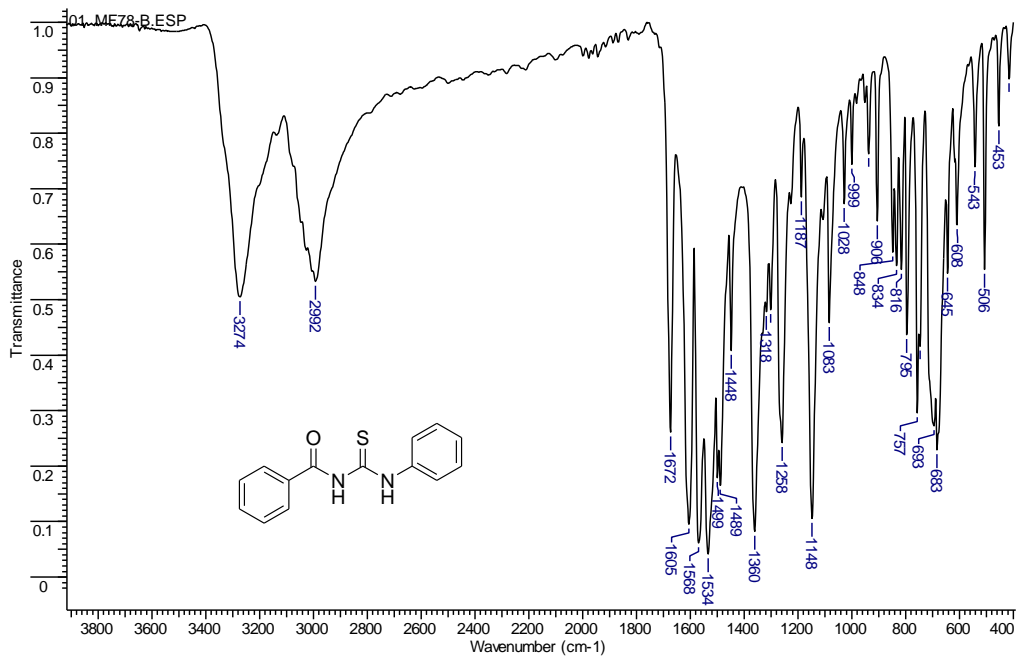
Espectro de IV (KBr) do bromidrato de (Z)-2-[[*N*-isopropilidenimino]isotioureido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**130c**)



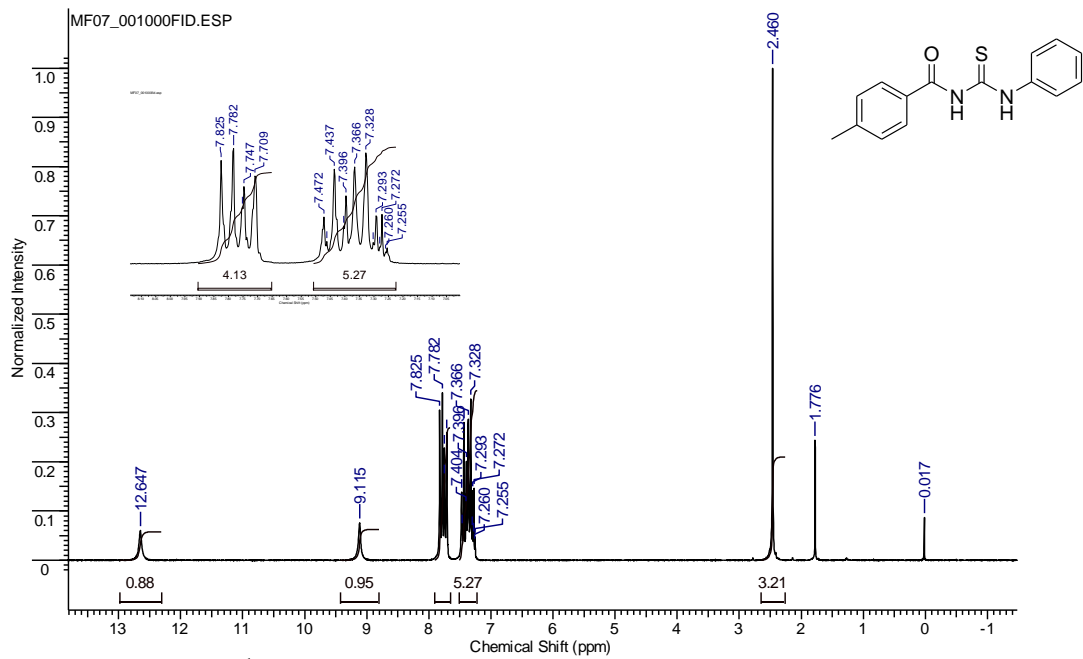
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N*-benzoyl-*N'*-feniltiourea (**140a**)



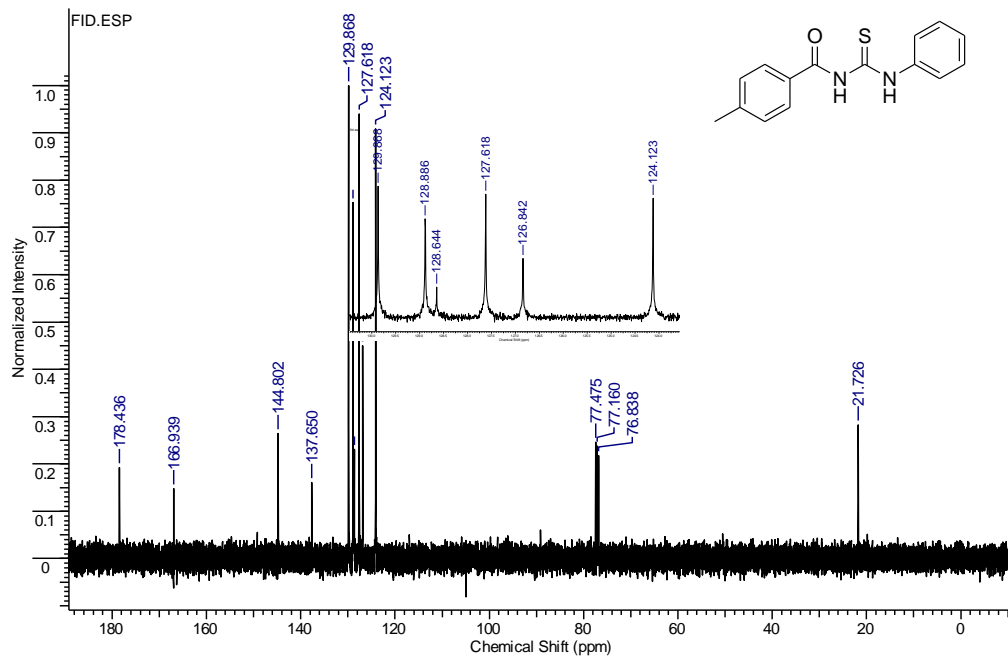
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da *N*-benzoyl-*N'*-feniltioureia (**140a**)

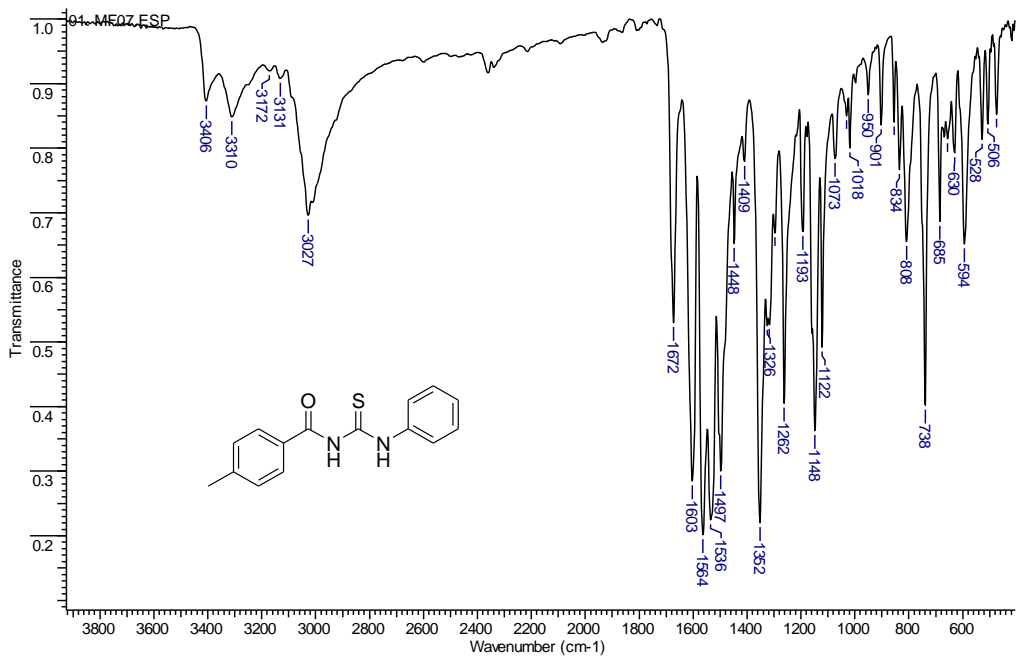


Espectro de IV (KBr) da *N*-benzoyl-*N'*-feniltioureia (**140a**)

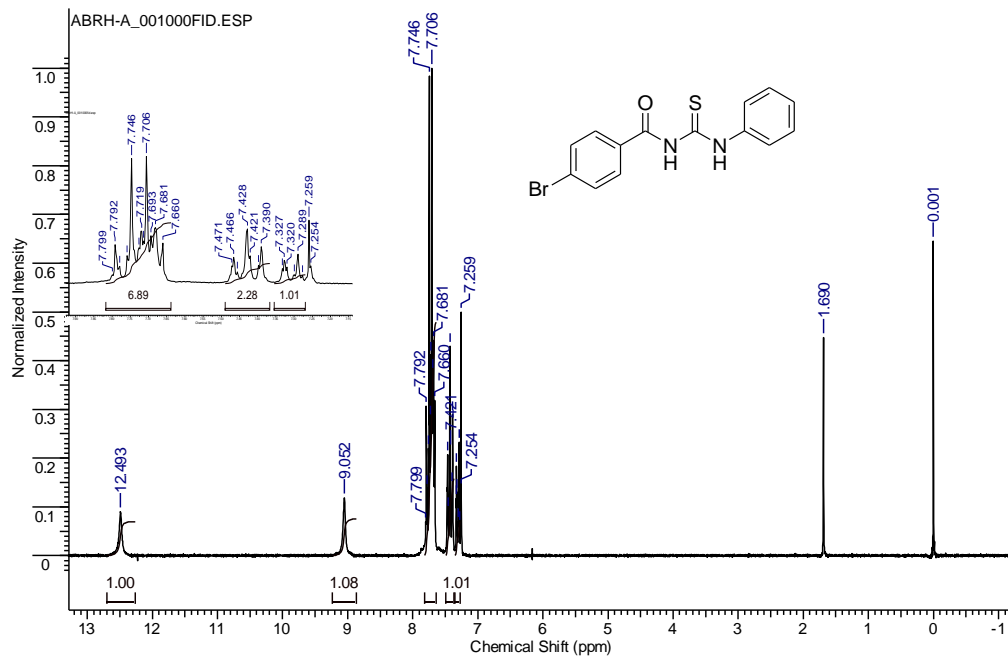


RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N'*-fenil-*N*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140b**)

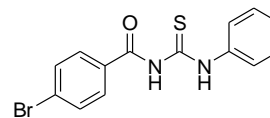
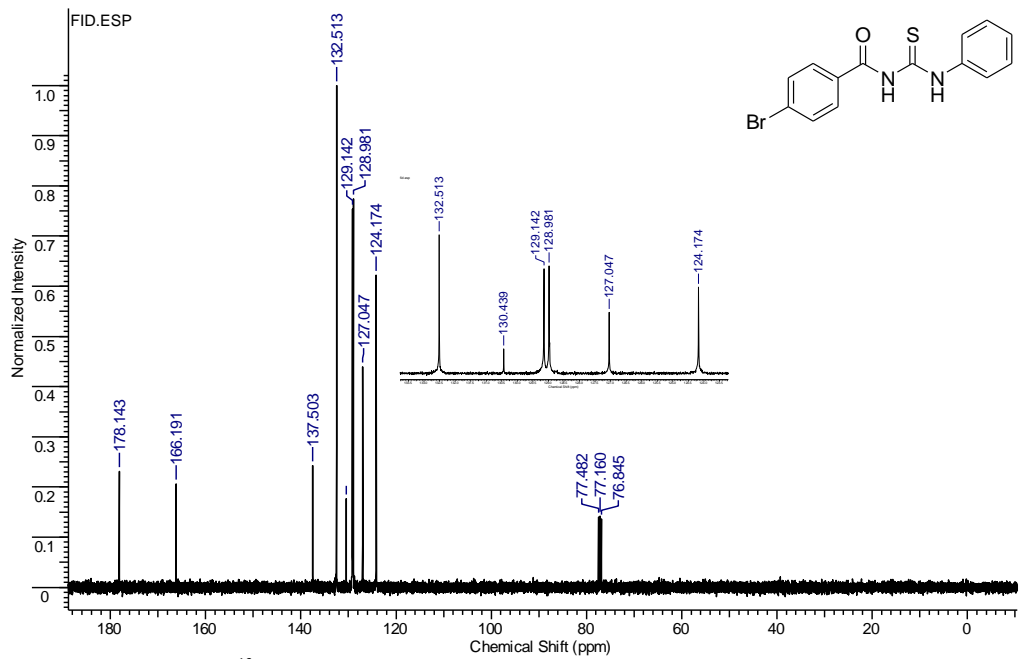


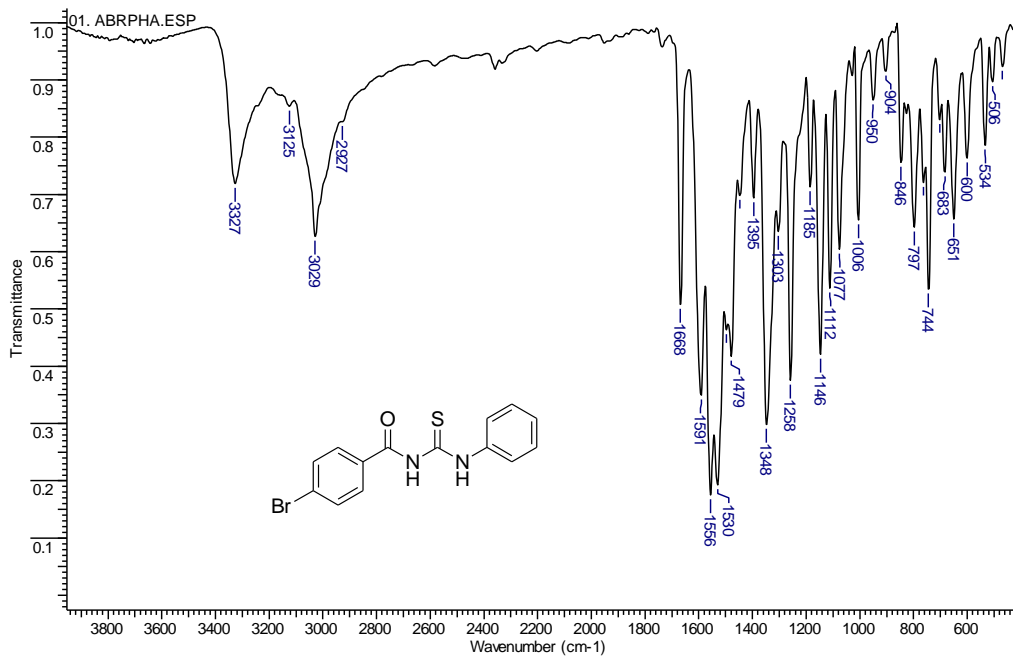


Spectro de IV (KBr) da *N*'-fenil-*N*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140b**)

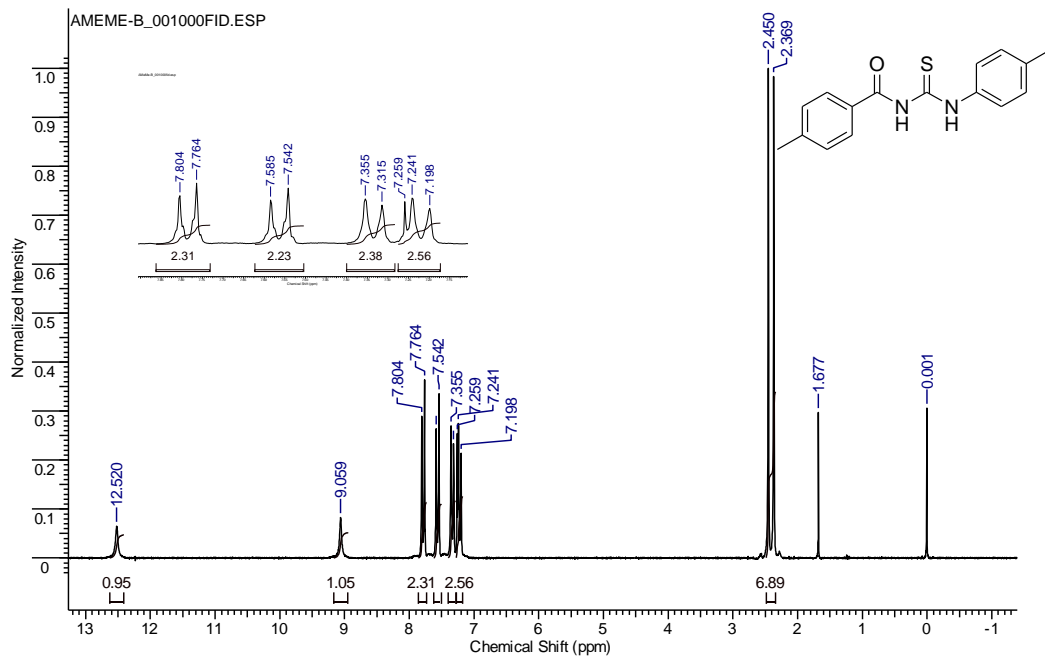


RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-bromobenzoyl)-*N'*-feniltiourea (**140c**)

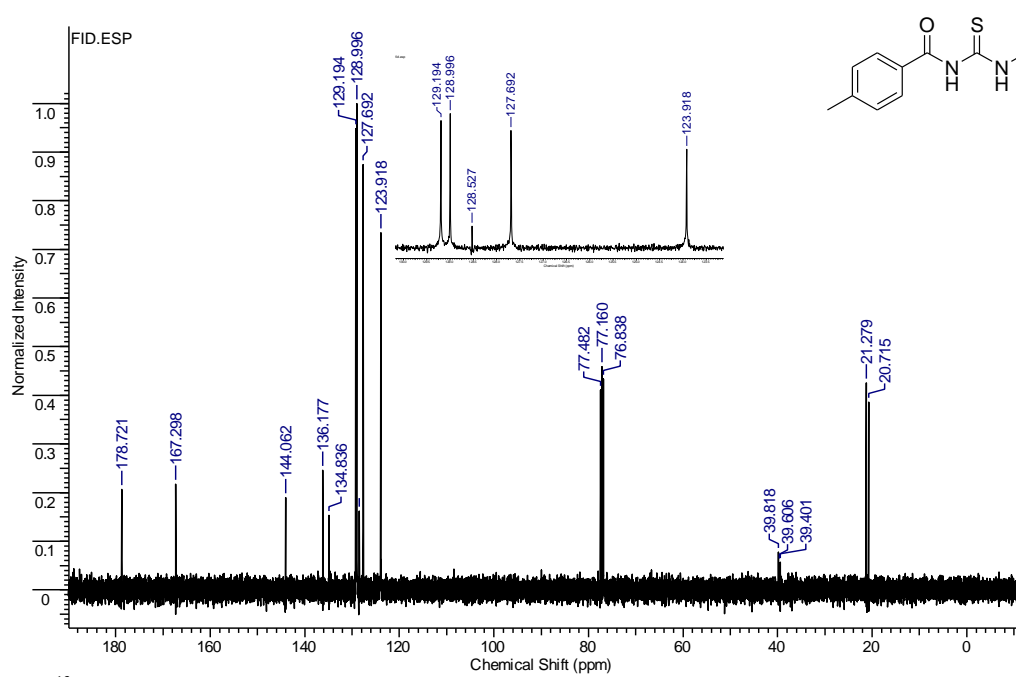




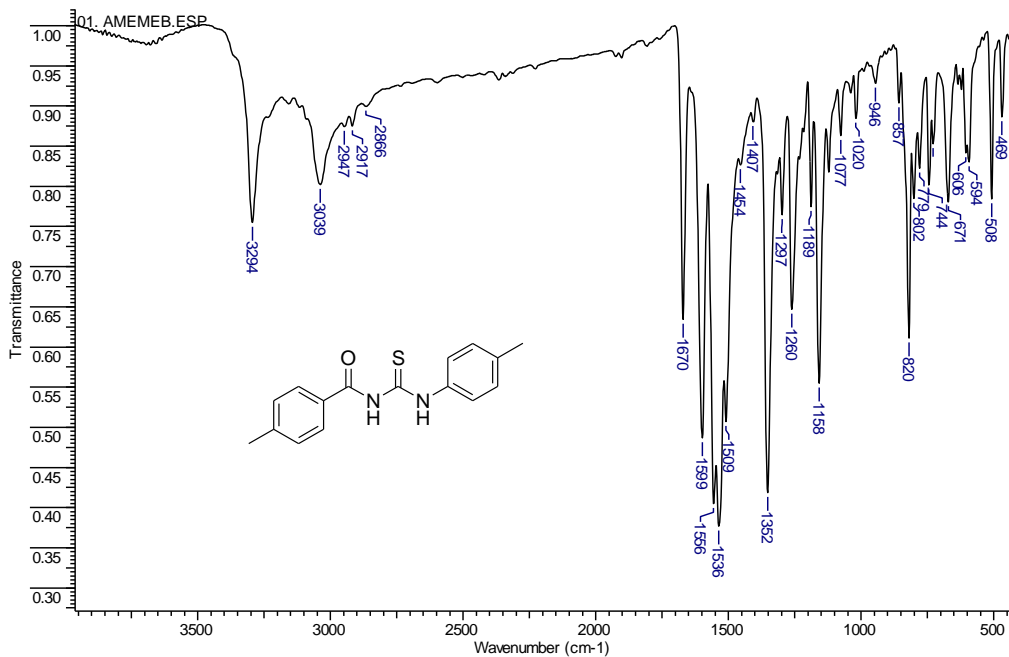
Espectro de IV (KBr) da *N*-(4-bromobenzoi)-*N'*-feniltioureia (**140c**)



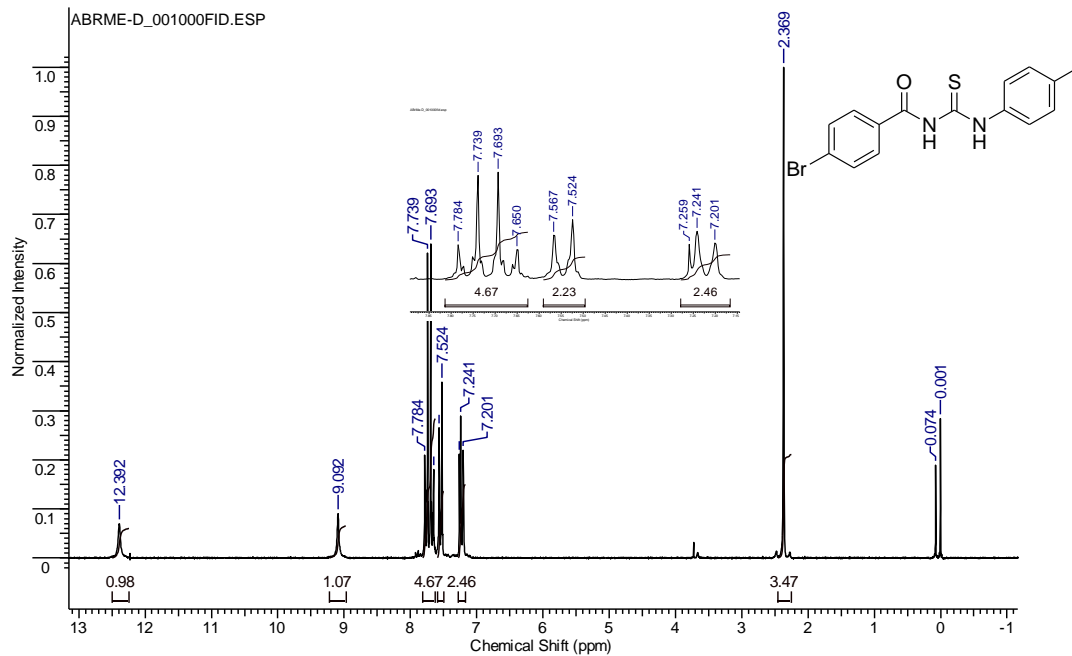
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-metilbenzoi)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140d**)

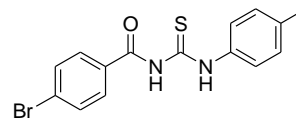
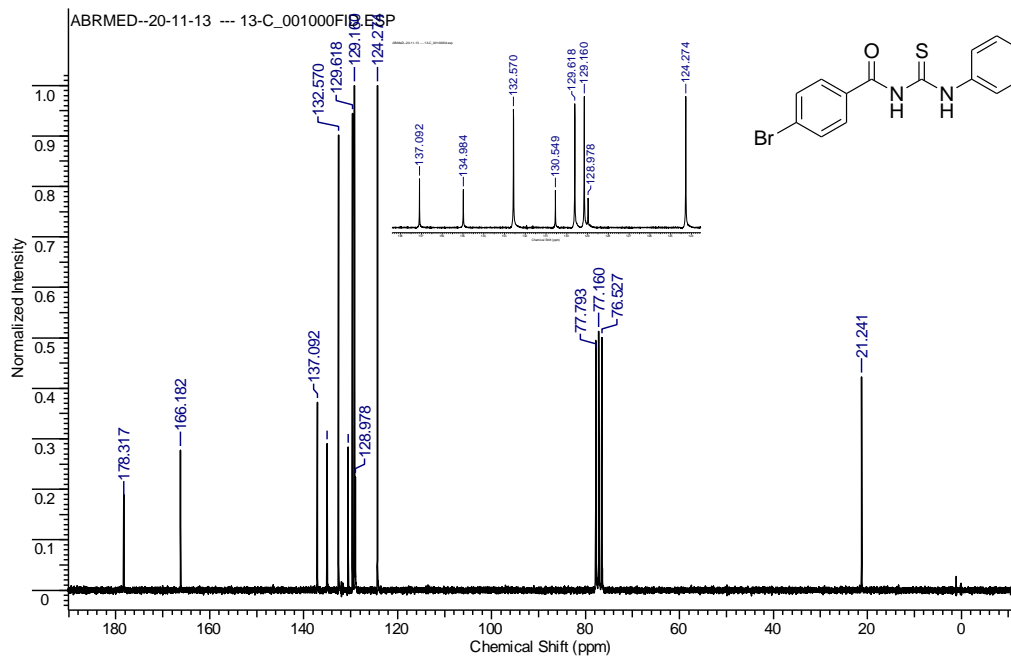


RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) da *N*-(4-metilbenzoyl)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140d**)

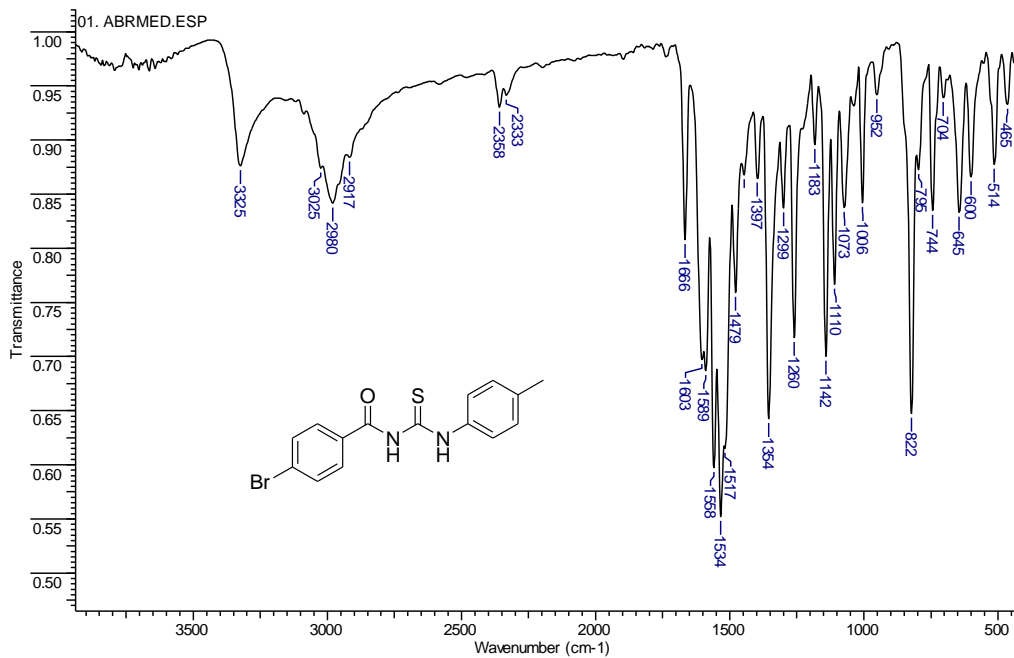


Espectro de IV (KBr) da *N*-(4-metilbenzoi)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140d**)

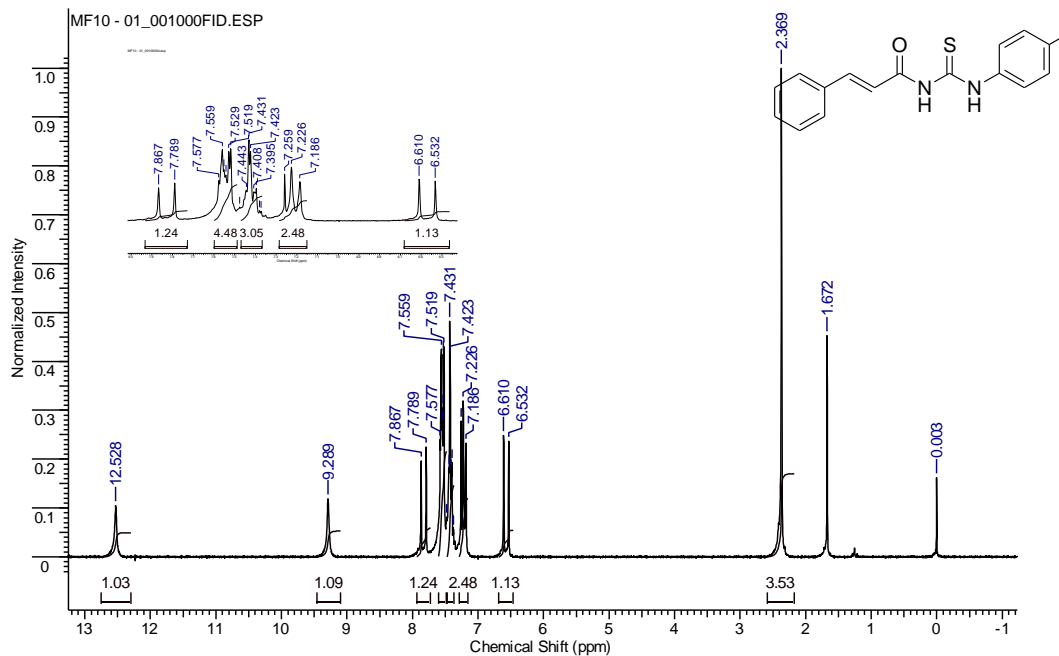




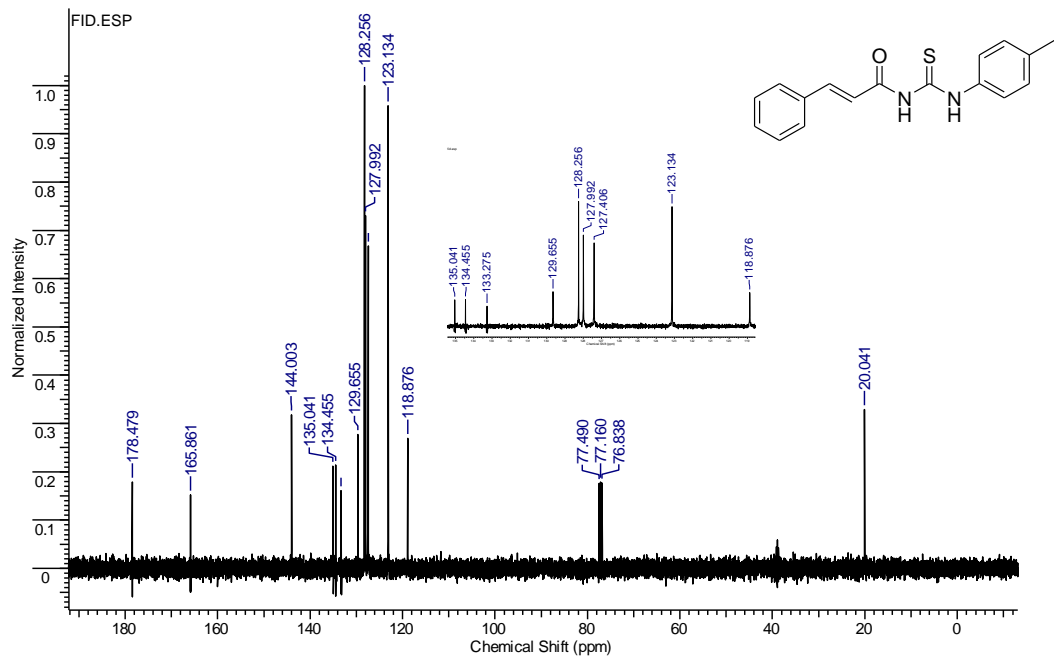
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-bromobenzoyl)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140e**)



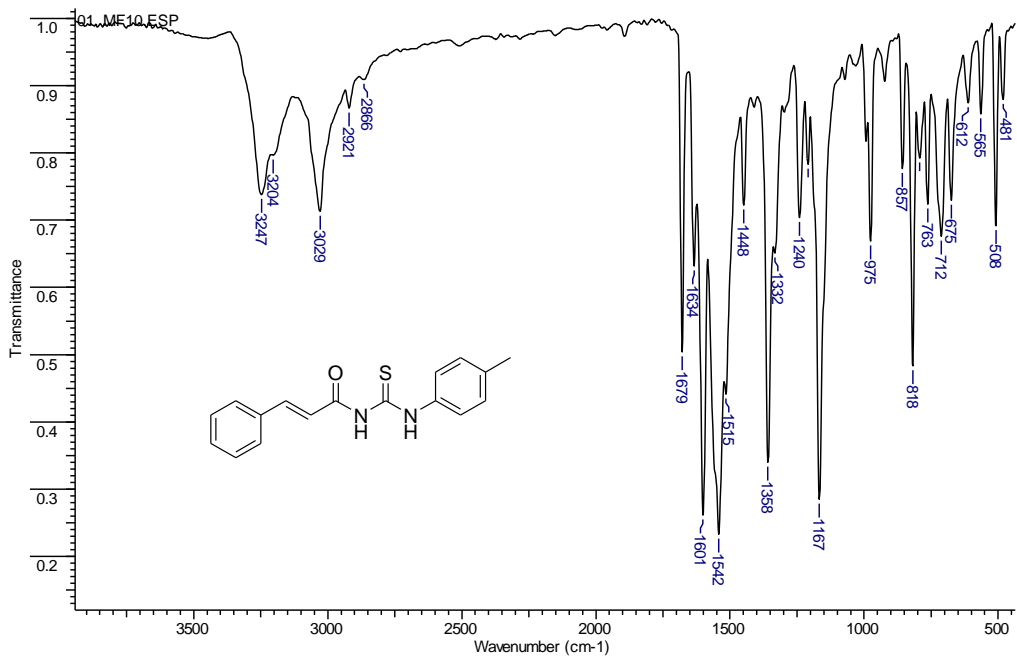
Espectro de IV (KBr) da *N*-(4-bromobenzoyl)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140e**)



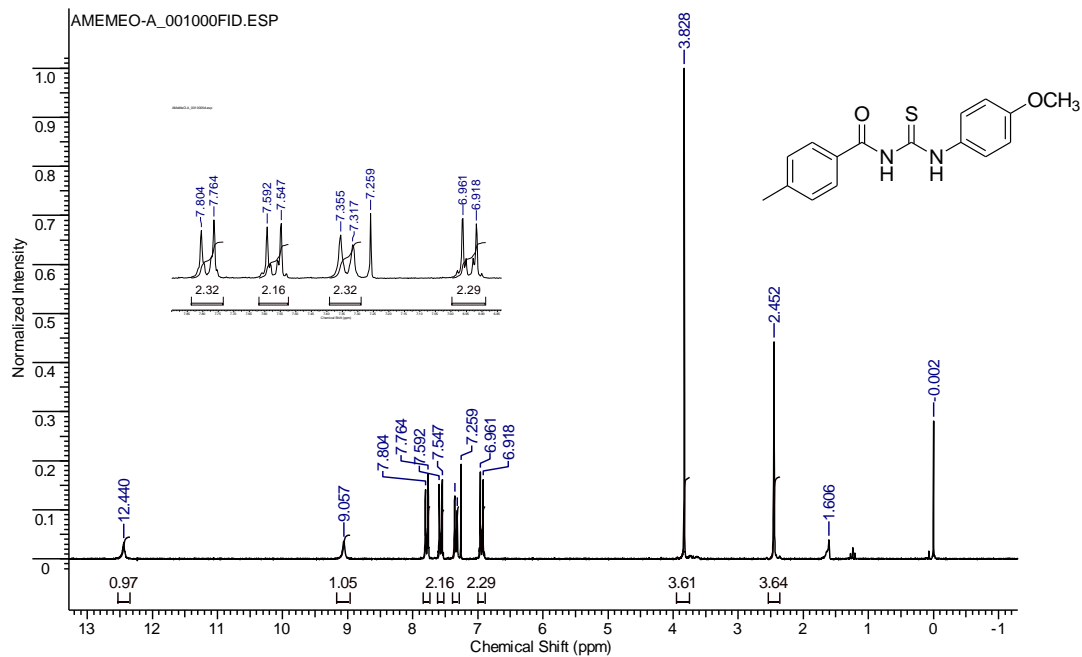
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N*-(*E*)-cinamoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140f**)

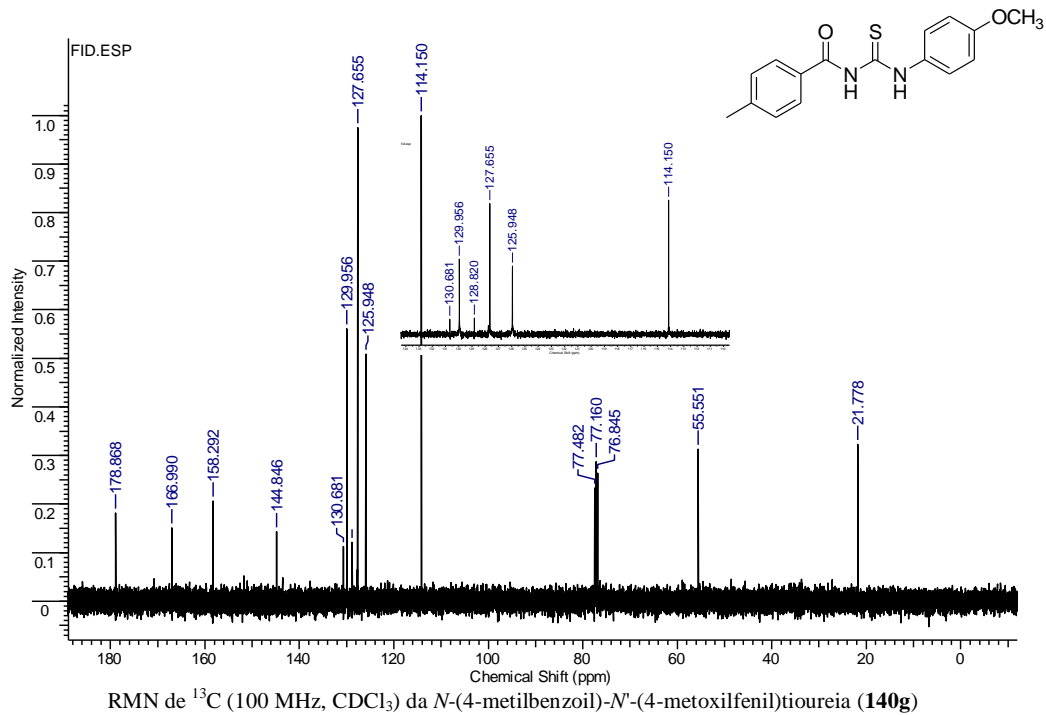


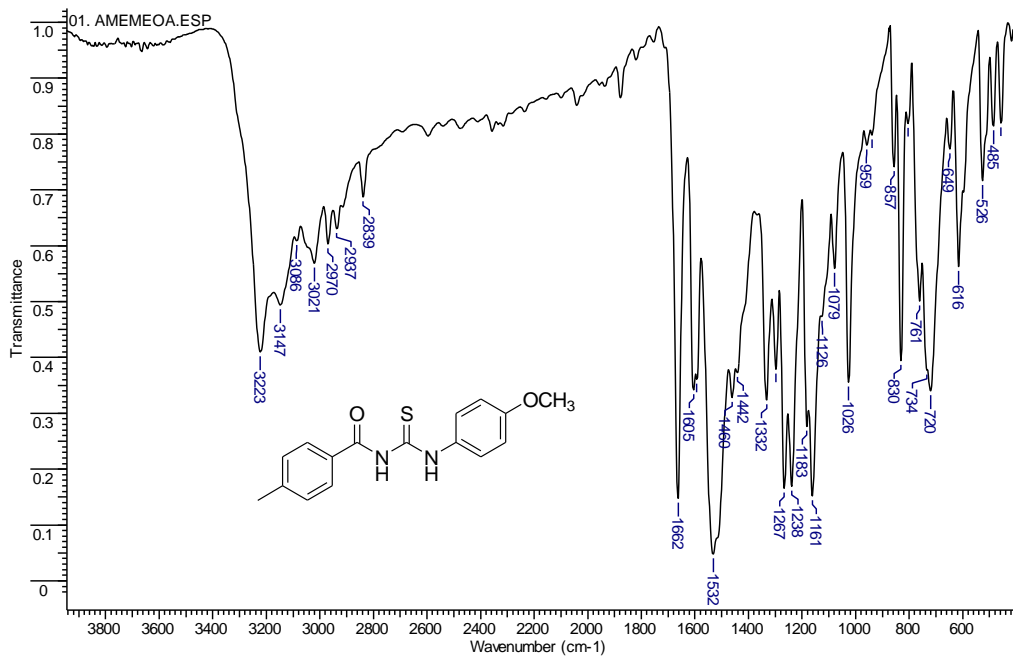
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) da *N*-(*E*)-cinamoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140f**)



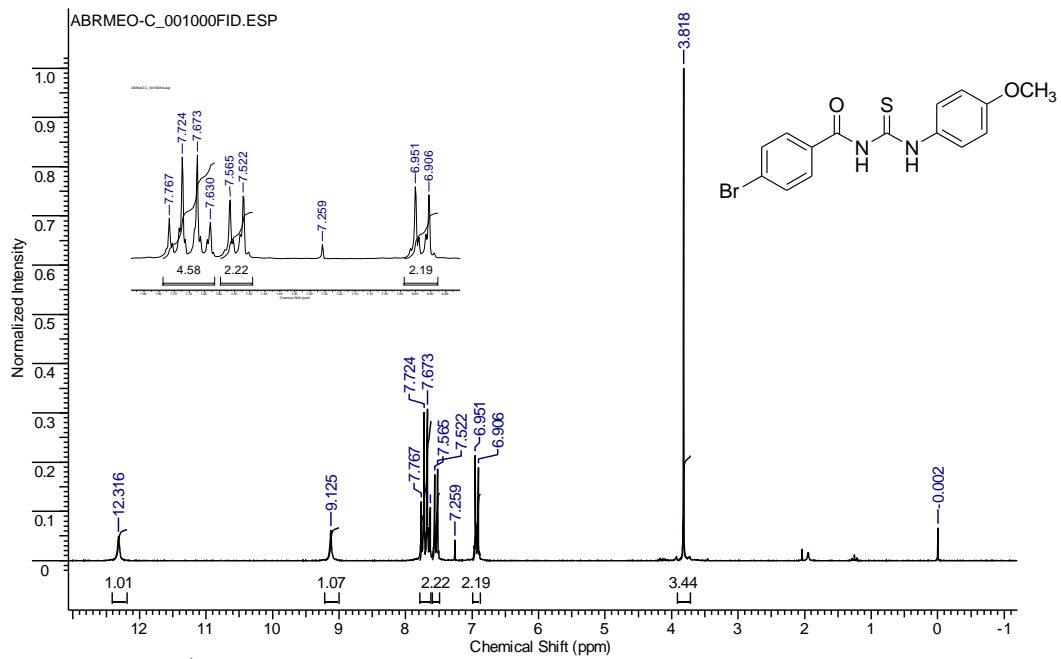
Espectro de IV (KBr) da *N*-(*E*)-cinamoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea (**140f**)

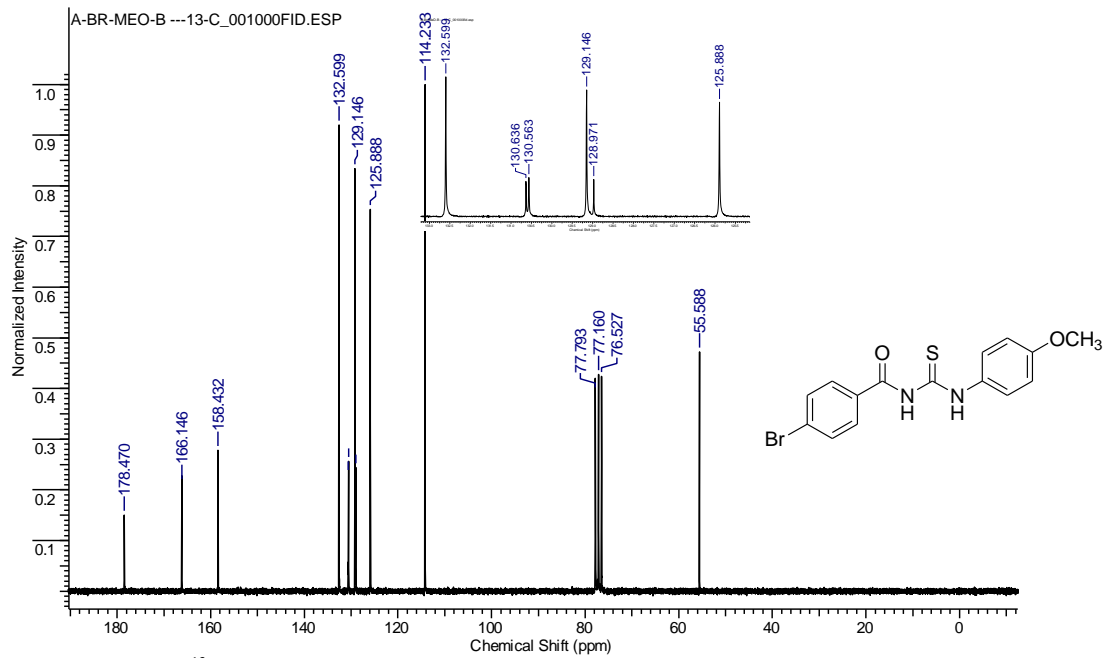




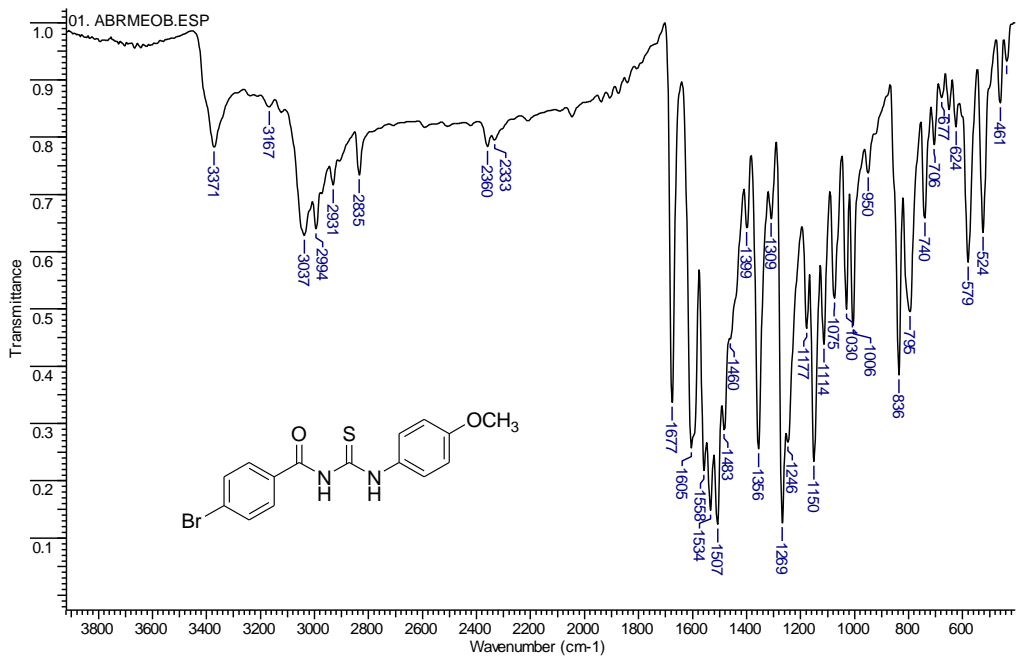


Espectro de IV (KBr) da *N*-(4-metilbenzoi)-*N'*-(4-metoxilfenil)tiourea (**140g**)

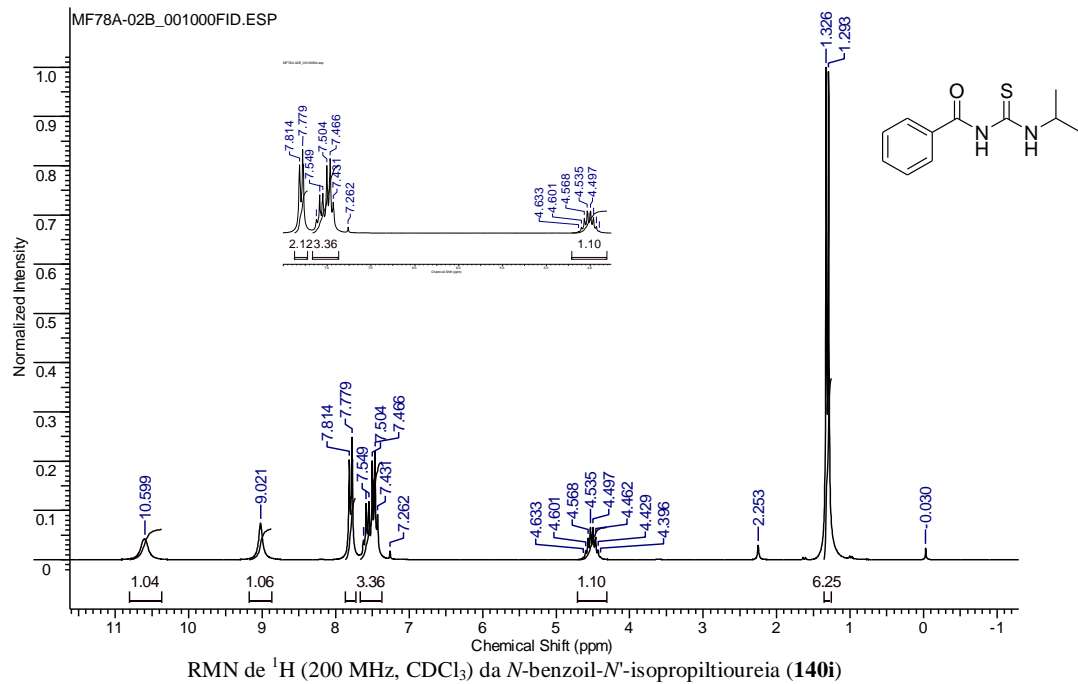


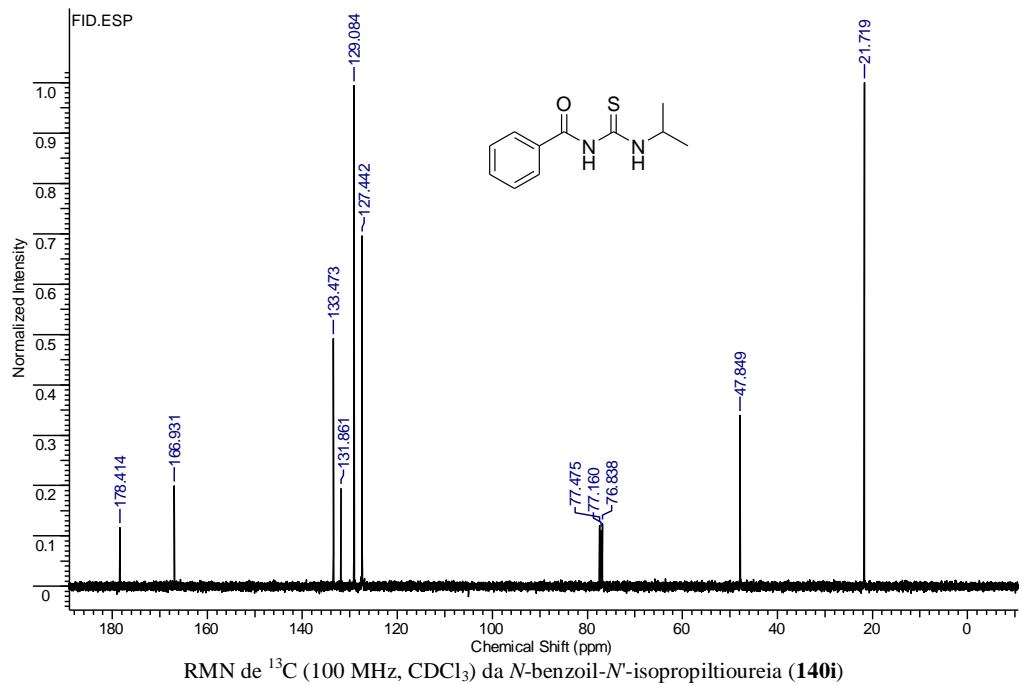


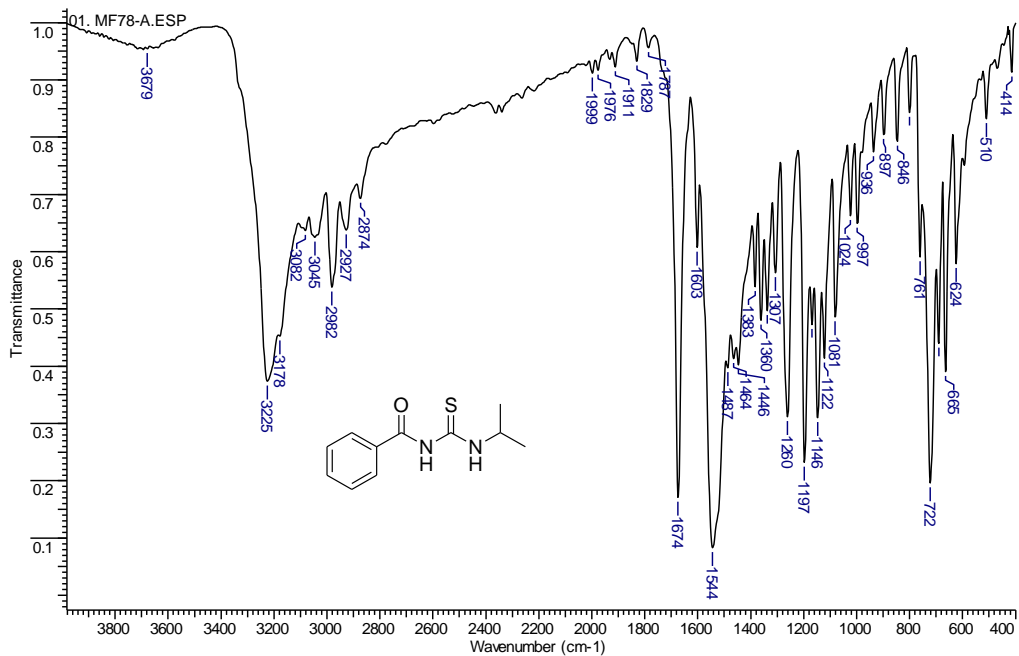
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-bromobenzoyl)-*N'*-(4-metoxifenil)tiourea (**140h**)



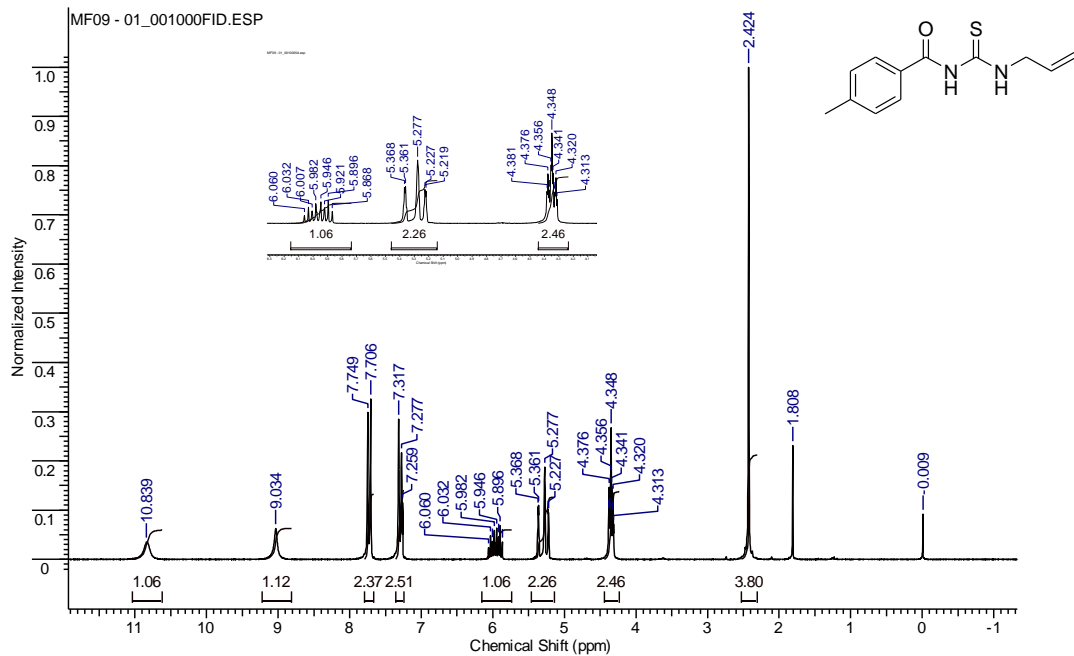
Espectro de IV (KBr) da *N*-(4-bromobenzoi)-*N'*-(4-metoxilfenil)tiourea (**140h**)



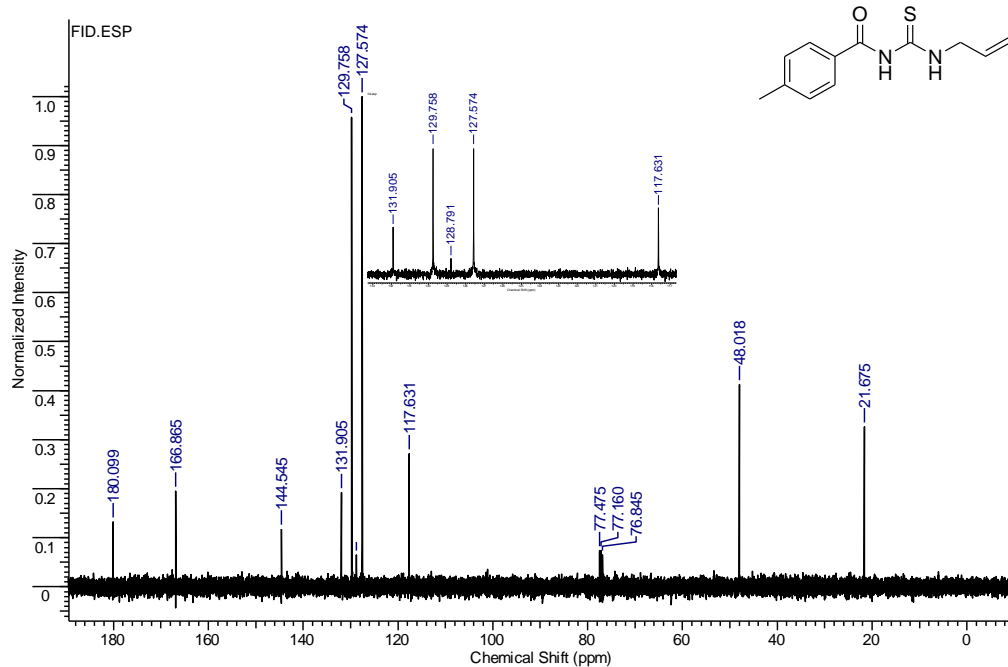




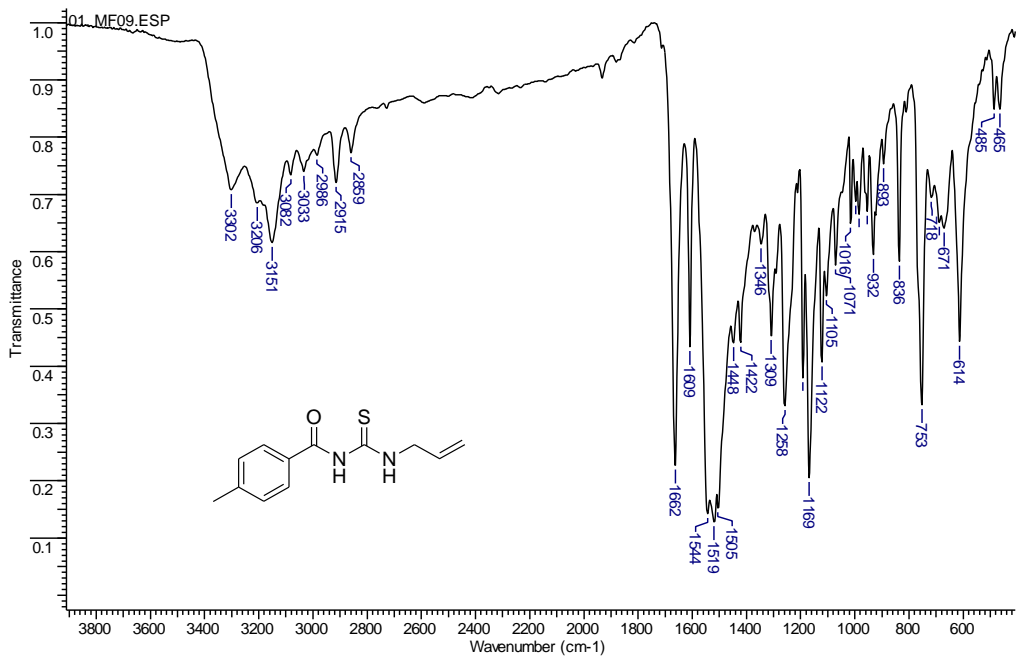
Espectro de IV (KBr) da *N*-benzoyl-*N'*-isopropiltiourea (**140i**)



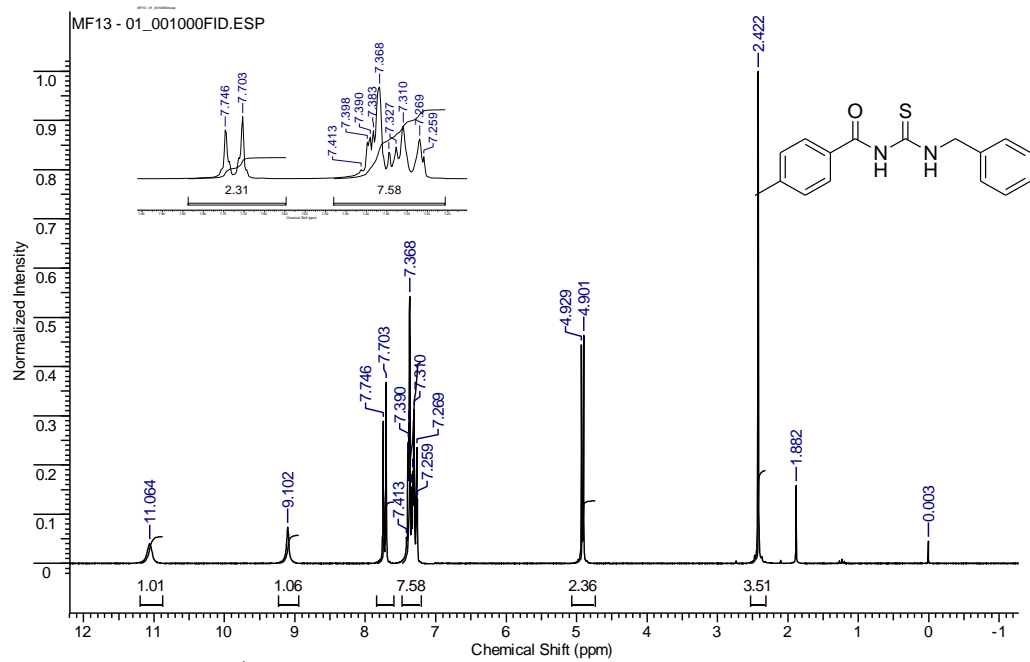
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N'*-alil-*N*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140j**)



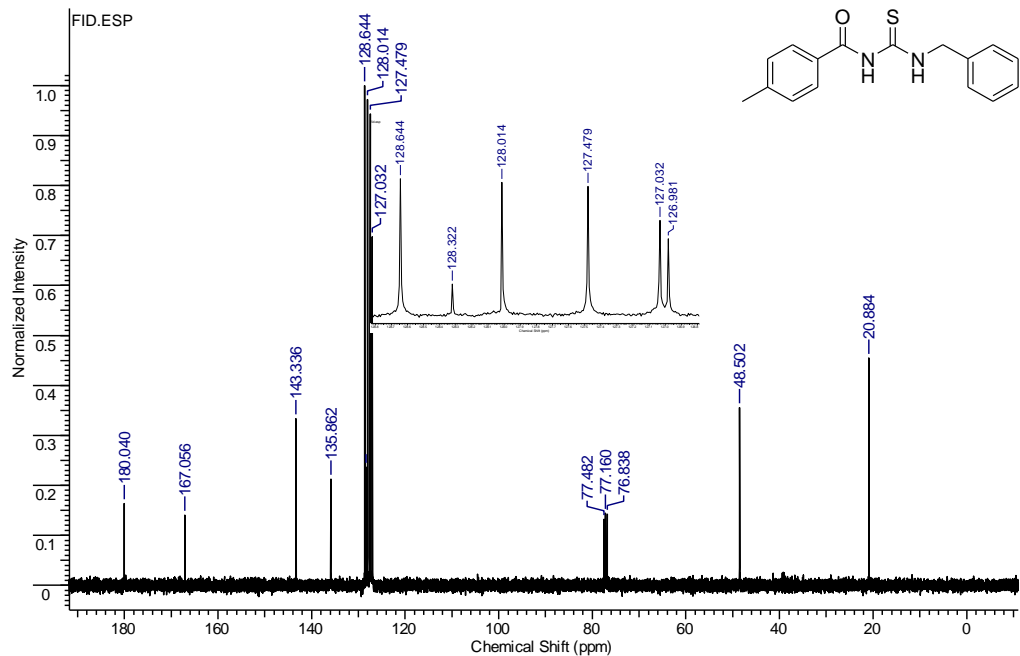
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da *N'*-alil-*N*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140j**)



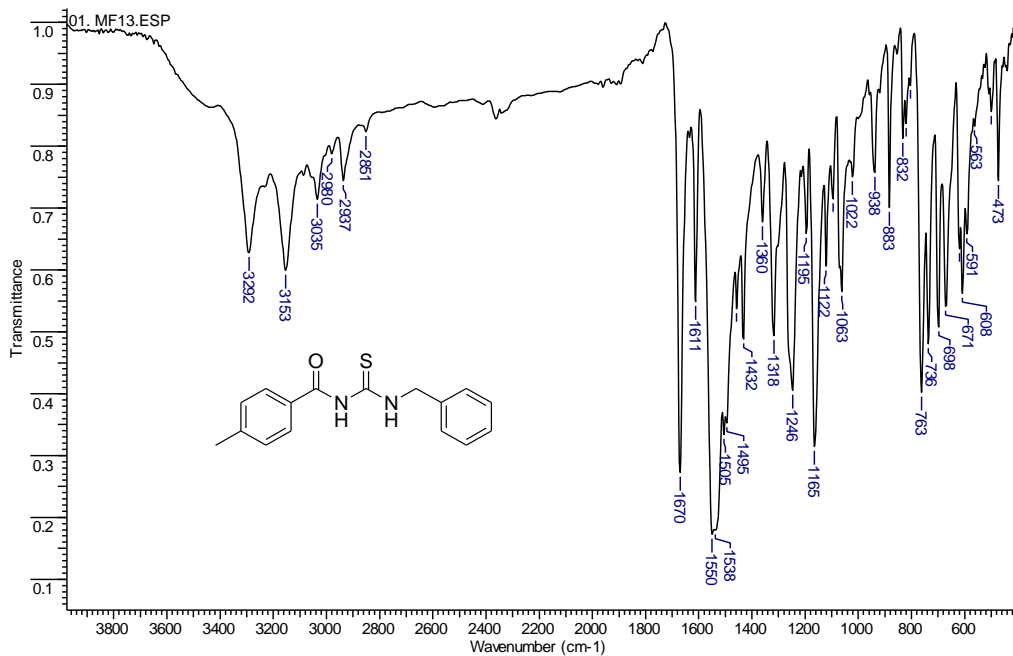
Espectro de IV (KBr) da *N'*-alil-*N*-(4-metilbenzoyl)tiourea (**140j**)



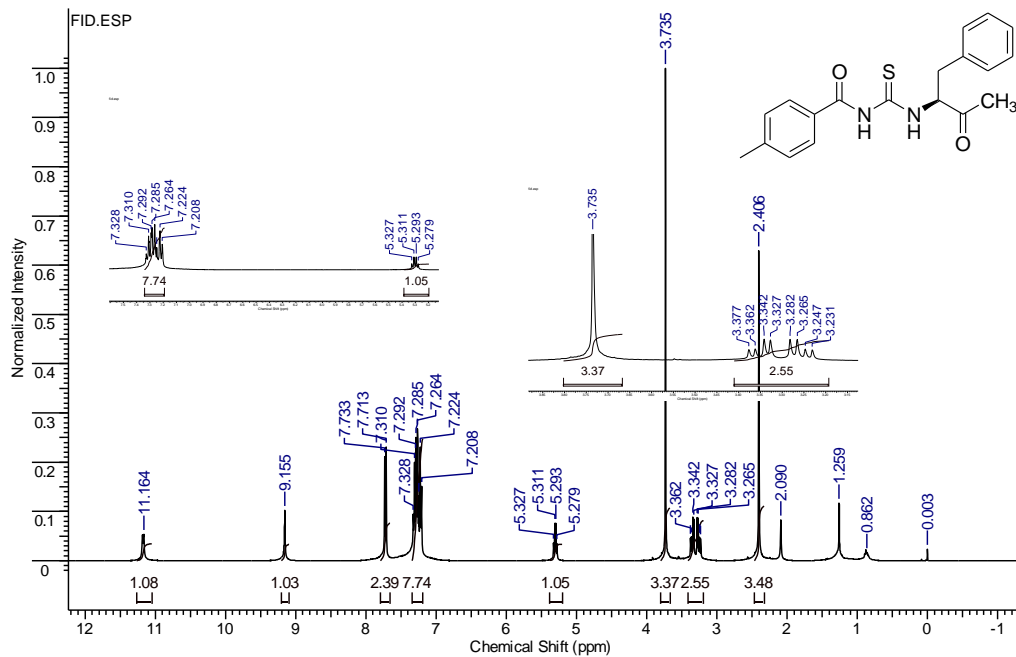
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N'*-benzil-*N*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140k**)



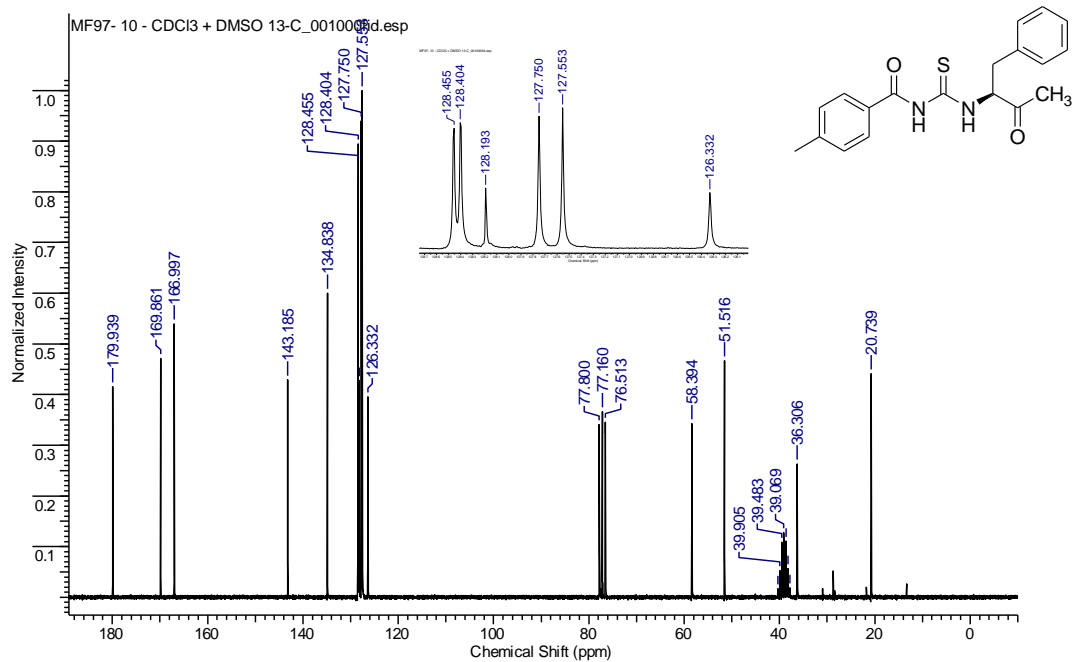
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ como padrão interno) da *N*-benzyl-*N*-(4-metilbenzoyl)tiourea (**140k**)



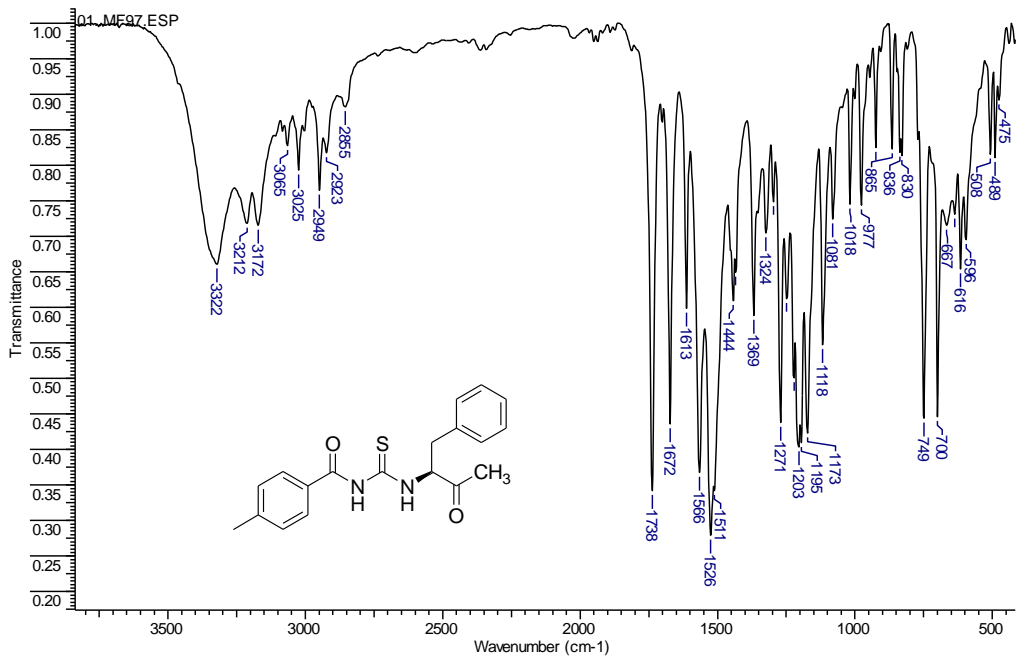
Espectro de IV (KBr) da *N'*-benzil-*N*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140k**)



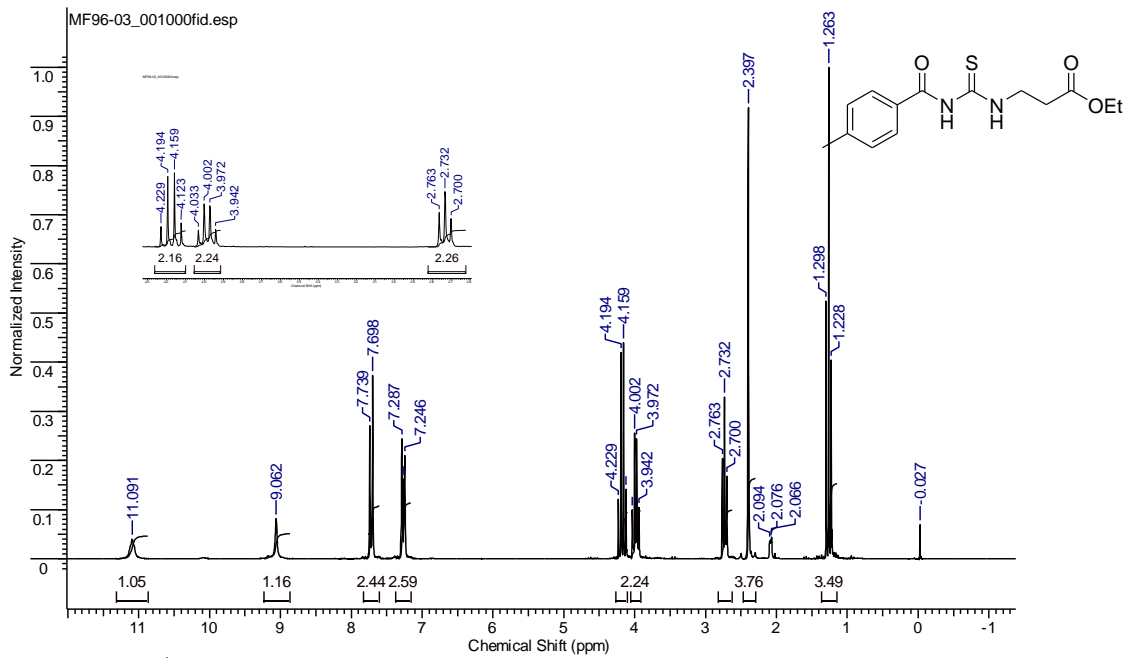
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-metilbenzoi)-*N'*-(*S*)-[1-(metoxicarbonil)-2-(fenil)etil]tiourea (**140I**)



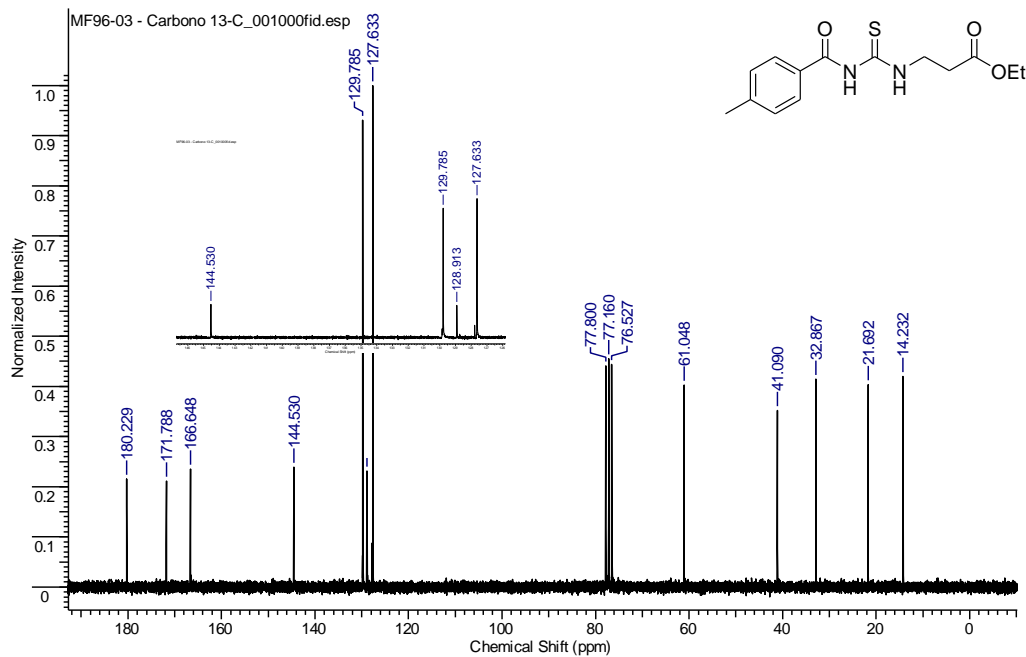
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) da *N*-(4-metilbenzoi)-*N'*-(*S*)-[1-(metoxicarbonil)-2-(fenil)etil]tiourea (**140I**)



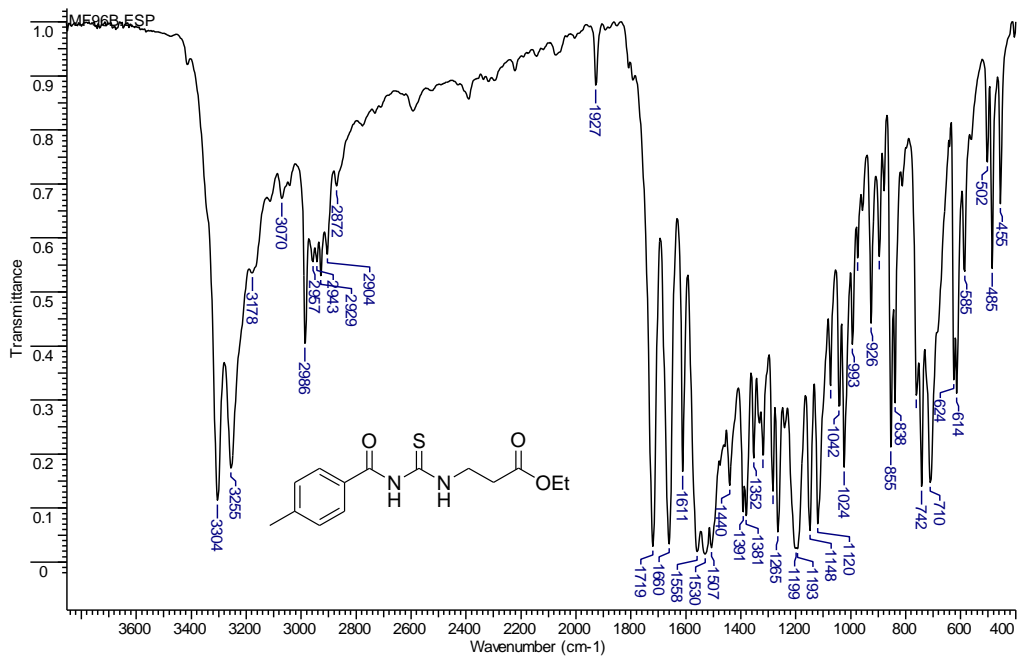
Espectro de IV (KBr) da *N*-(4-metilbenzoi)-*N'*-(*S*)-[1-(metoxicarbonil)-2-(fenil)etil]tiourea (**1401**)



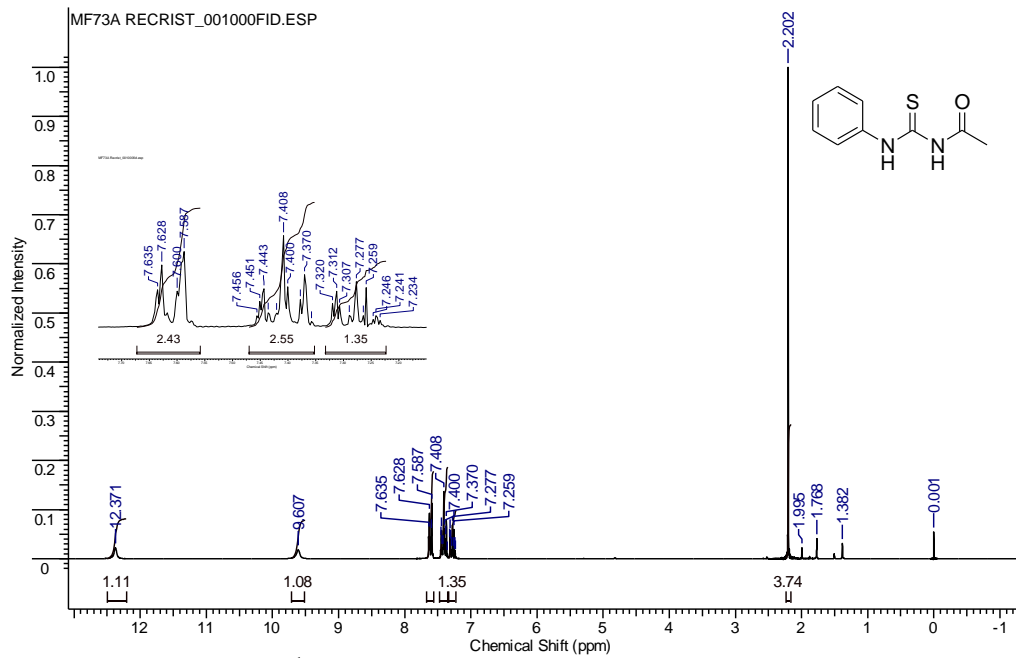
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) da *N*-[2-(etoxicarbonil)etil]-*N'*-(4-metilbenzoi)tiureia (**140m**)



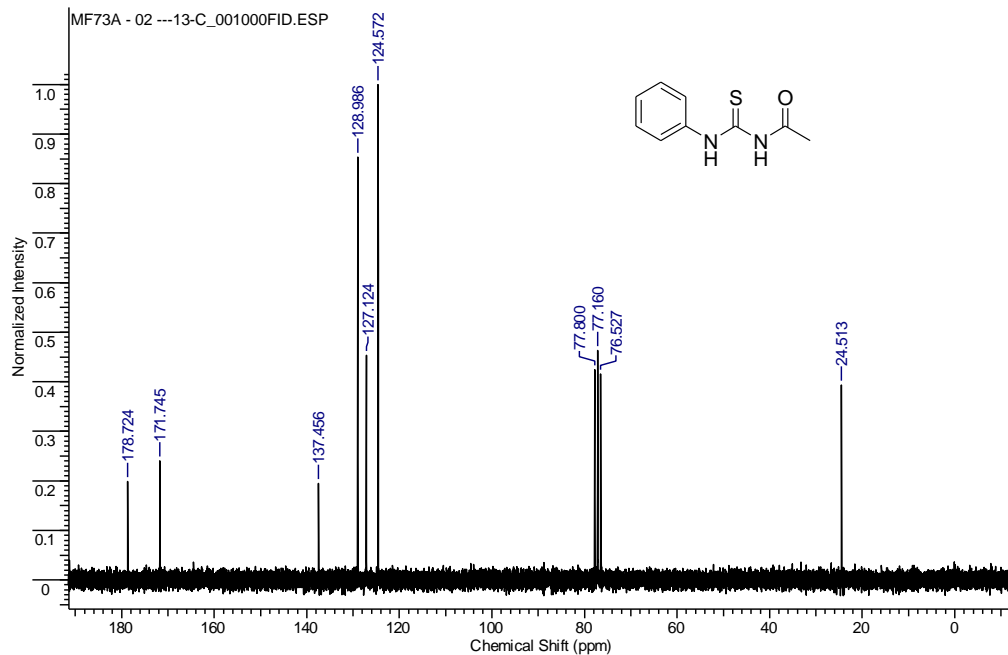
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da *N*-[2-(etoxicarbonil)etil]-*N'*-(4-metilbenzoi)tiourea (**140m**)



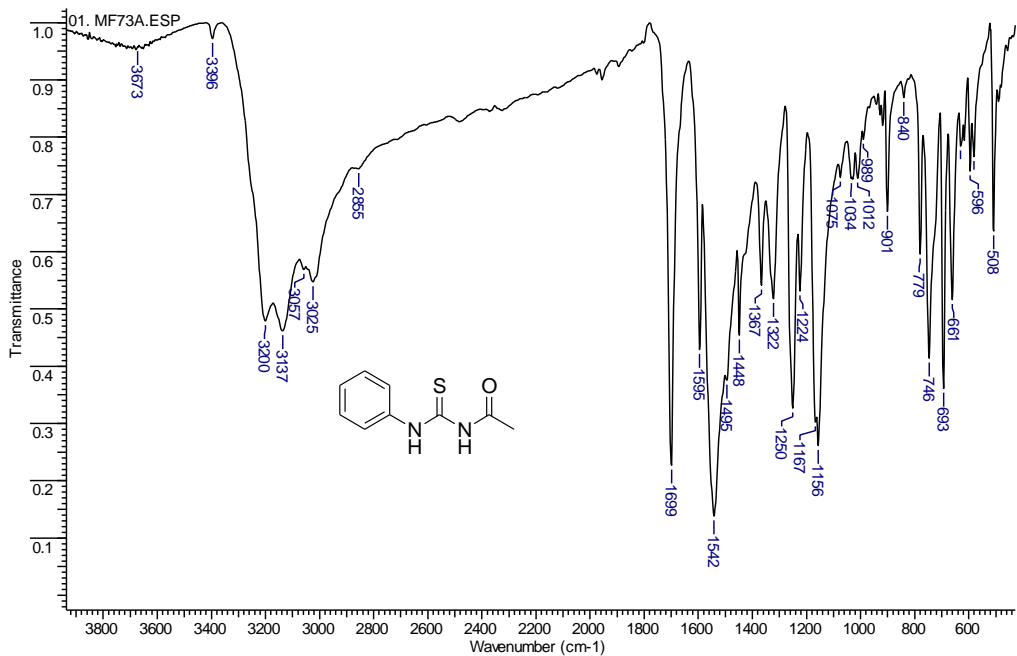
Espectro de IV (KBr) da *N*-[2-(etoxicarbonil)etil]-*N'*-(4-metilbenzoil)tiourea (**140m**)



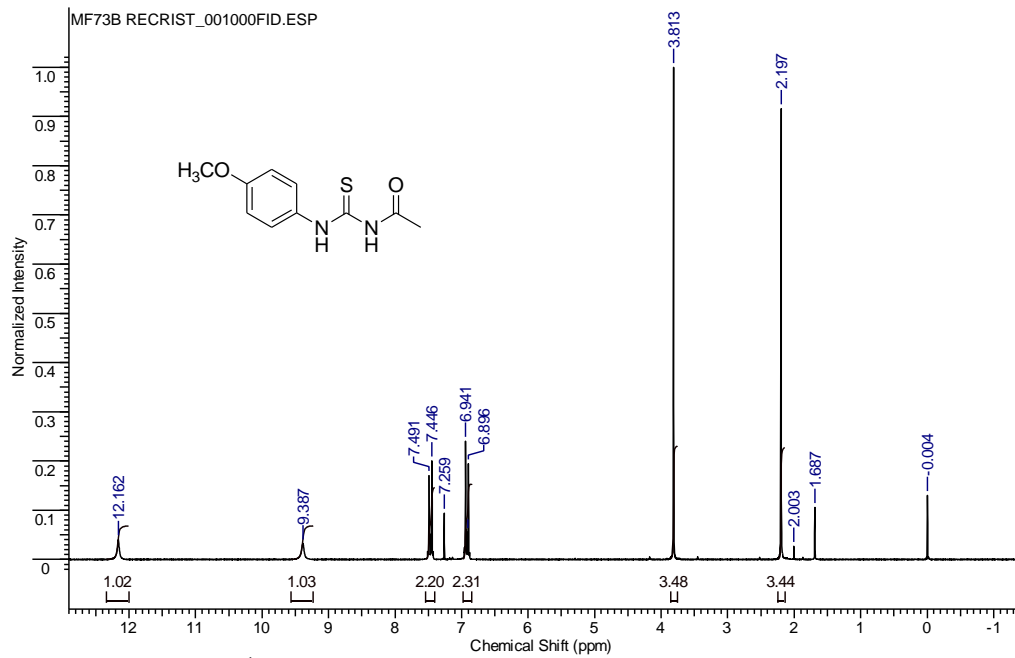
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N*-acetyl-*N'*-feniltioureia (**144a**)



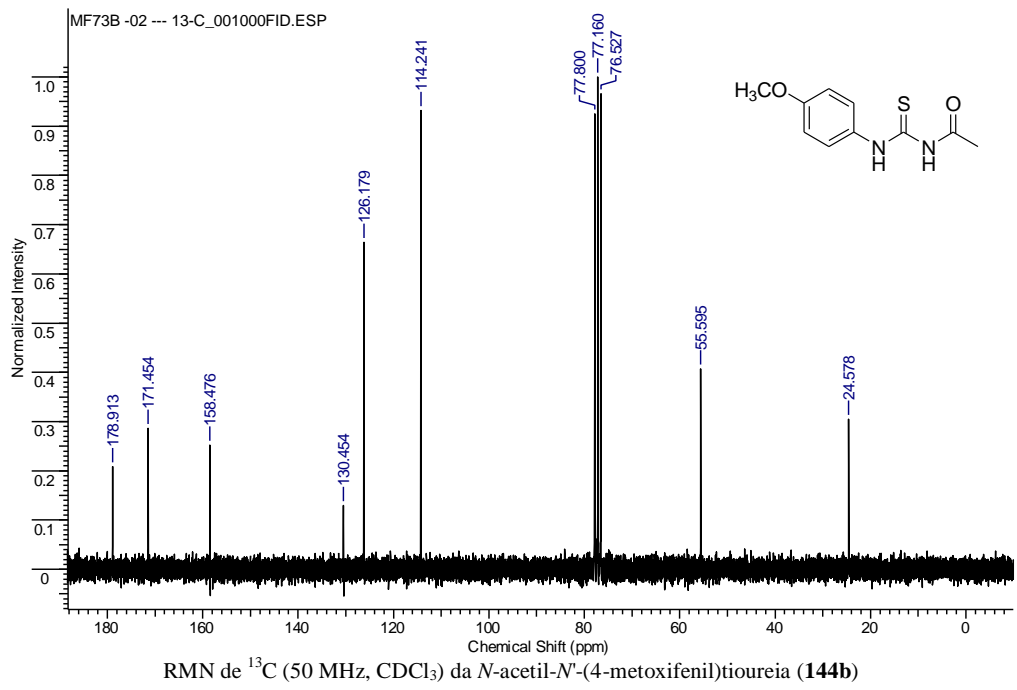
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da *N*-acetil-*N'*-feniltiourea (**144a**)

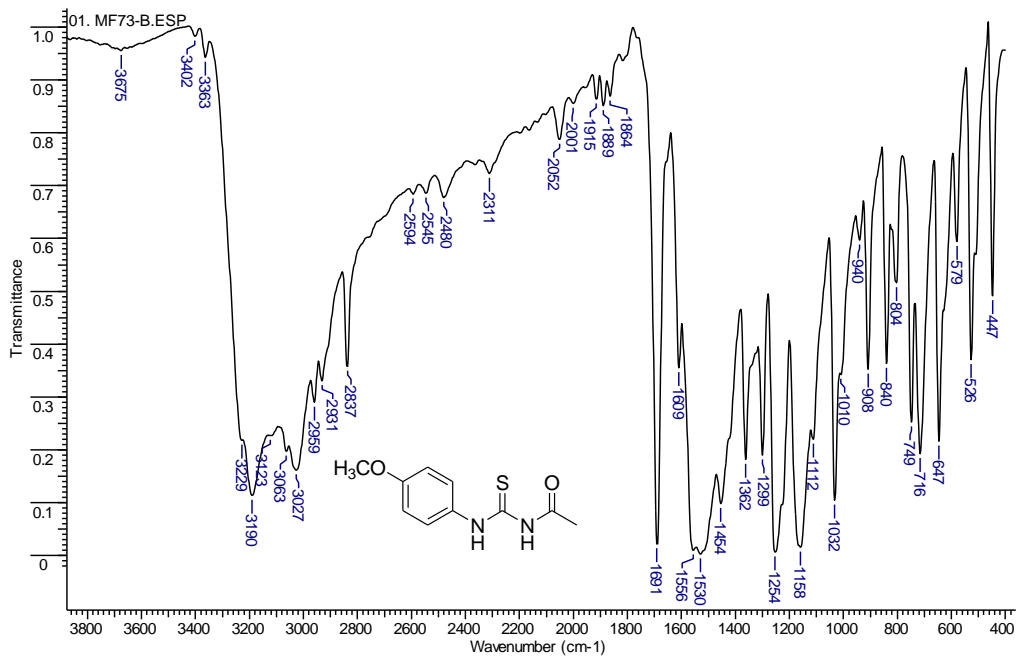


Espectro de IV (KBr) da *N*-acetil-*N'*-feniltioureia (**144a**)

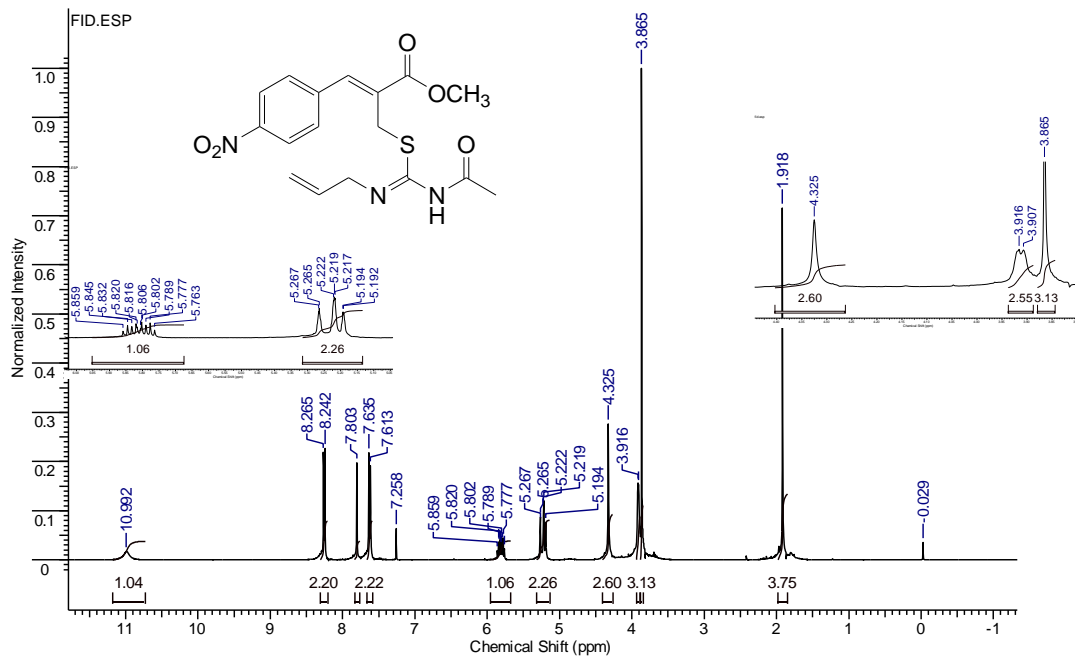


RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da *N*-acetyl-*N'*-(4-metoxifenil)tiourea (**144b**)

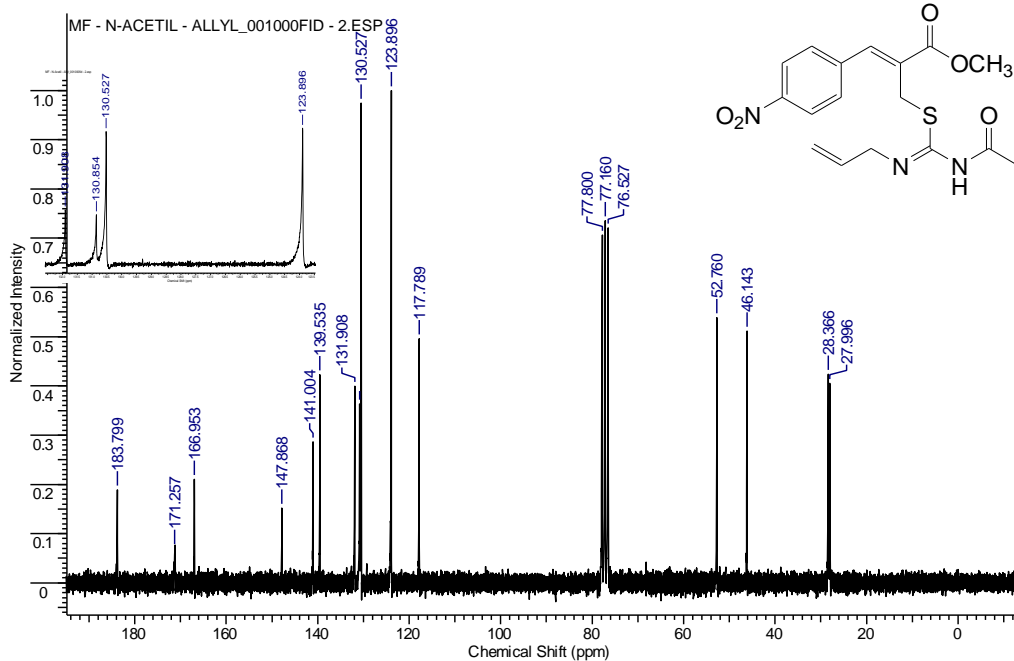




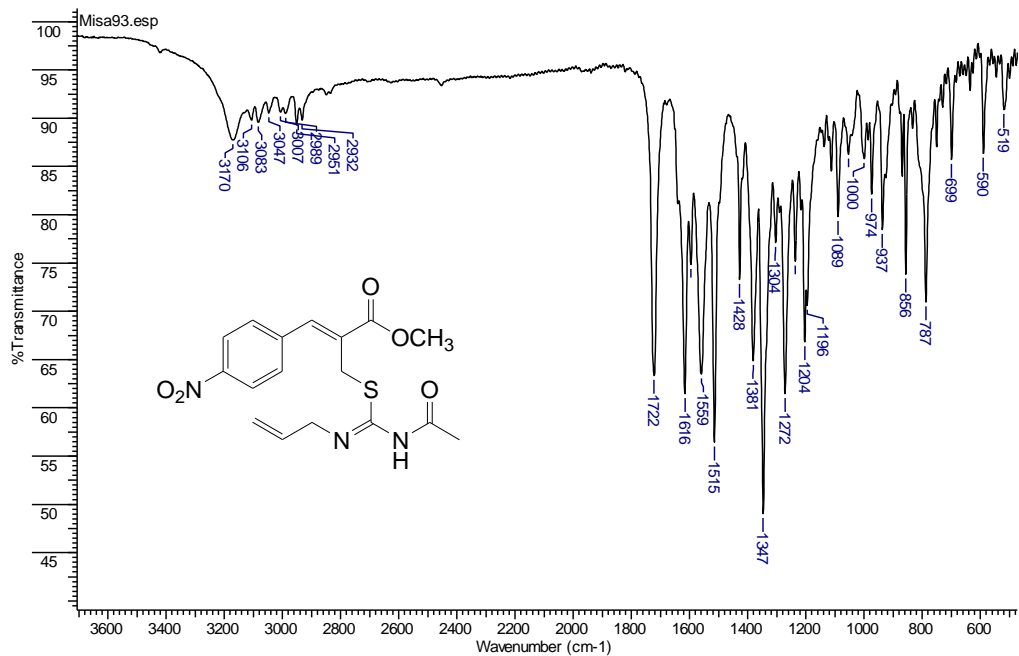
Espectro de IV (KBr) da *N*-acetil-*N'*-(4-metoxifenil)tiourea (**144b**)



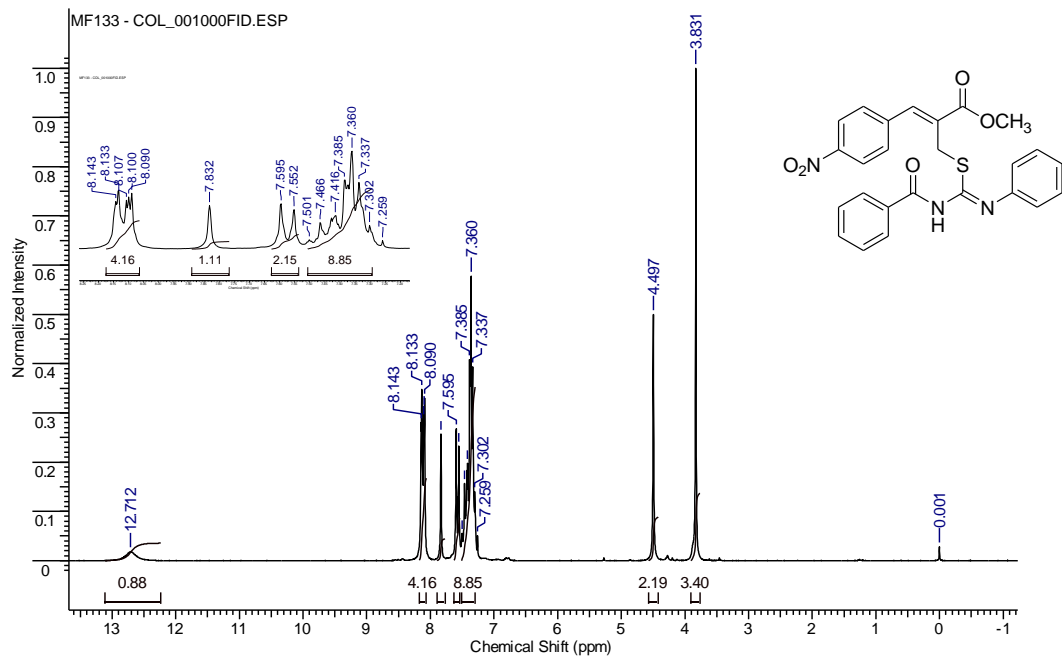
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-[(N-acetil-N'-alilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**134q**)



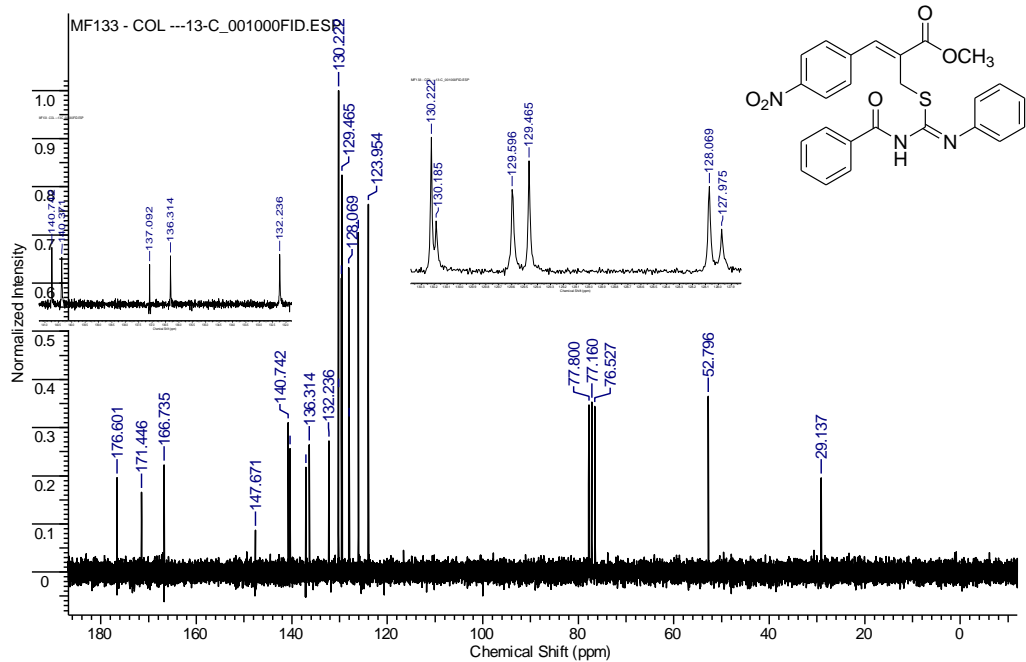
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[(N-acetil-N'-alilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**134q**)



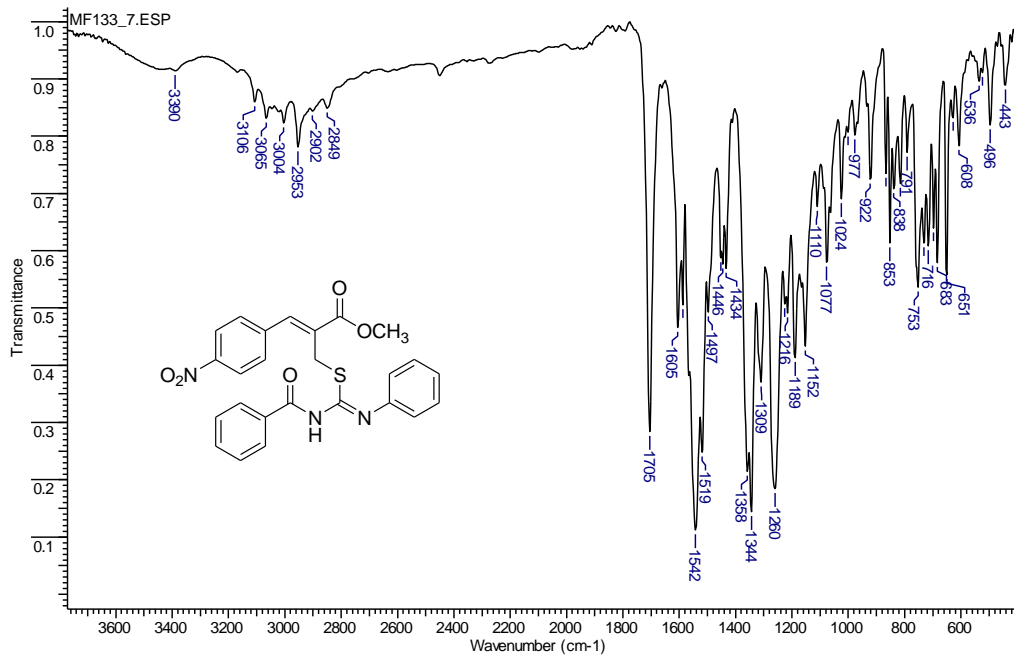
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[(N-acetil-N⁷-alilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**134q**)



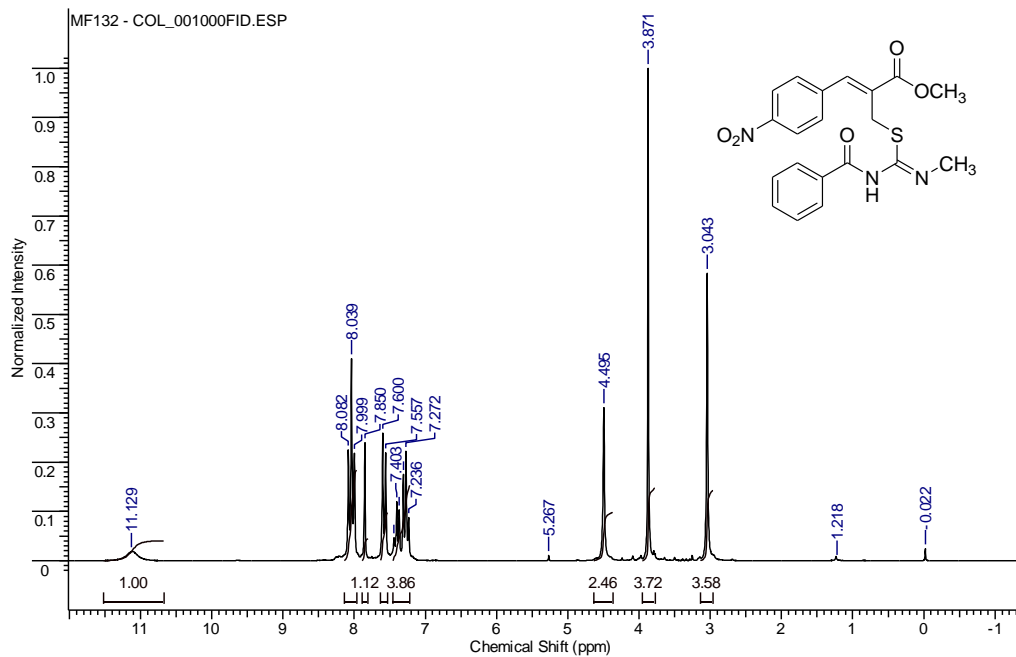
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-fenilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**136g**)



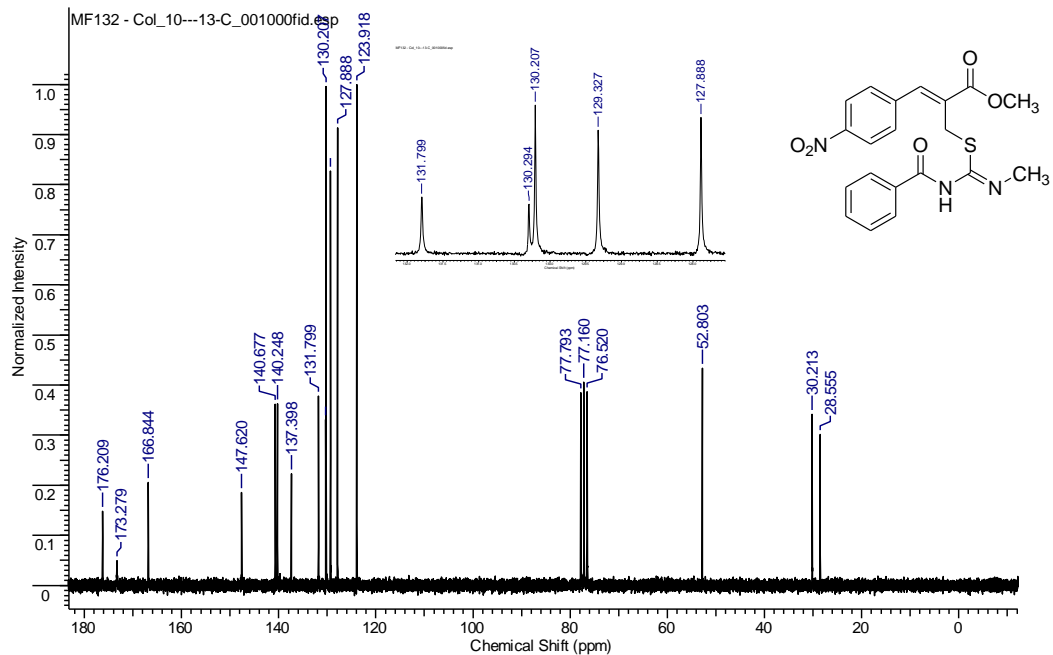
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-fenilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**136g**)



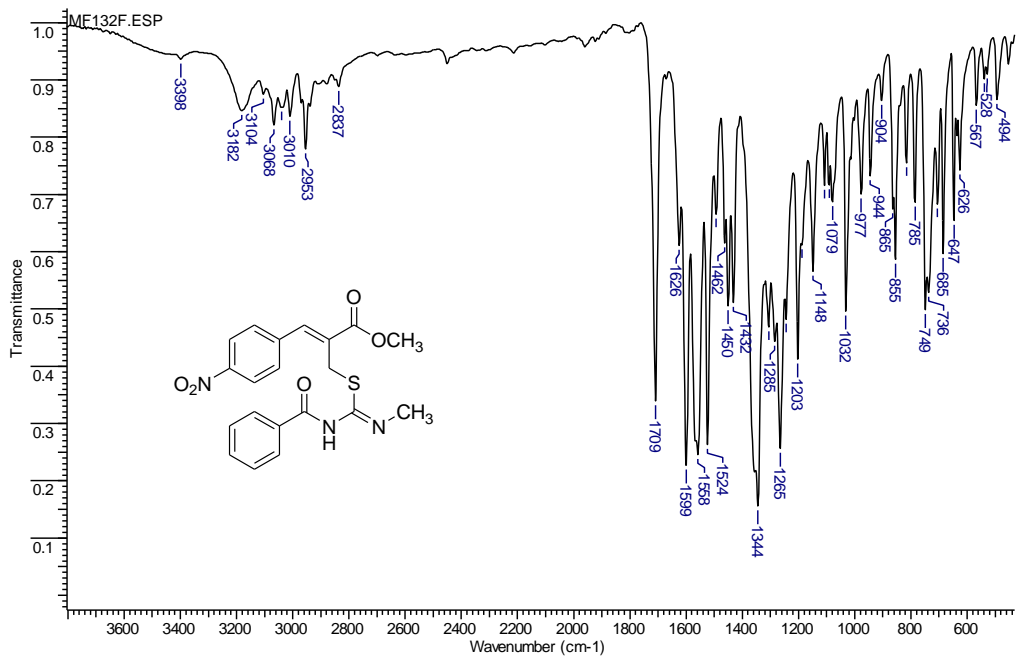
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-fenilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**136g**)



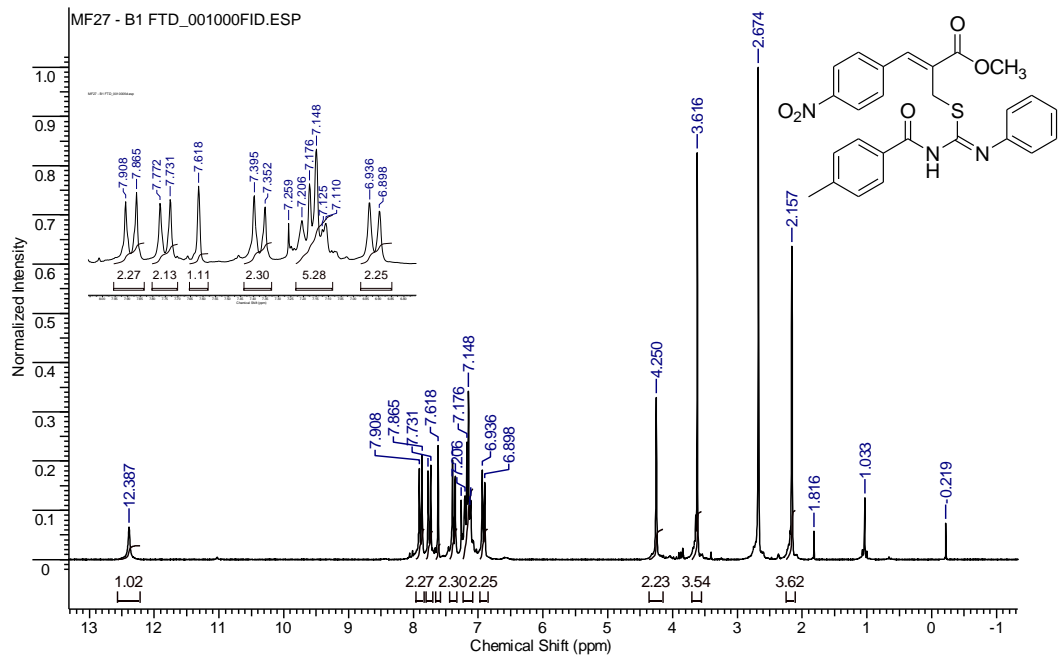
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-metilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**136n**)



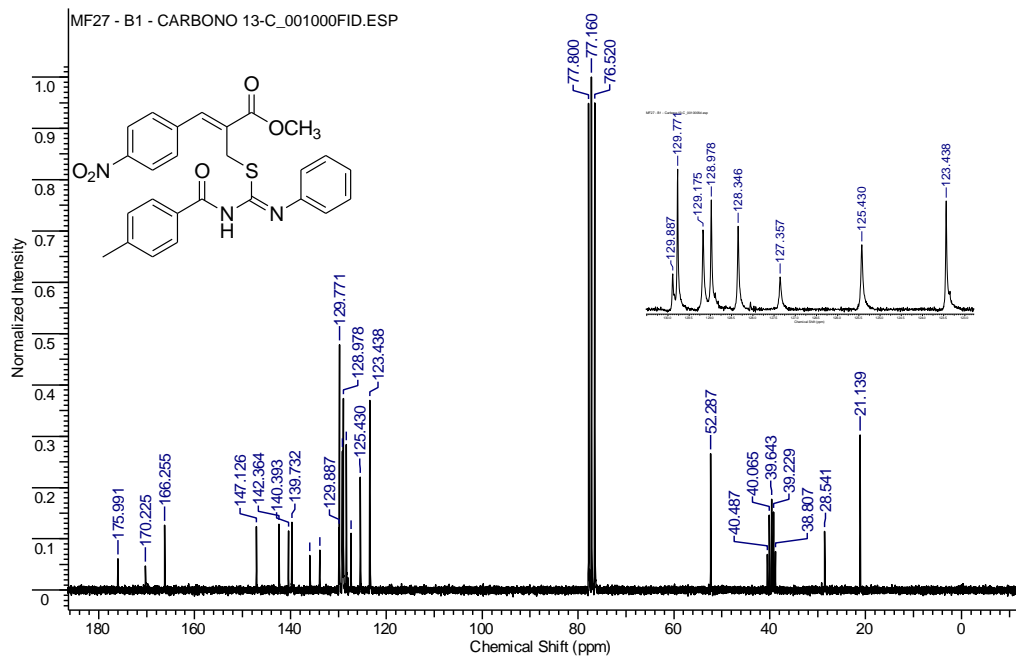
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-metilisotioureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**136n**)



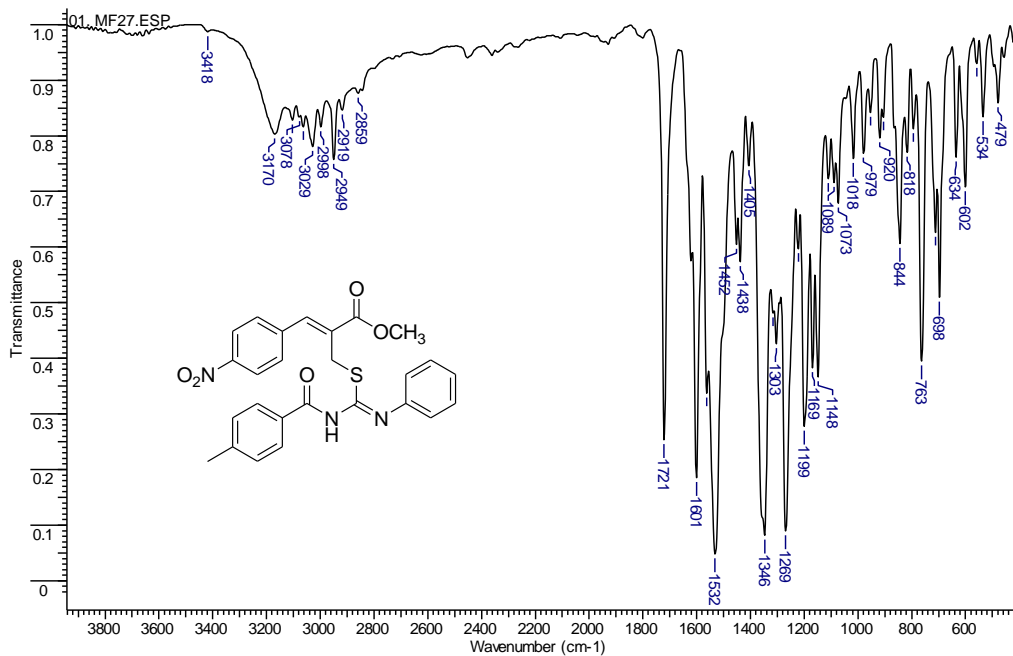
Spectro de IV (KBr) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-metilisotiureido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**136n**)



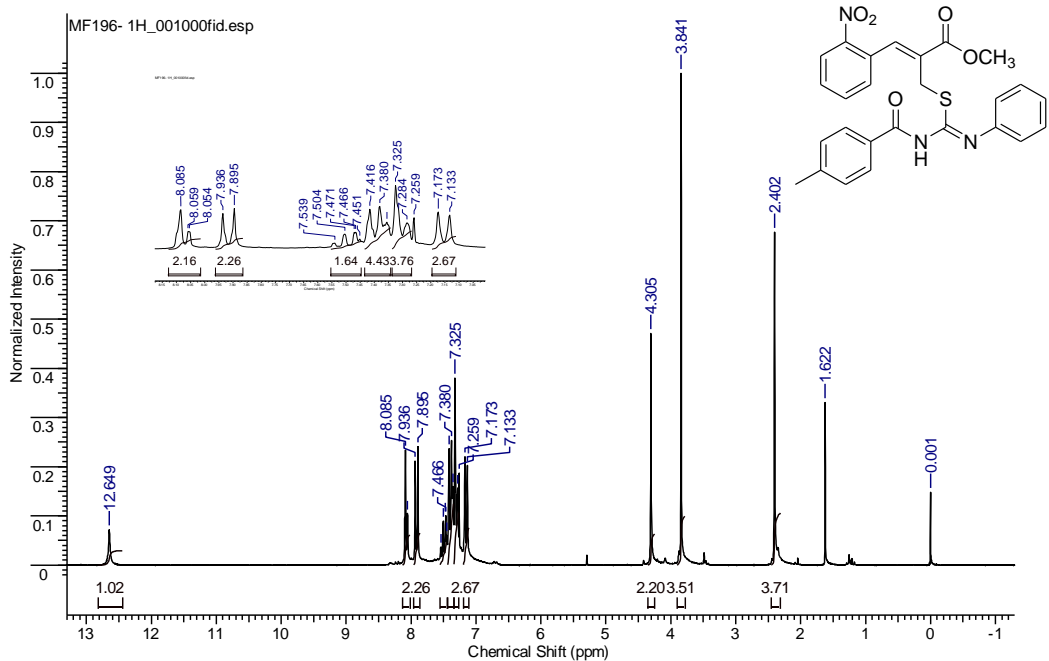
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146a**)



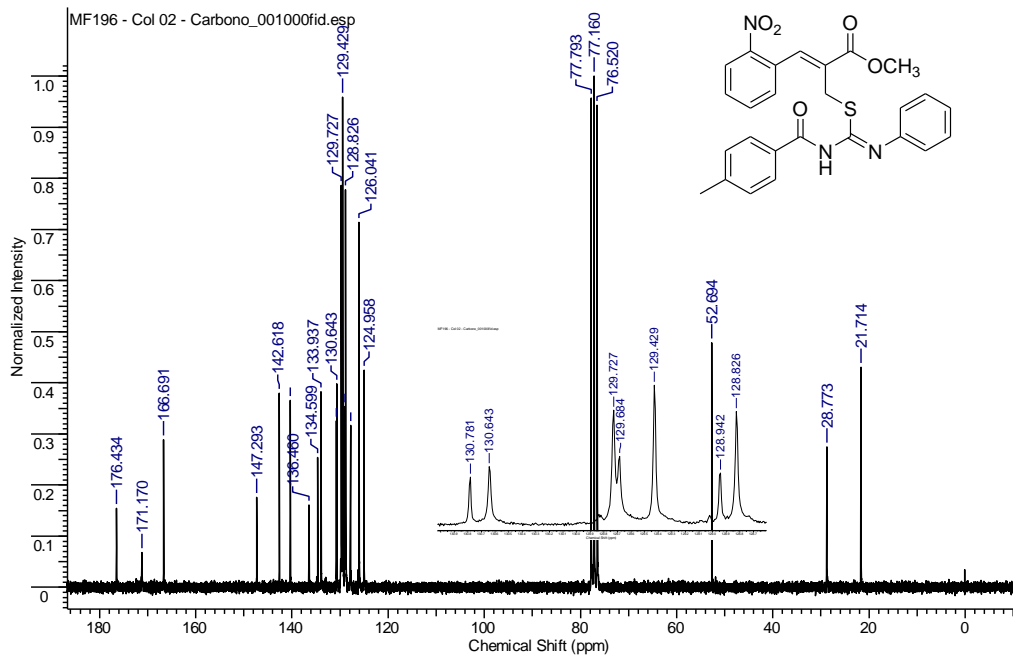
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do (*Z*)-2-[[*N*-fenil-*N'*-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146a**)



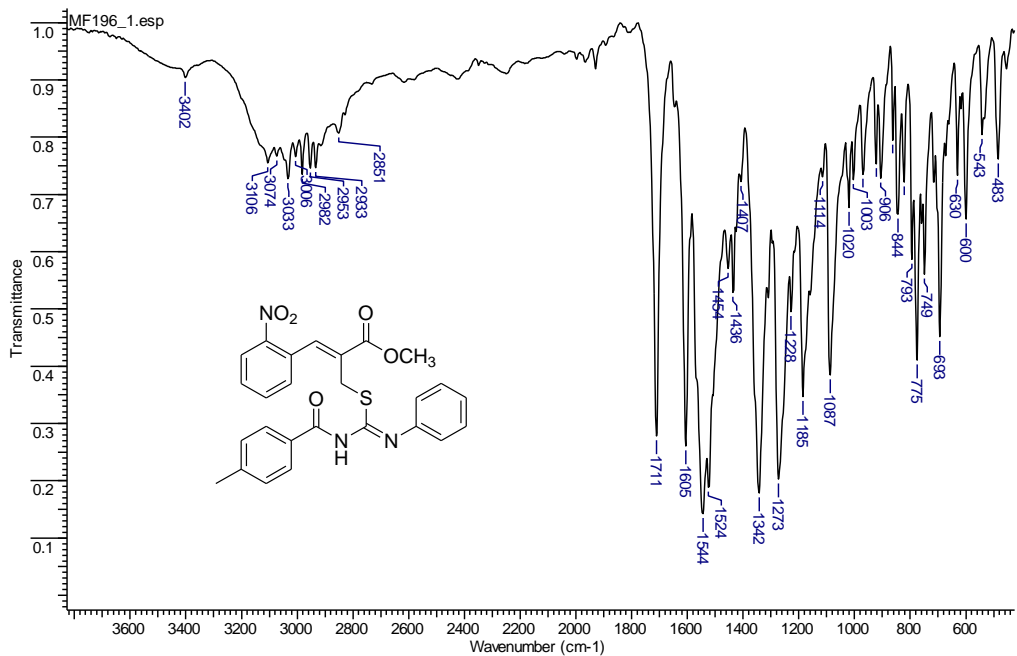
Spectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoil)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146a**)



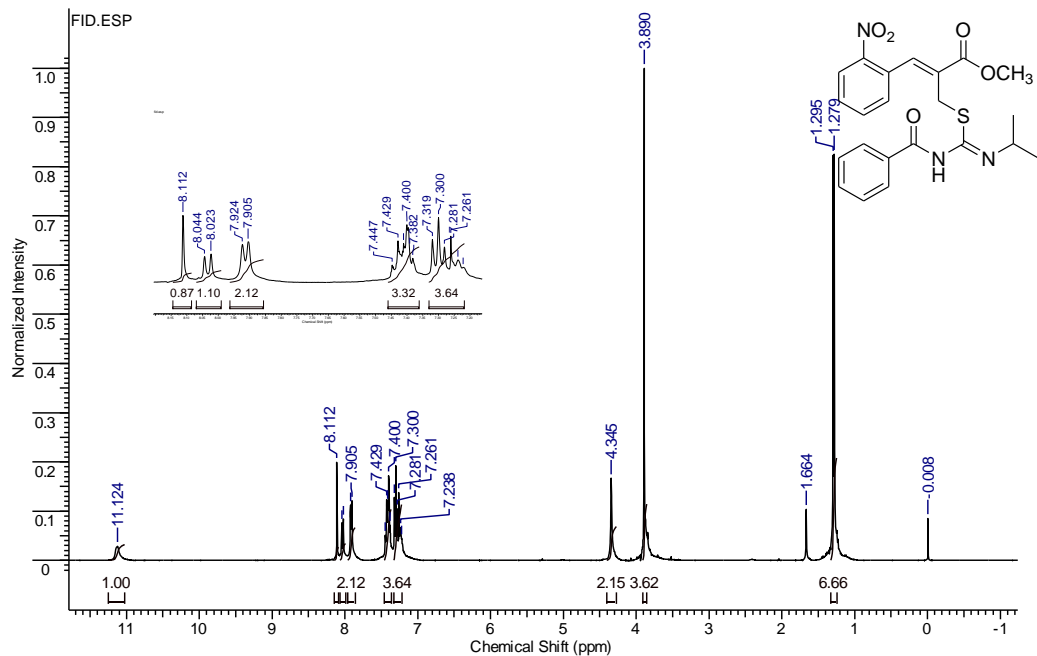
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146b**)



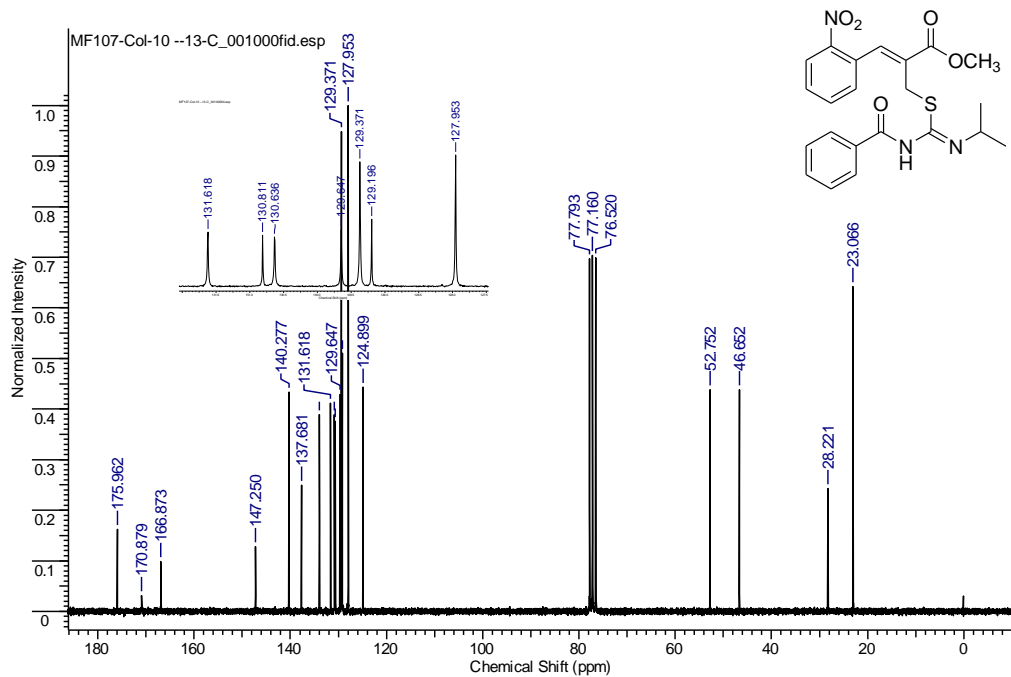
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2- $\{[N$ -fenil- N' -(4-metilbenzoil)isotioureido]metil}-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146b**)



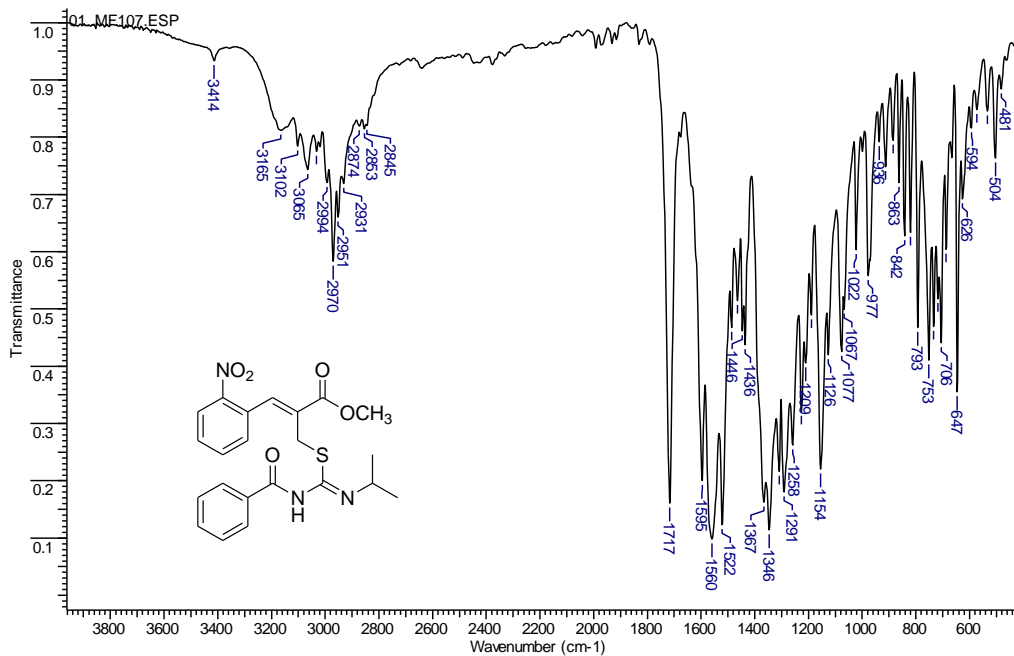
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2- $\{[N$ -fenil- N' -(4-metilbenzoi)isotioureido]metil}-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146b**)



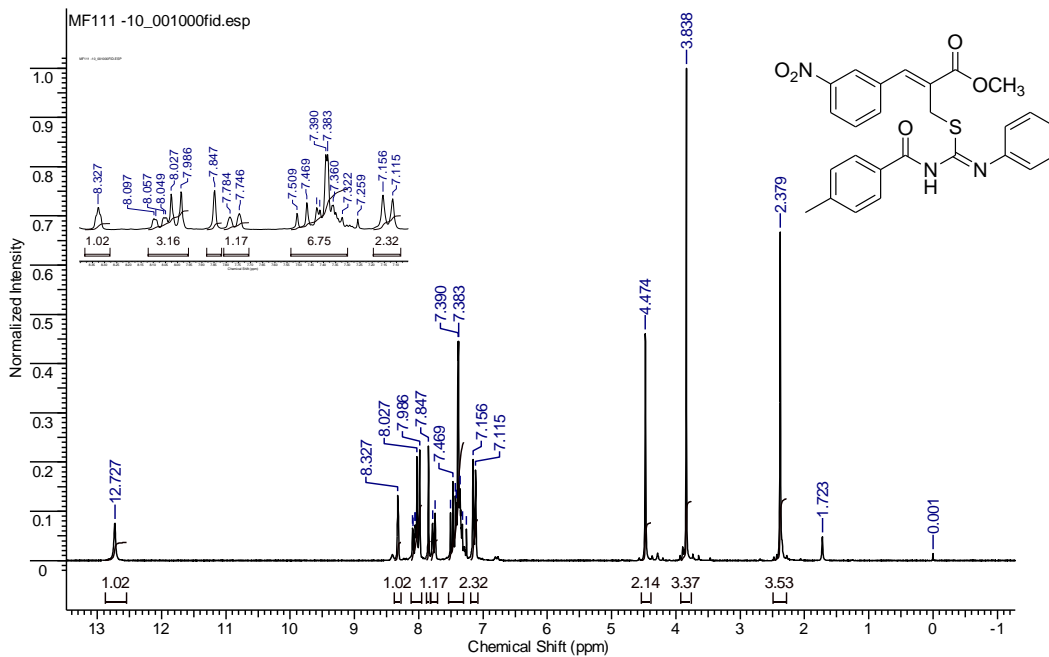
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-isopropilisotioureido)metil]-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146c**)



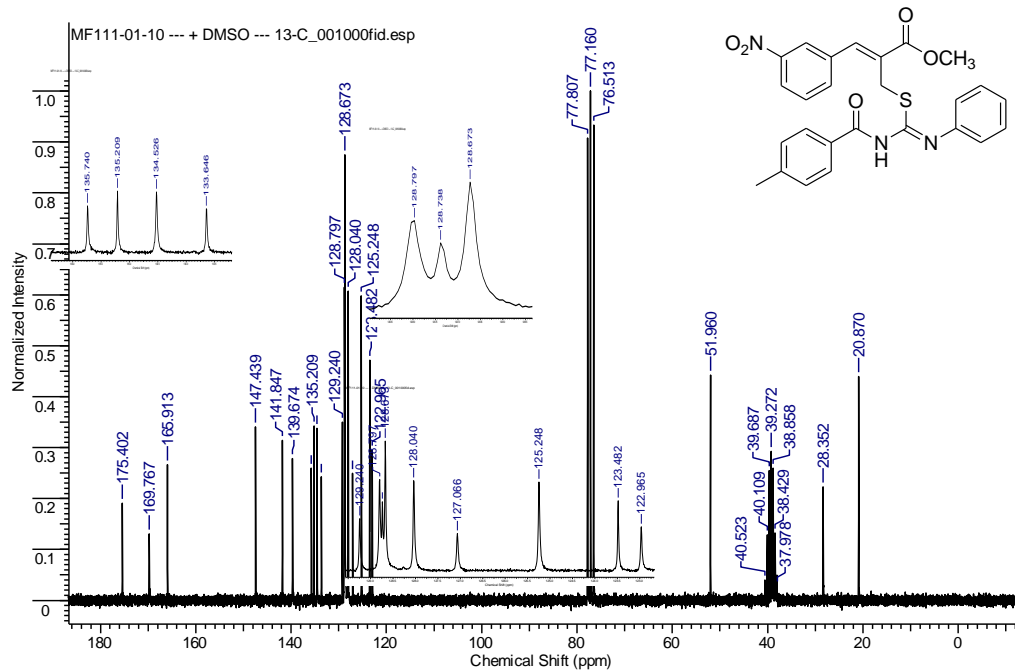
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-isopropilisotiureido)metil]-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146c**)



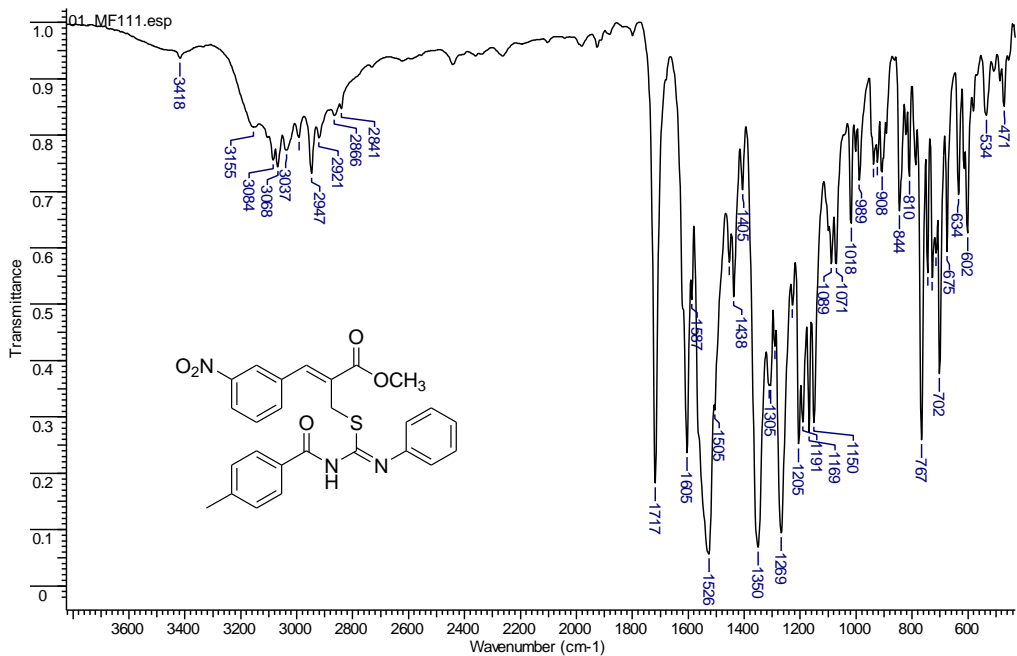
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[(N-benzoil-N'-isopropilisotiureido)metil]-3-(2-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146c**)



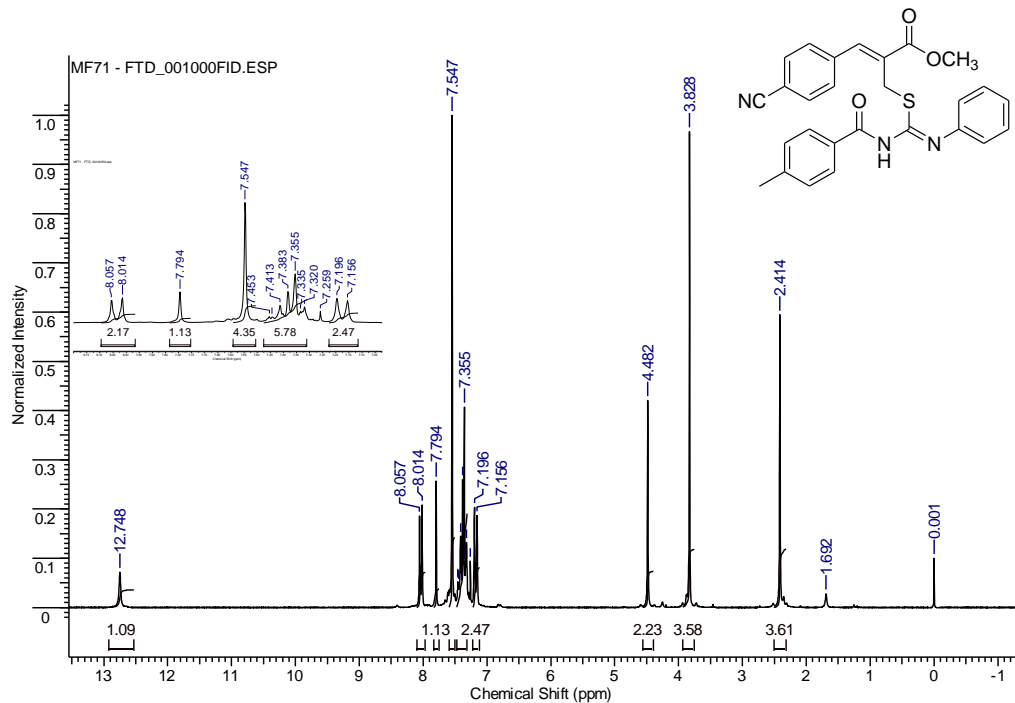
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoil)isotioureido]metil]-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146d**)



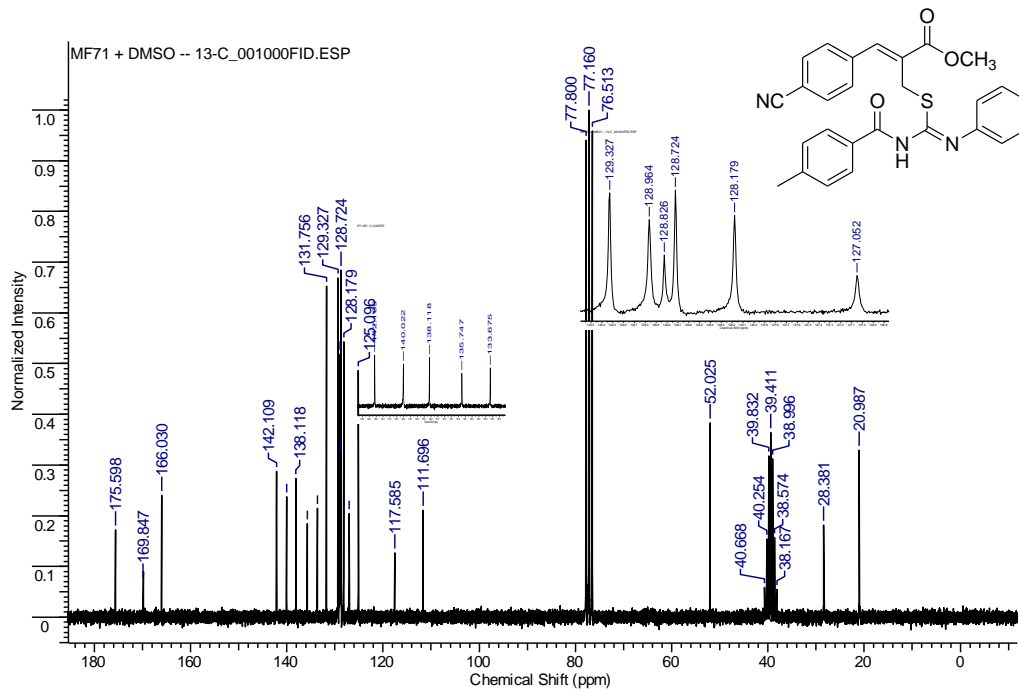
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146d**)



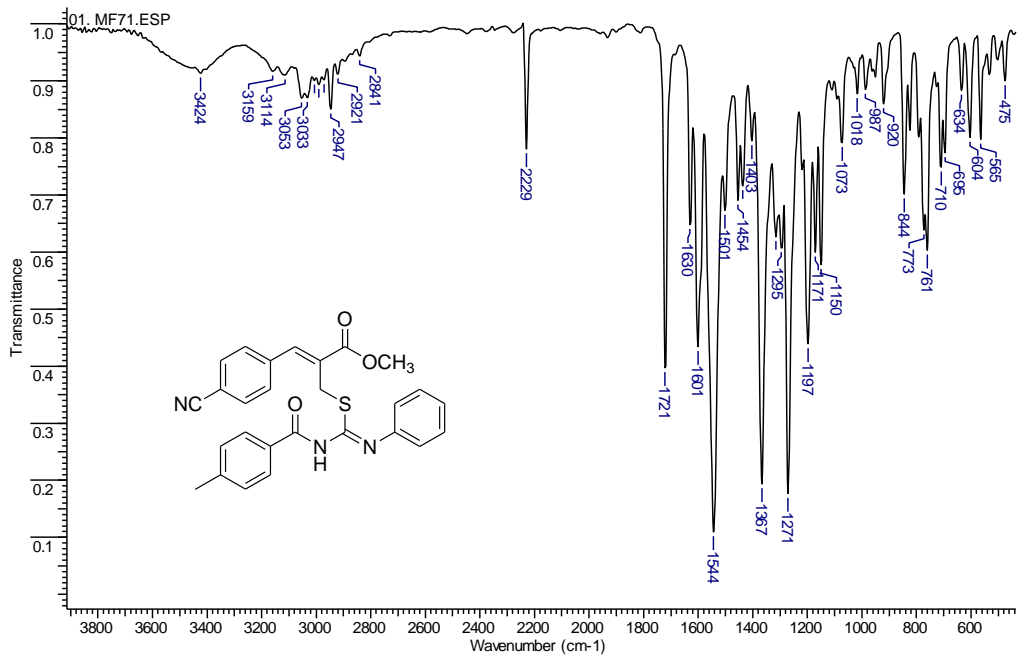
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(3-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**146d**)



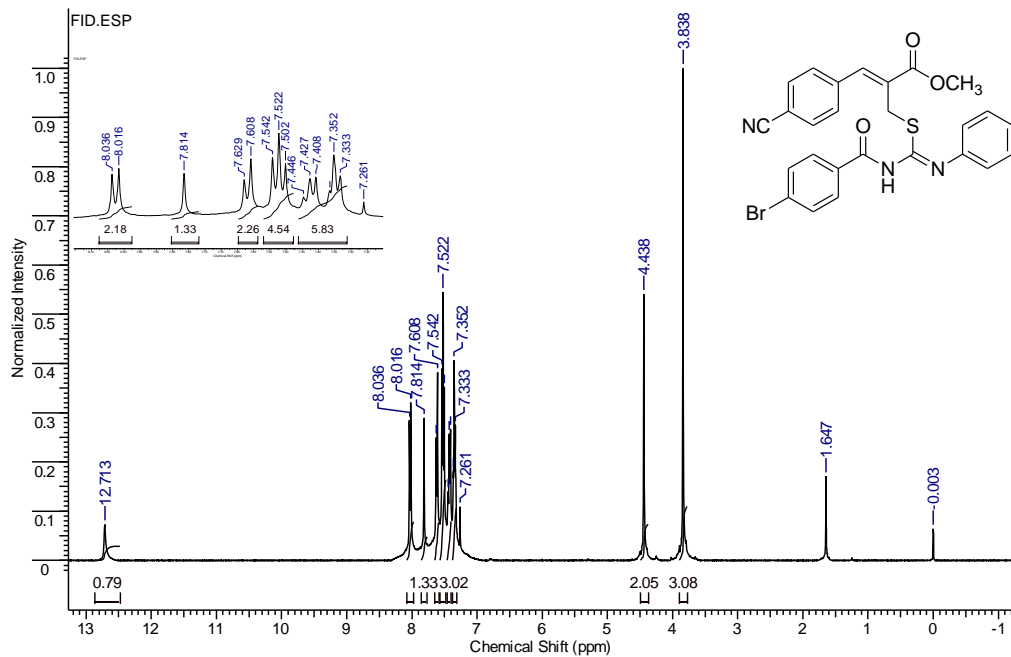
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(4-cianofenil)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (**146e**)



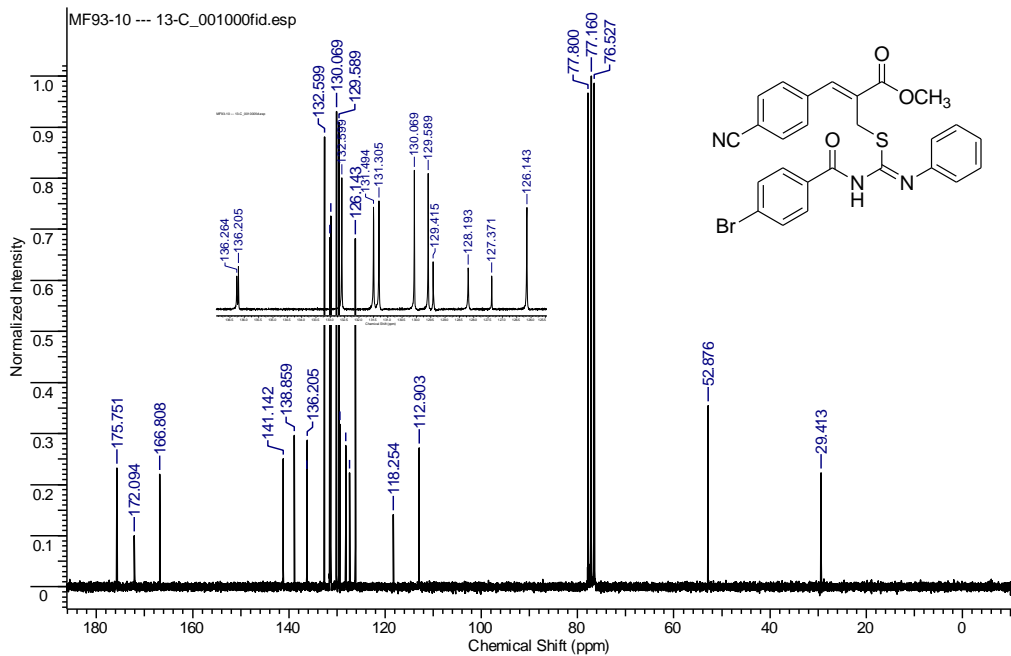
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do (Z)-3-(4-cianofenil)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotiureido]metil]-2-propenoato de metila (**146e**)



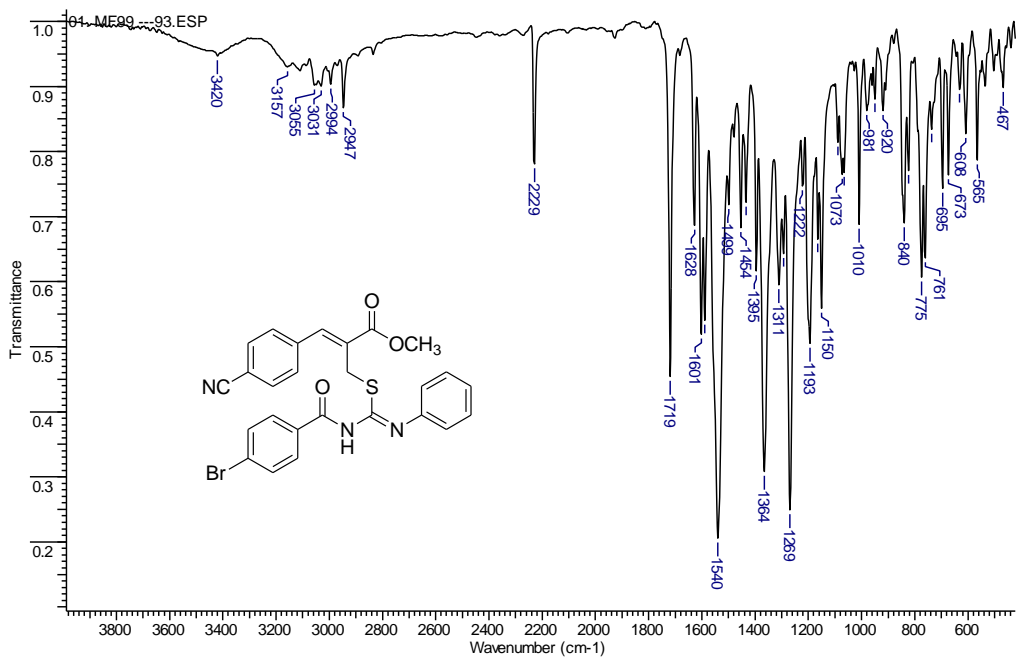
Espectro de IV (KBr) do (Z)-3-(4-cianofenil)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (**146e**)



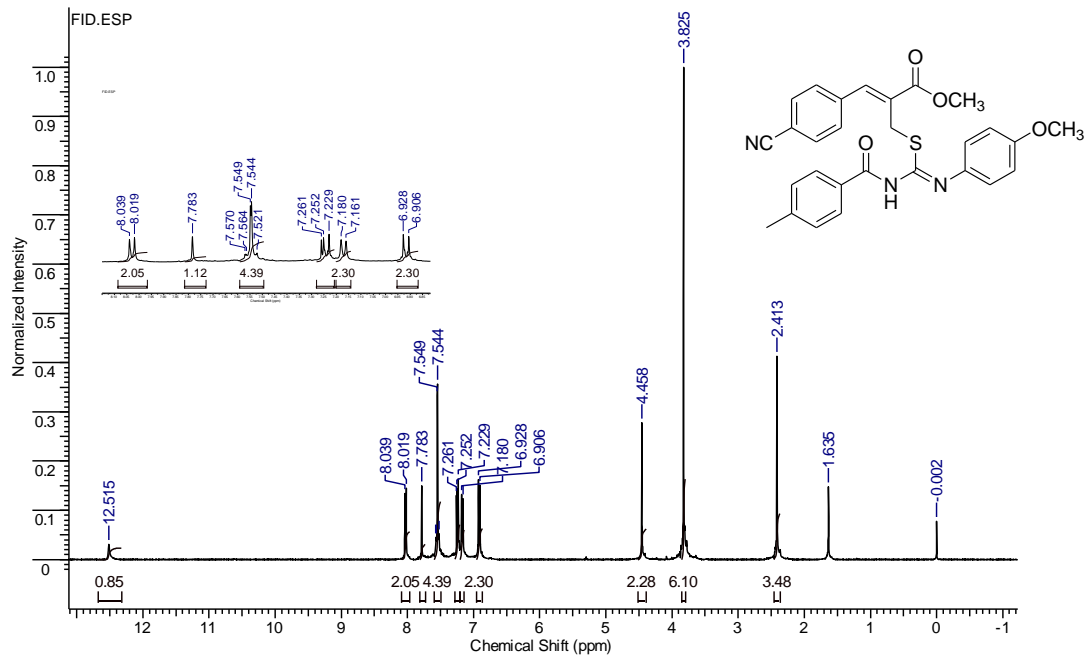
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-(4-bromobenzoyl)-N'-fenilisotioureido]metil]-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (**146f**)



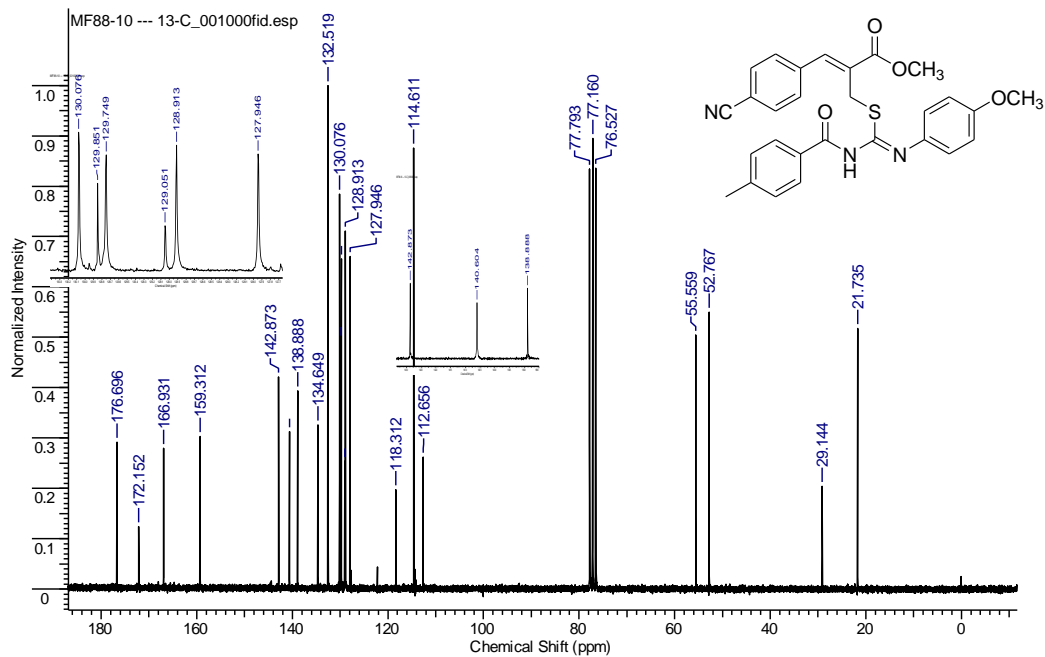
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-(4-bromobenzoyl)-N'-fenilisotioureido]metil]-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (**146f**)



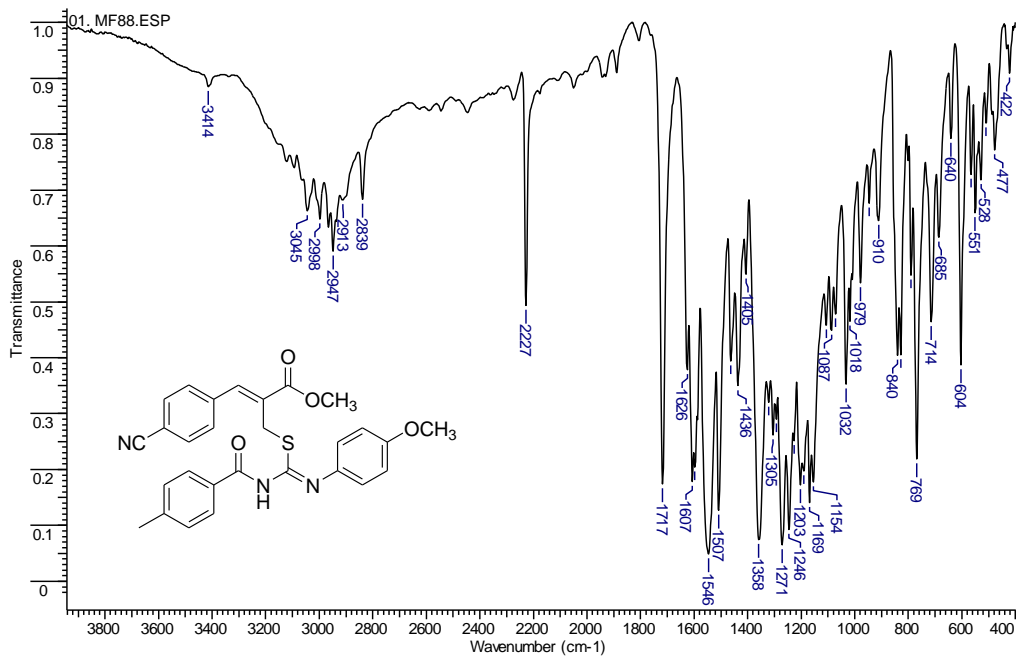
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[N-(4-bromobenzoil)-N'-fenilisotiureido]metil]-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de metila (**146f**)



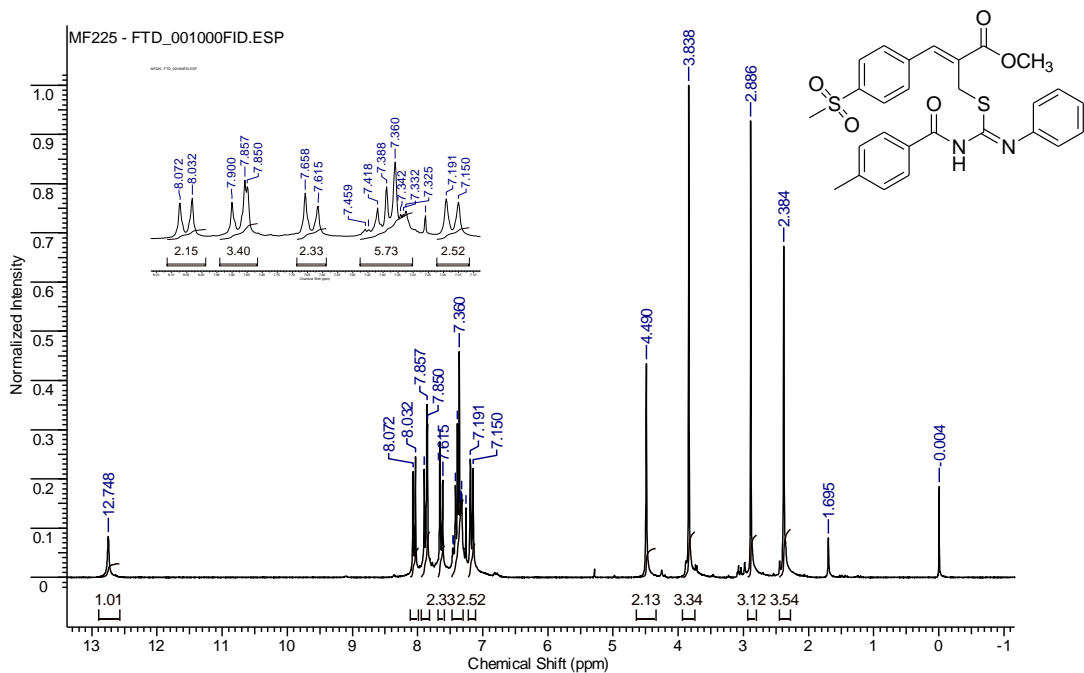
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(4-cianofenil)-2-[[N-(4-metilbenzoi)-N'-(4-metoxifenil)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (**146g**)



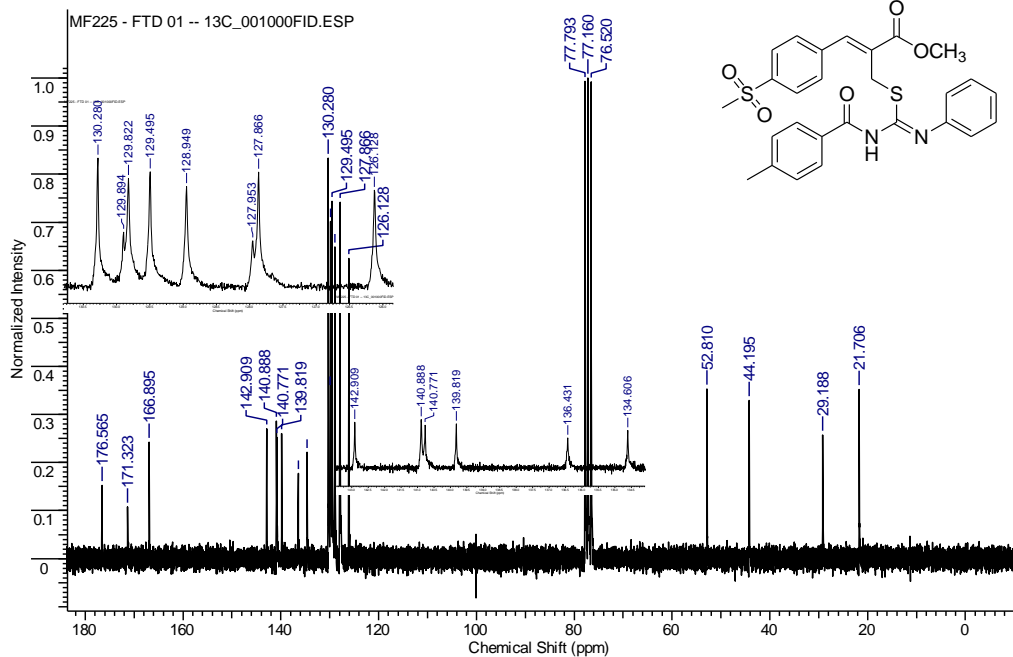
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-3-(4-cianofenil)-2-[[N-(4-metilbenzoi)-N'-(4-metoxifenil)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (**146g**)



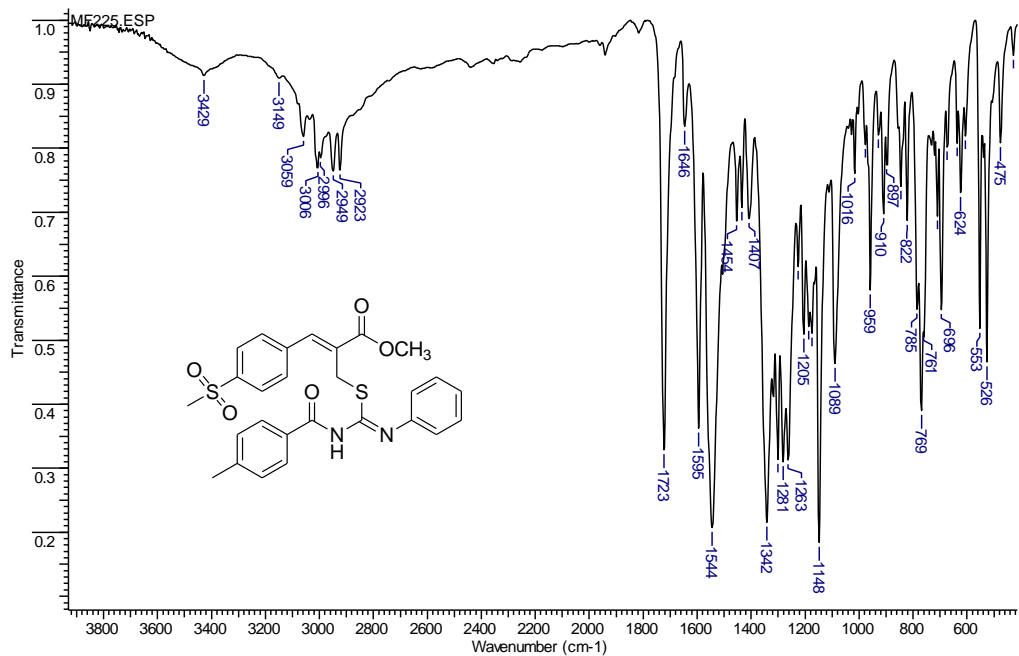
Espectro de IV (KBr) do (Z)-3-(4-cianofenil)-2-[[N-(4-metilbenzoi)-N'-(4-metoxifenil)isotioureido]metil]-2-propenoato de metila (**146g**)



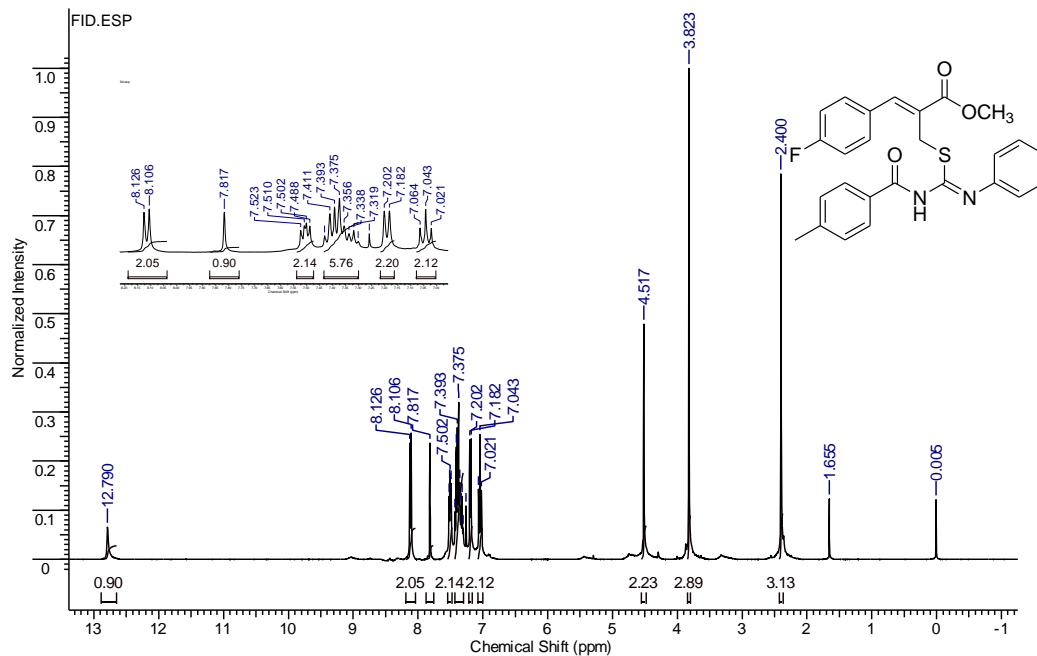
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoil)isotioureido]metil]-3-(4-metilsulfonil)-2-propenoato de metila (**146h**)



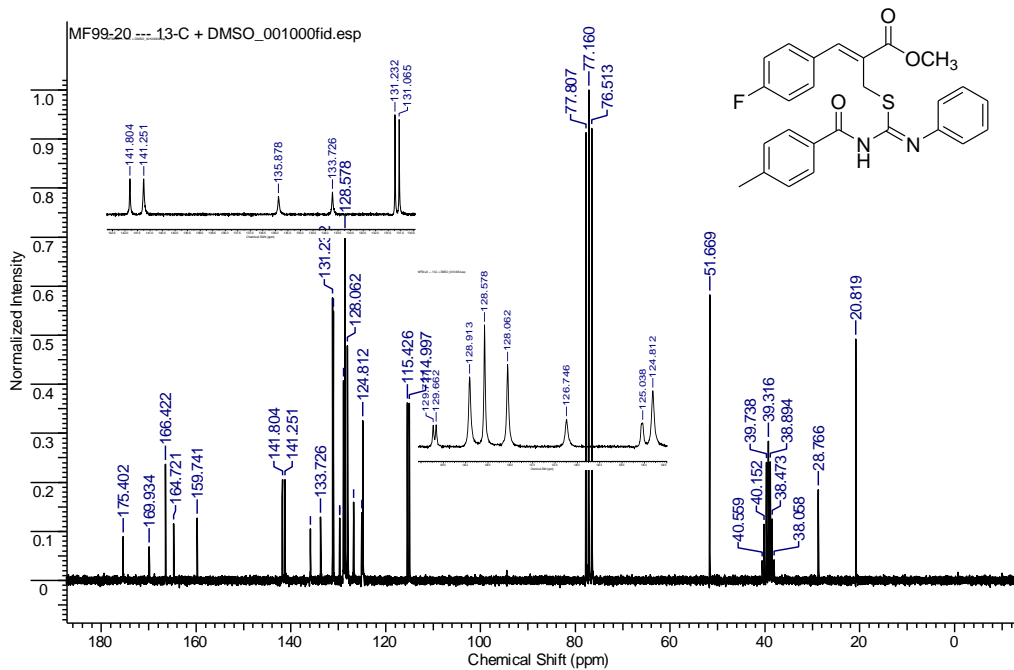
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-([N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil)-3-(4-metilsulfonyl)-2-propenoato de metila (**146h**)



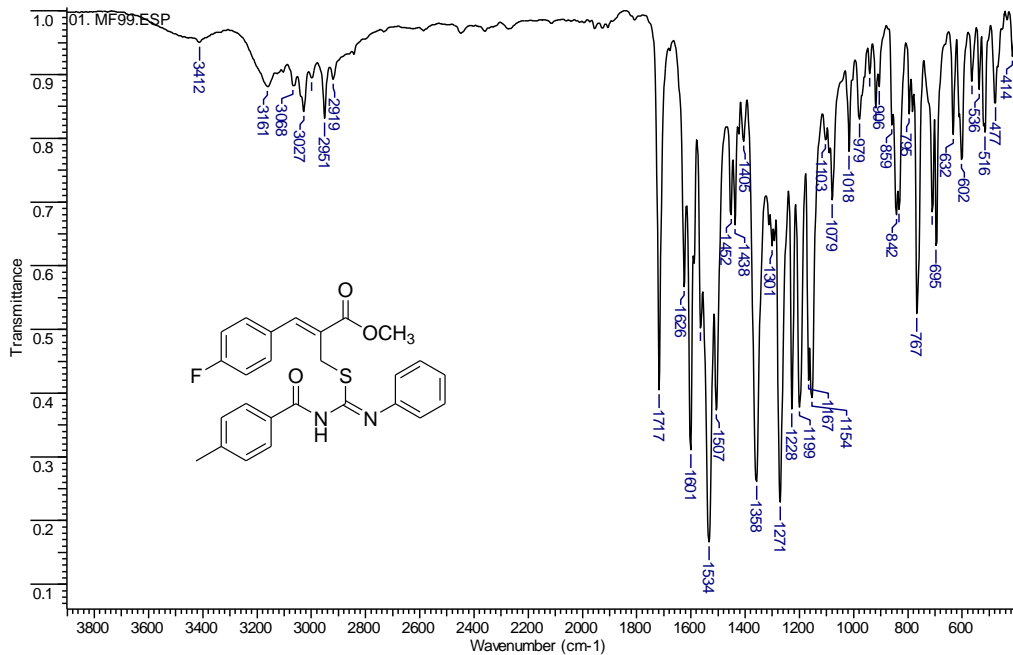
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoil)isotioureido]metil]-3-(4-metilsulfonyl)-2-propenoato de metila (**146h**)



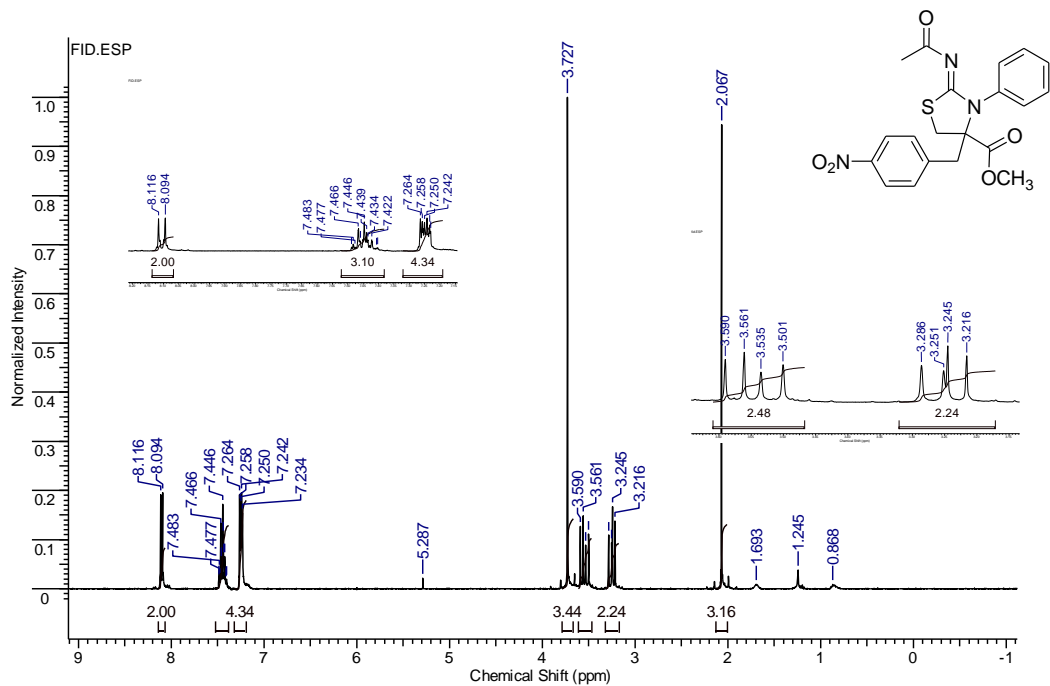
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (**146i**)



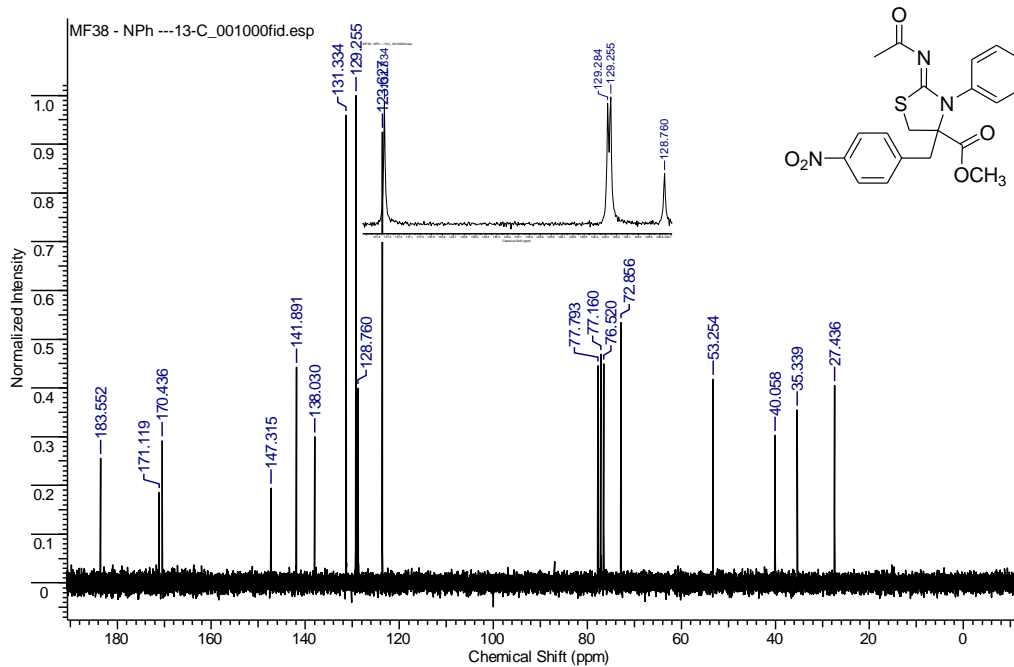
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do (Z)-2-[[N-fenil-N'(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-fluorfenil)-2-propenoato de metila (**146i**)



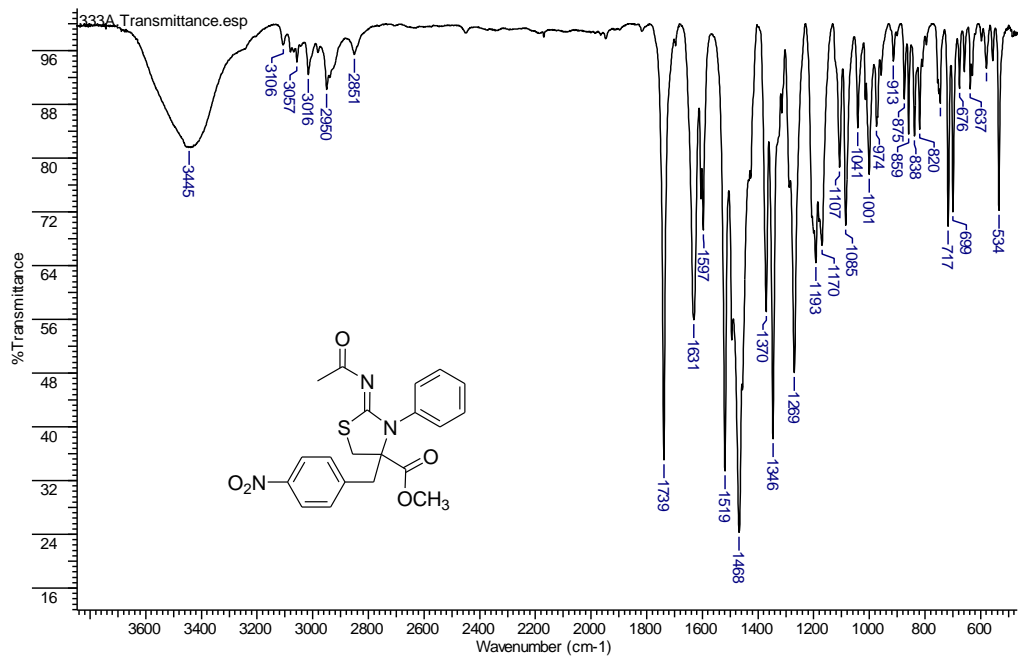
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[N-fenil-N'-(4-metilbenzoi)isotioureido]metil]-3-(4-fluorofenil)-2-propenoato de metila (**146i**)



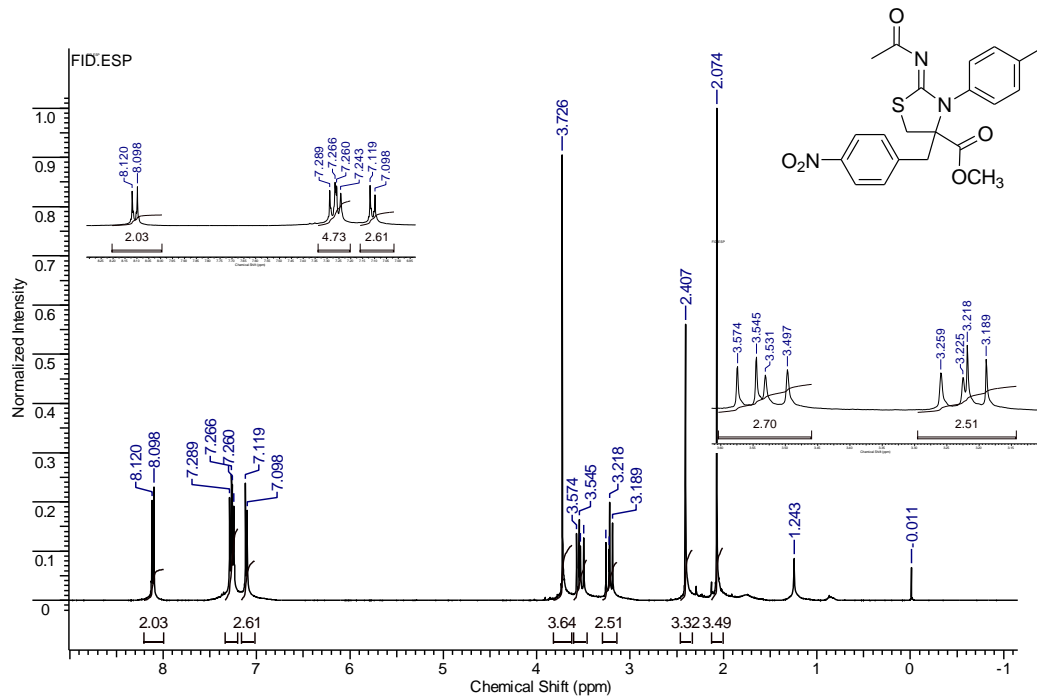
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-acetilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137a**)



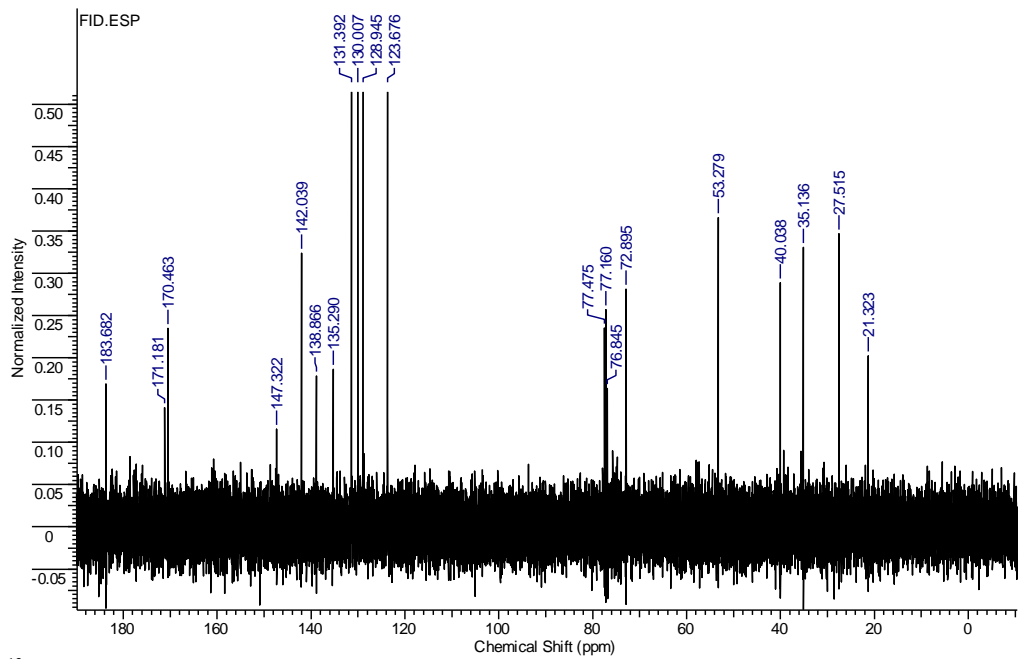
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137a**)



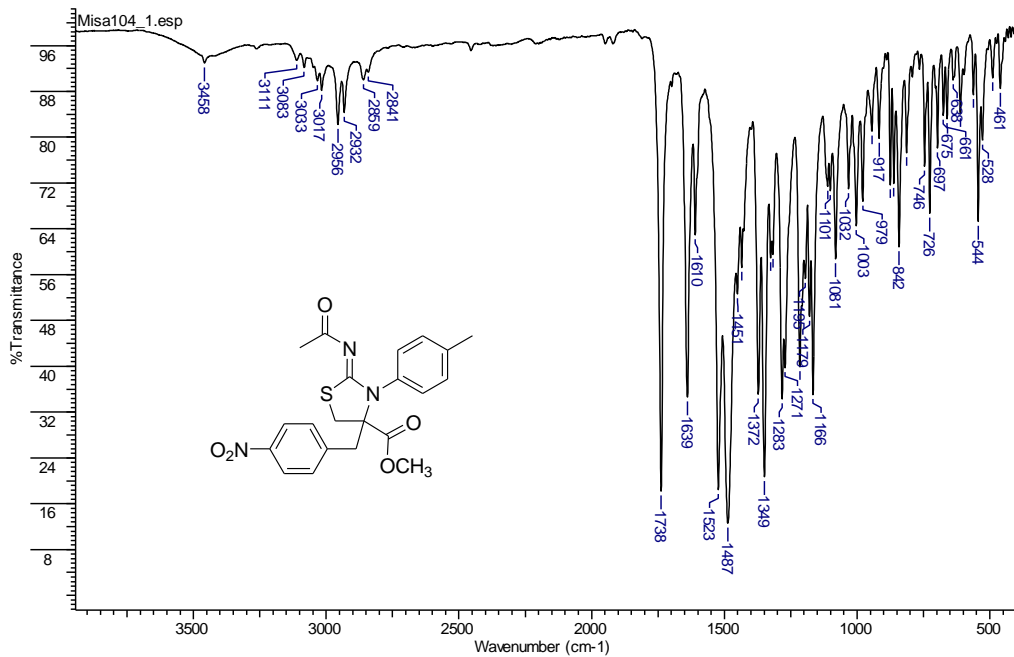
Espectro de IV (KBr) do 2-acetilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137a**)



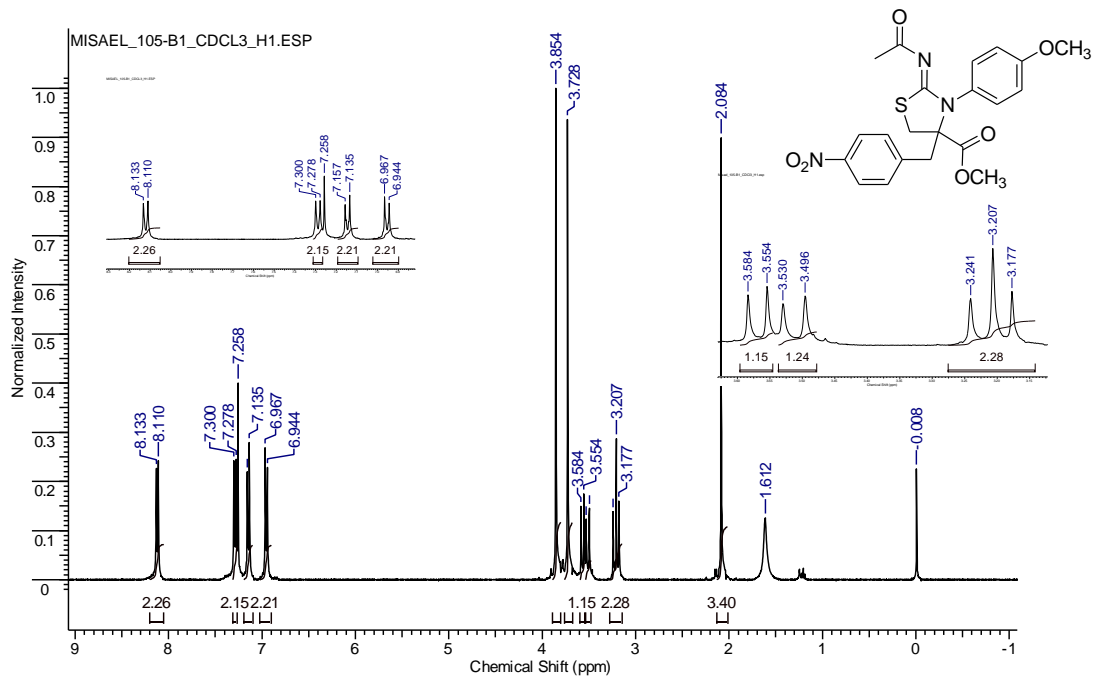
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137b**)



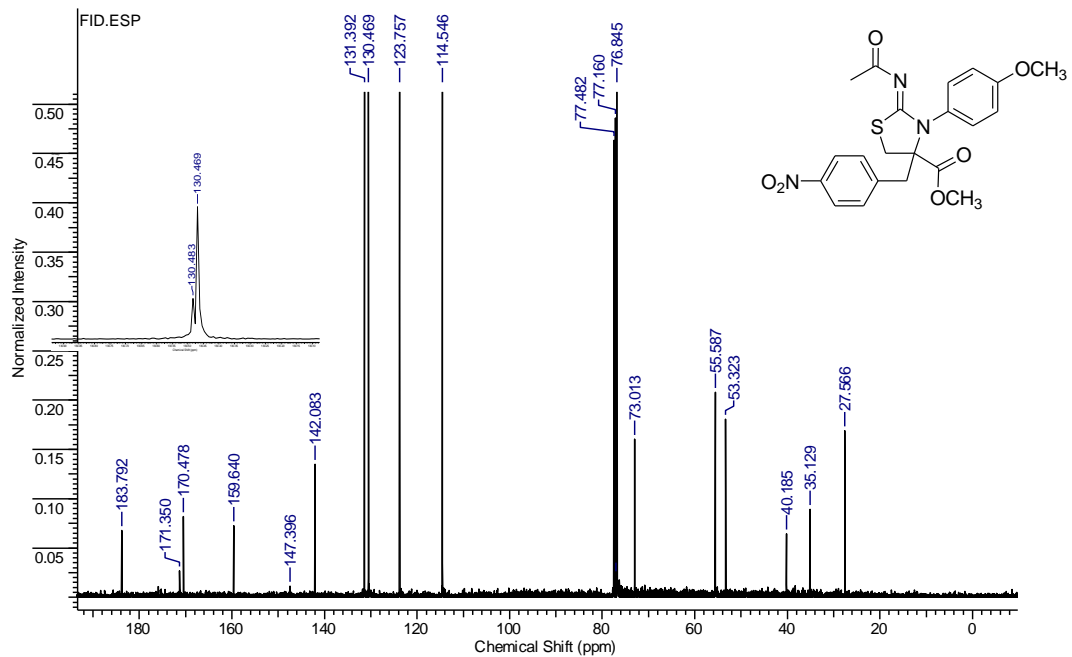
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137b**)



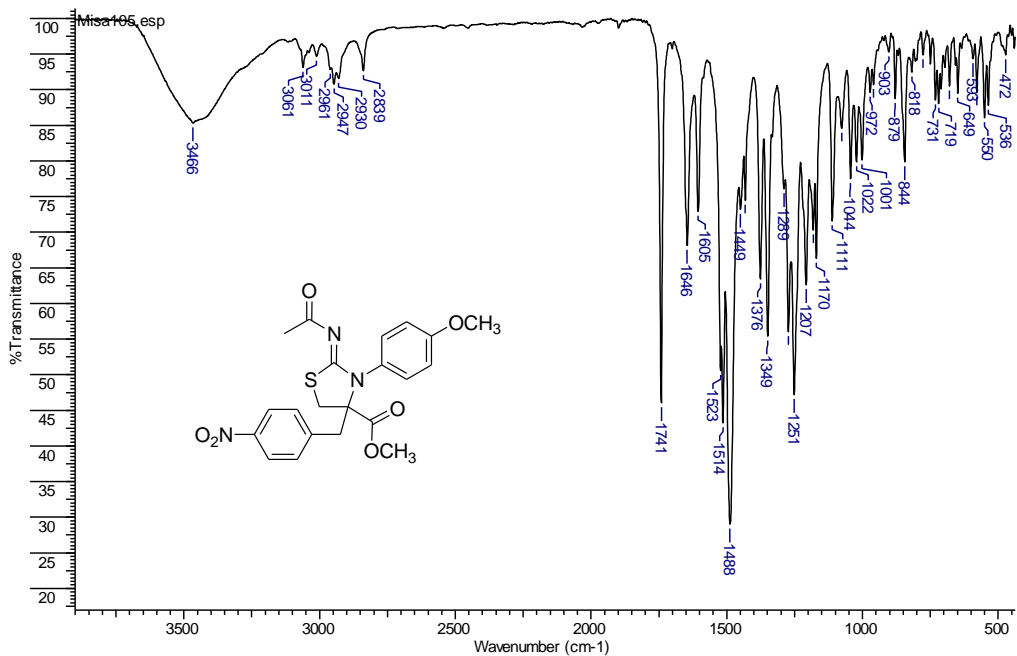
Espectro de IV (KBr) do 2-acetilimino-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137b**)



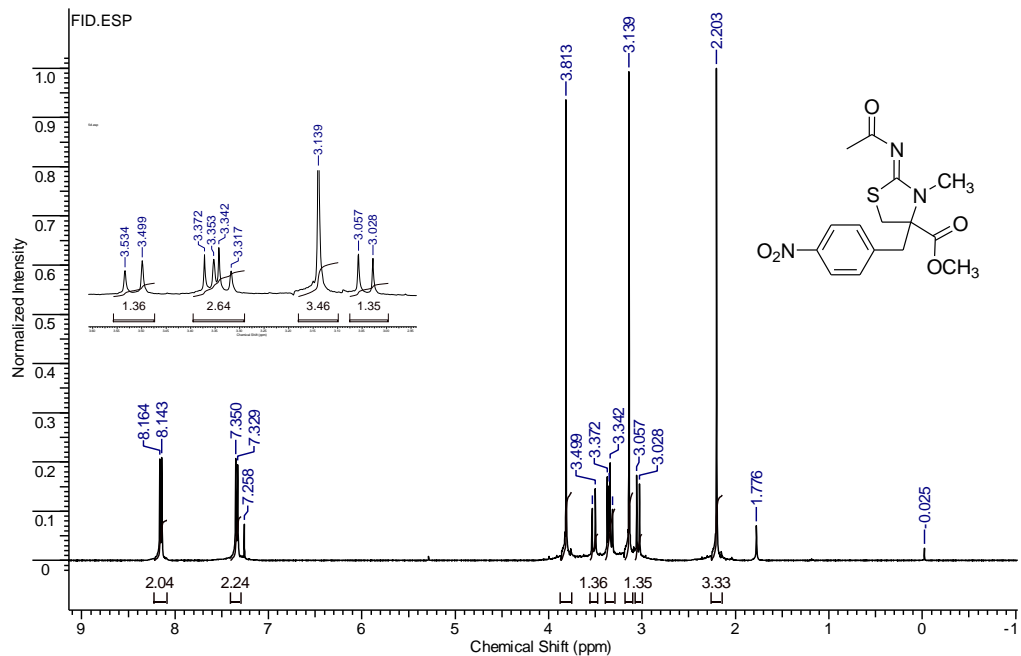
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137c**)



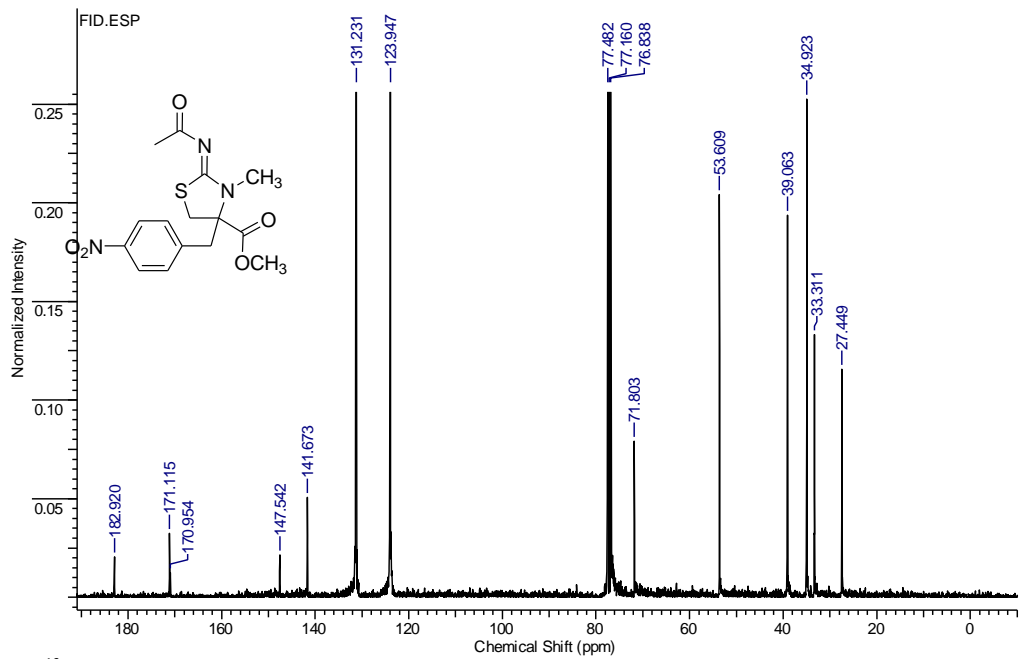
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137c**)



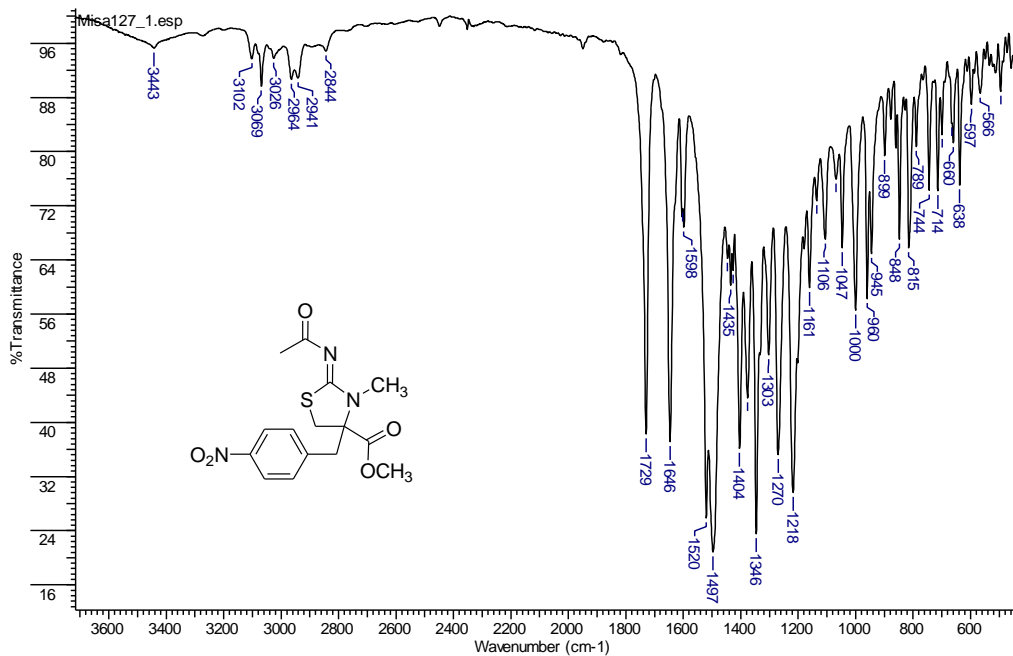
Espectro de IV (KBr) do 2-acetilimino-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137c**)



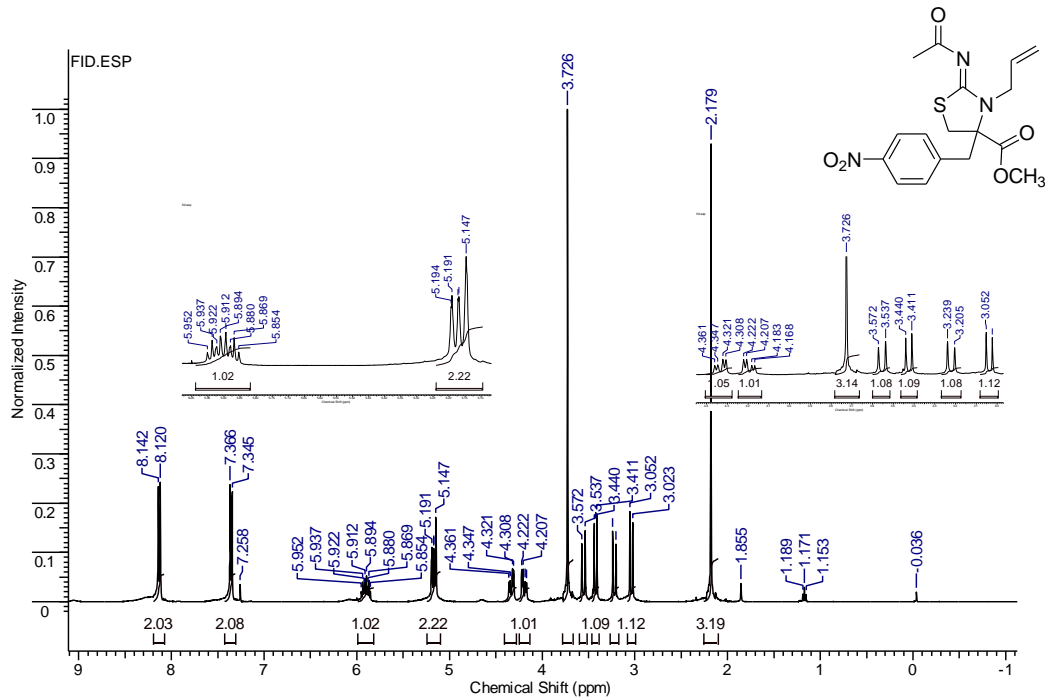
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137d**)



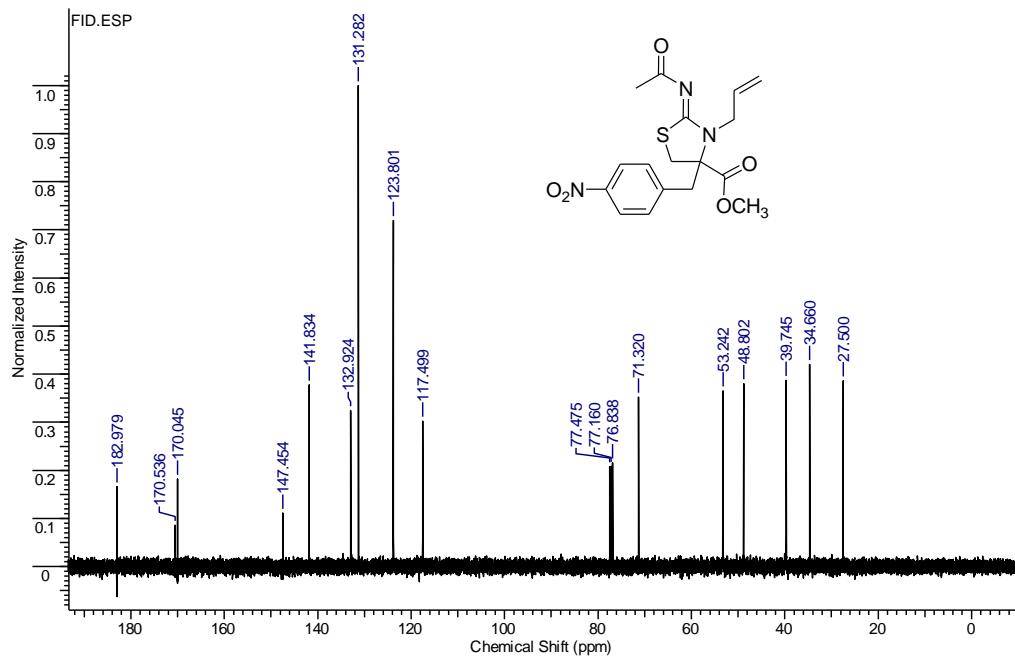
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137d**)



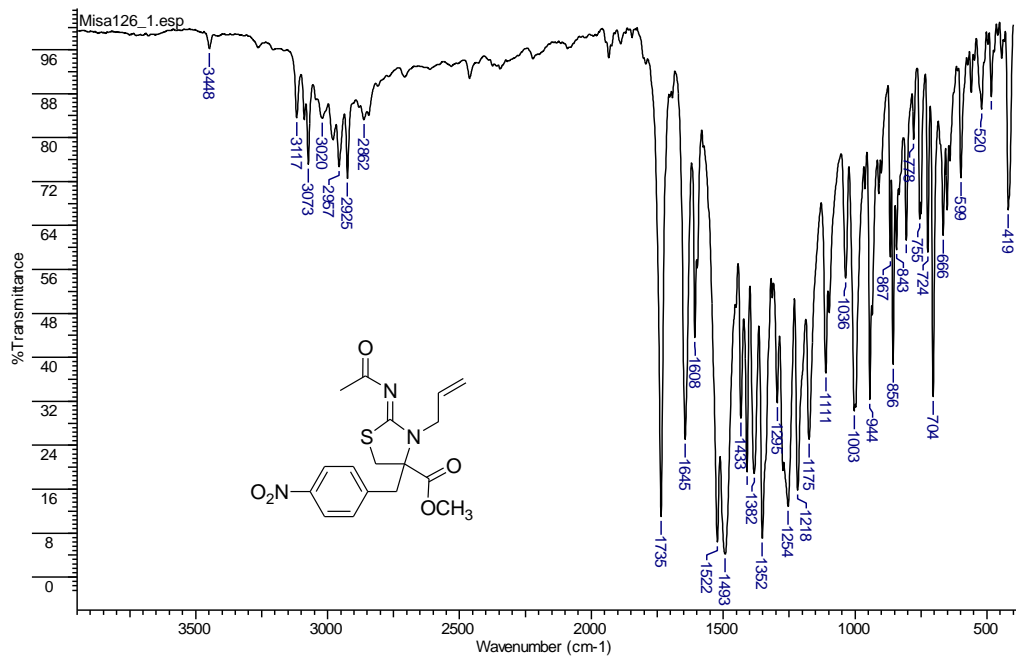
Espectro de IV (KBr) do 2-acetilimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137d**)



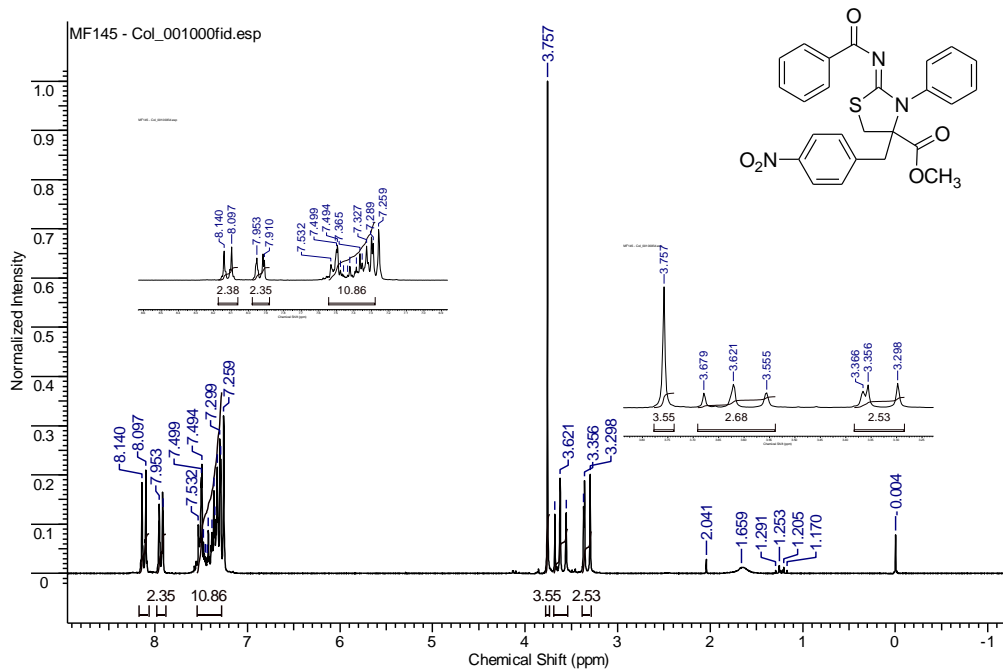
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-acetilimino-3-ail-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137e**)



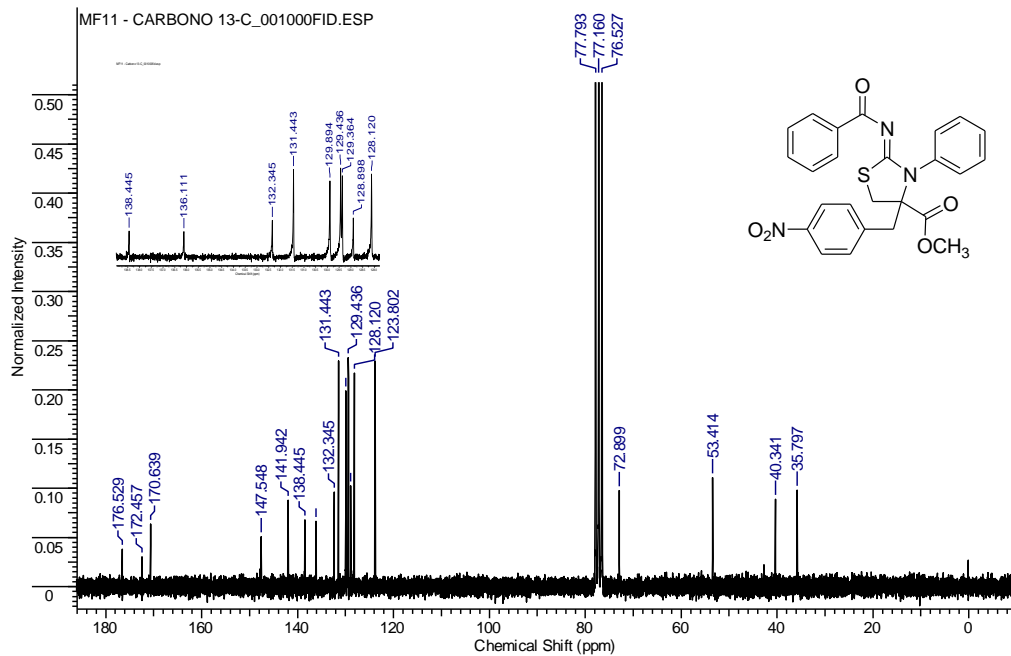
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-acetilimino-3-alil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137e**)



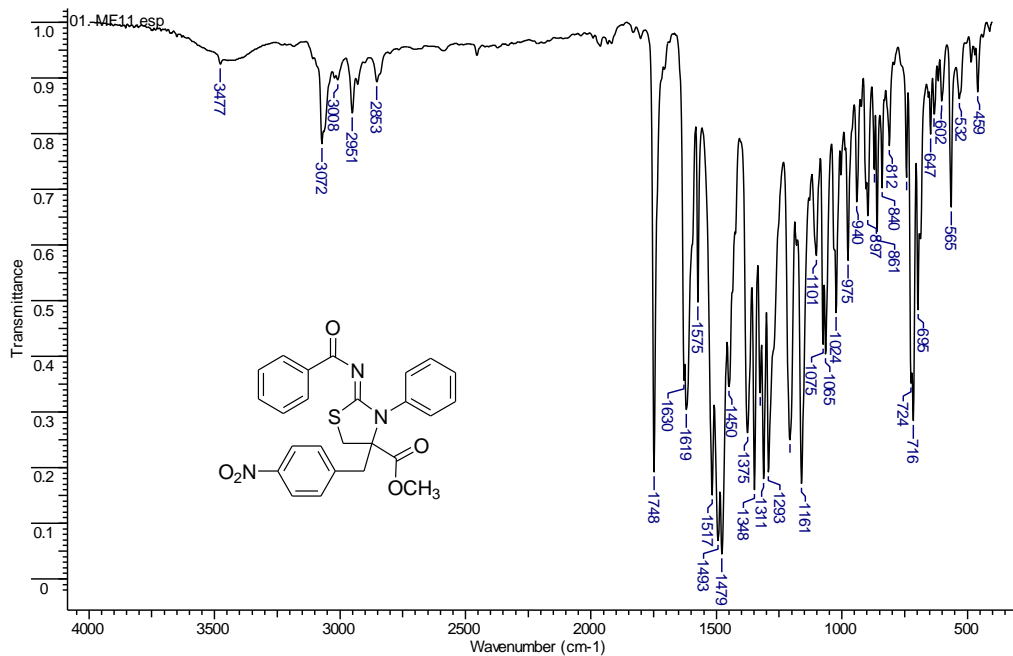
Espectro de IV (KBr) do 2-acetilimino-3-aliil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137e**)



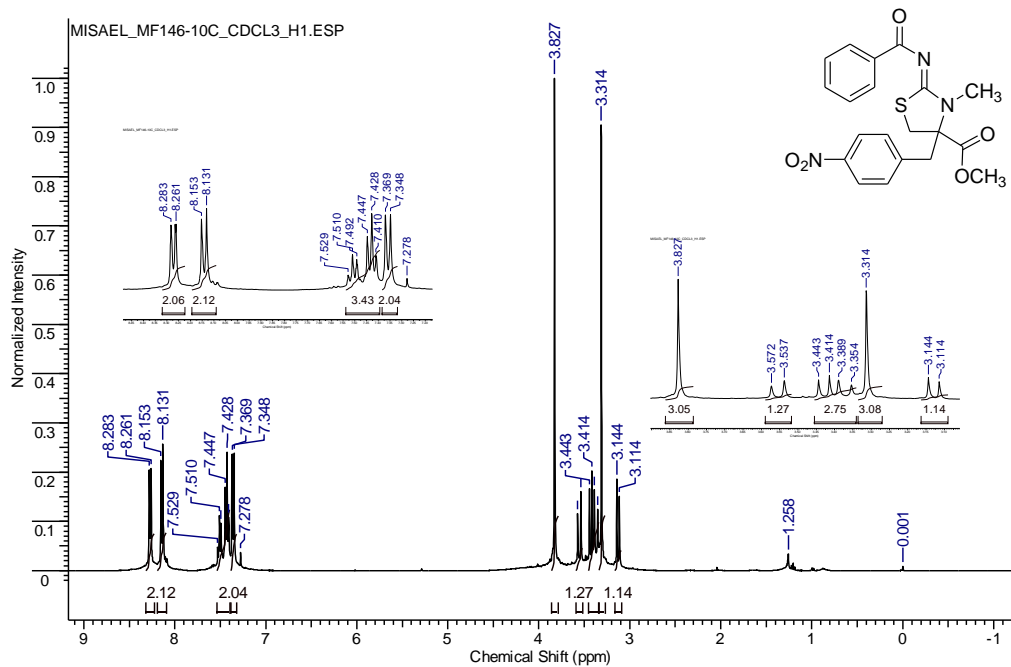
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-benzoilimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137f**)



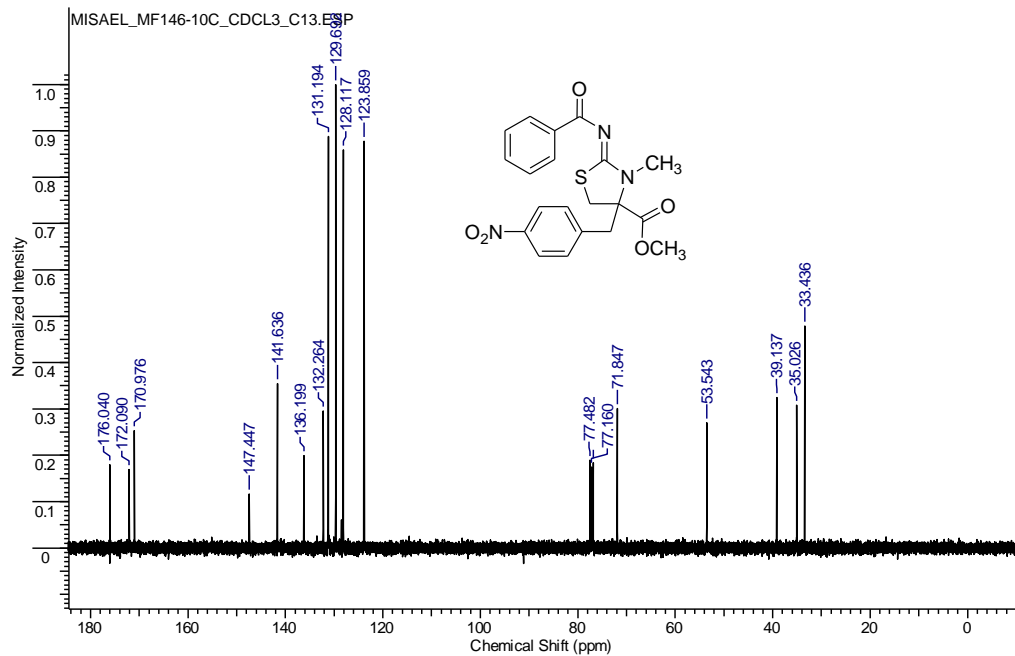
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 2-benzoylimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137f**)



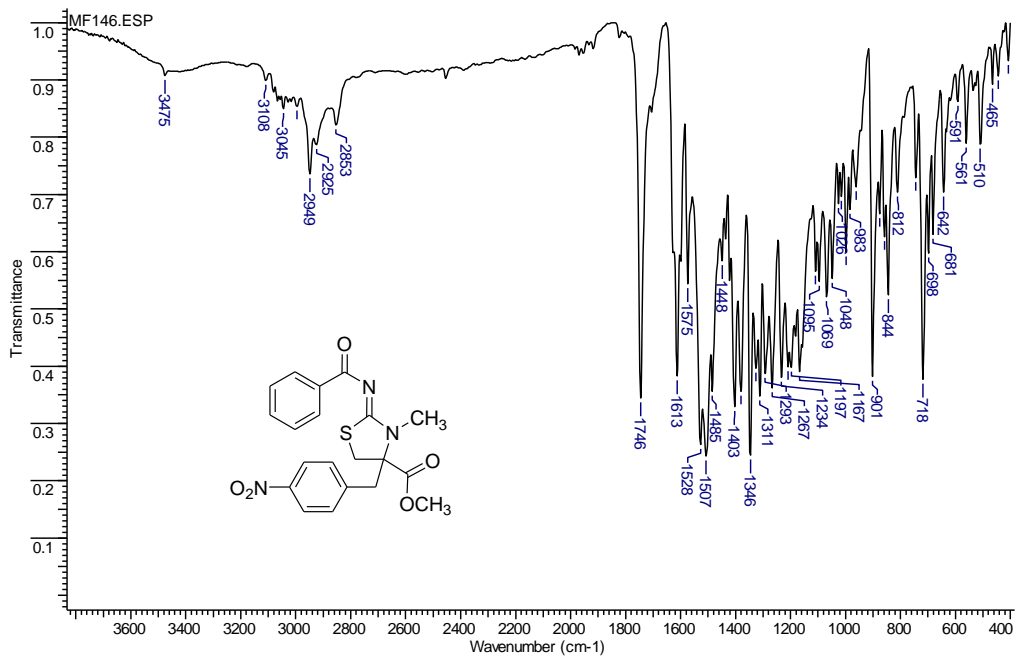
Espectro de IV (KBr) do 2-benzoylimino-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137f**)



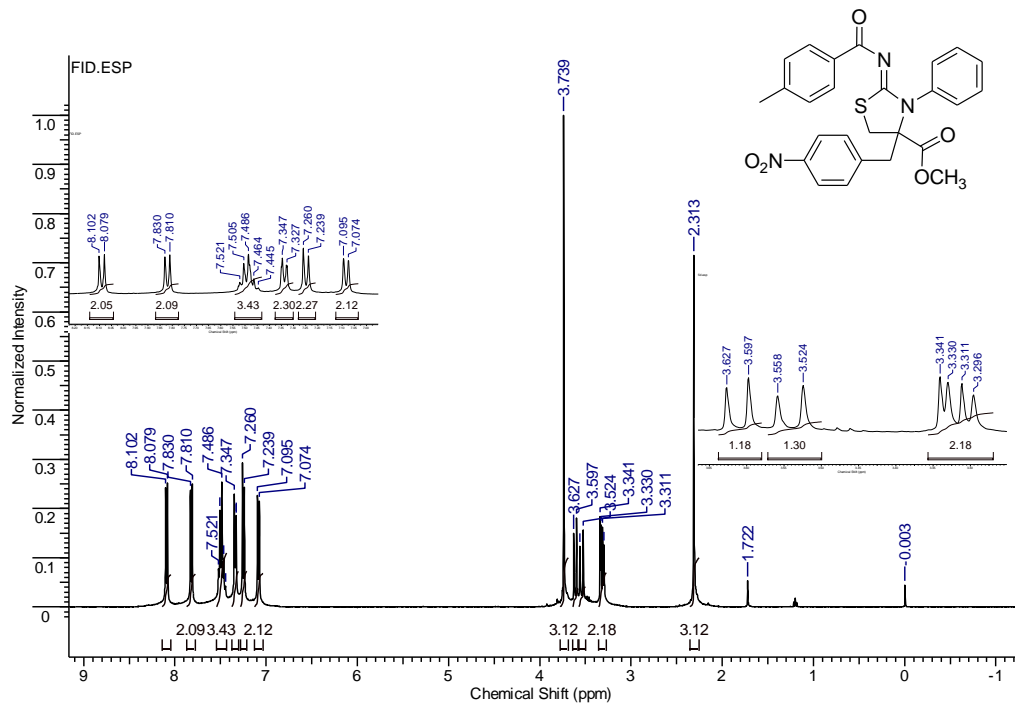
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-benzoylimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137g**)



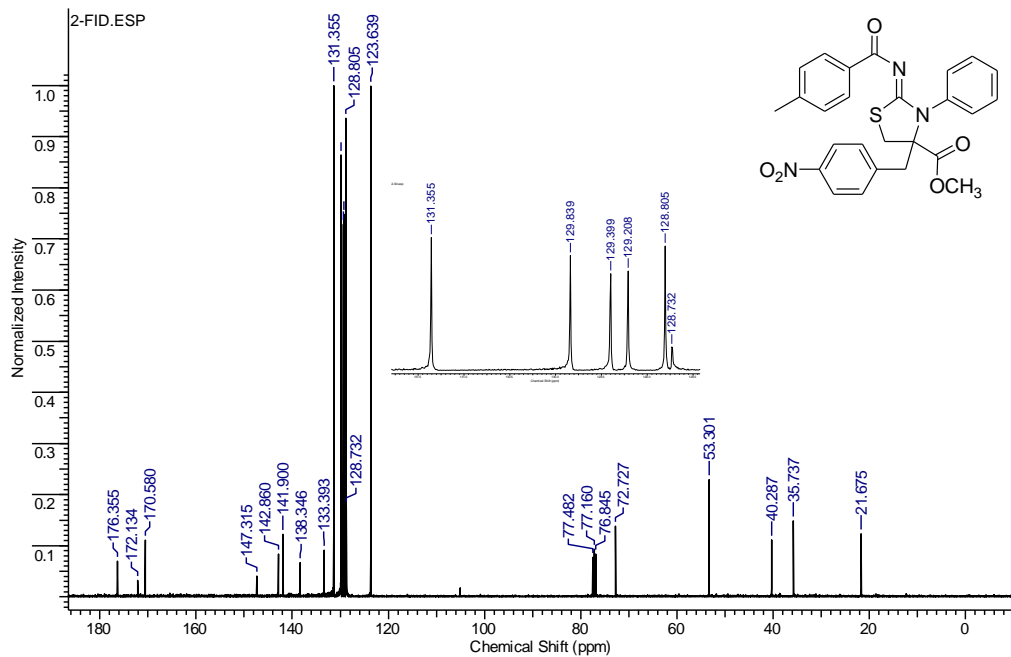
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-benzoylimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137g**)



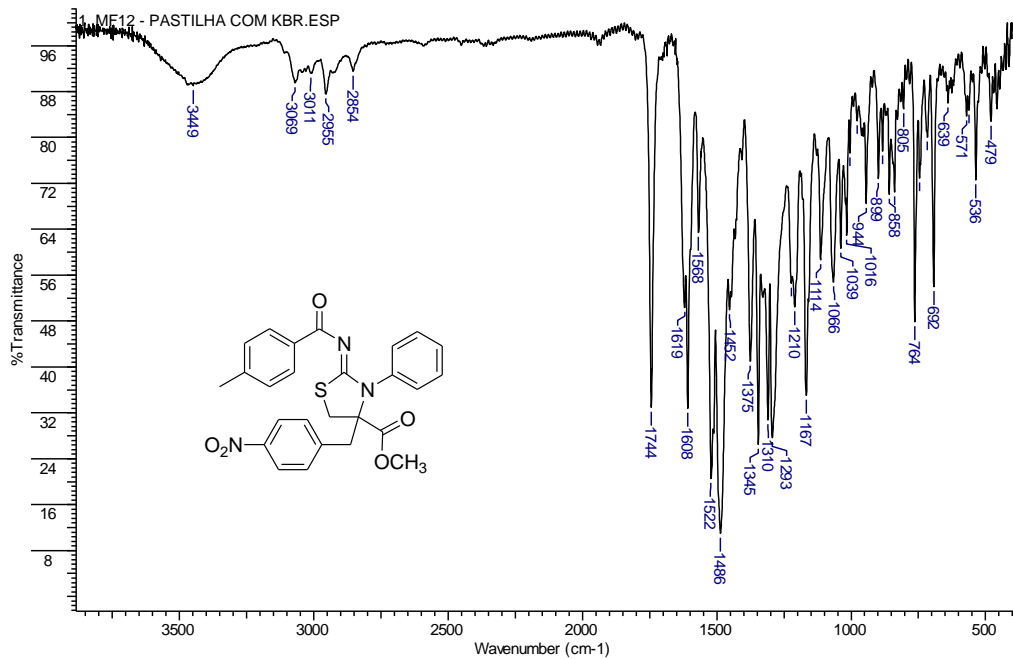
Espectro de IV (KBr) do 2-benzoylimino-3-metil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137g**)



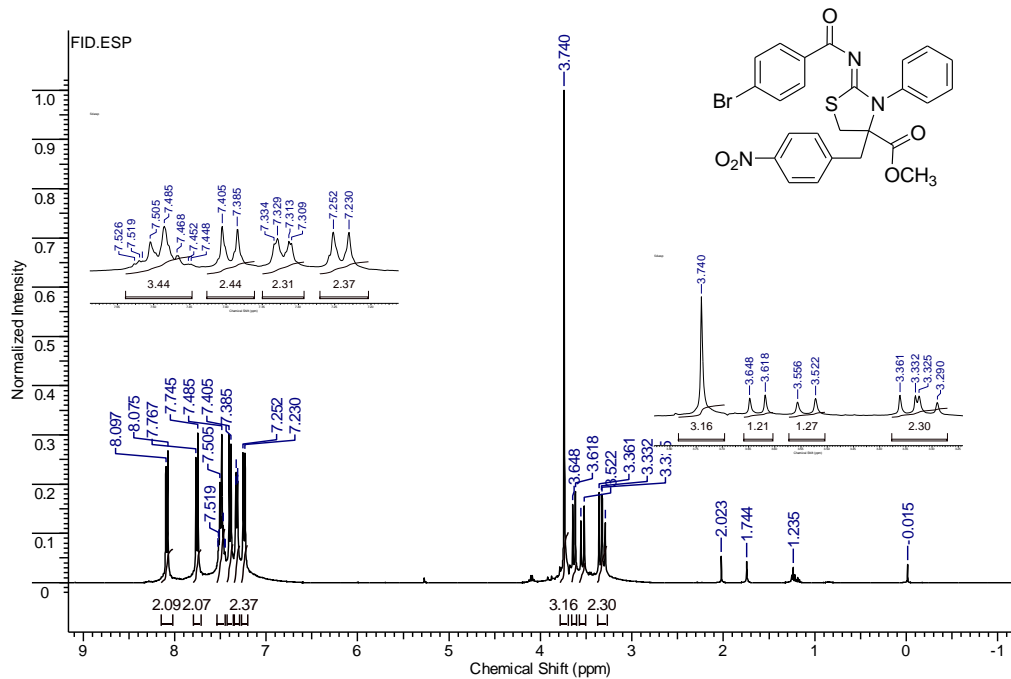
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137h**)



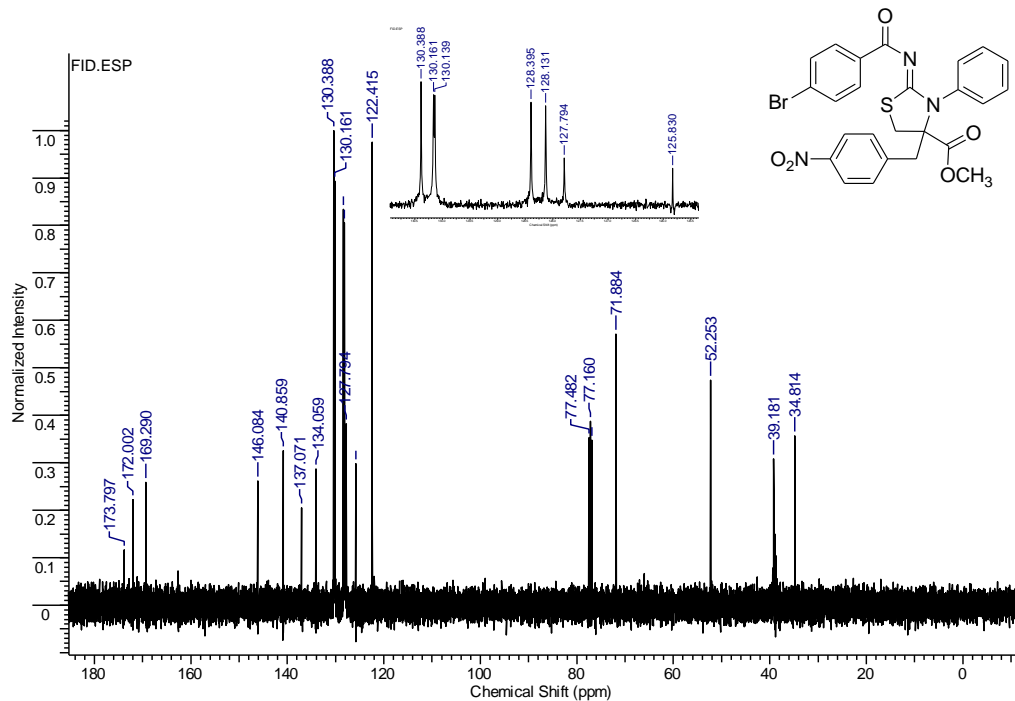
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137h**)



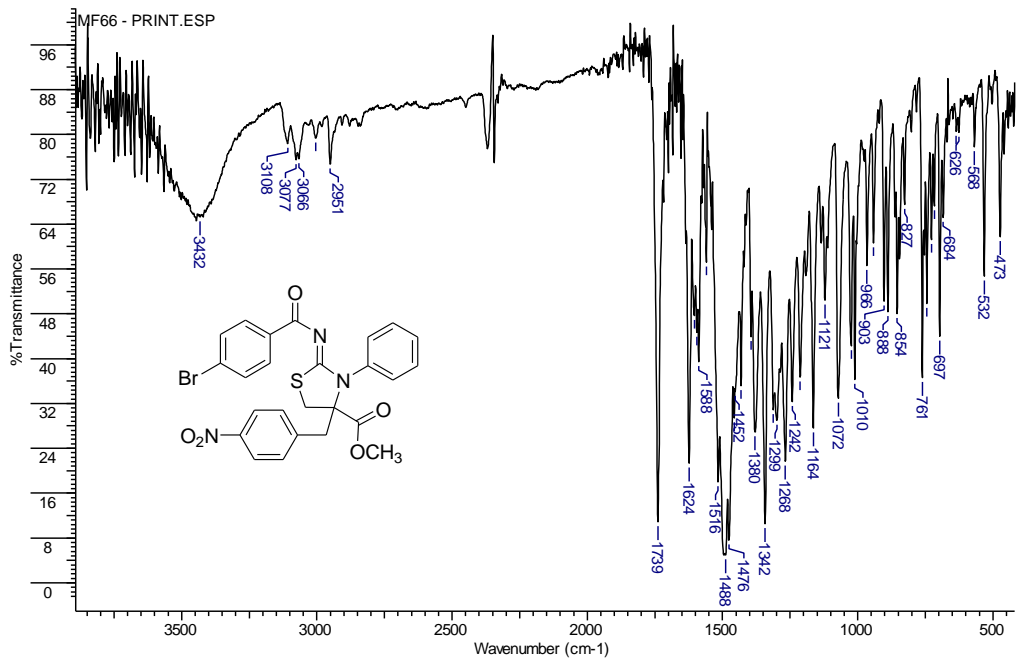
Espectro de IV (KBr) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137h**)



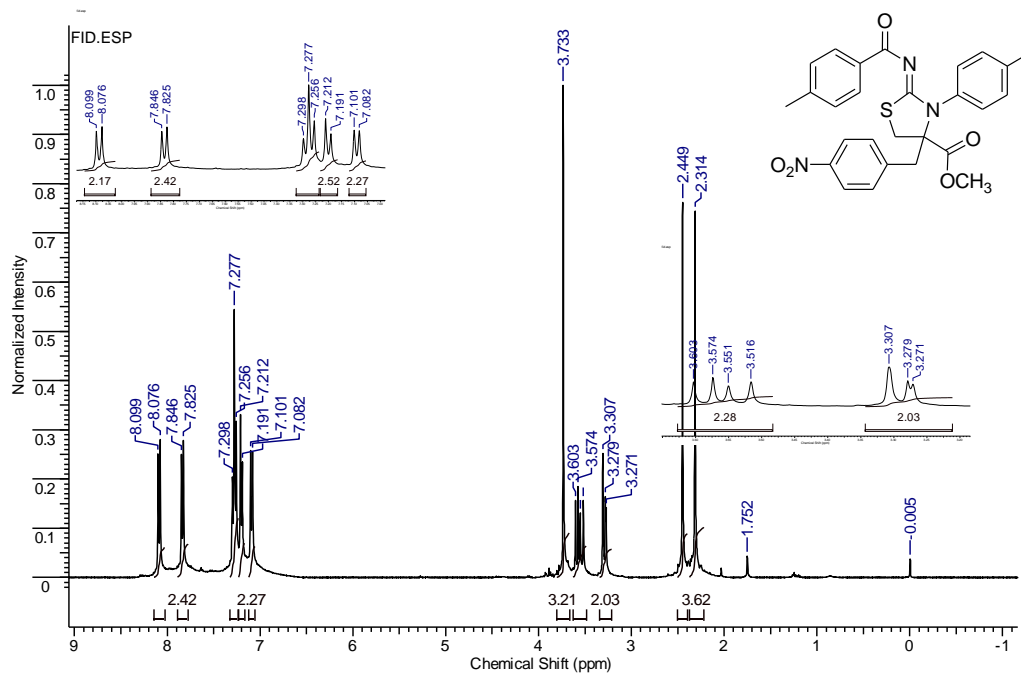
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(4-bromobenzoilimino)-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137i**)



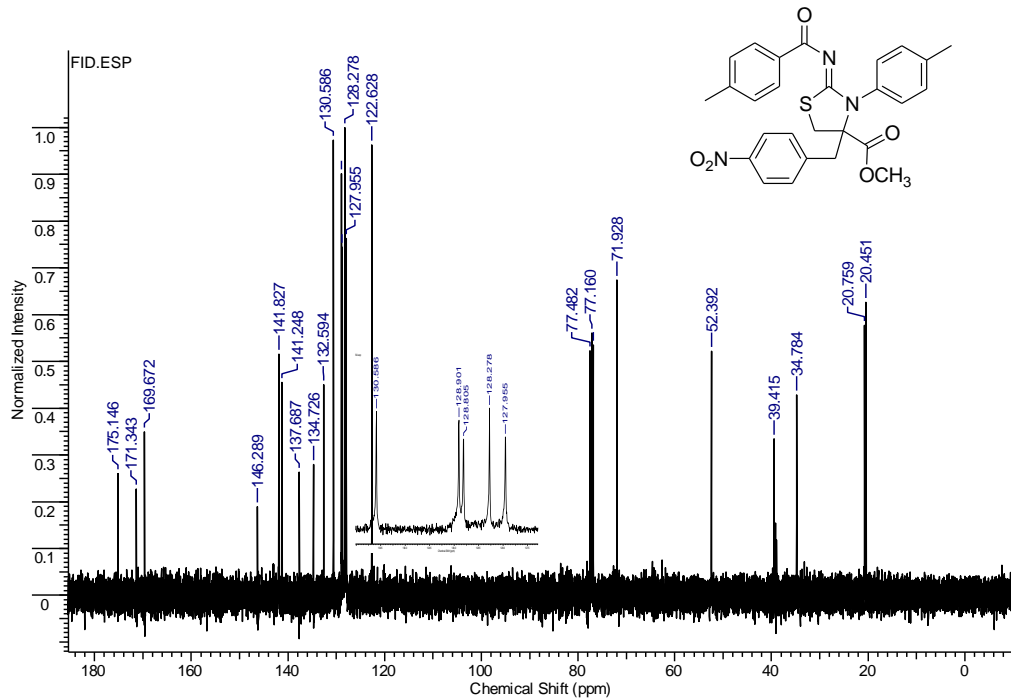
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-fenil-4-(4-nitrobenzyl)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137i**)



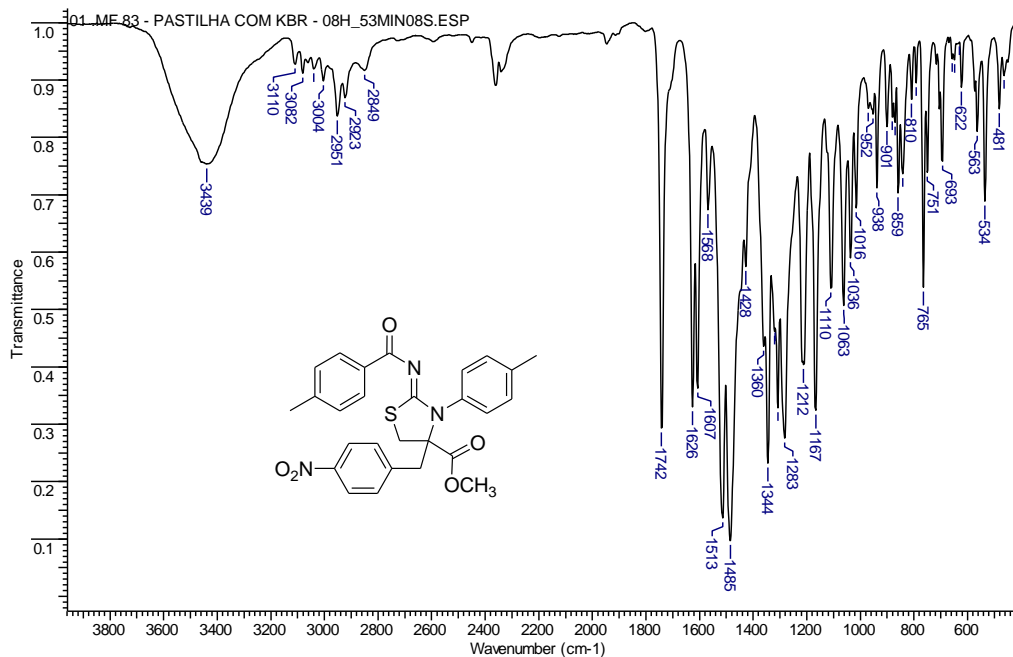
Espectro de IV (KBr) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-fenil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137i**)



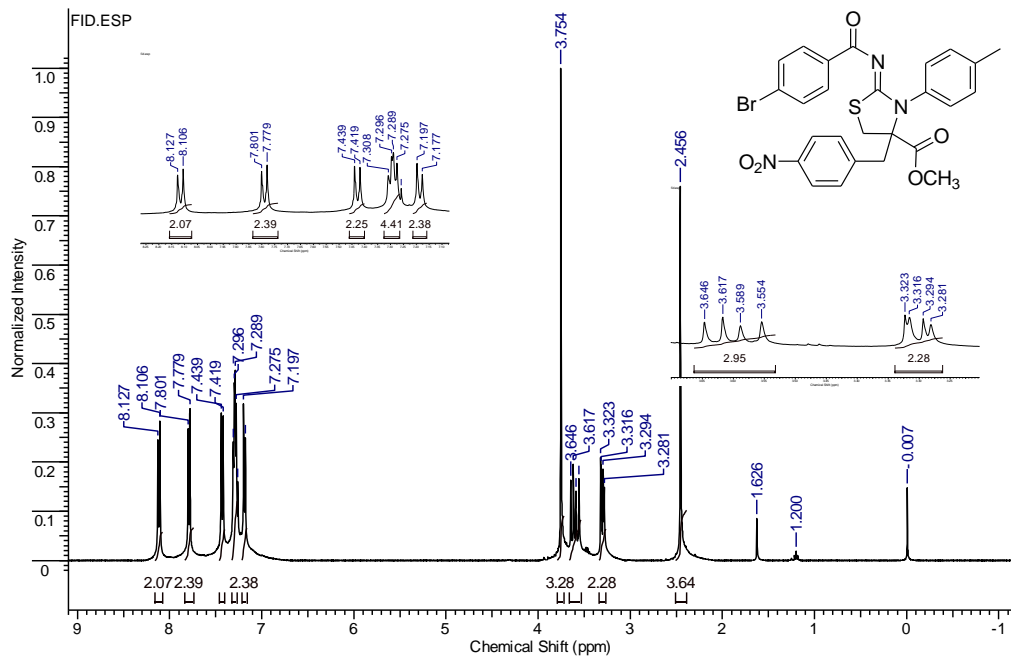
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(4-metilbenzoylimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137j**)



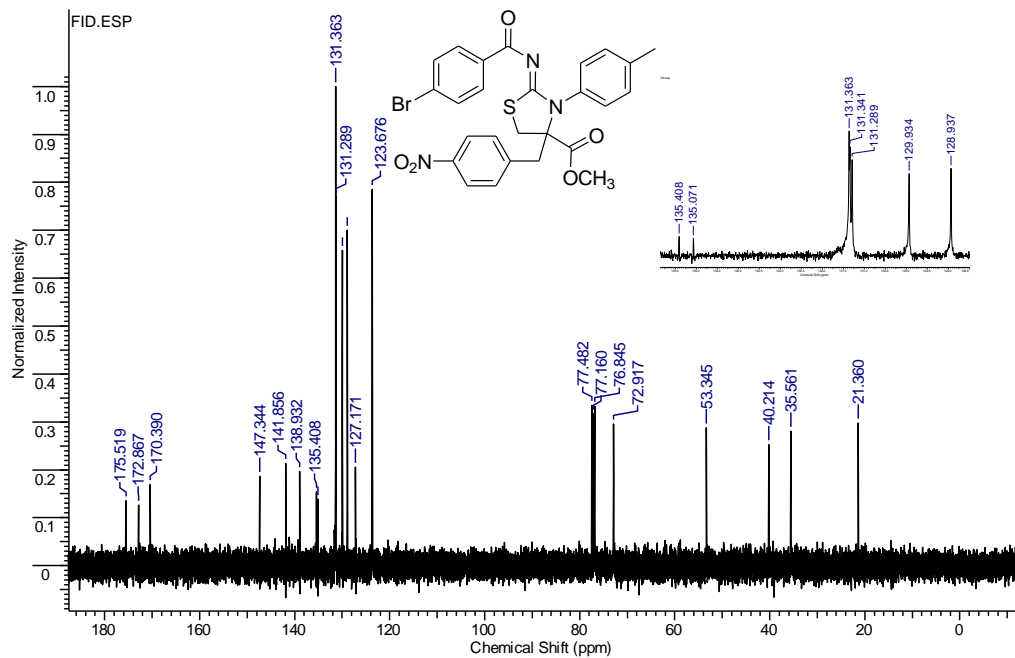
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 2-(4-metilbenzoilimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137j**)



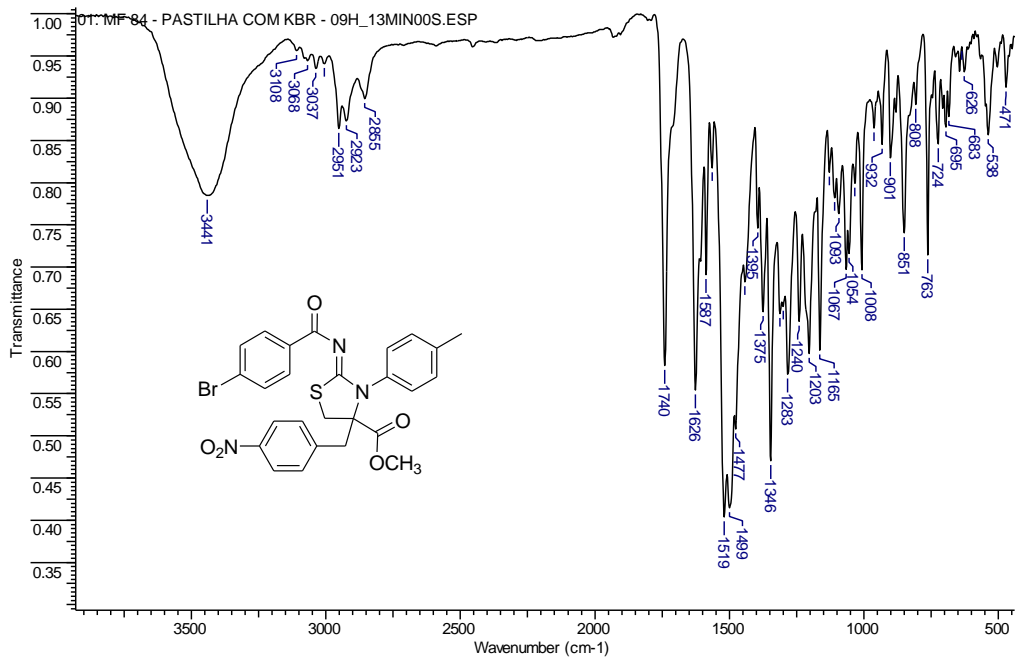
Espectro de IV (KBr) do 2-(4-metilbenzoylimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137j**)



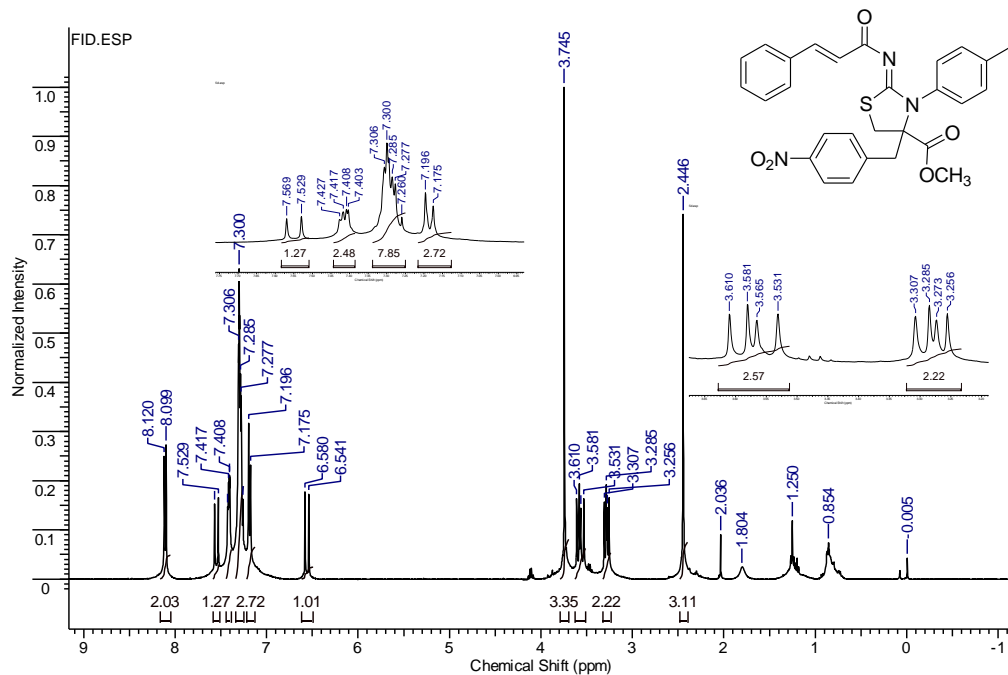
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(4-bromobenzoilimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137k**)



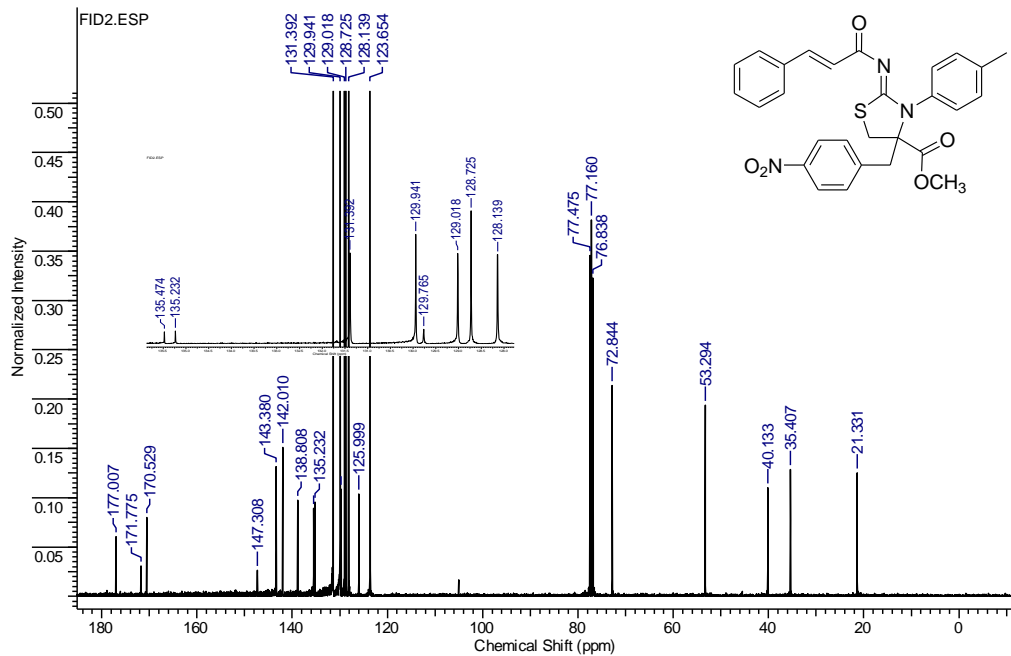
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137k**)



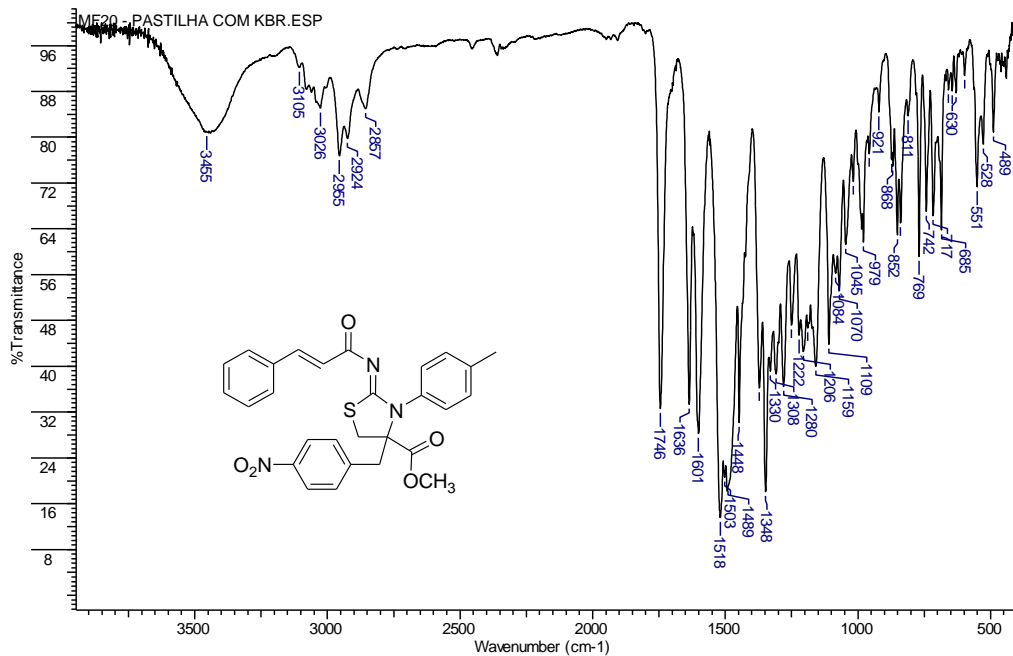
Spectro de IV (KBr) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (137k)



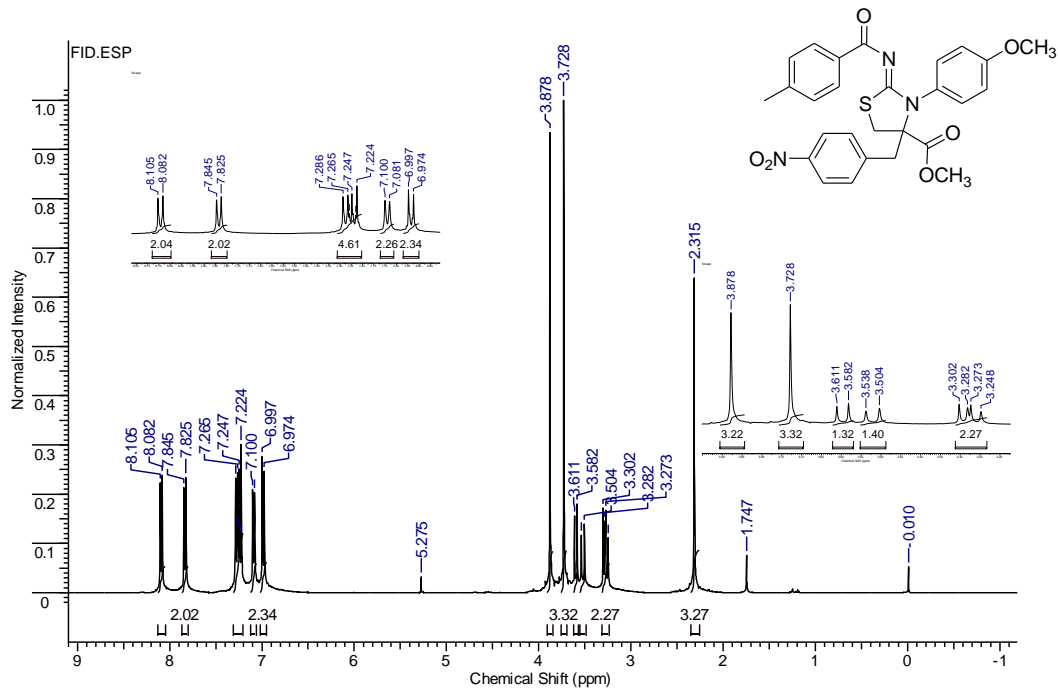
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-[(*E*)-cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**1371**)



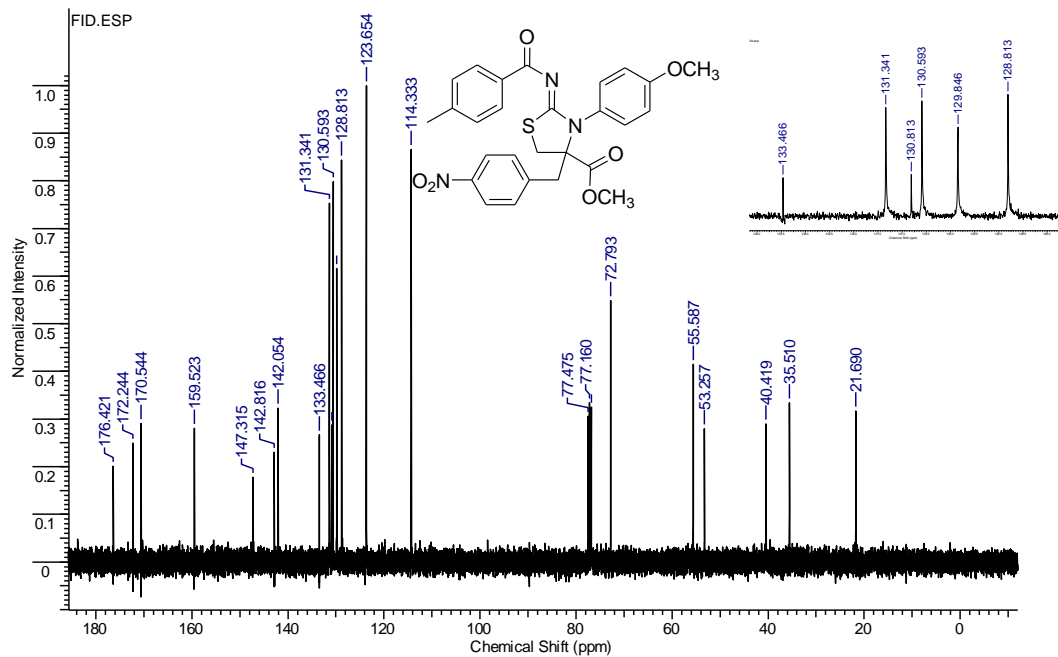
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-[(*E*)-cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**1371**)



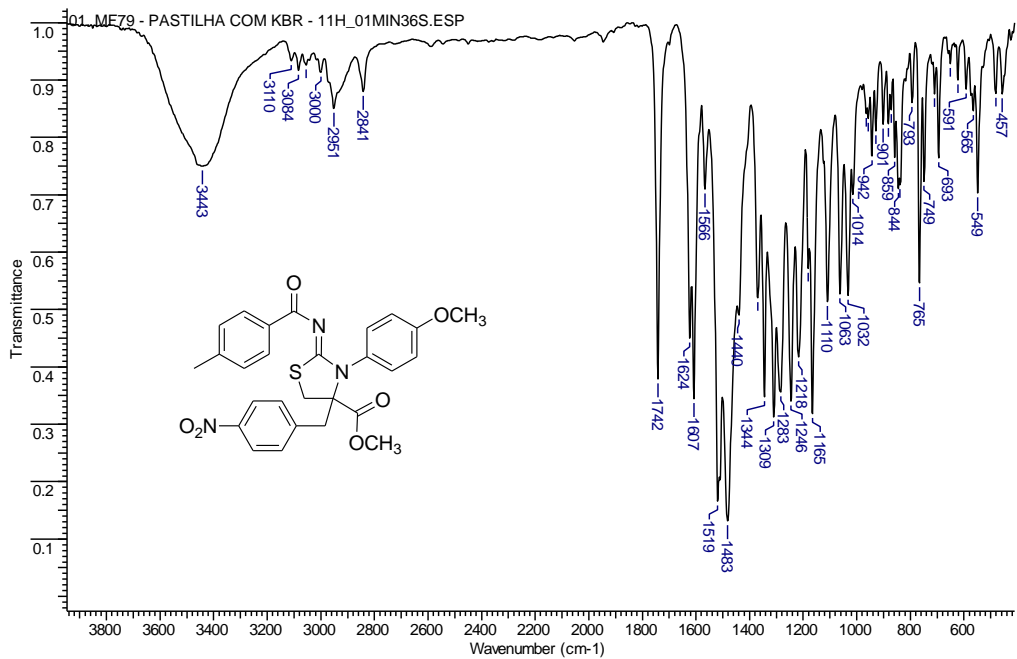
Espectro de IV (KBr) do 2-[(*E*)-cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**1371**)



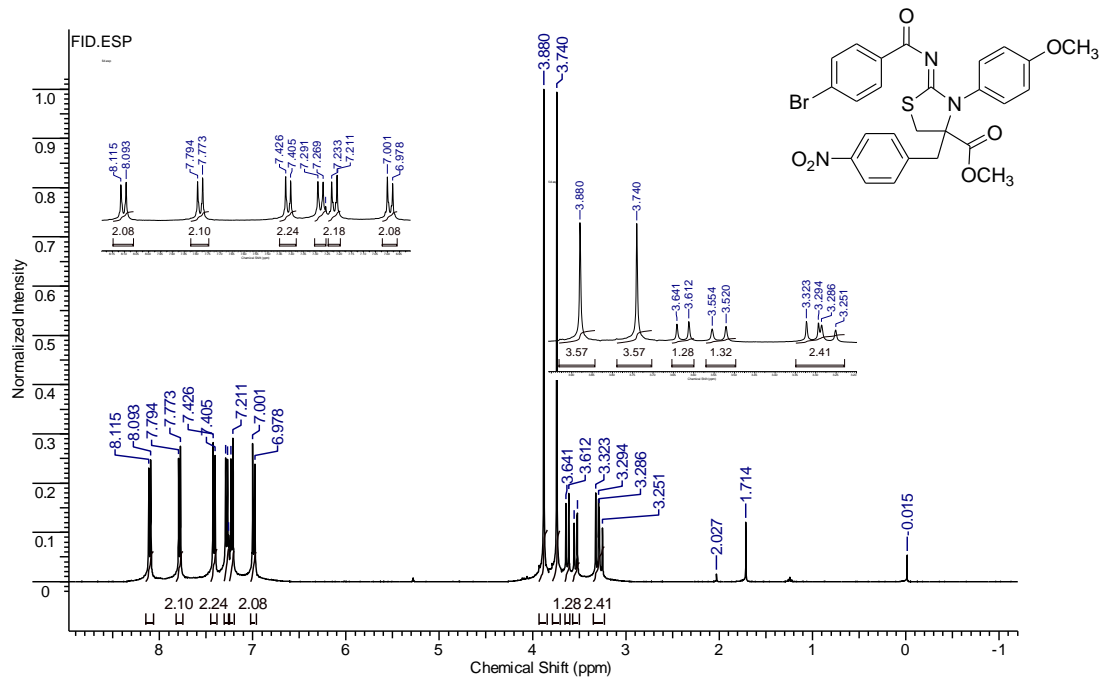
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(4-metilbenzoiimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137m**)



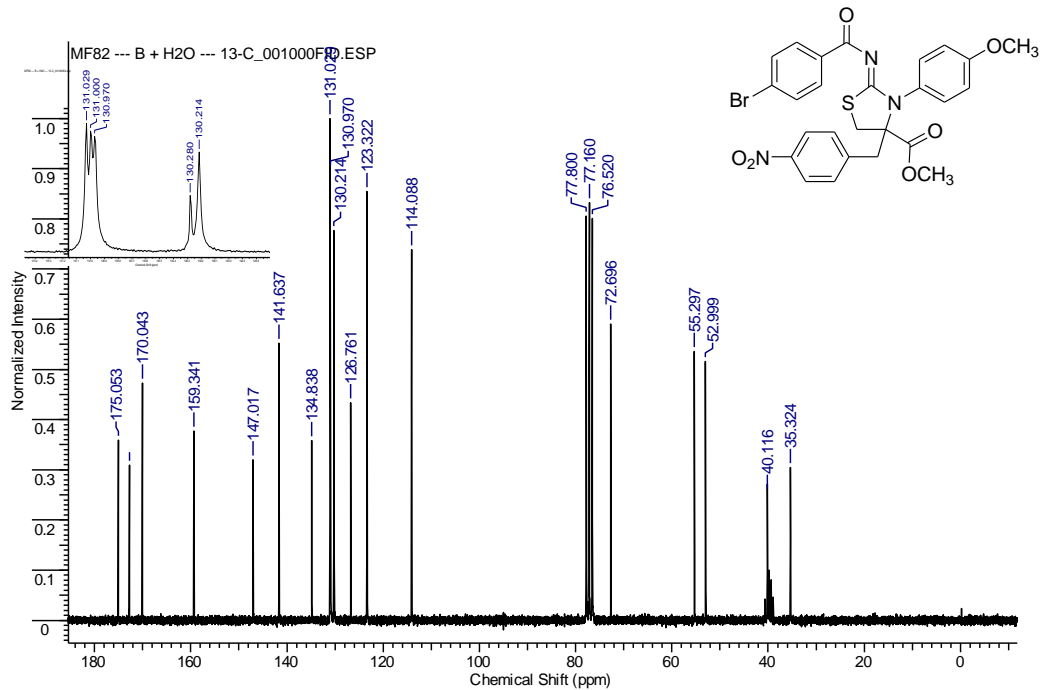
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(4-metilbenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137m**)



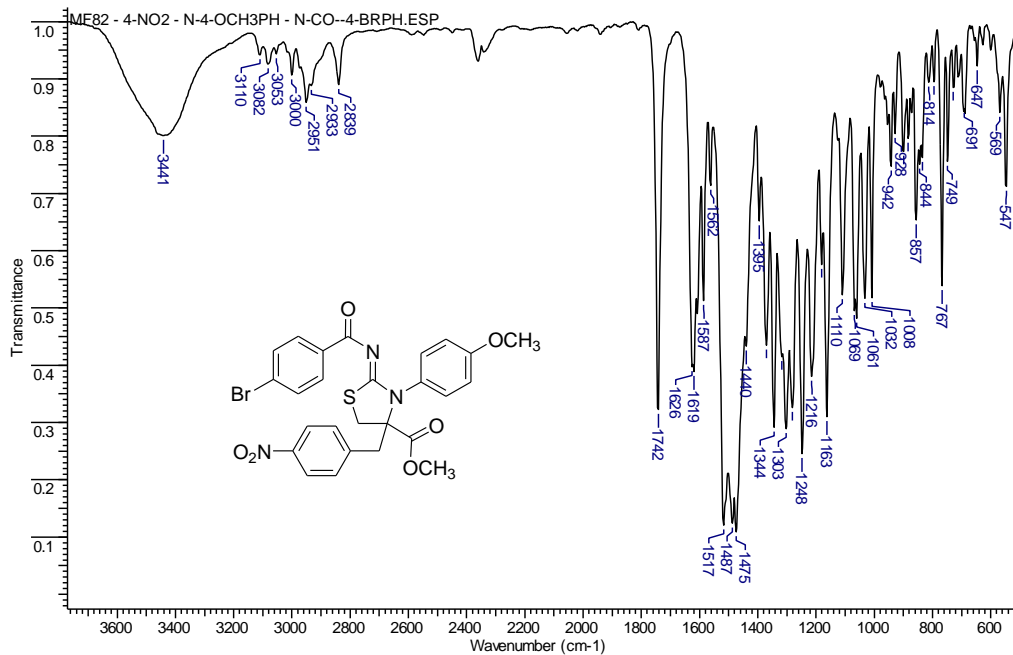
Espectro de IV (KBr) do 2-(4-metilbenzoylimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137m**)



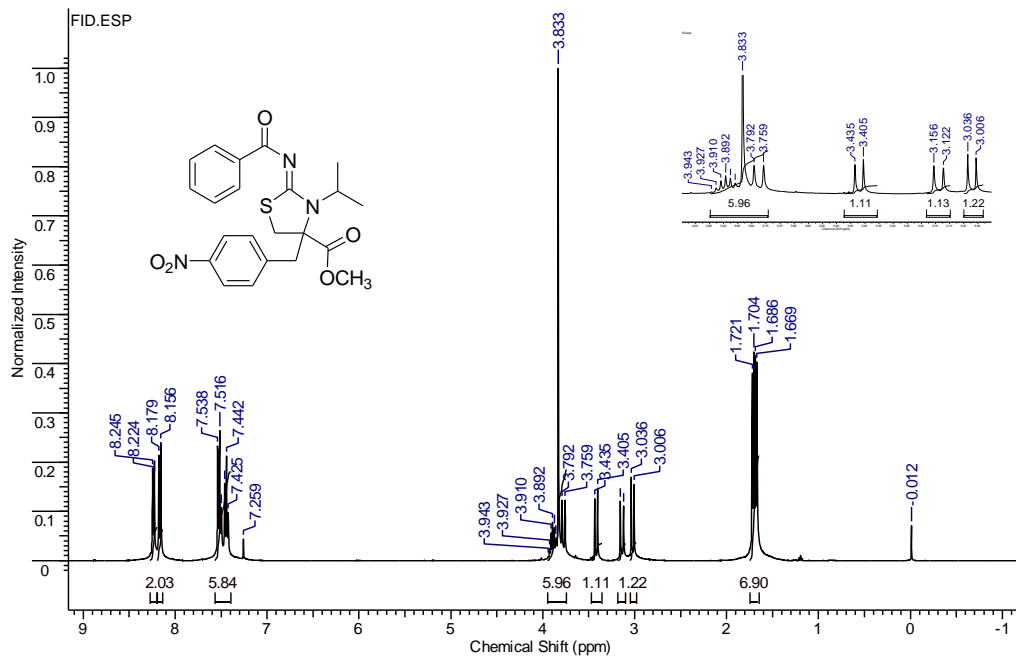
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(4-bromobenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137n**)



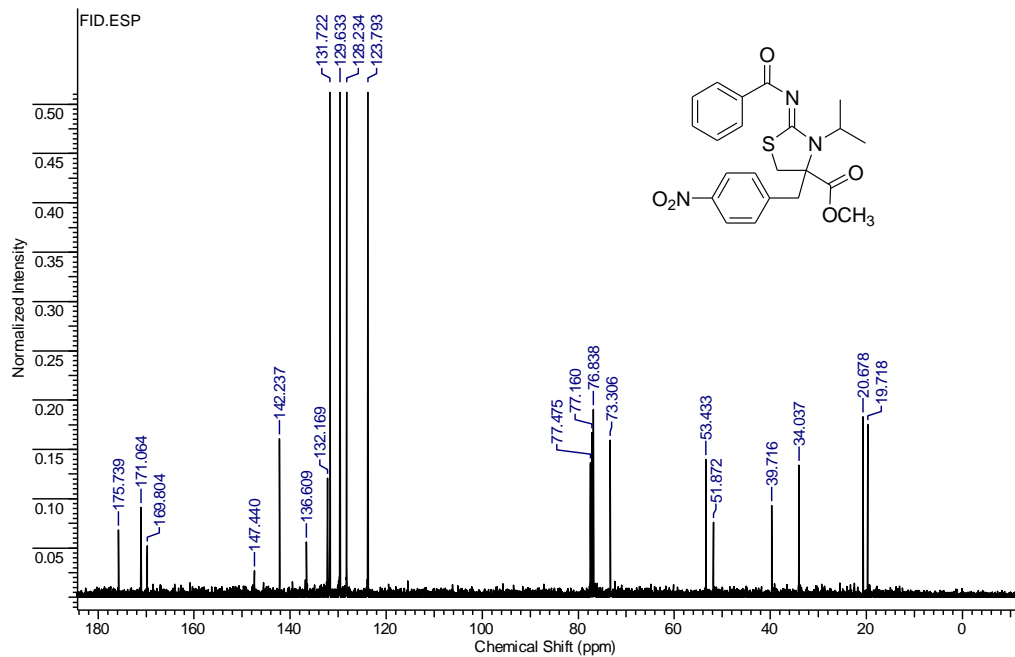
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137n**)



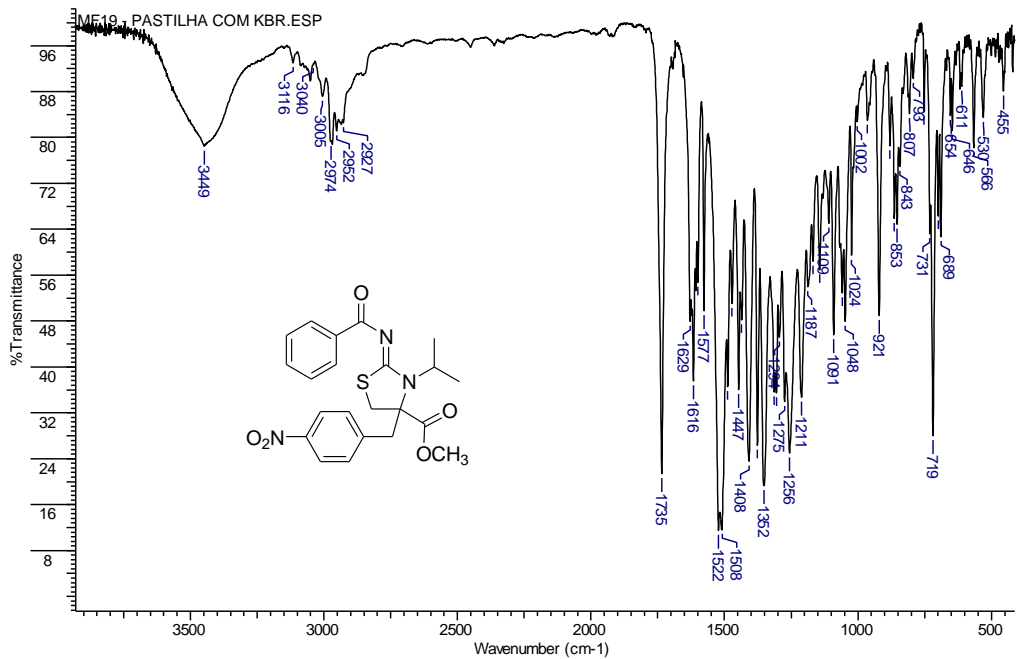
Espectro de IV (KBr) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137n**)



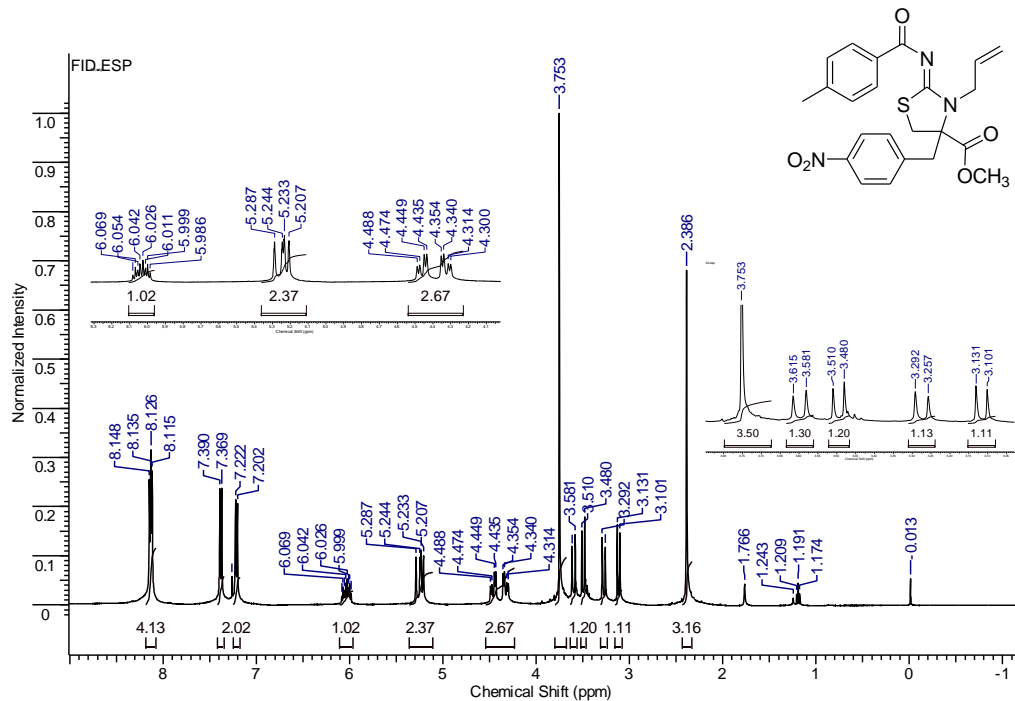
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-benzoylimino-3-isopropil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137o**)



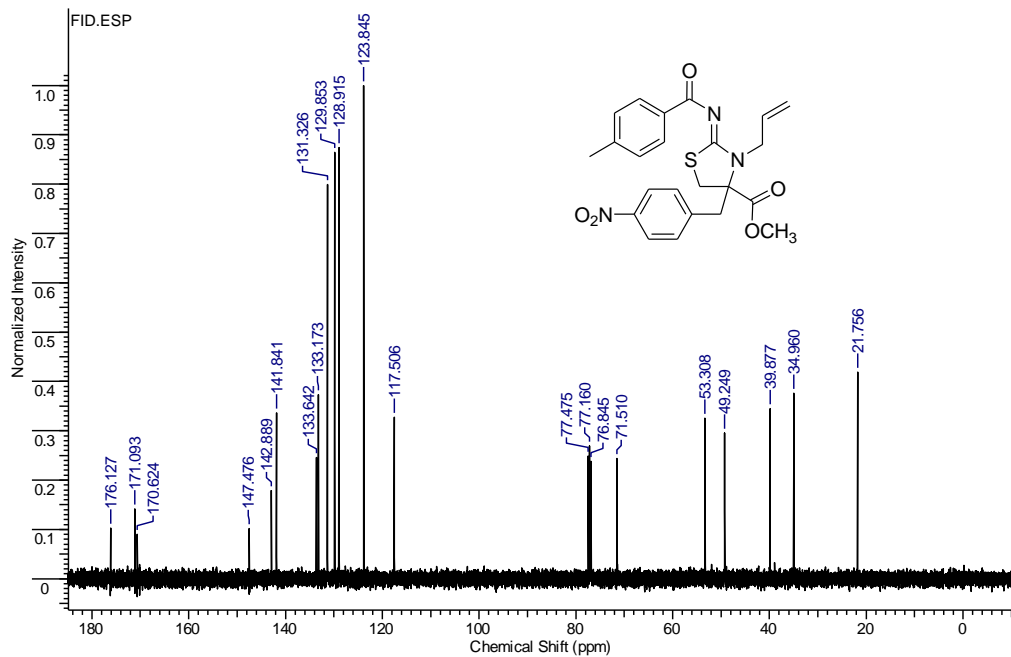
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-benzoylimino-3-isopropil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137o**)



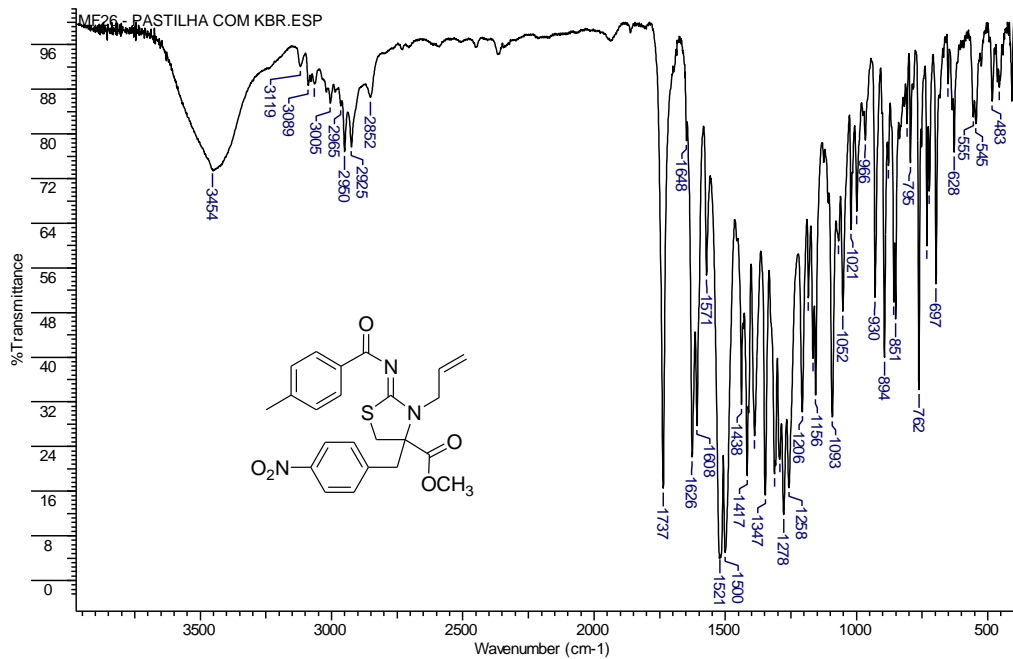
Espectro de IV (KBr) do 2-benzoilimino-3-isopropil-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137o**)



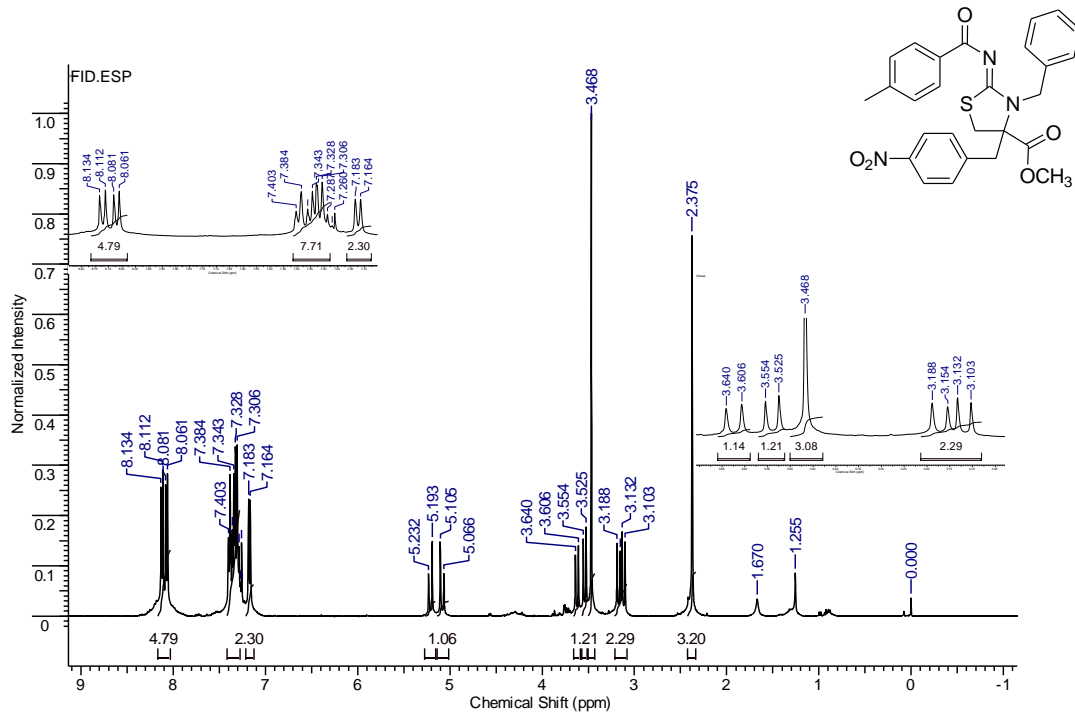
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-alil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137p**)



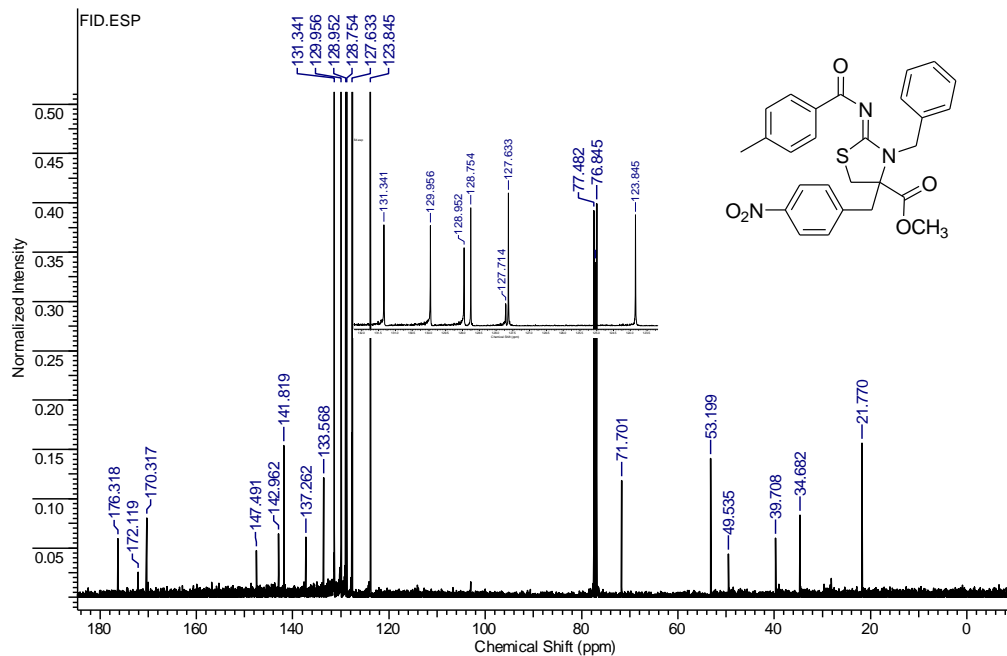
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-aliil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137p**)



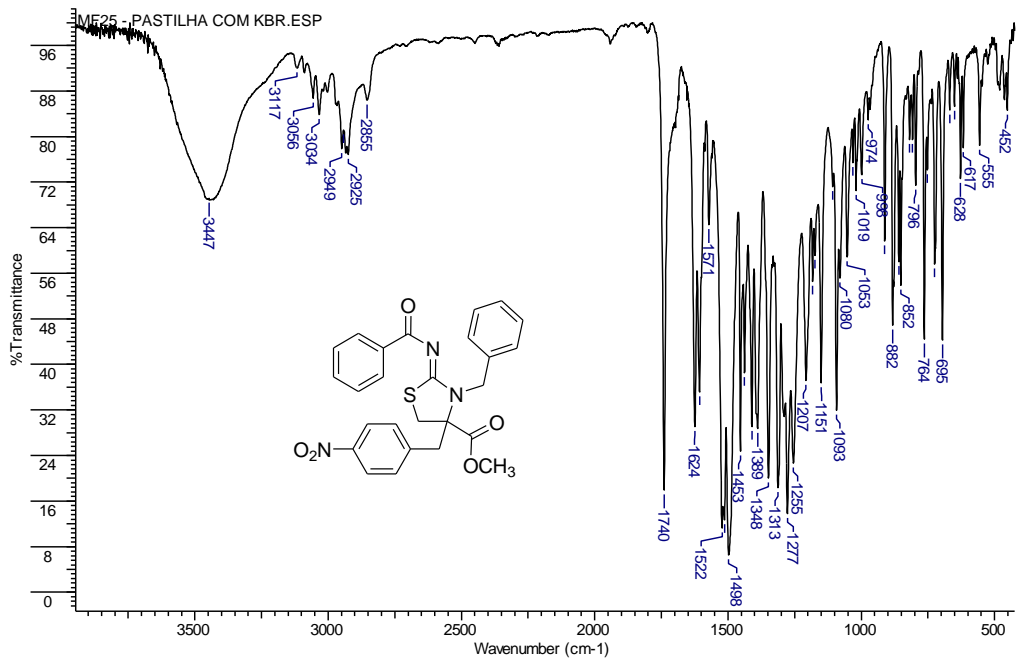
Espectro de IV (KBr) do 3-aliil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137p**)



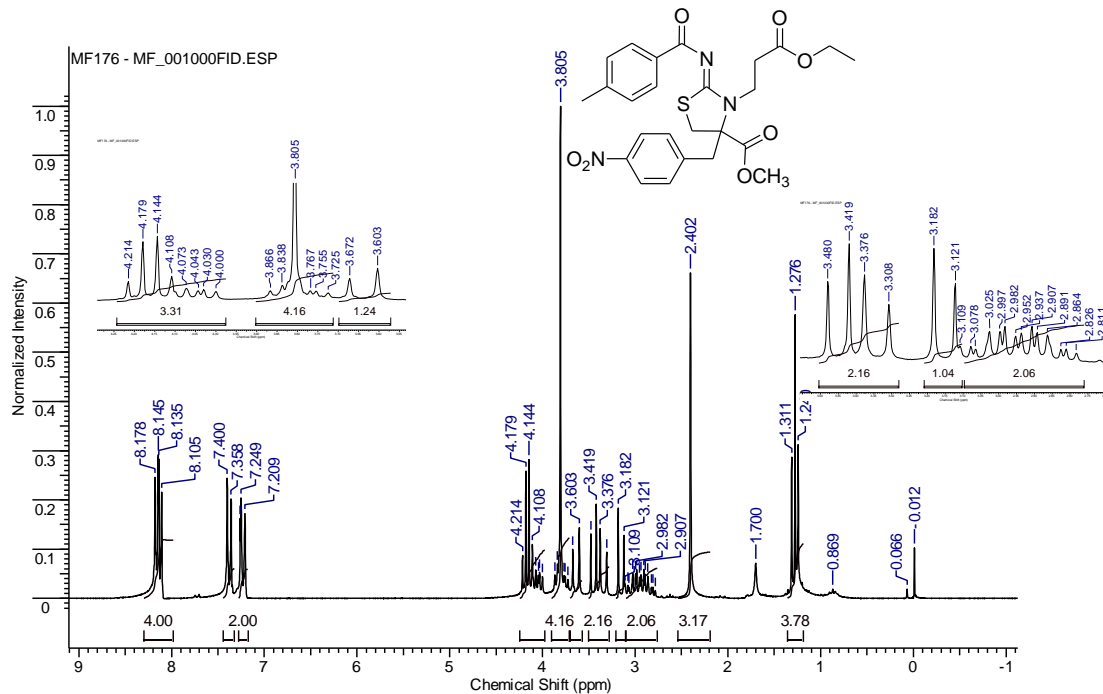
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137q**)



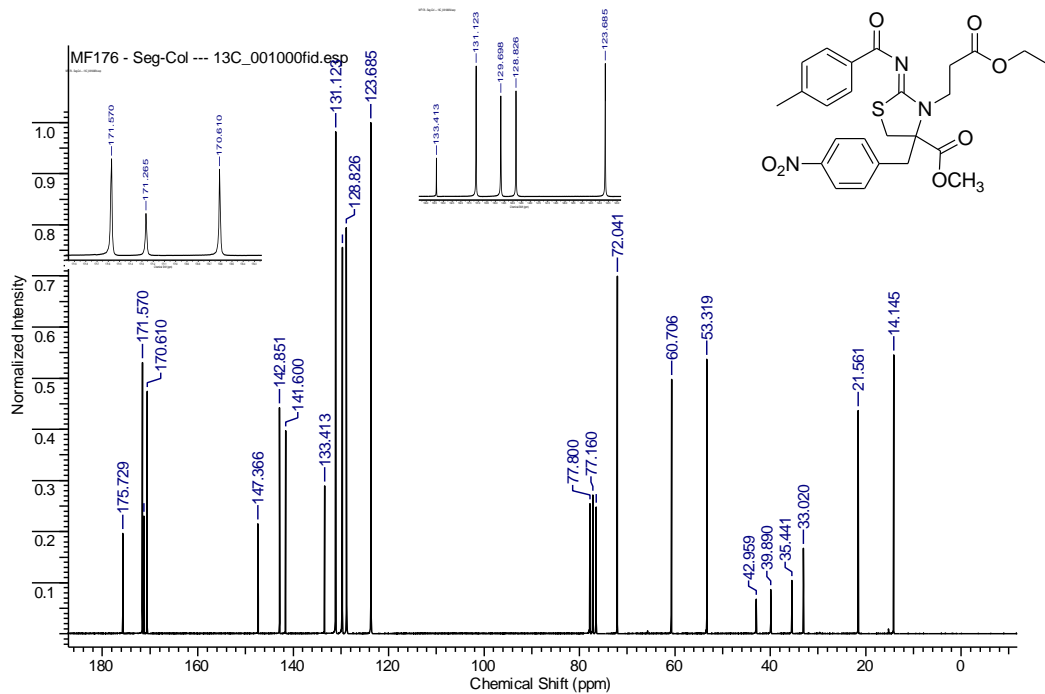
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137q**)



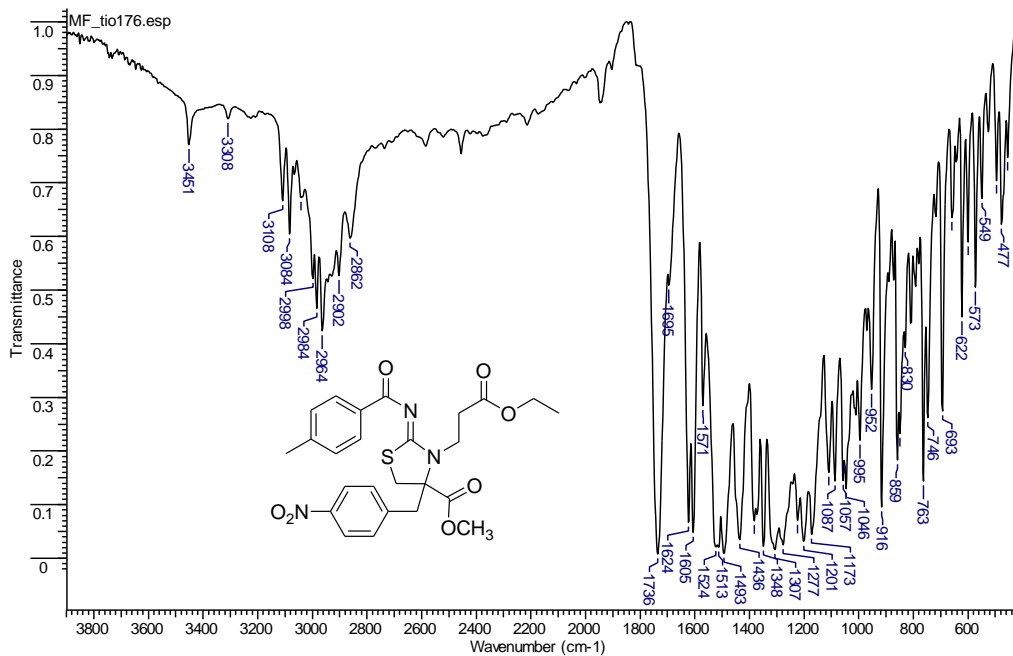
Espectro de IV (KBr) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137q**)



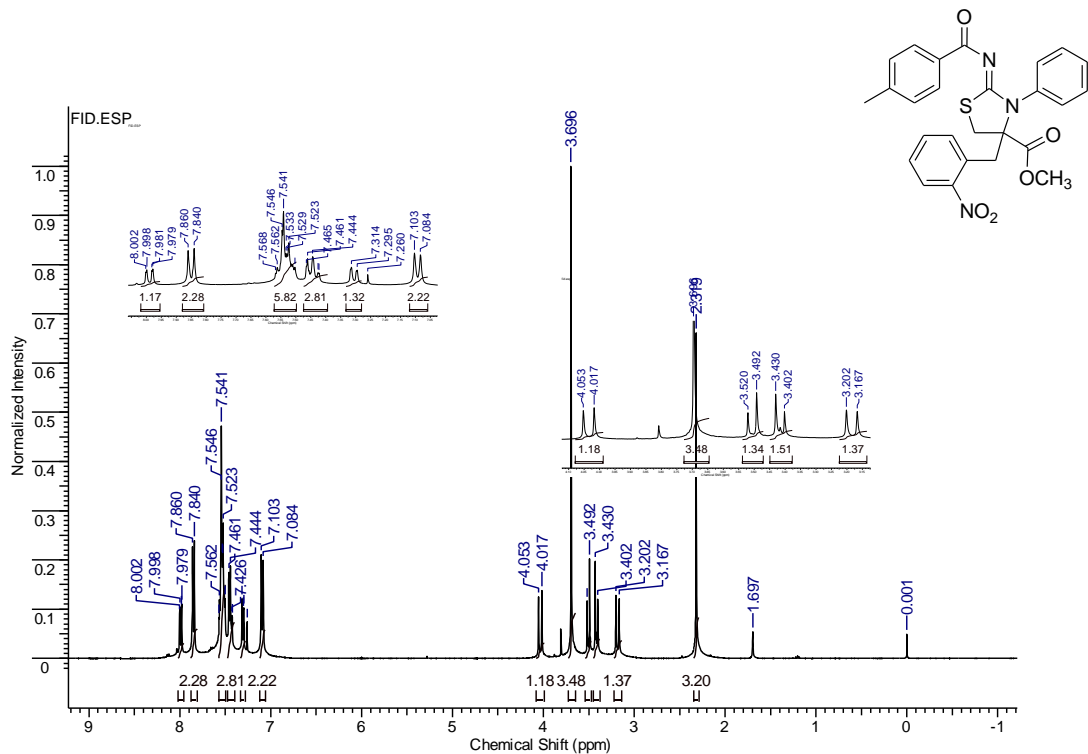
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-[2-(etoxicarbonil)etil]-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137r**)



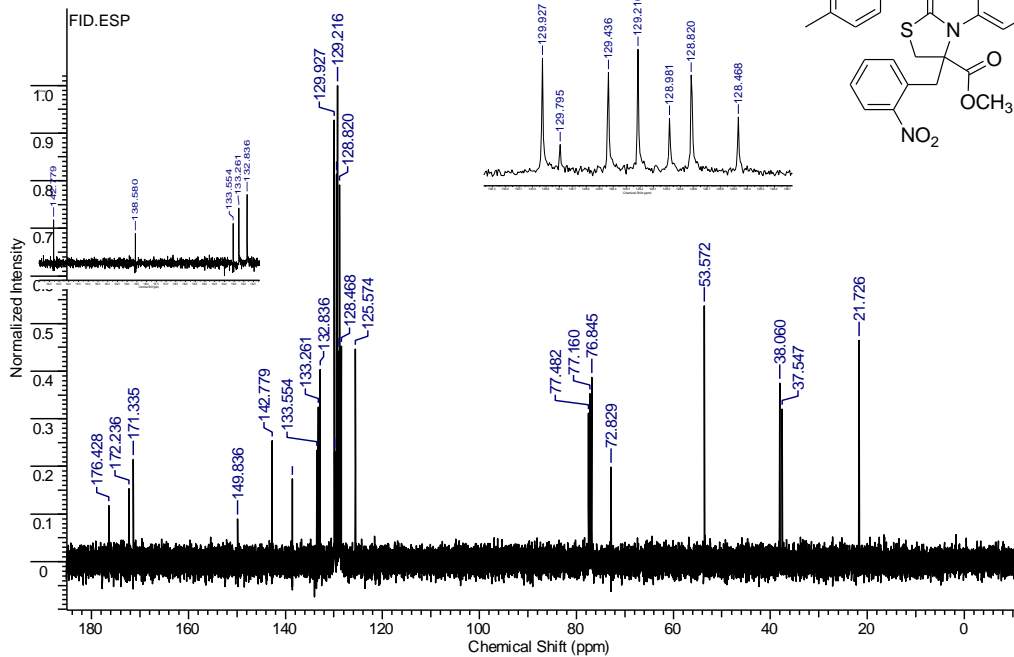
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 3-[2-(etoxicarbonil)etil]-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137r**)



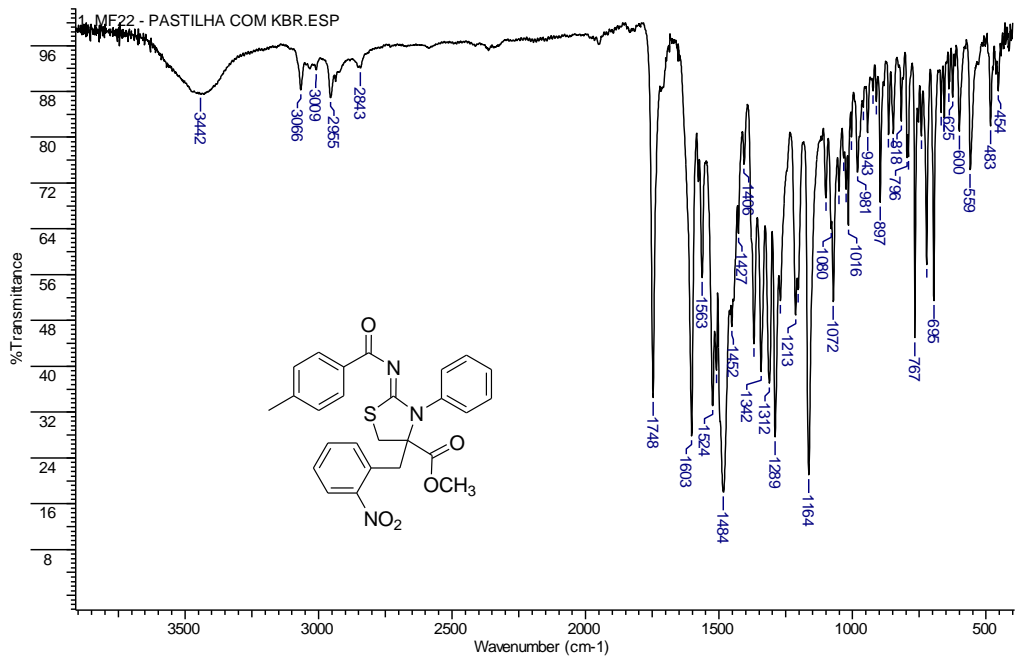
Espectro de IV (KBr) do 3-[2-(etoxicarbonyl)etil]-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**137r**)



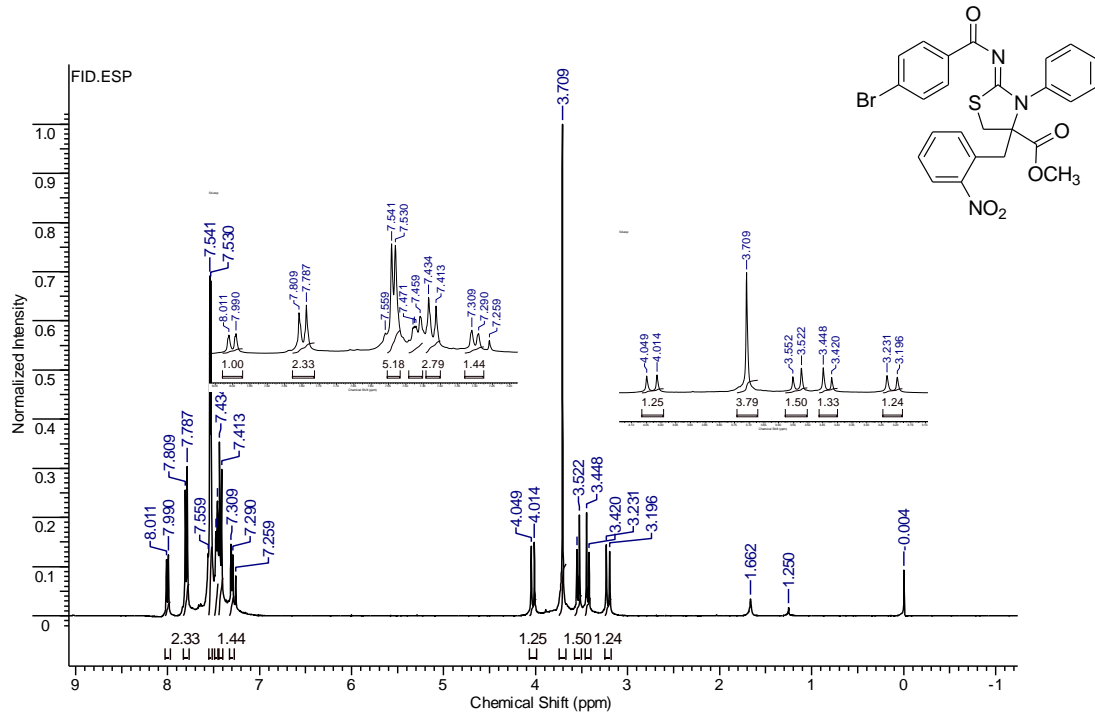
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150a**)



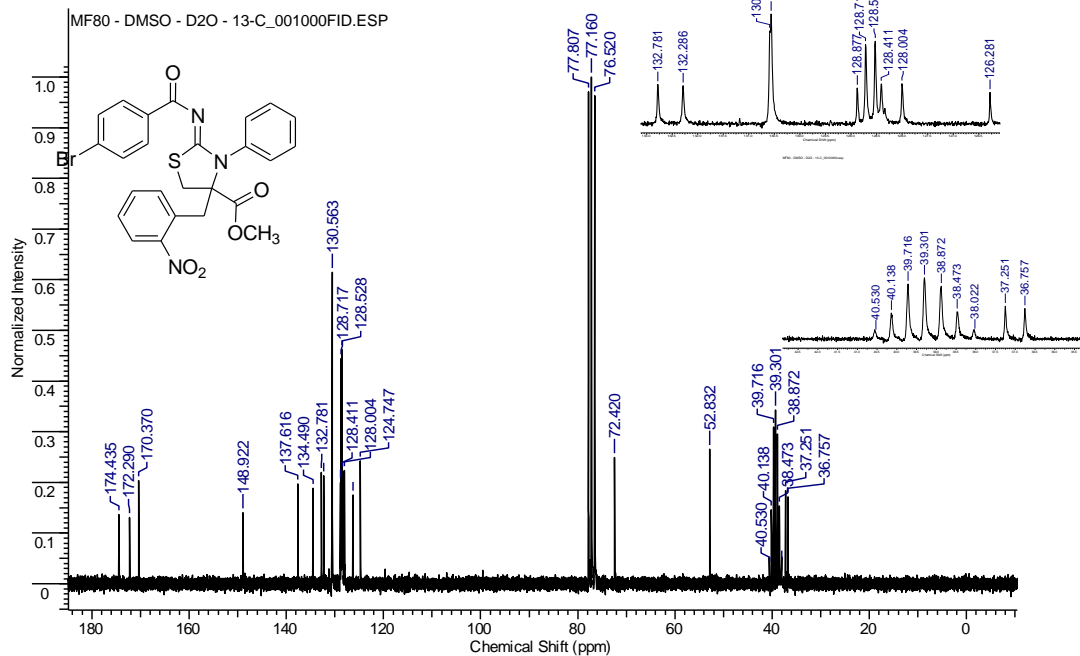
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150a**)



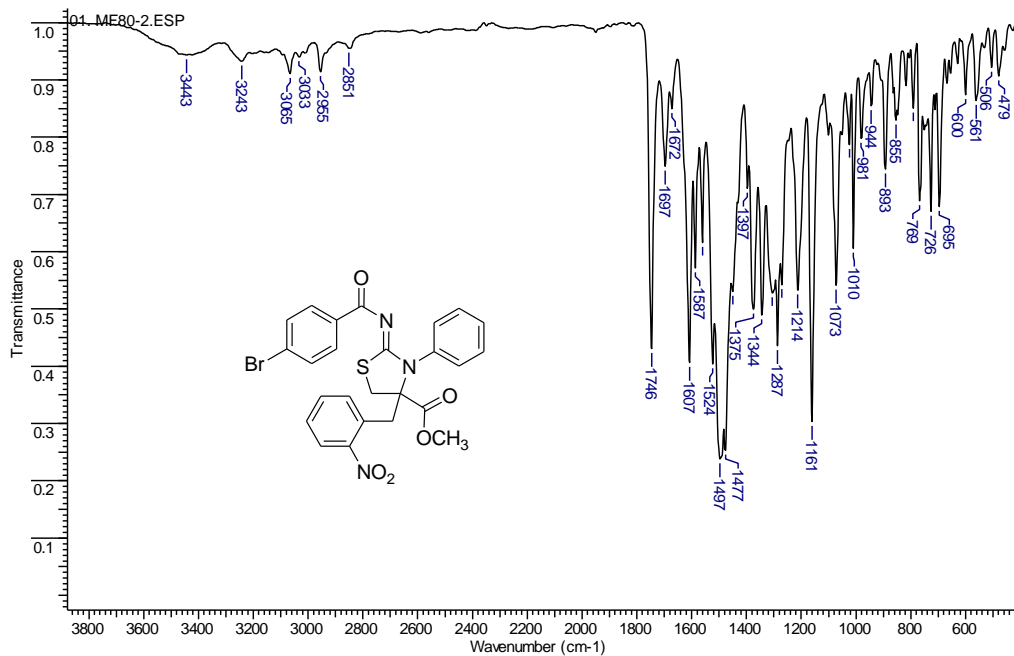
Espectro de IV (KBr) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoylimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150a**)



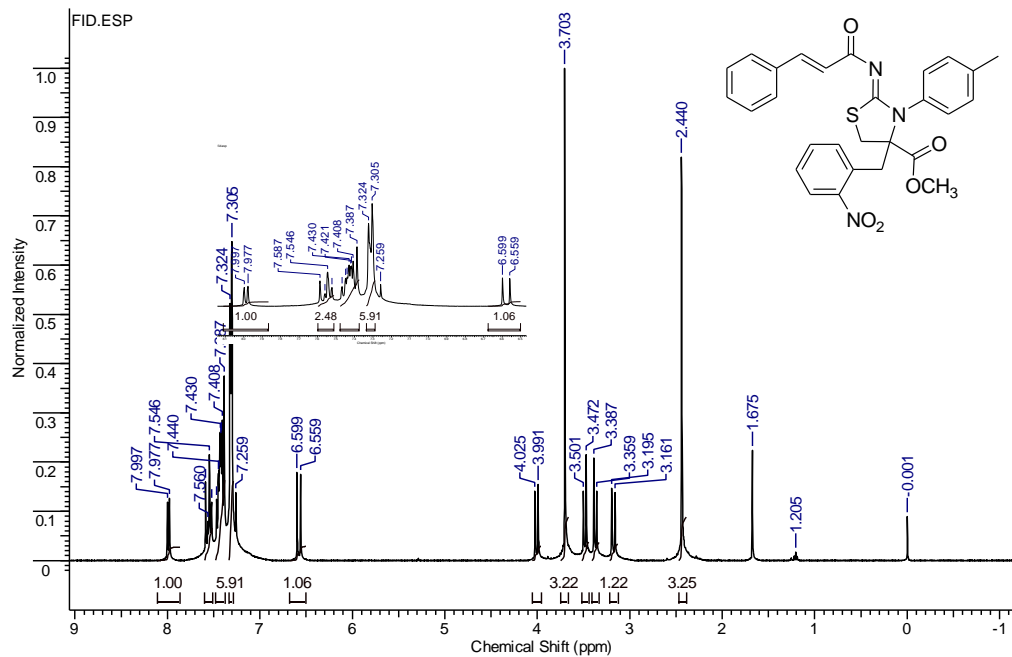
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-fenil-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150b**)



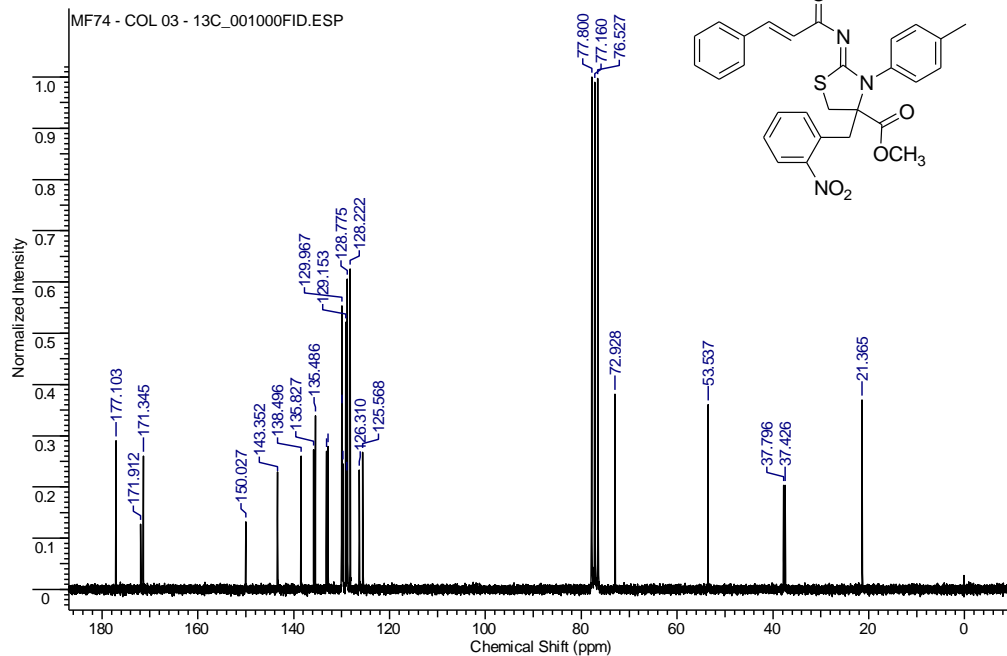
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-phenyl-4-(2-nitrobenzyl)-1,3-thiazolidina-4-carboxilato de metila (**150b**)



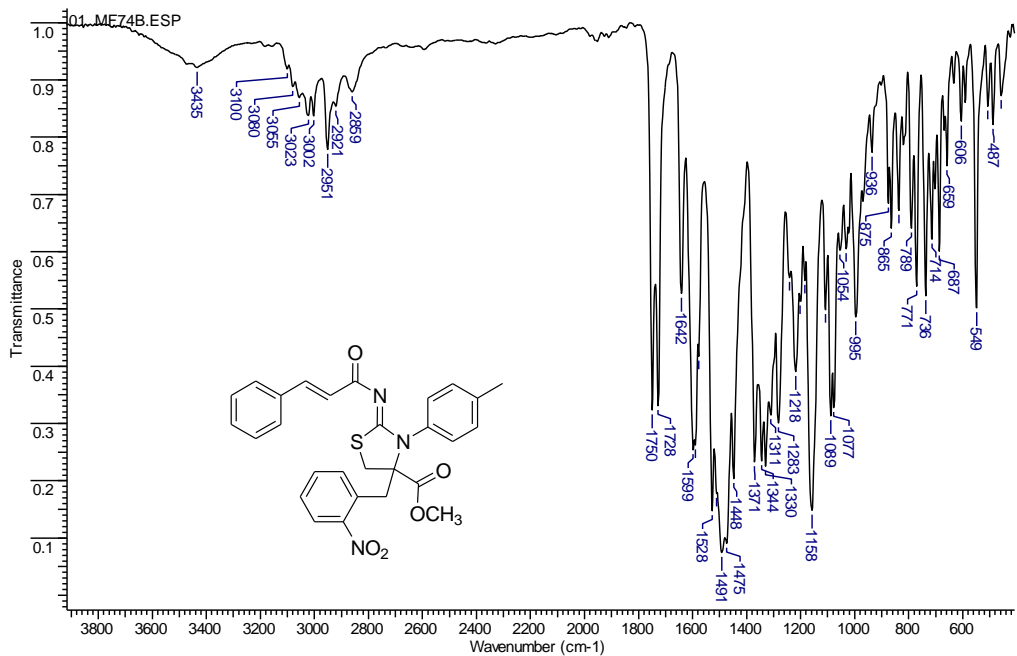
Espectro de IV (KBr) do 2-(4-bromobenzoylimino)-3-fenil-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150b**)



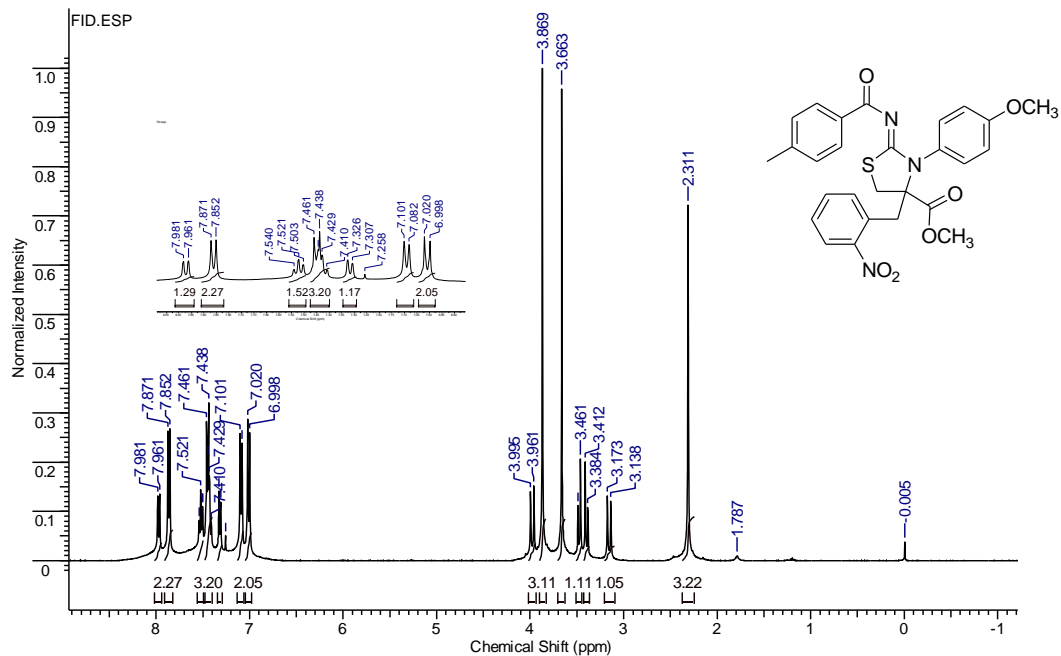
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-[(*E*)-cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150c**)



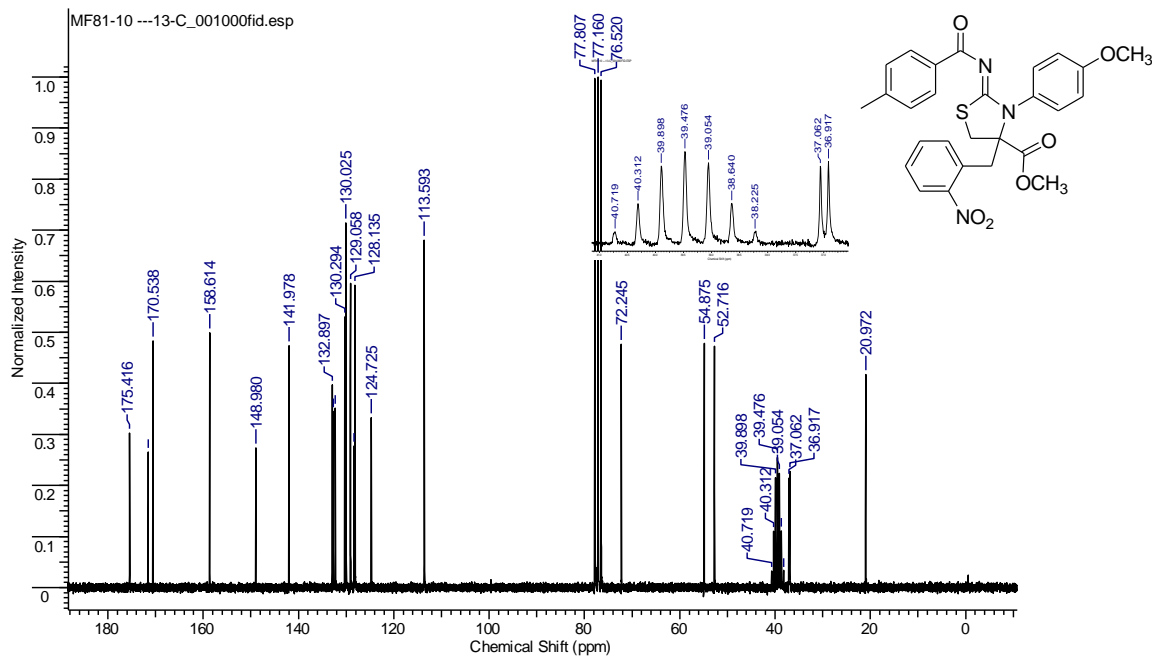
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 2-[(E)-cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150c**)



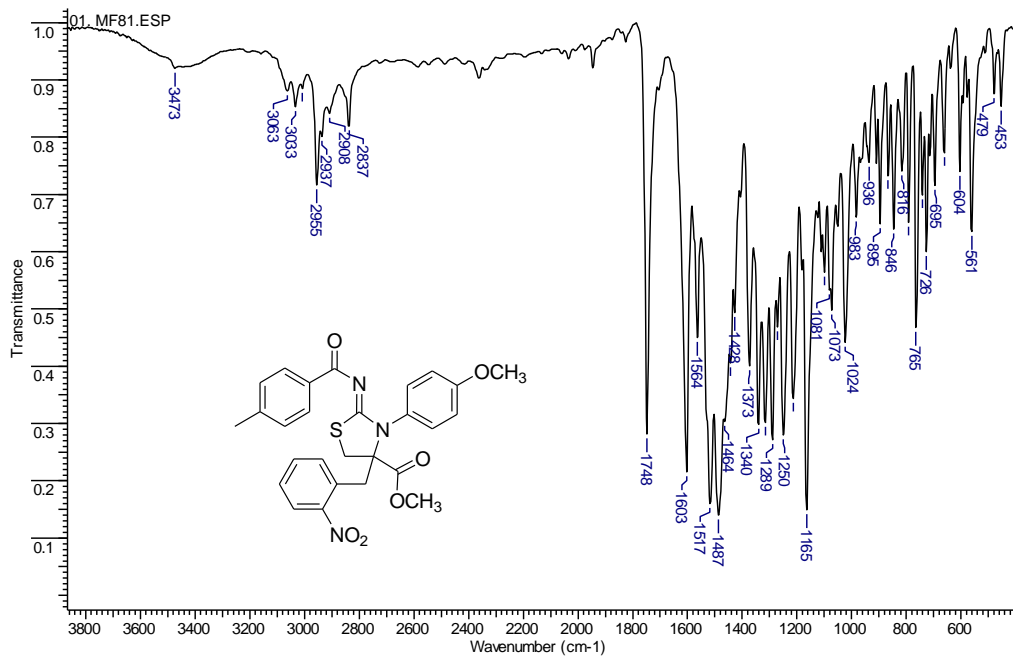
Espectro de IV (KBr) do 2-[(*E*)-cinamoilimino]-3-(4-metilfenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150c**)



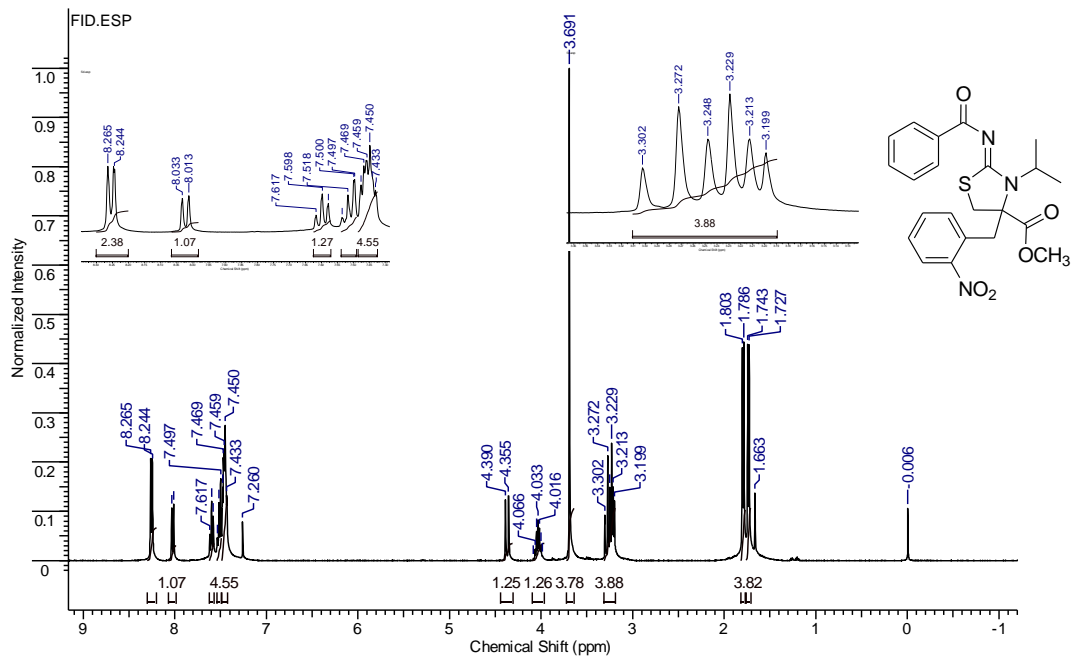
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(4-metilbenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150d**)



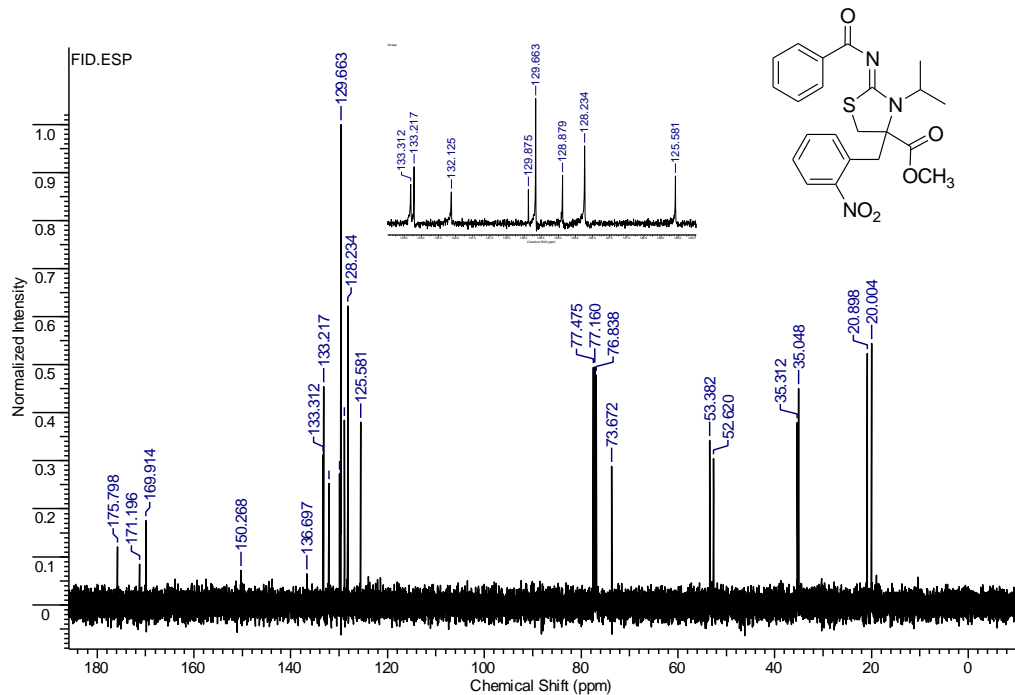
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do 2-(4-metilbenzimidino)-3-(4-metoxifenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150d**)



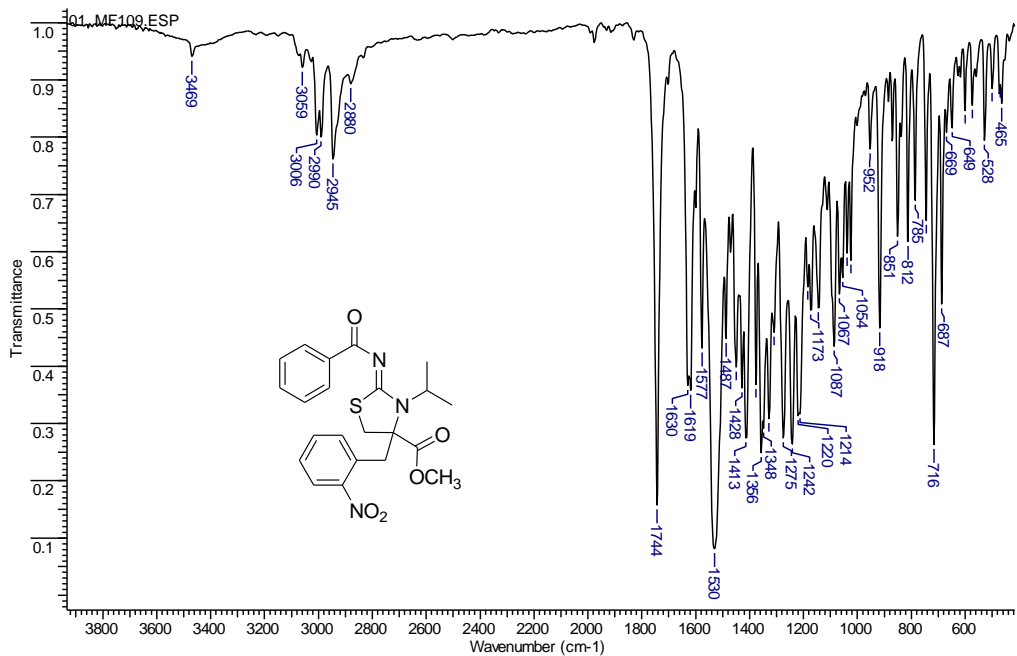
Espectro de IV (KBr) do 2-(4-metilbenzoylimino)-3-(4-metoxifenil)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150d**)



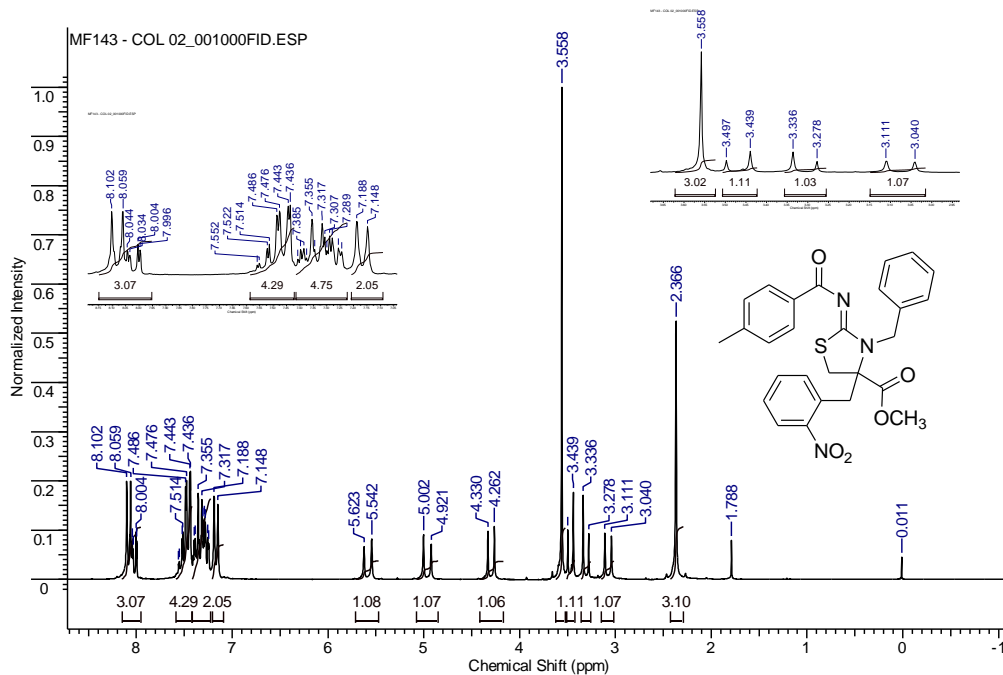
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-benzoilmino-3-isopropil-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150e**)



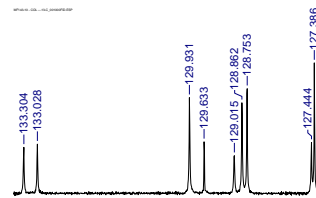
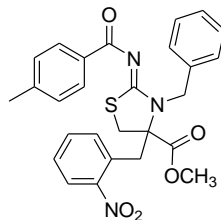
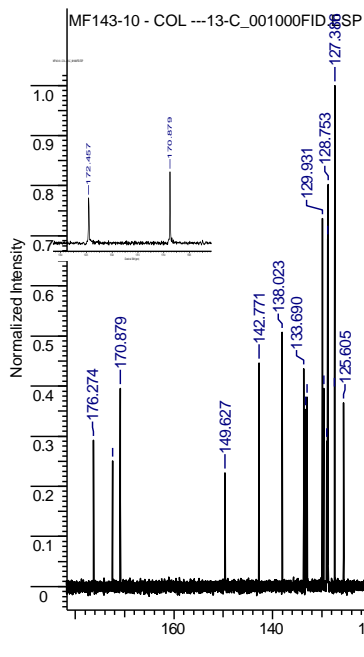
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-benzoilimino-3-isopropil-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150e**)



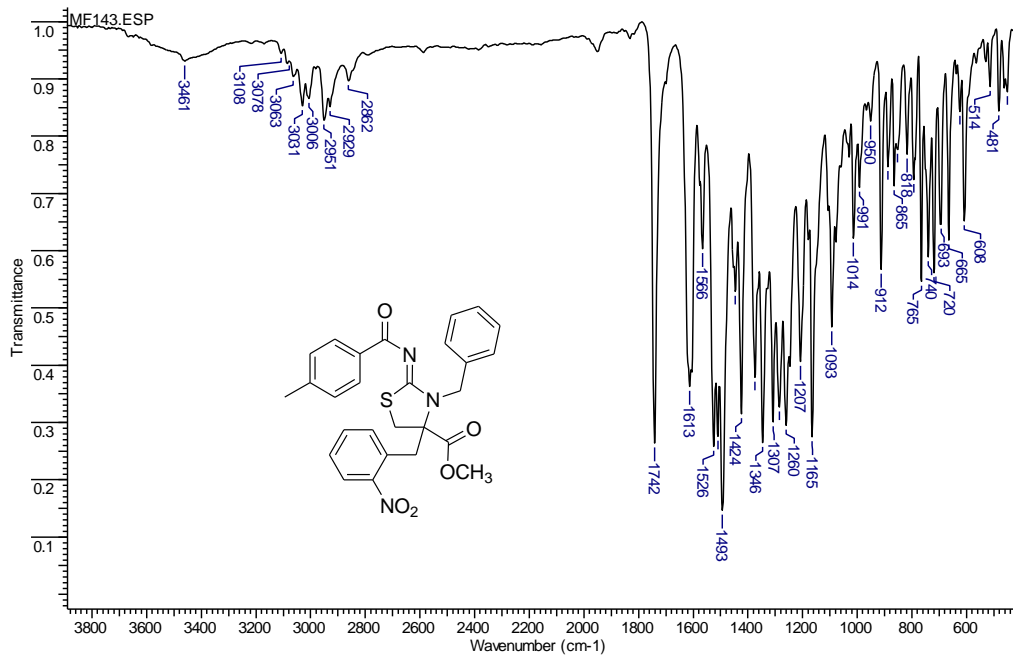
Espectro de IV (KBr) do 2-benzoylimino-3-isopropil-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150e**)



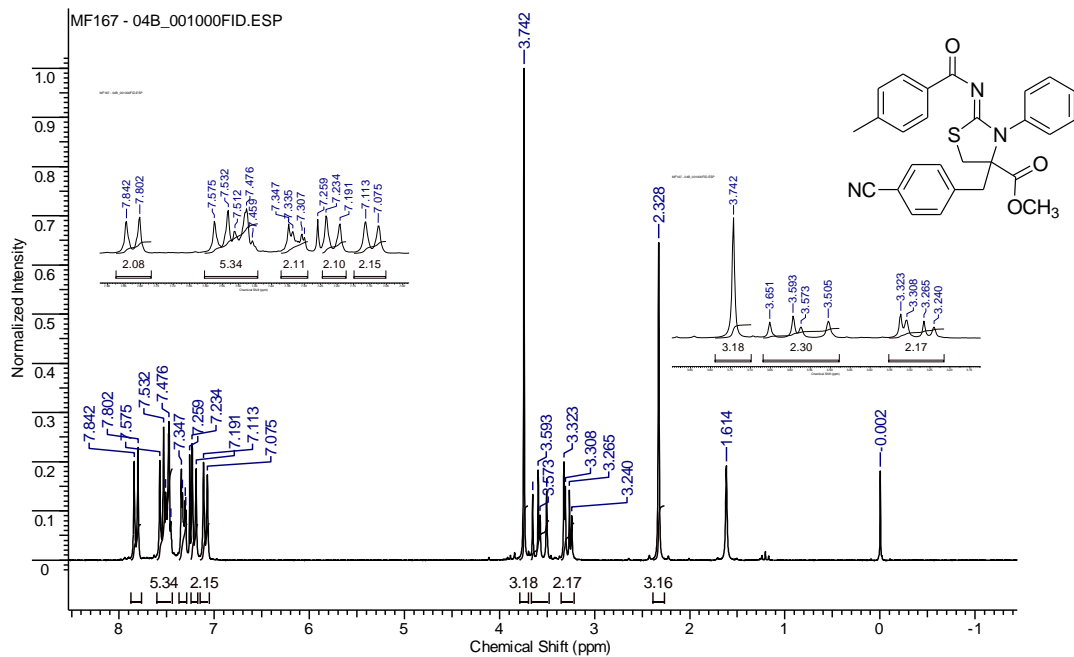
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150f**)



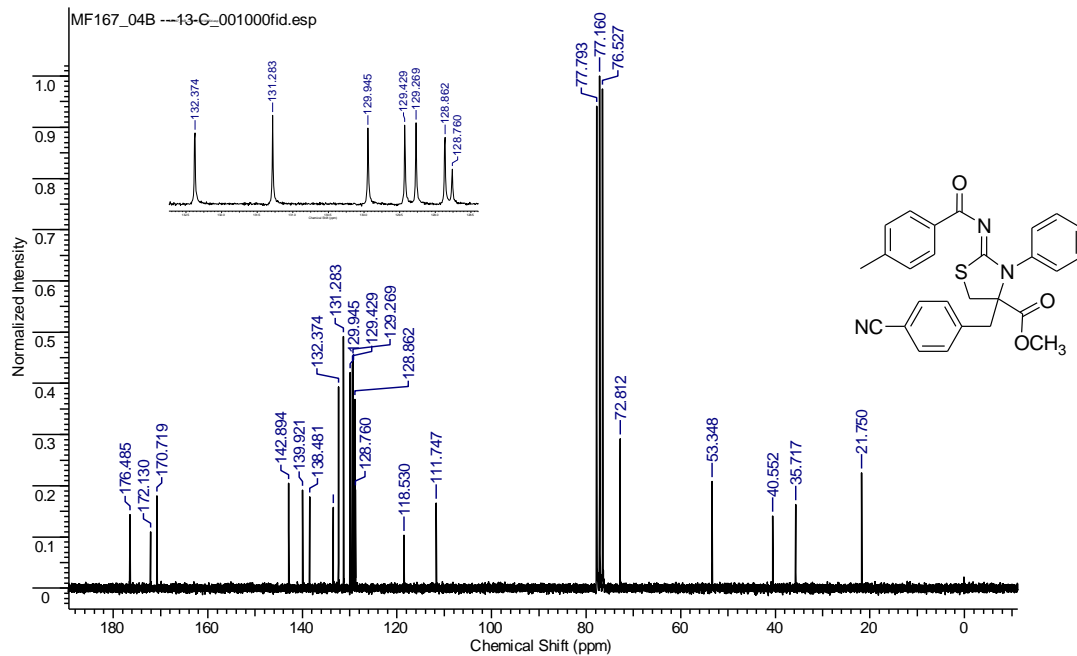
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150f**)



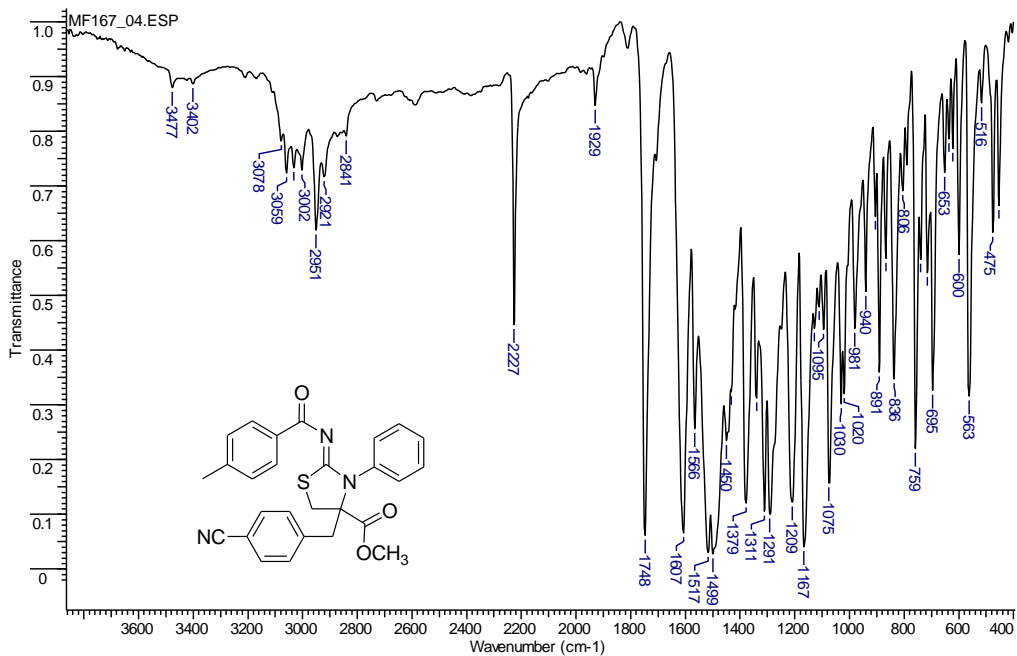
Espectro de IV (KBr) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(2-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**150f**)



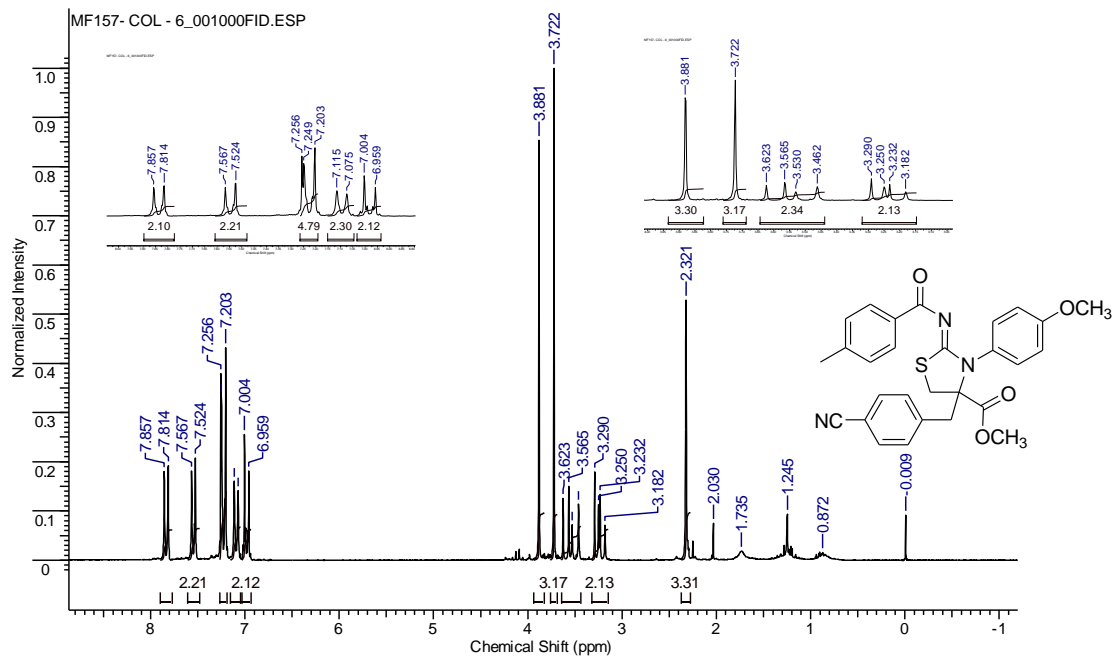
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 4-(4-cianobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**156a**)



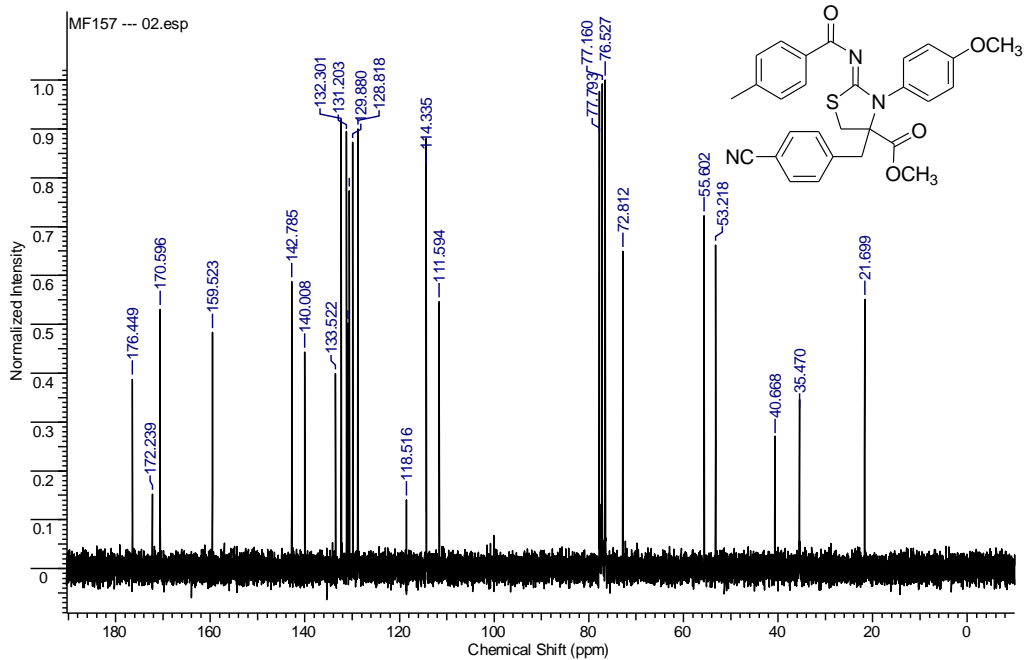
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4-(4-cianobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoiimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**156a**)



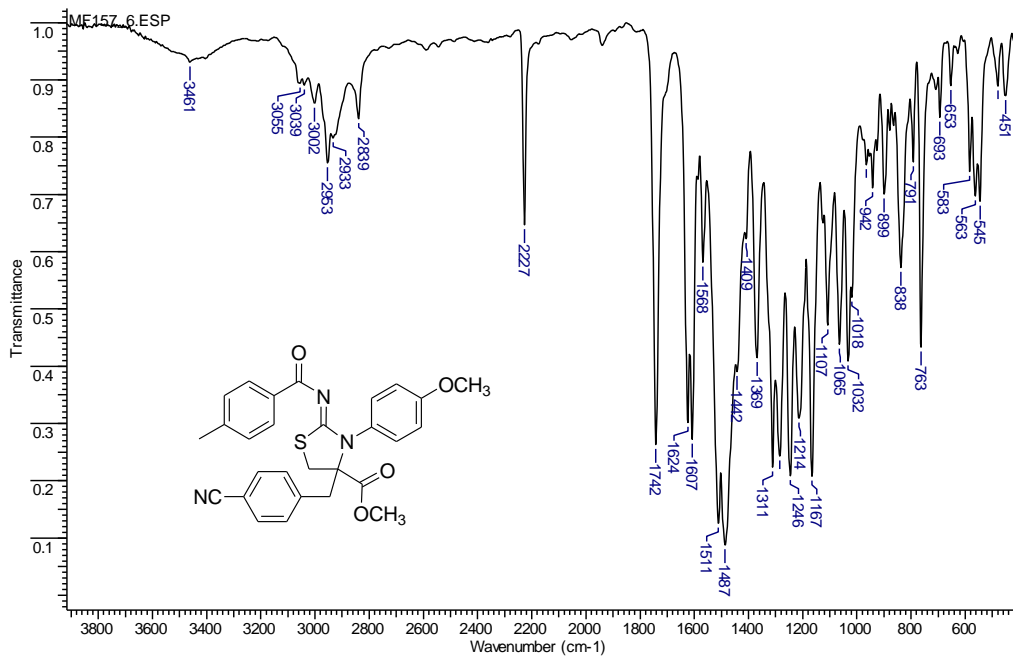
Espectro de IV (KBr) do 4-(4-cianobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**156a**)



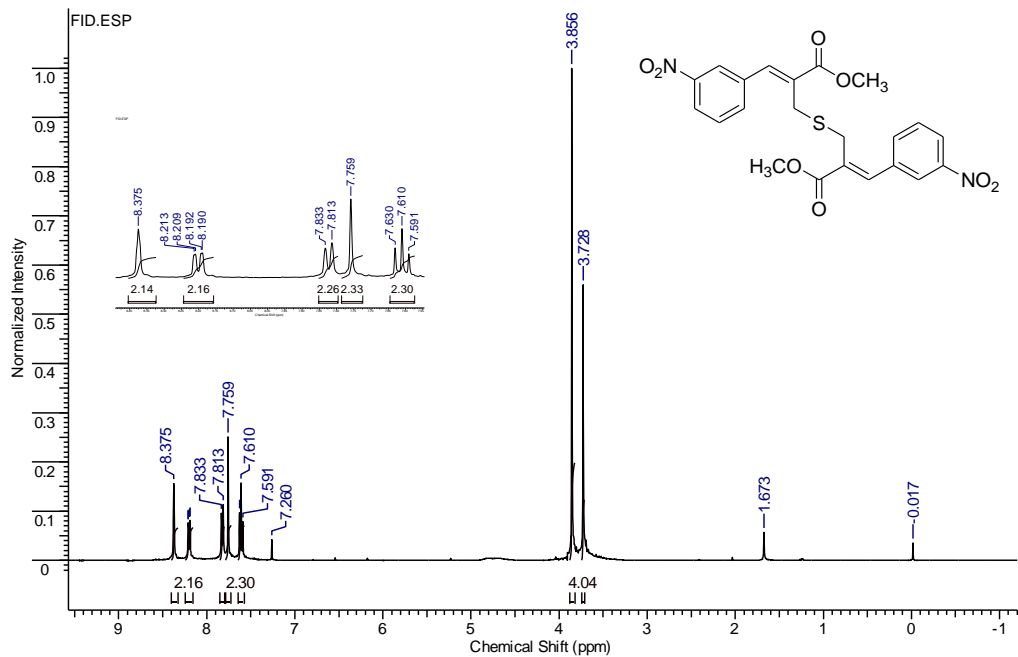
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) do 4-(4-cianobenzil)-2-(4-metilbenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**156b**)



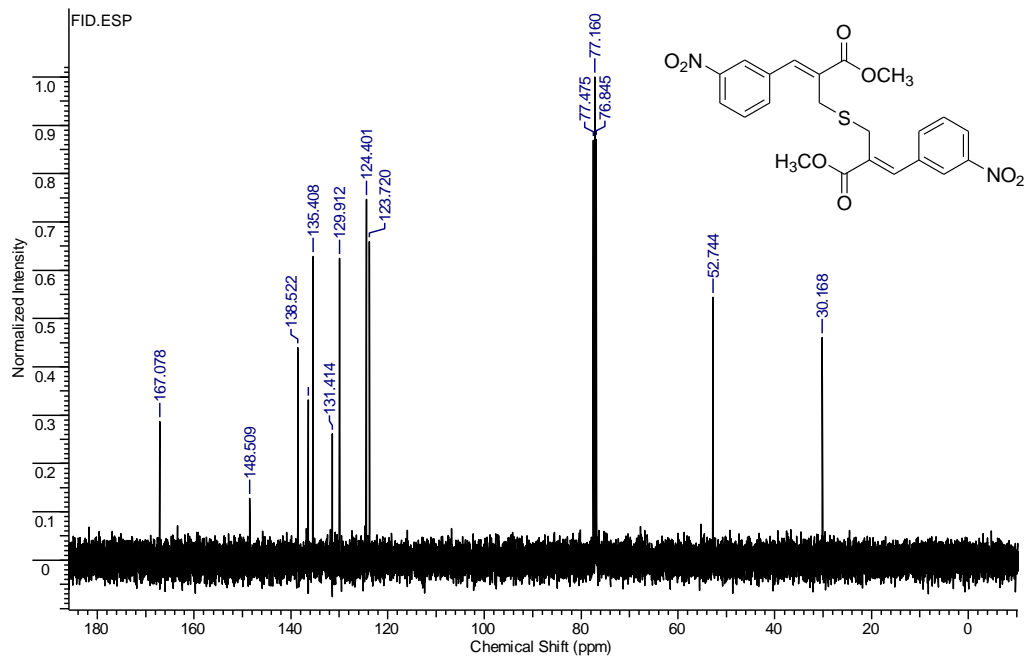
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) do 4-(4-cianobenzil)-2-(4-metilbenzoiimino)-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**156b**)

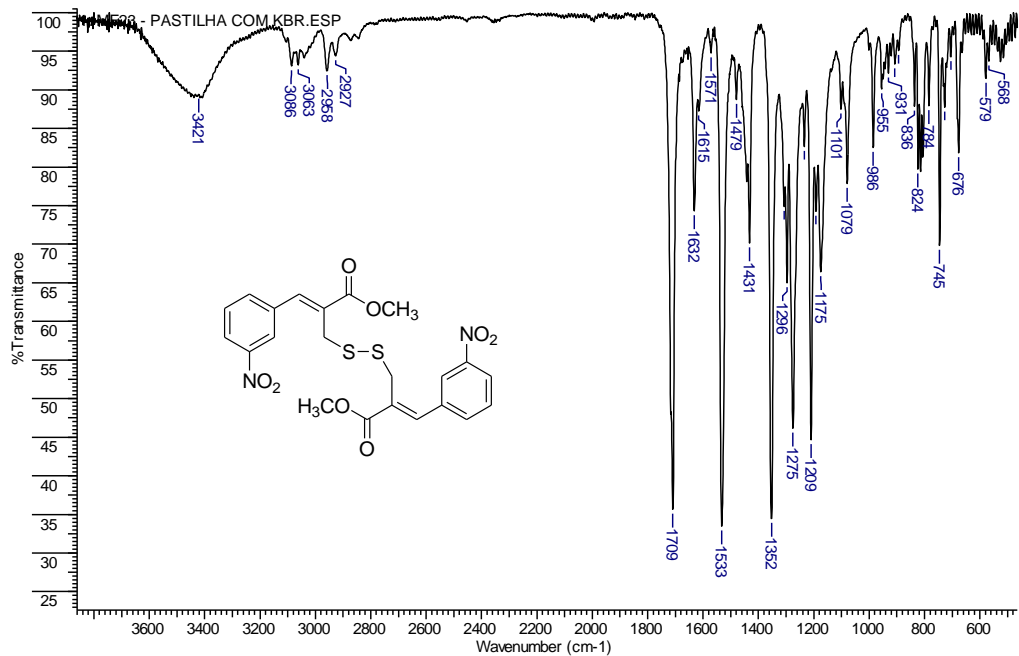


Espectro de IV (KBr) do 4-(4-cianobenzil)-2-(4-metilbenzoilimino)-3-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**156b**)

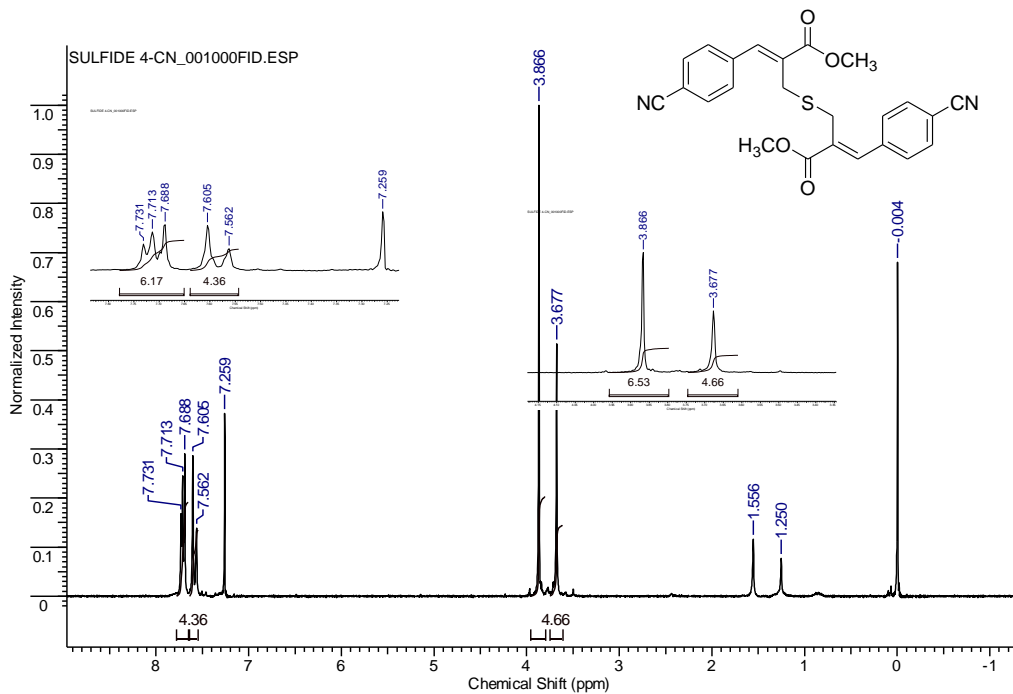


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2,6-bis-(metoxicarbonil)-1,7-(3-nitrofenil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151b**)

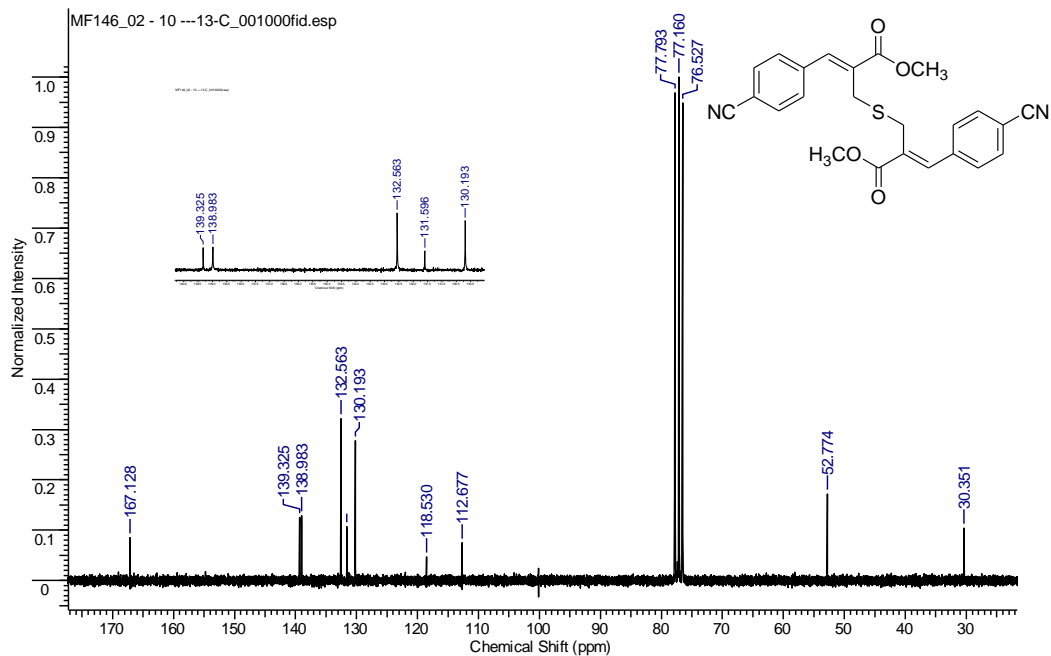




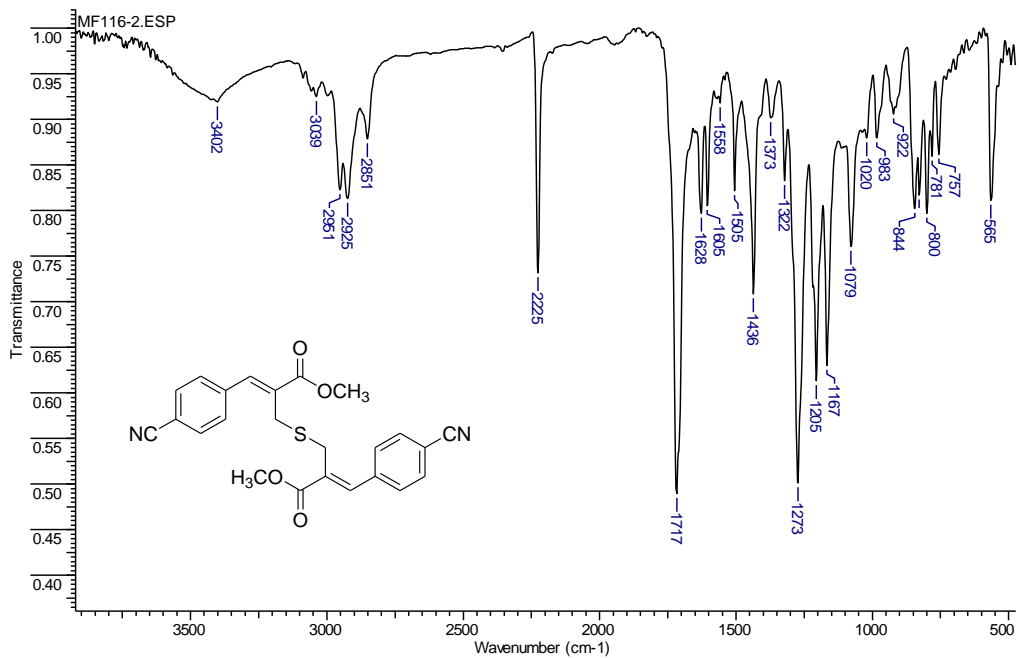
Espectro de IV (KBr) do 2,6-*bis*-(metoxicarbonil)-1,7-(3-nitrofenil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151b**)



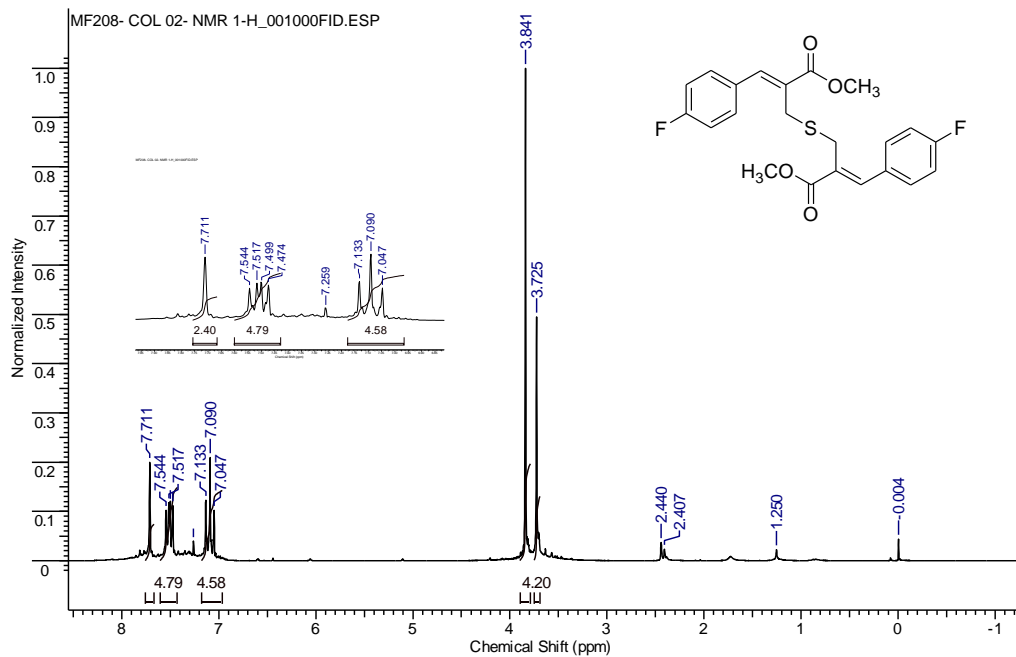
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1,7-bis-(4-cianofenil)-2,6-(metoxicarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151c**)



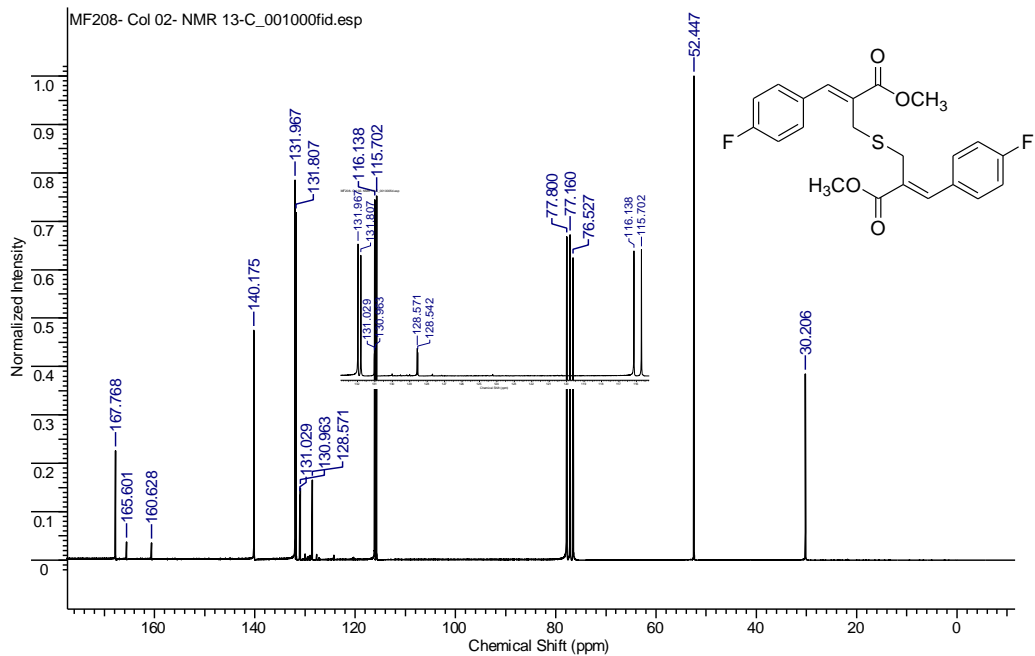
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1,7-bis-(4-cianofenil)-2,6-(metoxycarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151c**)



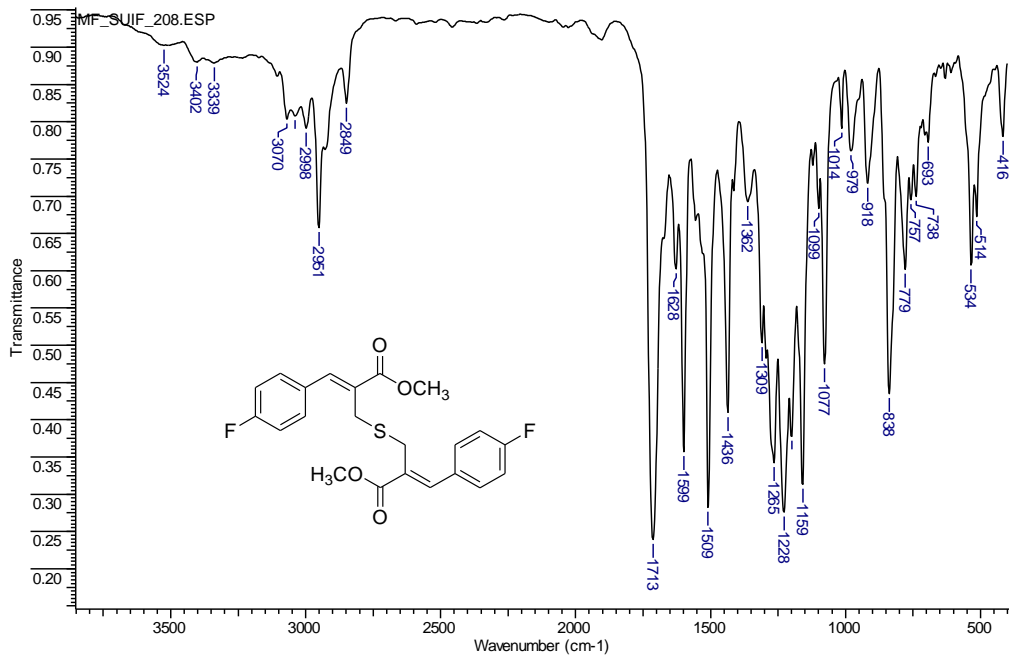
Espectro de IV (KBr) do 1,7-bis-(4-cianofenil)-2,6-(metoxicarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151c**)



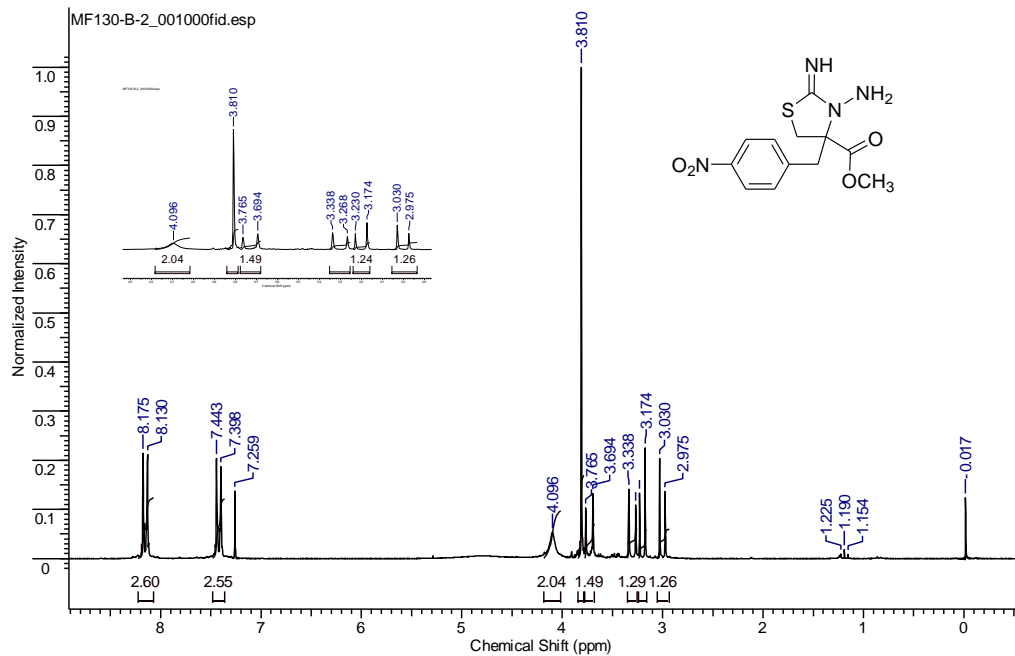
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1,7-bis-(4-fluorofenil)-2,6-(metoxicarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151d**)



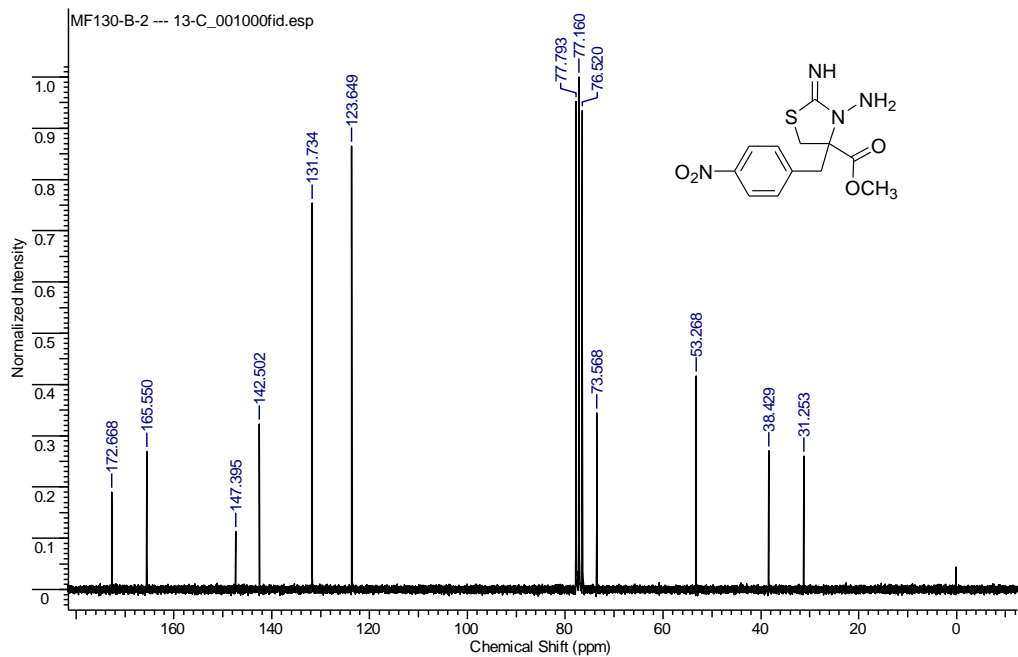
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1,7-*bis*-(4-fluorofenil)-2,6-(metoxicarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151d**)



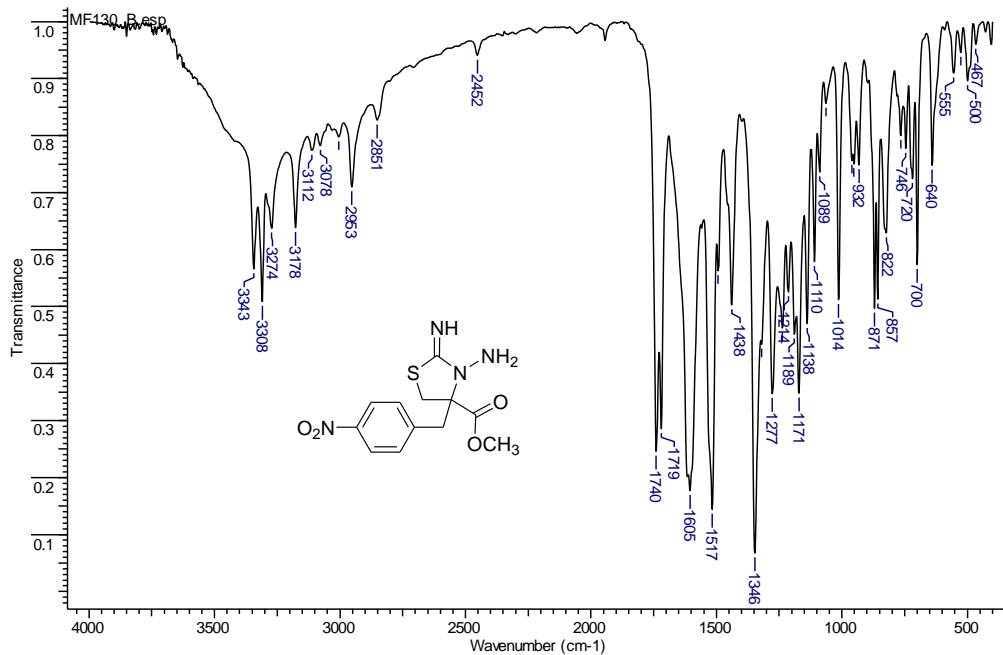
Espectro de IV (KBr) do 1,7-bis-(4-fluorofenil)-2,6-(metoxicarbonil)-4-tia-hepta-1,6-dieno (**151d**)



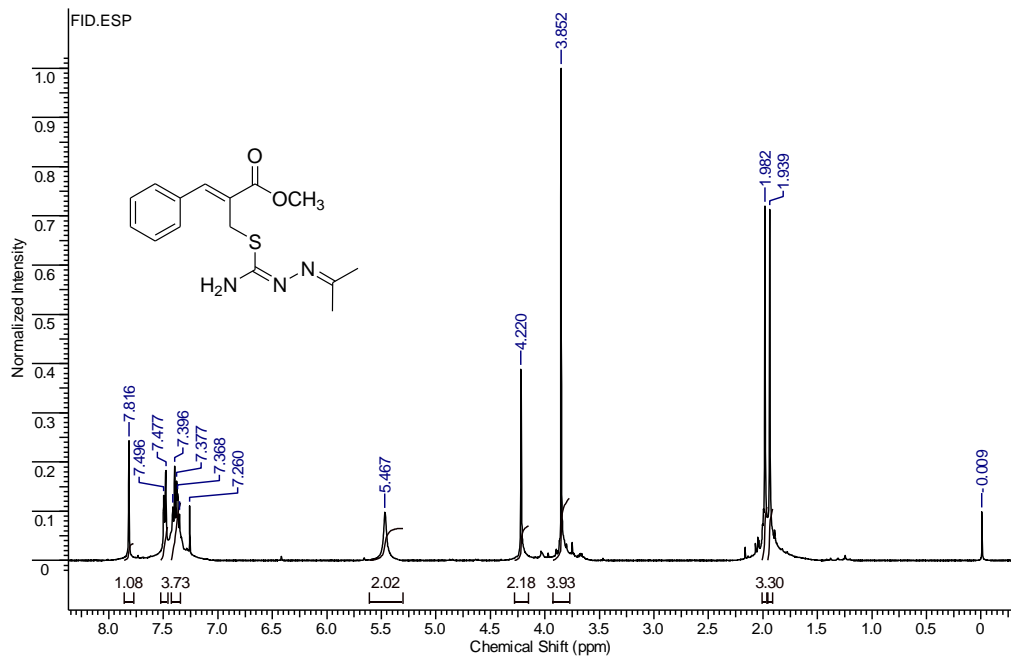
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-amino-2-imino-4-(4-nitrobenzyl)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**168**)



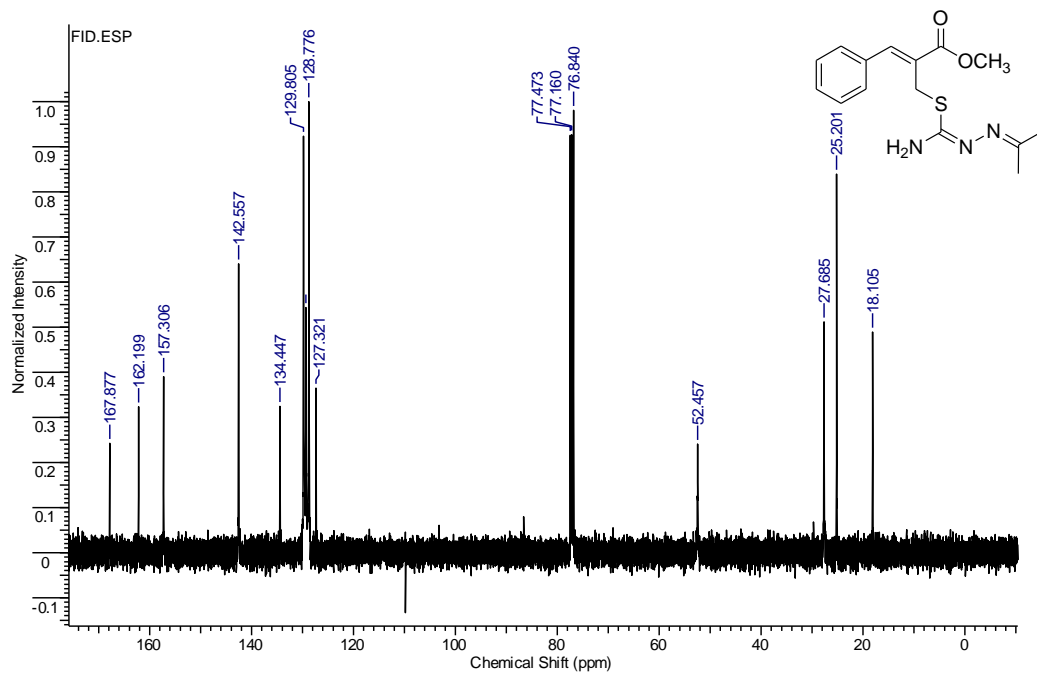
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 3-amino-2-imino-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**168**)



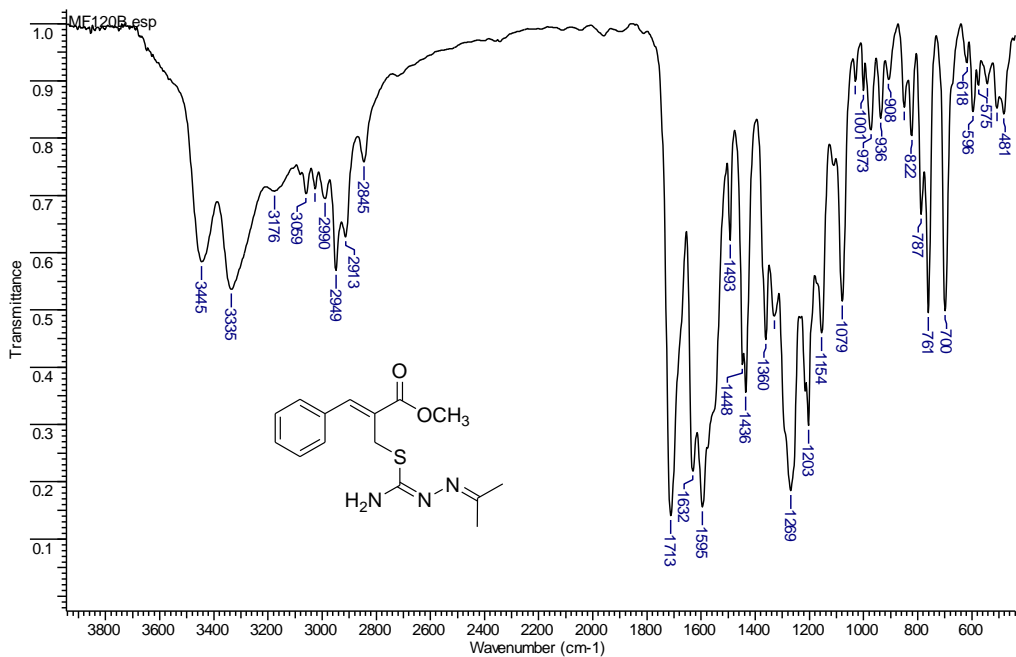
Espectro de IV (KBr) do 3-amino-2-imino-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**168**)



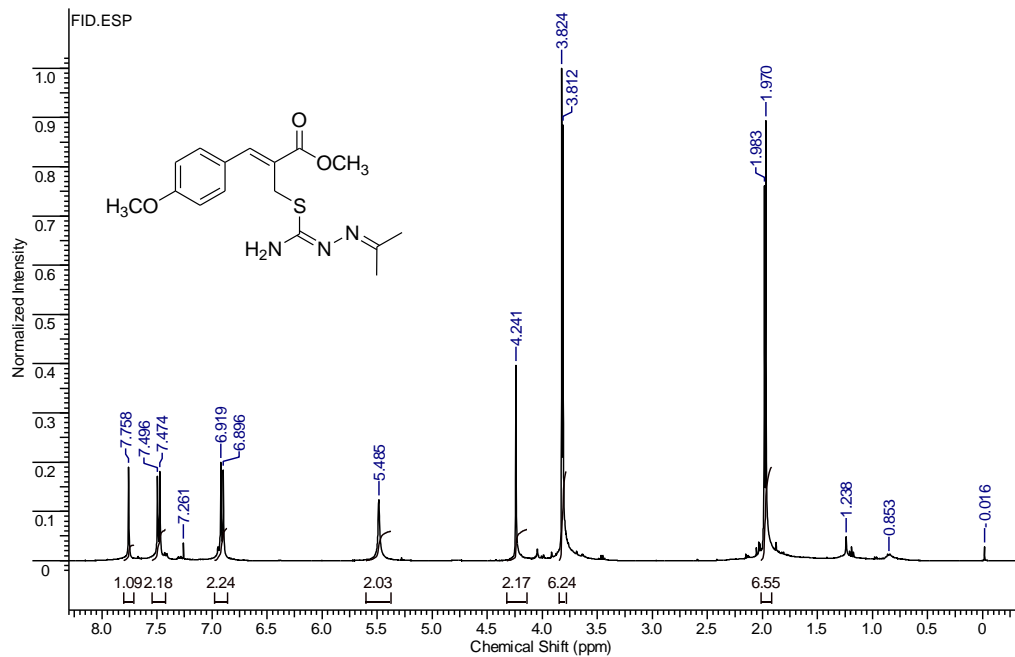
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-isopropilidenimino]isotioureido]metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (**174a**)



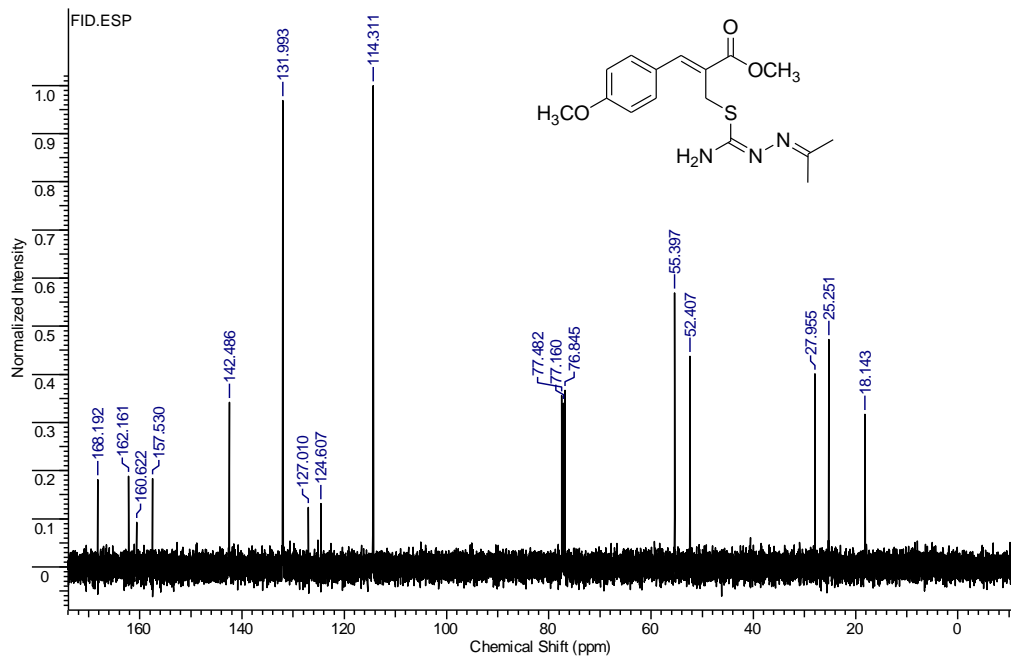
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-isopropilidenimino]isotioureido]metil}-3-fenil-2-propenoato de metila (**174a**)



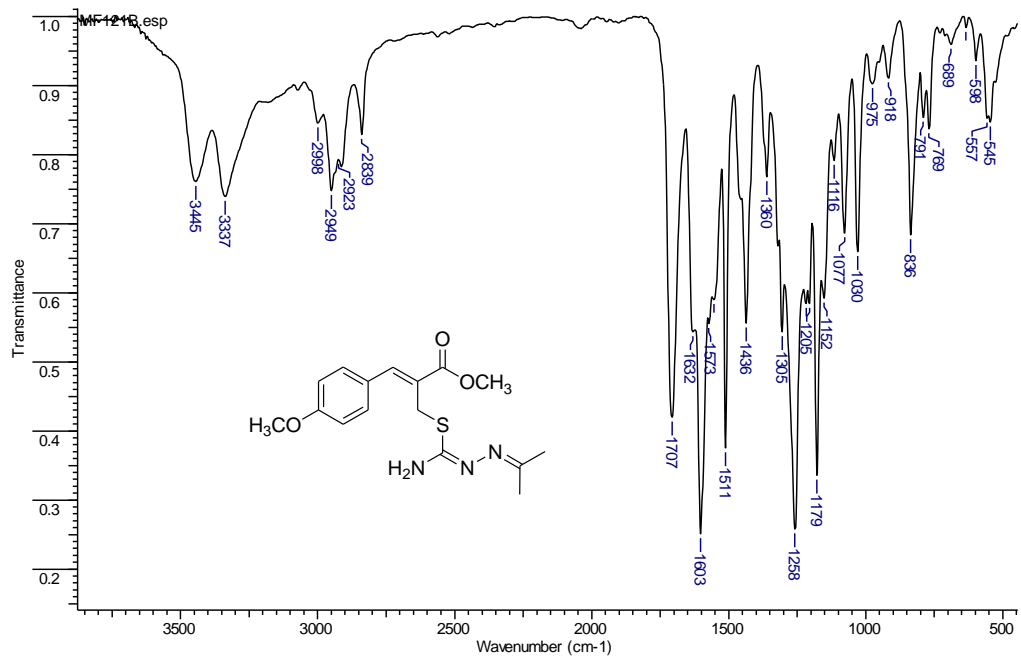
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[N-isopropilidenimino]isotioureido]metil]-3-fenil-2-propenoato de metila (**174a**)



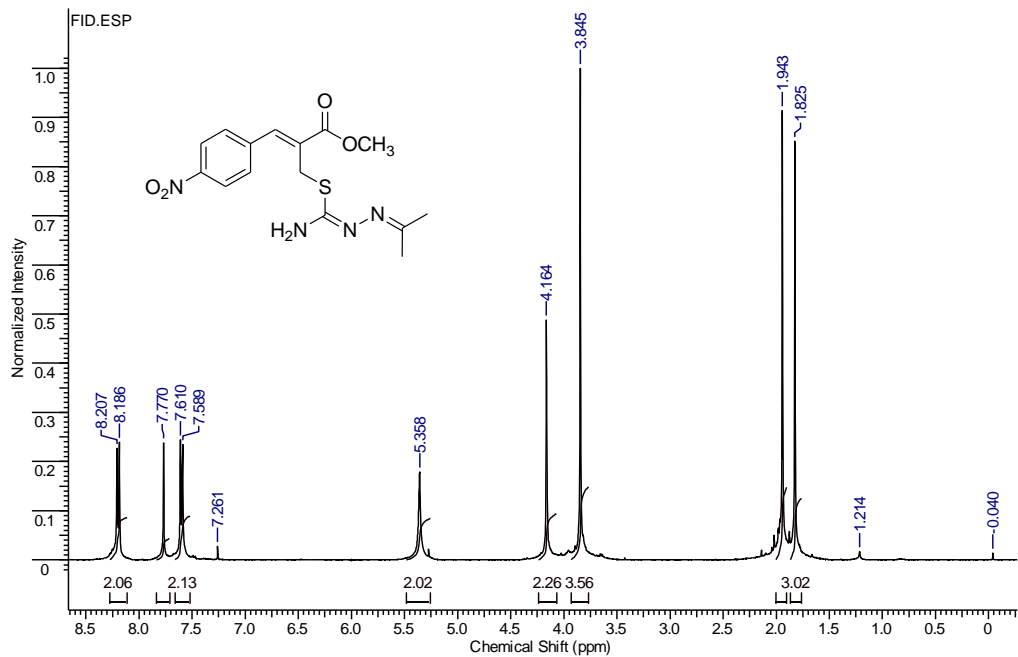
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-isopropilidenimino]isotioureido]metil}-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**174b**)



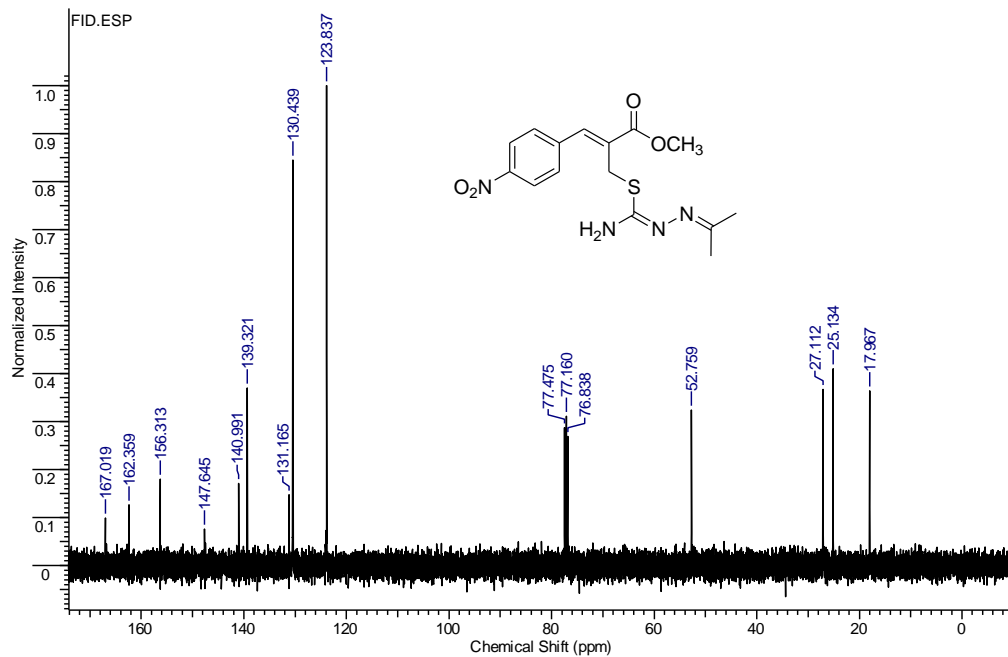
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-2-[(N-isopropilidenimino)isotioureido]metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**174b**)



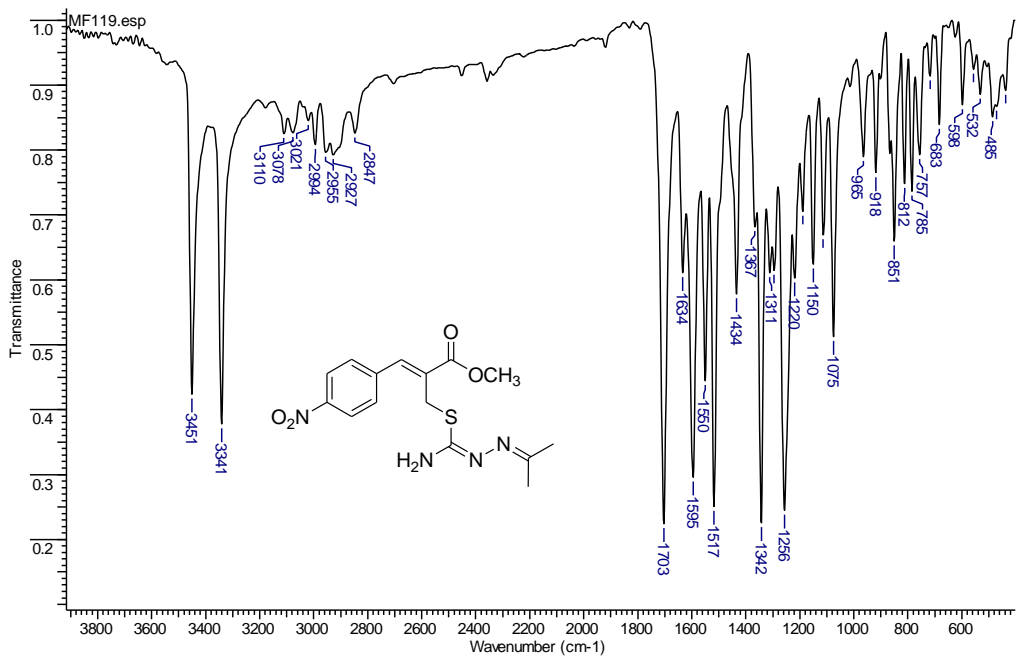
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[*N*-isopropilideno]isotioureido]metil}-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (**174b**)



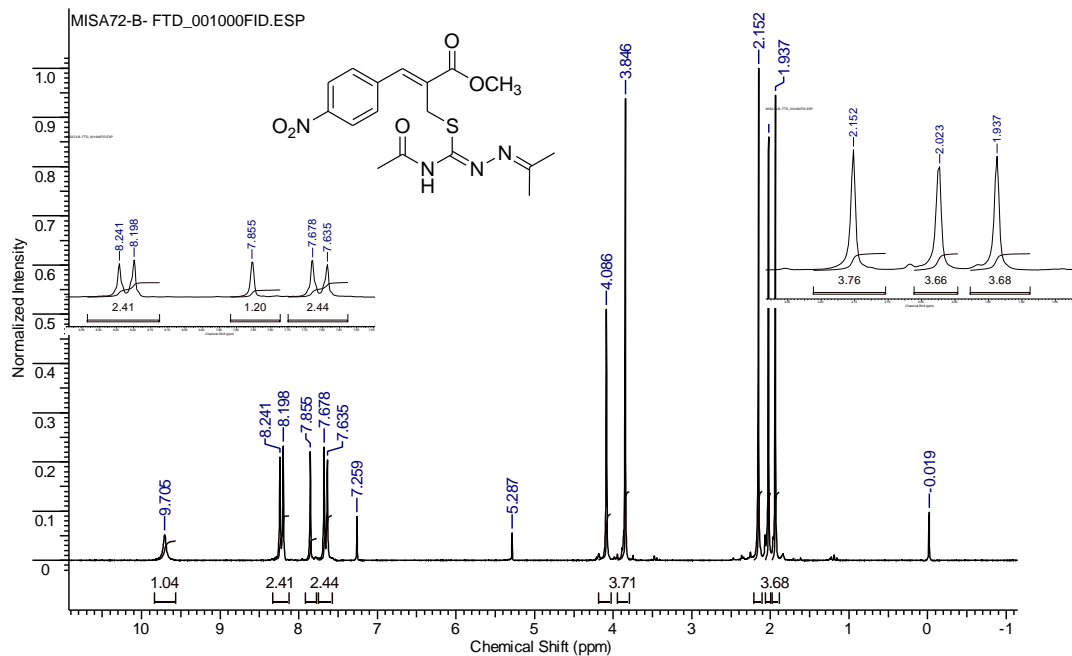
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-isopropilidenimino]isotioureido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**174c**)



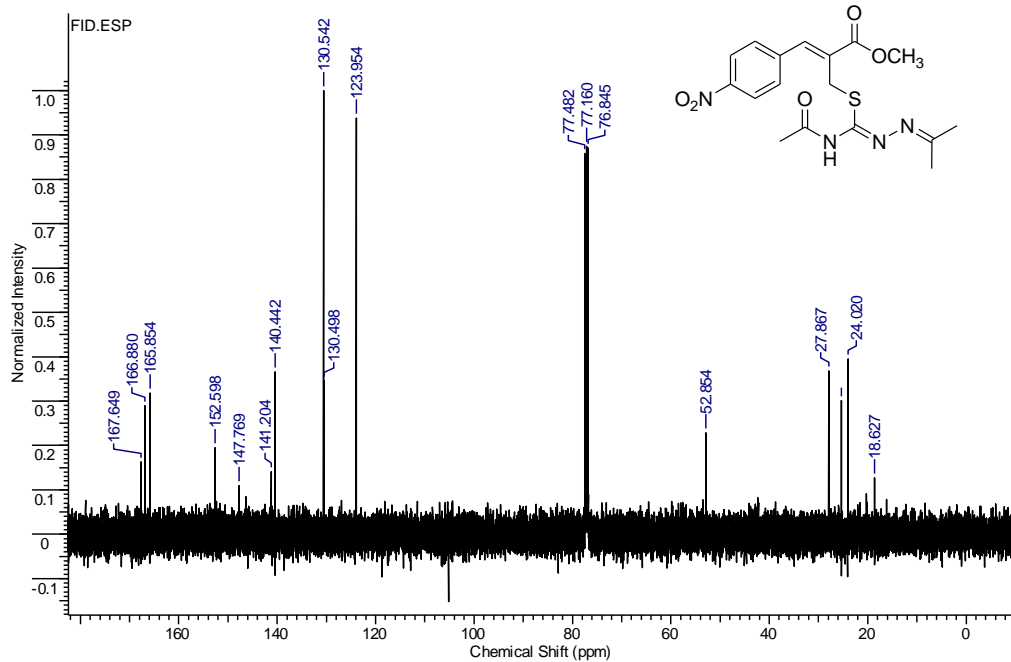
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N-isopropilidenimino]isotioureido]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**174c**)



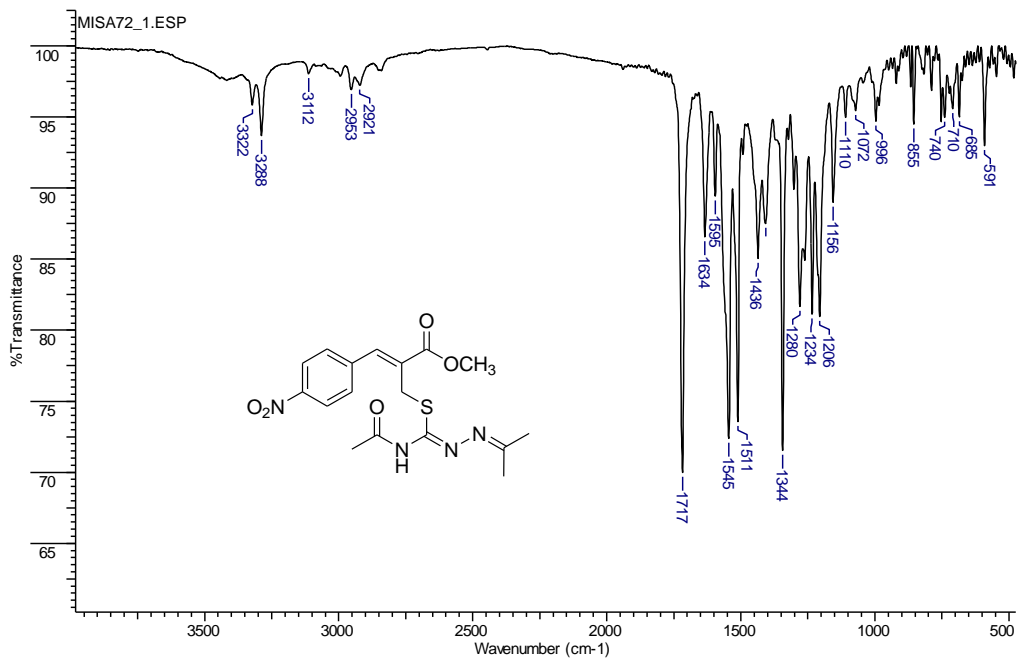
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[*N*-isopropilidenimino]isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**174c**)



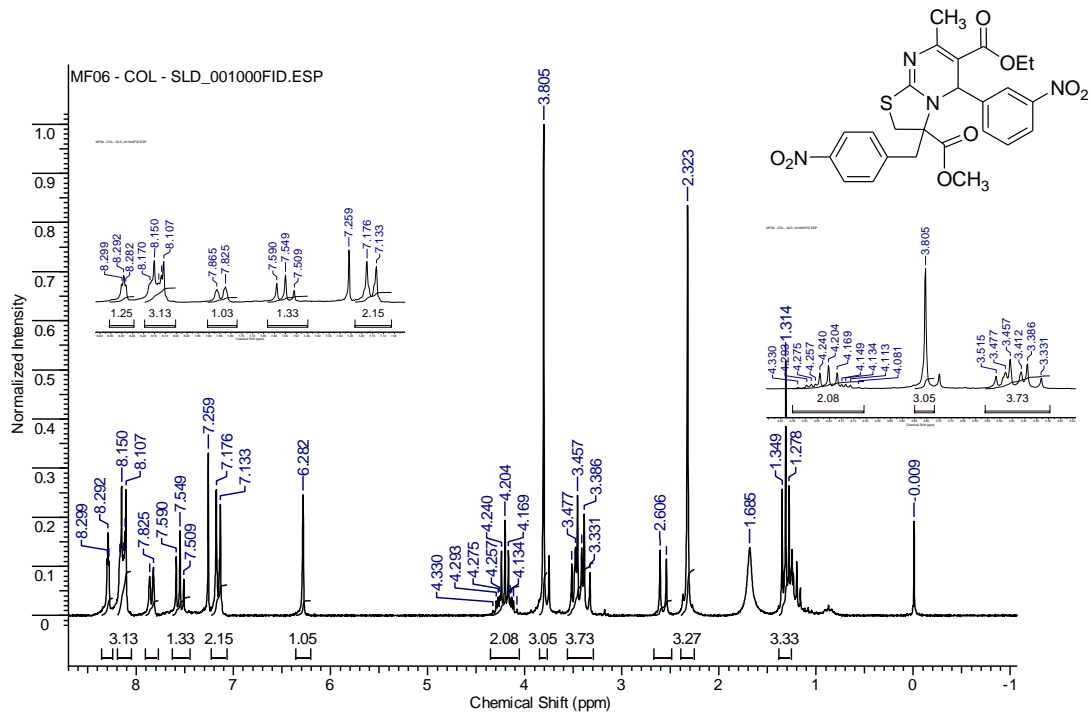
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-([N'-acetyl-N-(isopropilidenimino)isotioureido]metil)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**179**)



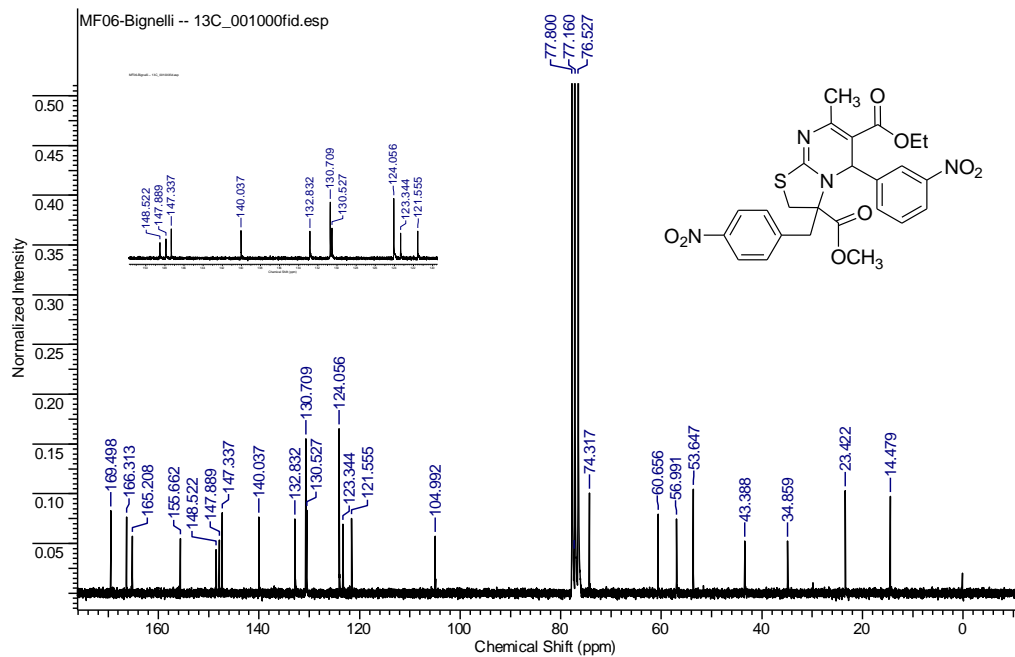
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (Z)-2-[[N'-acetil-N-(isopropilidenimino)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**179**)



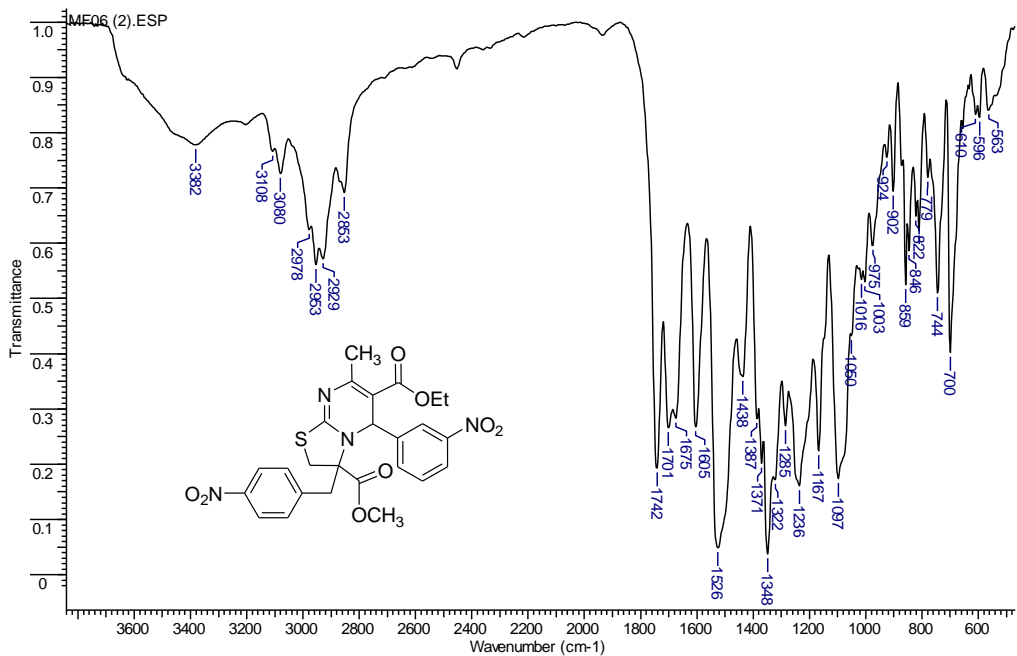
Espectro de IV (KBr) do (Z)-2-[[N'-acetil-N-(isopropilidanimino)isotioureido]metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (**179**)



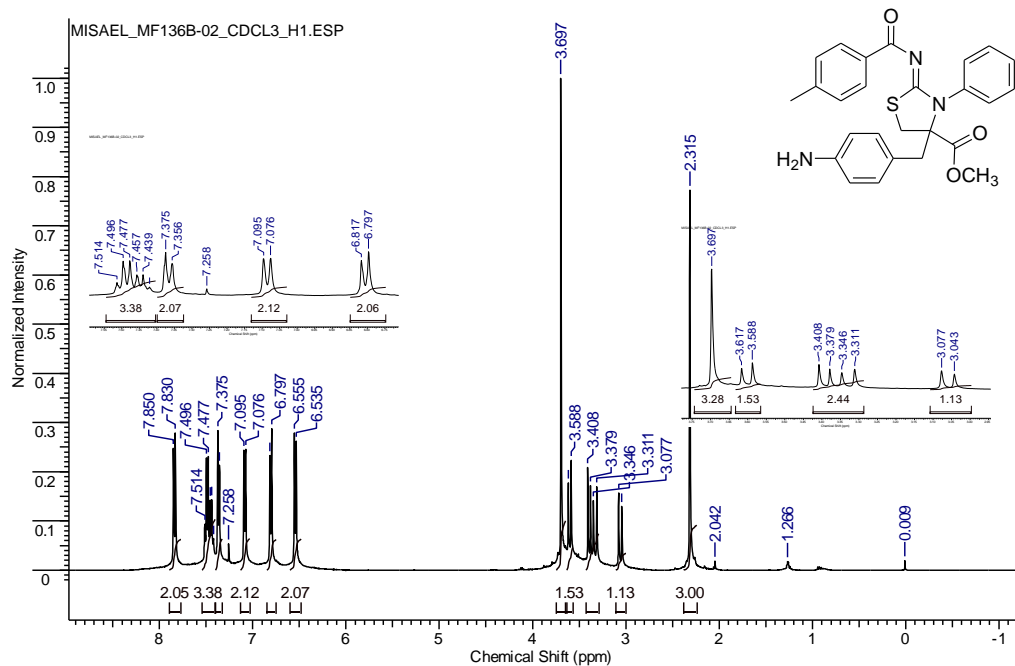
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 6-etil-3-metil 3,5-dihidro-7-metil-3-(4-nitrobenzil)-5-(3-nitrofenil)-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-3,6-dicarboxilato (**187**)



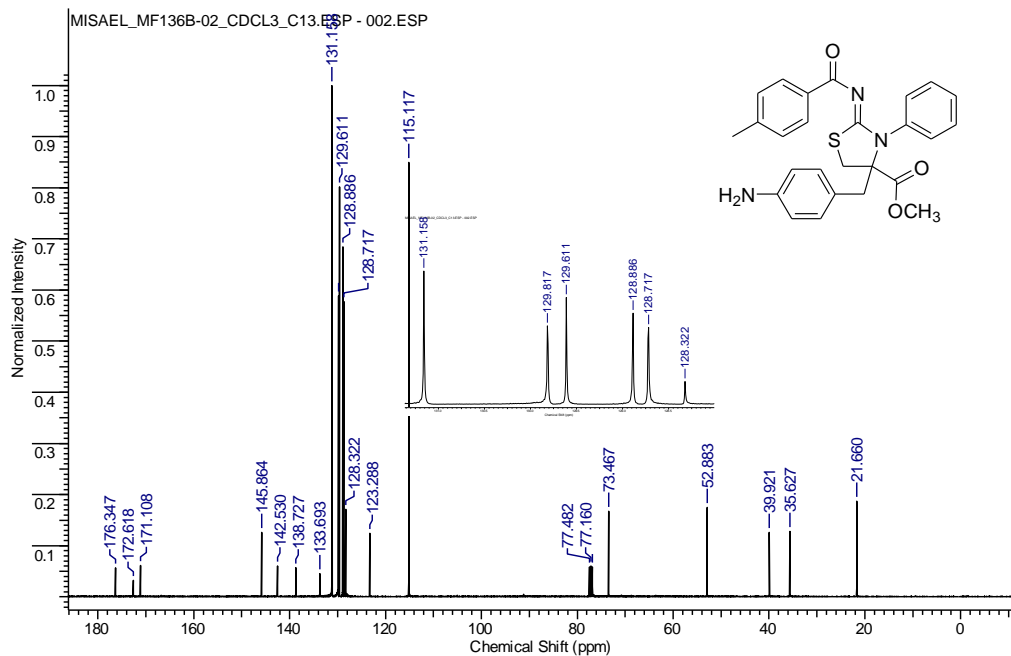
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 6-etil-3-metil 3,5-dihidro-7-metil-3-(4-nitrobenzil)-5-(3-nitrofenil)-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-3,6-dicarboxilato (**187**)



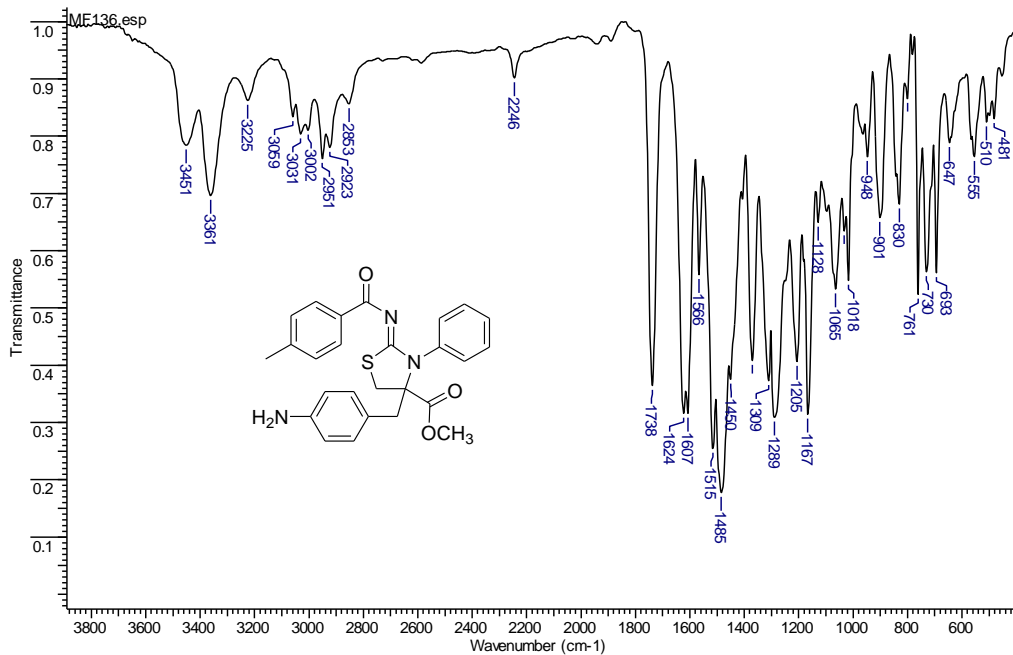
Espectro de IV (KBr) do 6-etil-3-metil 3,5-dihidro-7-metil-3-(4-nitrobenzil)-5-(3-nitrofenil)-2H-tiazolo[3,2-a]pirimidina-3,6-dicarboxilato
(187)



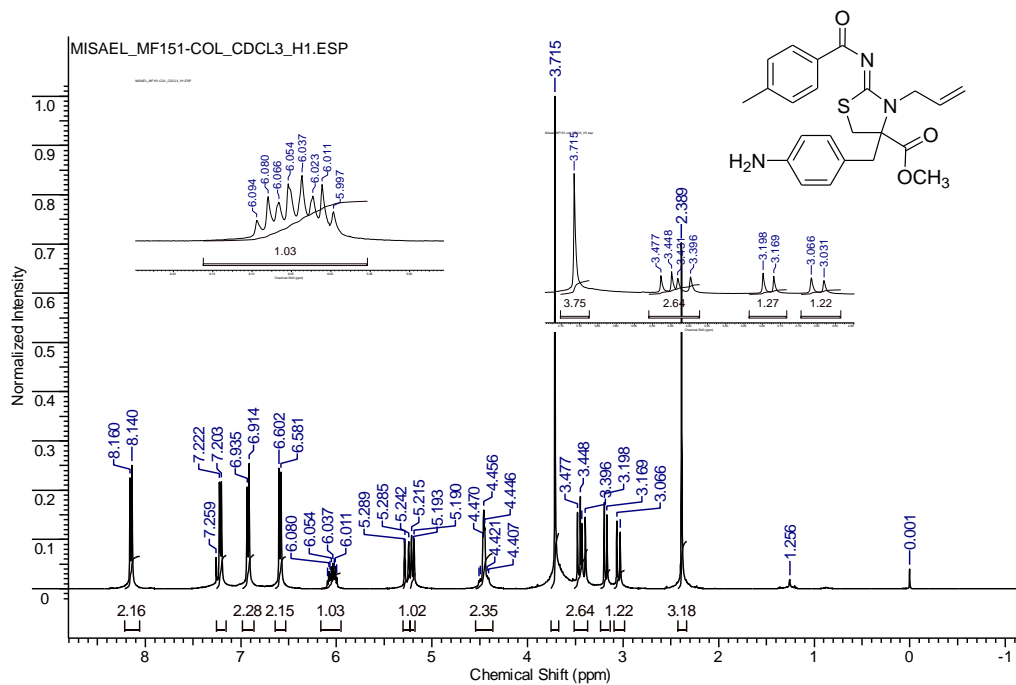
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4-(4-aminobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoiimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189a**)



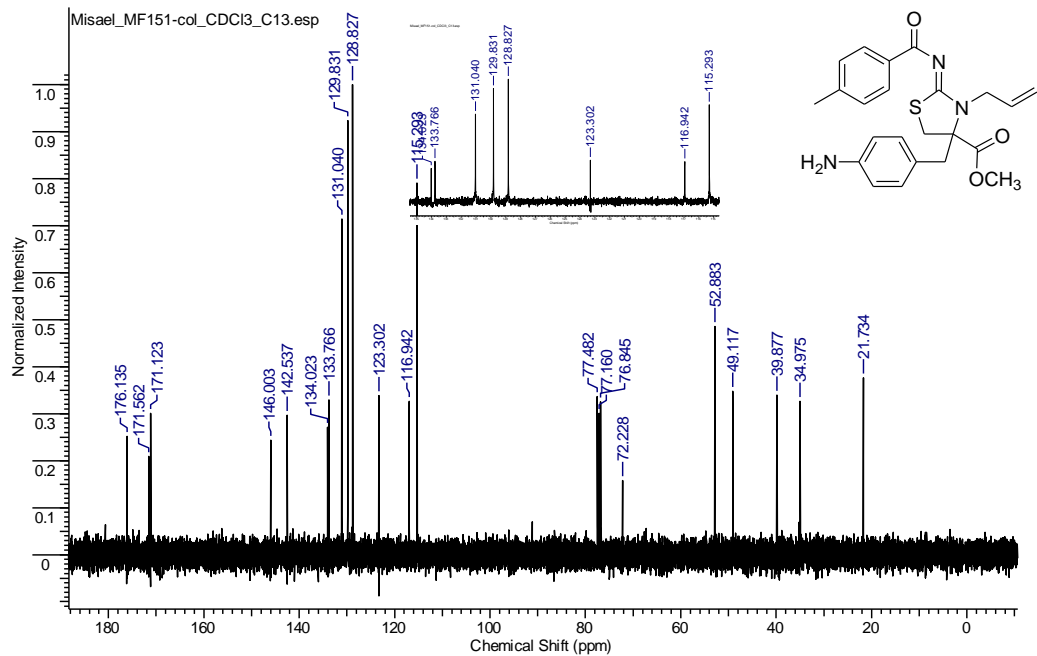
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-(4-aminobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189a**)



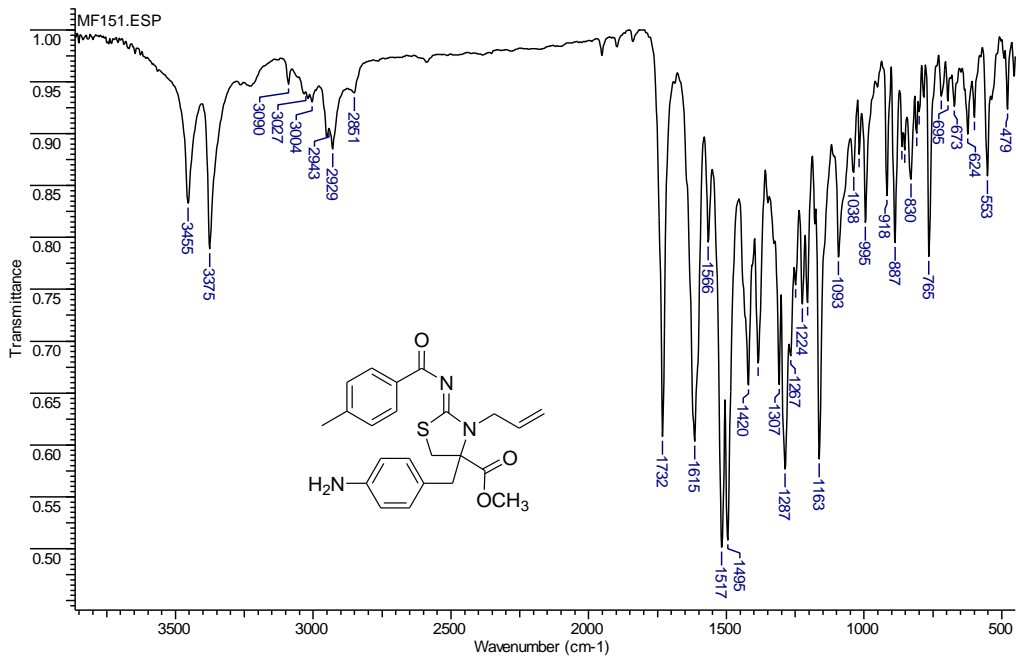
Espectro de IV (KBr) do 4-(4-aminobenzil)-3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189a**)



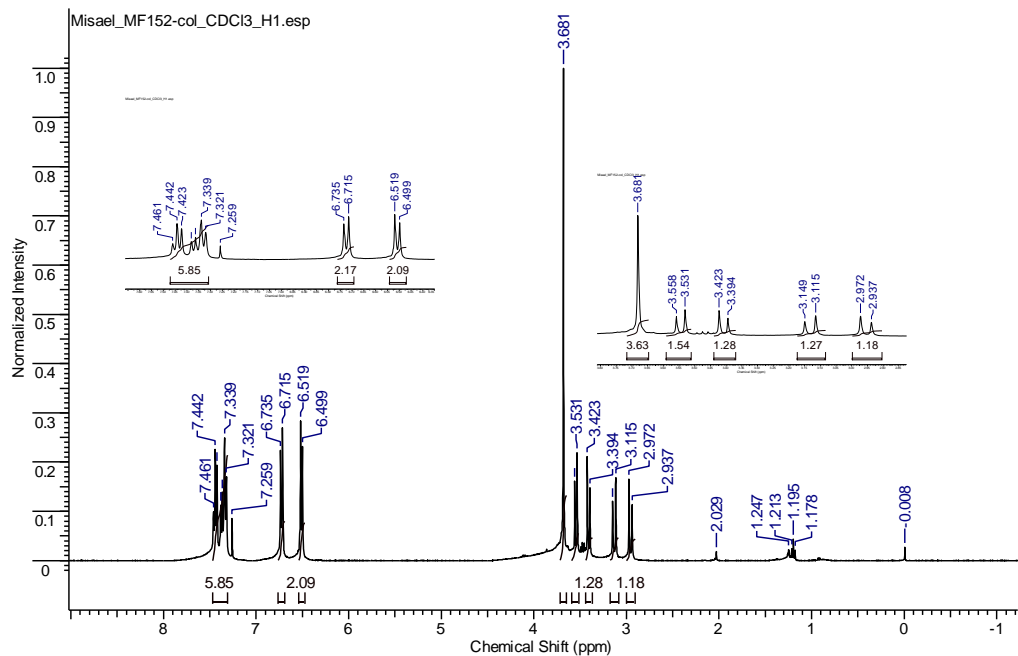
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-ali-4-(4-aminobenzil)-2-(4-metilbenzoylimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189b**)



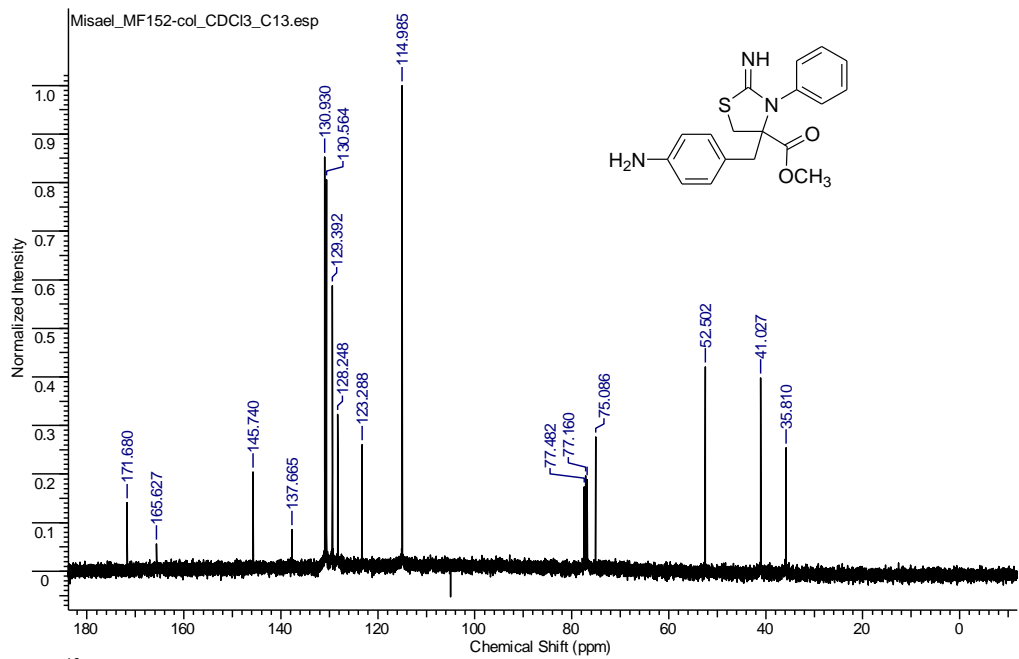
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-*alil*-4-(4-aminobenzil)-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189b**)



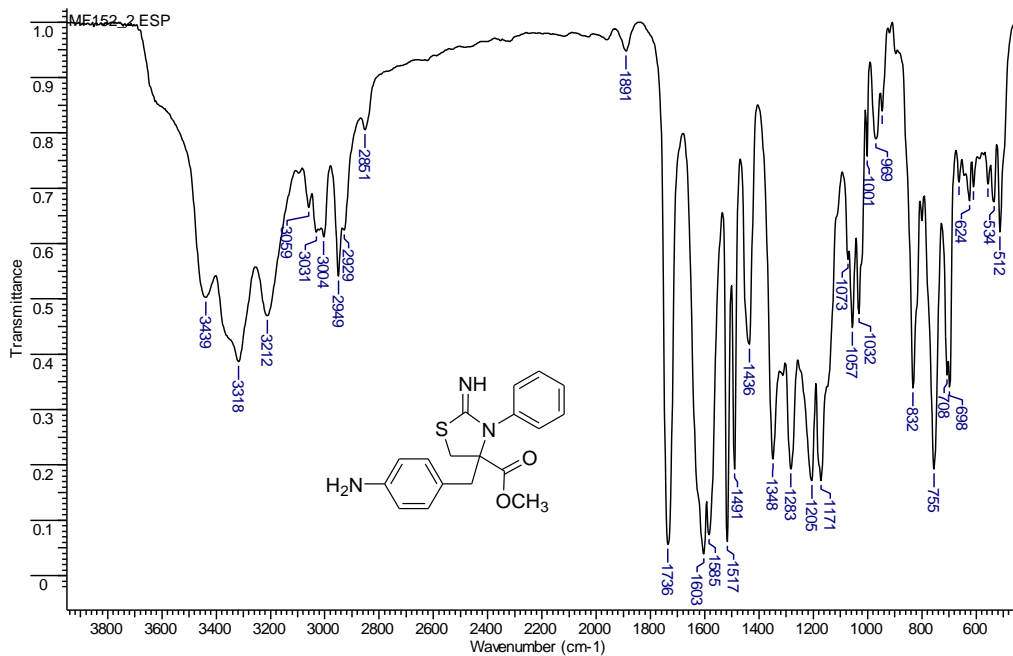
Espectro de IV (KBr) do 3-*alil*-4-(4-aminobenzil)-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**189b**)



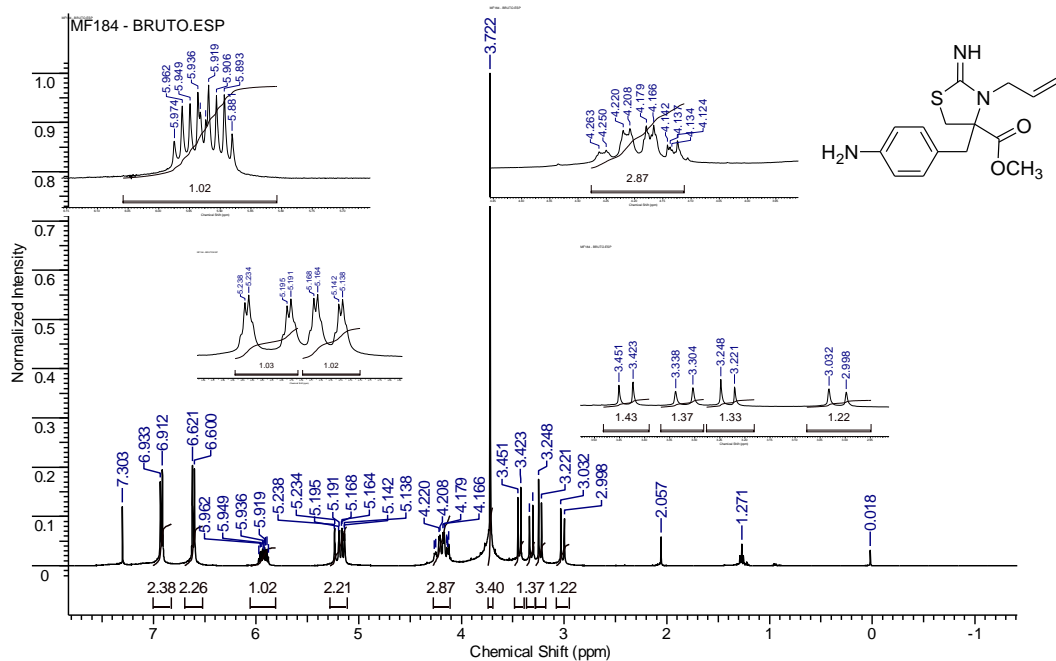
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4-(4-aminobenzil)-3-fenil-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**190a**)



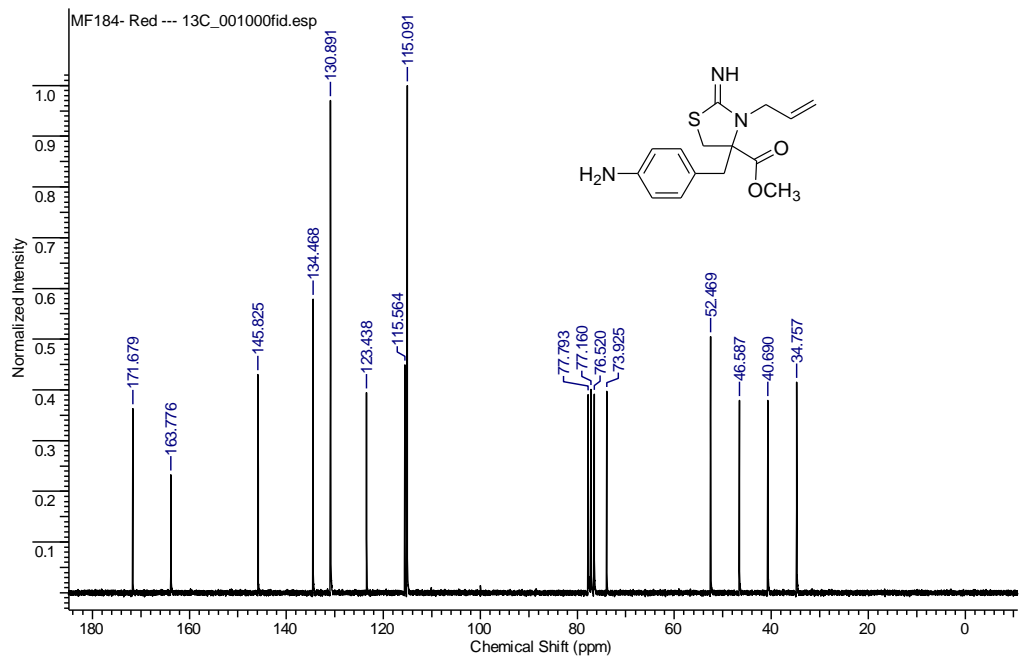
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 4-(4-aminobenzil)-3-fenil-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**190a**)



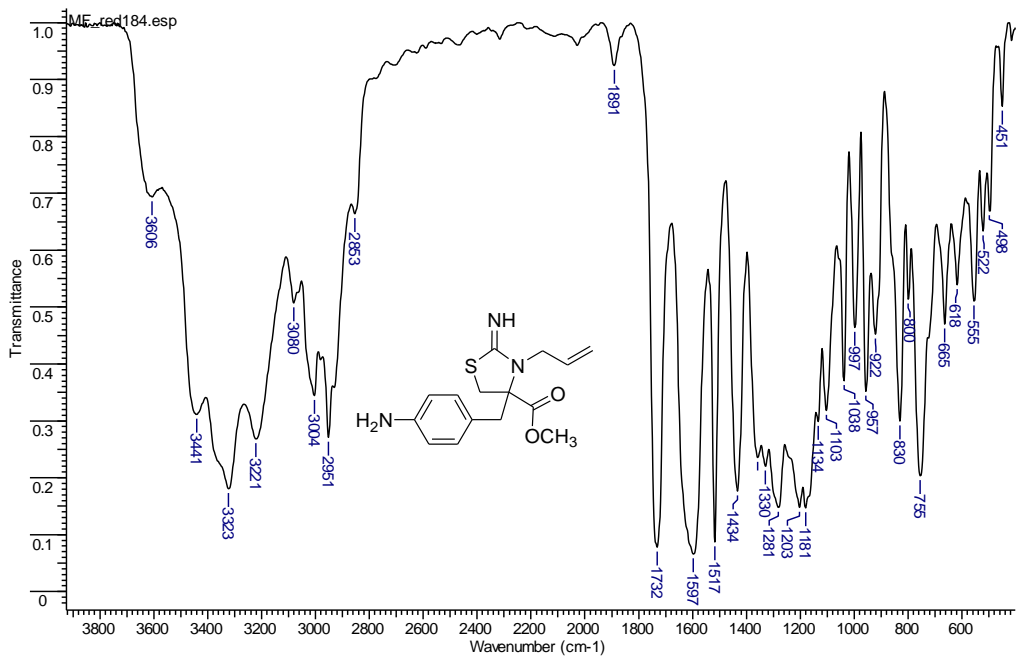
Spectro de IV (KBr) do 4-(4-aminobenzil)-3-fenil-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**190a**)



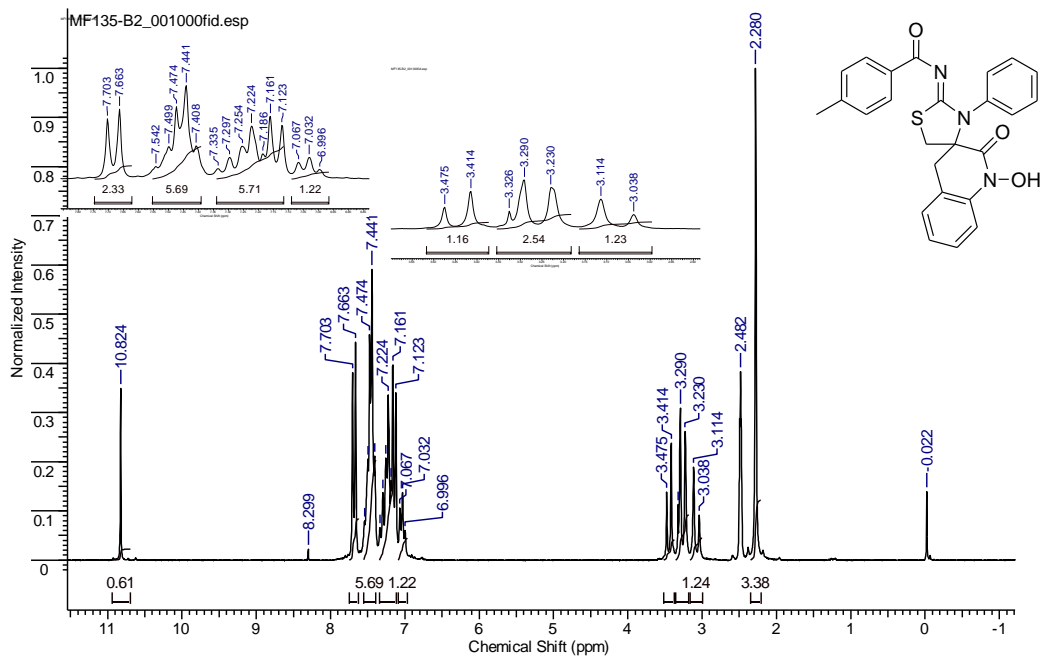
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-*alil*-4-(4-aminobenzil)-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**190b**)



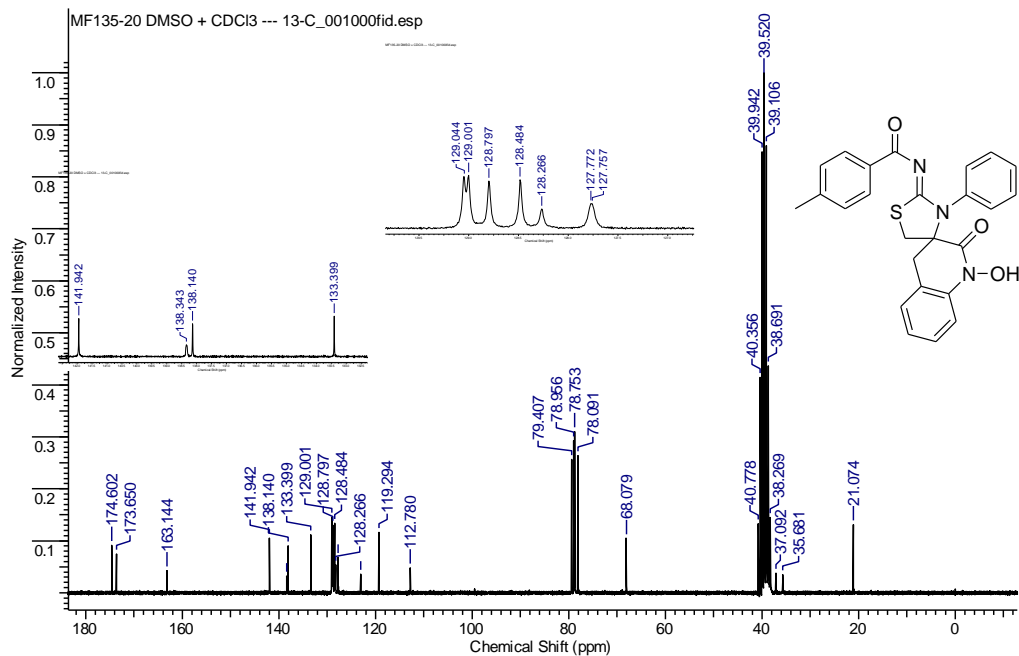
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 3-alil-4-(4-aminobenzil)-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**190b**)



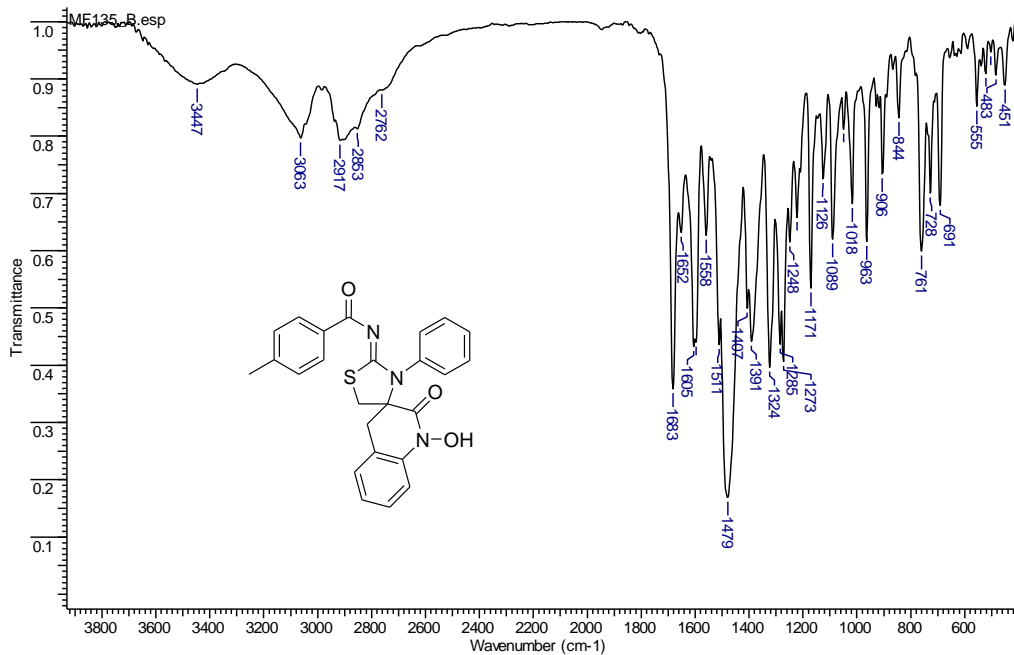
Espectro de IV (KBr) do 3-ali-4-(4-aminobenzil)-2-imino-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metila (**190b**)



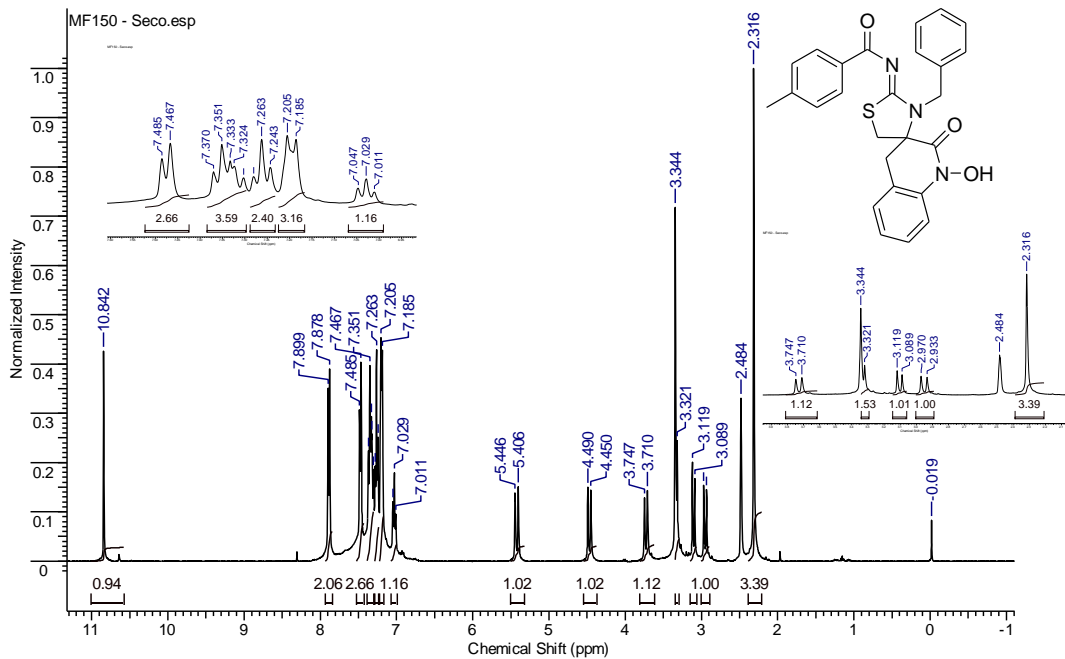
RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoylimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (**192a**)



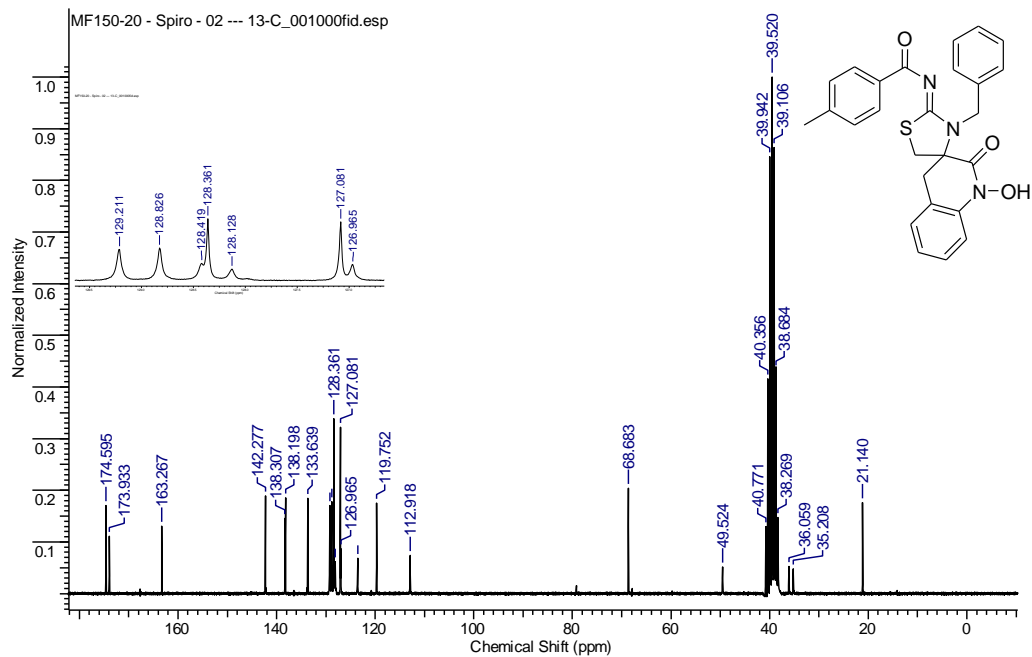
RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3 como padrão interno) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoylimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (**192a**)



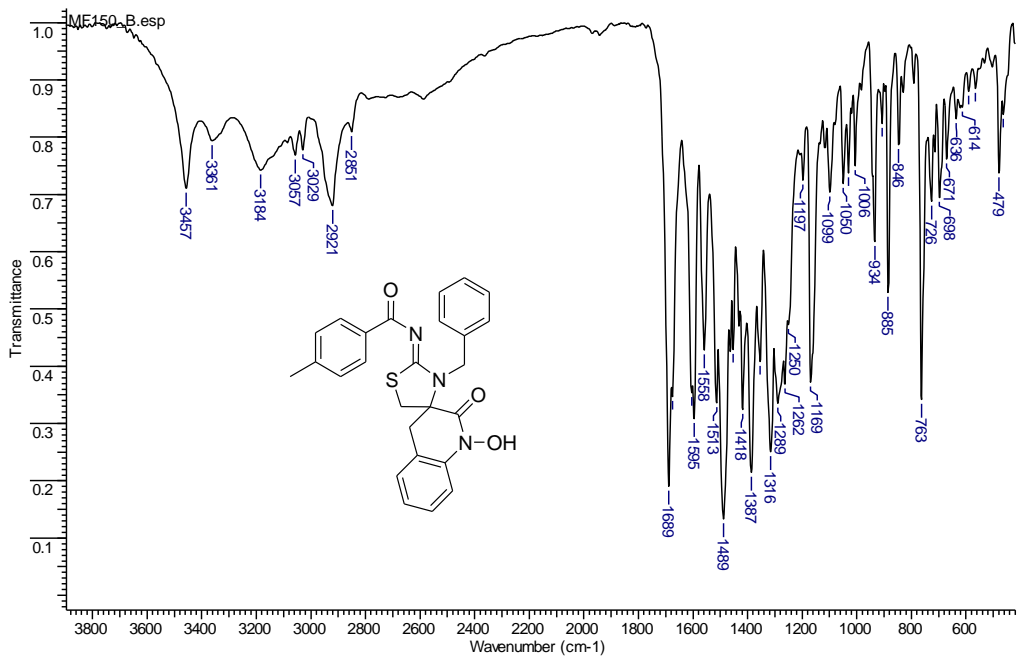
Spectro de IV (KBr) do 3-fenil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (**192a**)



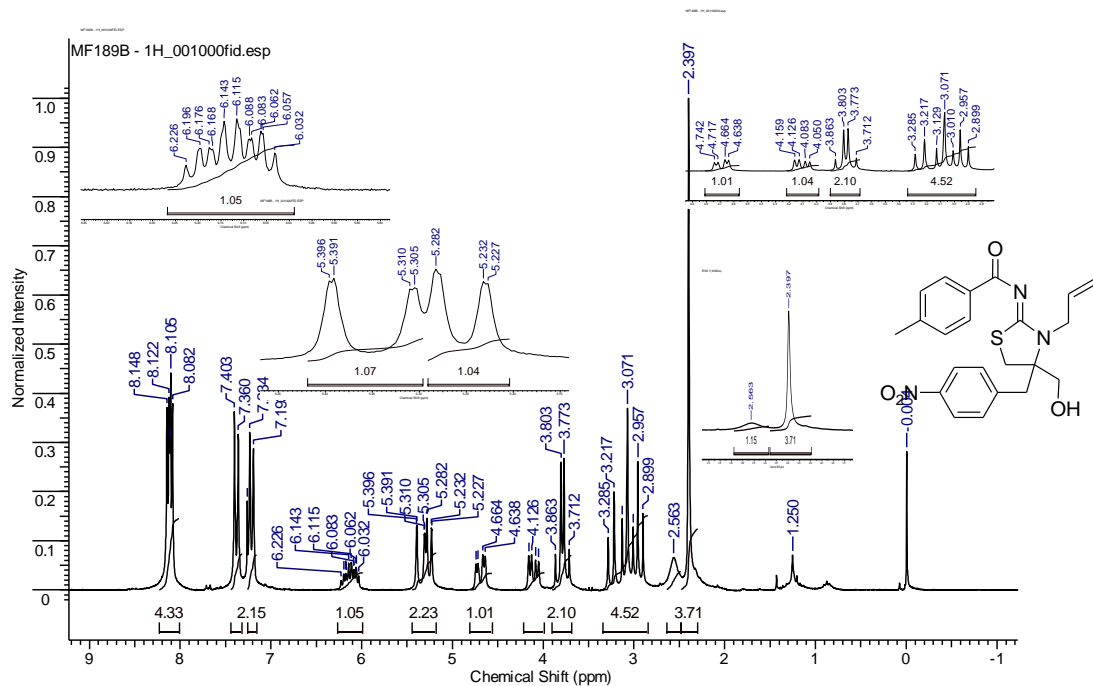
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (192b)



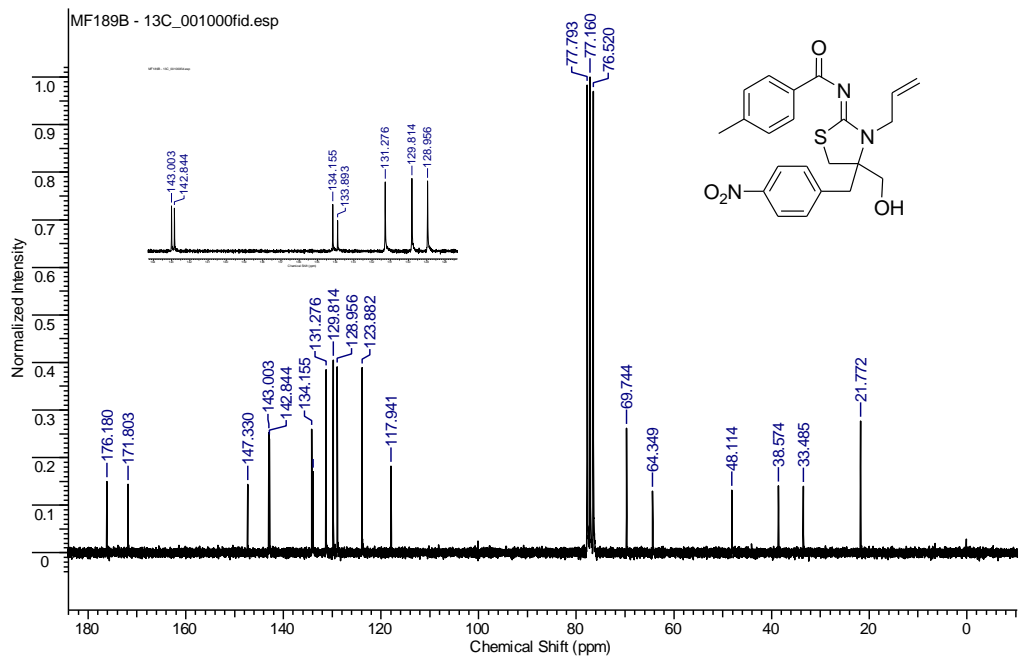
RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoiilimo)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona
(**192b**)



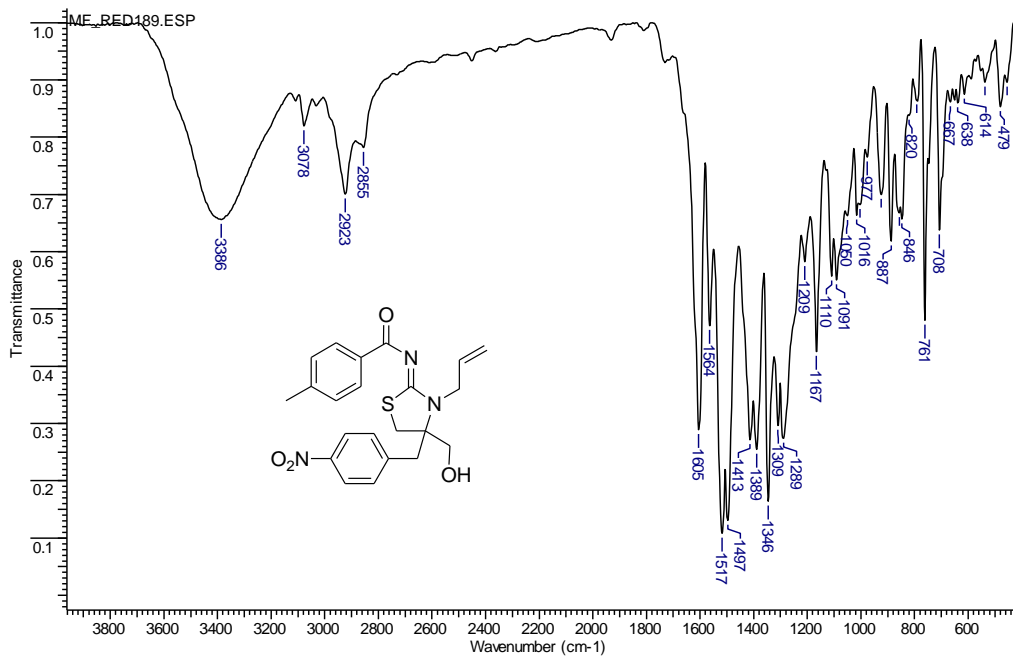
Espectro de IV (KBr) do 3-benzil-2-(4-metilbenzoilimino)-1,3-tiazolidina-4-spiro-1'-hidroxi-2'-oxo-3',4'-dihidroquinolona (**192b**)



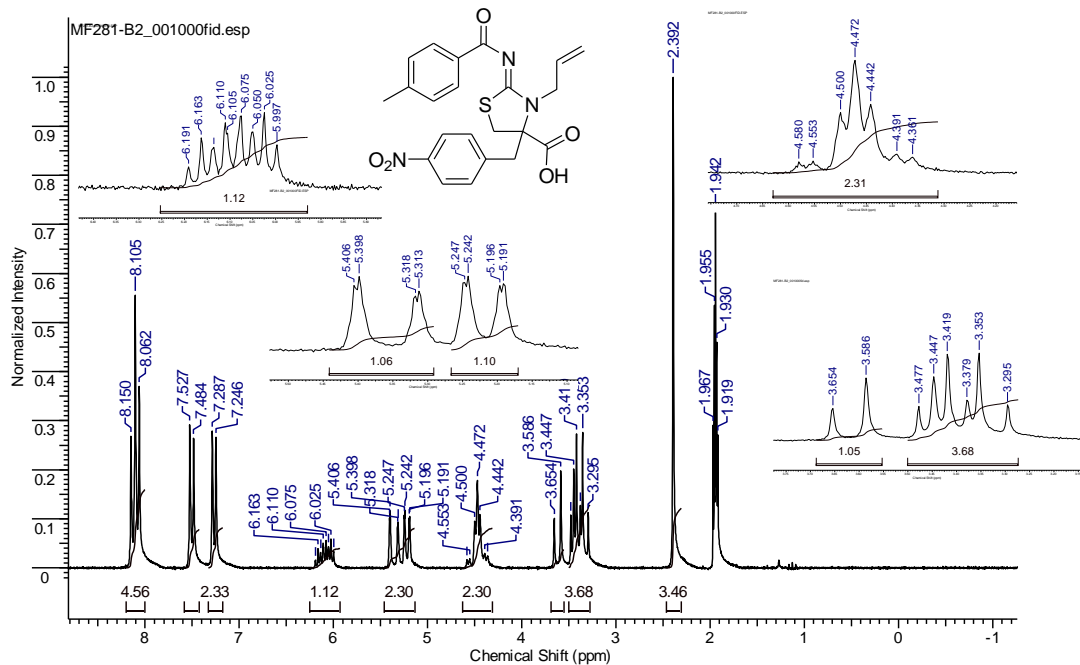
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-alil-4-hidroxitetil-2-(4-metilbenzoilimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina (**195**)



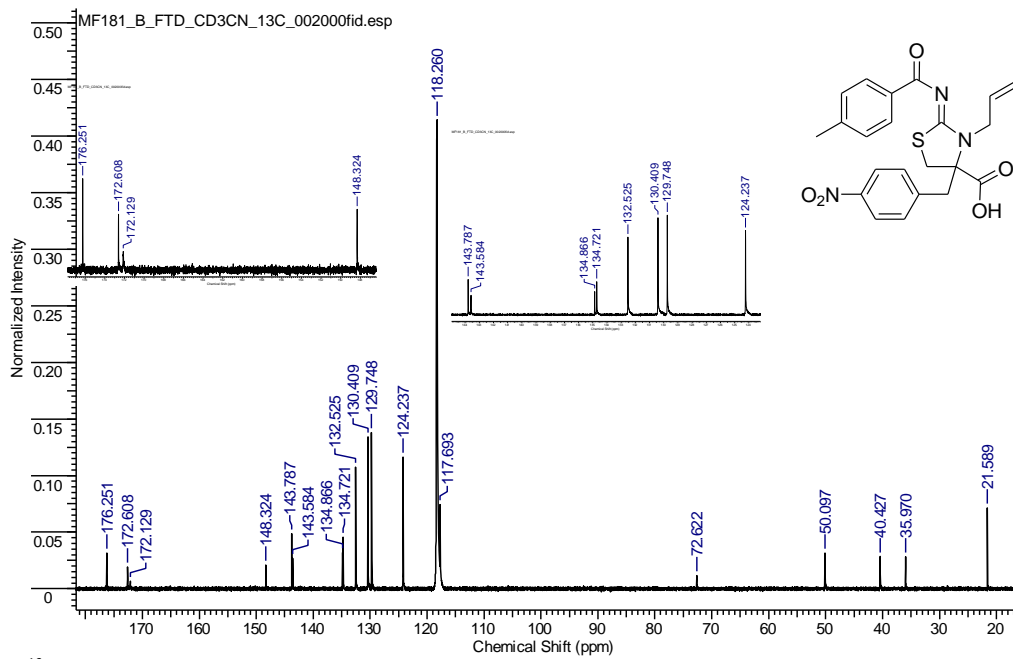
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 3-aliil-4-hidroximetil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina (**195**)



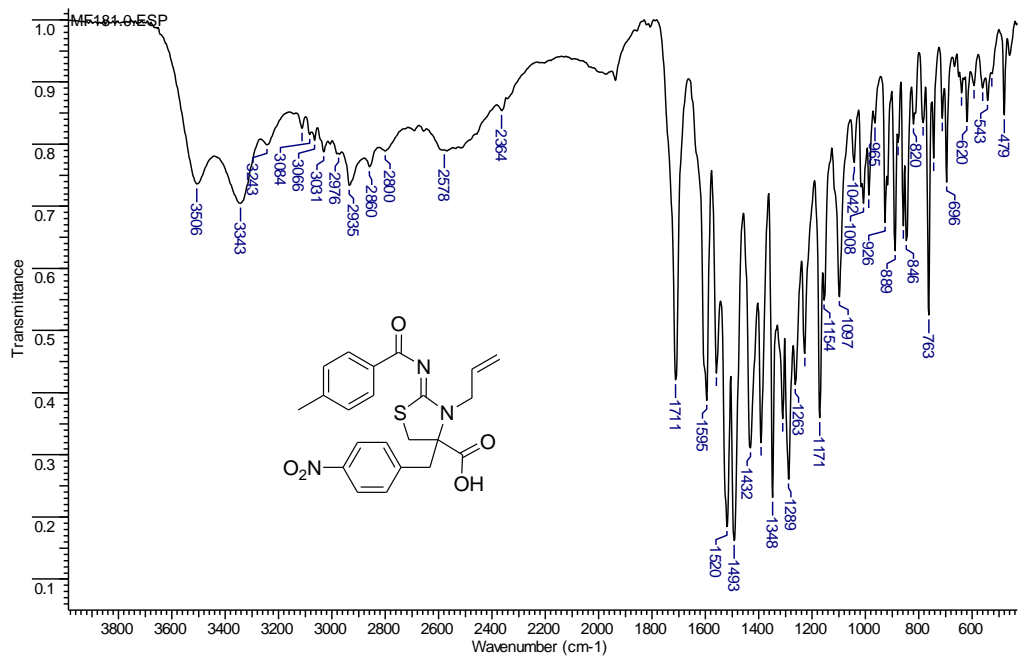
Espectro de IV (KBr) do 3-aliil-4-hidroximetil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina (**195**)



RMN de ^1H (200 MHz, CD_3CN) do ácido 3-alil-2-(4-metilbenzoiimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**196**)



RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3CN) do ácido 3-alil-2-(4-metilbenzoylimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**196**)



Espectro de IV (KBr) do ácido 3-alil-2-(4-metilbenzoylimino)-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**196**)

Isothiuronium Salts Reduce NRAS Expression, Induce Apoptosis and Decrease Invasion of Melanoma Cells

Júlia Cisilotto¹, Misael Ferreira², Fabioli Branco Filippin-Monteiro³, Adailton João Bortoluzzi², Marcus Mandolesi Sá² and Tânia Beatriz Creczynski-Pasa^{1,*}

¹Departamento de Ciências Farmacéuticas, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil; ²Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil; ³Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900, Florianópolis, SC, Brazil



Tânia Beatriz Creczynski-Pasa

Abstract: Melanoma is a very aggressive type of skin cancer. Mutation in BRAF and NRAS are often found in patients with this disease. Therefore, in recent years the search for new molecules that inhibit these proteins has been intensified. After many years with no new treatments for melanoma, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recently approved vemurafenib. However, many patients have already acquired resistance and have experienced severe side effects. Therefore, this work aims to evaluate a new set of compounds including allylic isothiuronium salts (1, 2 and 3), *N*-phenyl-substituted analog (4) and isothiosemicarbazide salts (5 and 6) for their potential antimeelanoma activity. To this end, viability assay, cell cycle analysis, expression of NRAS and BRAF, as well as migration and invasion assay were performed with different melanoma cell lines. Isothiuronium salts 1-3 presented CC₅₀ (concentration required to reduce the cell number by 50%) in a range of 7-28 μM. Furthermore, salt 1 significantly decreased the expression of NRAS. However, cells incubated with these salts did not disturb the cell cycle phases; instead, an increase in the number of apoptotic cells was observed. Regarding potential anti-invasion effects, both 1 and 2 prevented cell migration as well as cell invasion. Finally, when salts 1 and 2 were associated with vemurafenib, a marked decrease in cell viability was observed when compared to the compounds incubated alone. Briefly, the salts exhibited interesting results, especially 1, which decreased the expression of NRAS, increased apoptotic cells and, when combined with vemurafenib, resulted in a synergistic effect. Therefore, we intend to test compound 1 in pre-clinical studies.

Keywords: Anti-invasion activity, antitumoral action, cytotoxicity, expression of NRAS, isothiuronium salts, melanoma cells.

1. INTRODUCTION

Metastatic melanoma is the most aggressive type of skin cancer, and overall 10-15% of patients survive 5 years after diagnosis [1]. In addition, the incidence of this cancer has increased in recent decades [2]. It arises from the malignant transformation of melanocytes cells responsible for producing melanin for skin pigmentation [3] and among several molecular pathways involved in melanoma progression, the MAPK pathway is very important. This pathway includes RAS (HRAS, KRAS and NRAS), RAF (ARAF, BRAF and CRAF), MEK1/2 and ERK1/2 serine threonine kinase cascade. These serial proteins are involved in proliferation, differentiation and cellular survival [4]. In melanoma, NRAS mutations are found in about 20% of cases and BRAF in approximately 60% [5-7].

The presence of NRAS and BRAF mutations in patients with metastatic lesion is associated with a poor prognosis and a low overall survival rate [8]. NRAS mutation in human melanoma can contribute to tumor growth, cellular proliferation and blocked apoptosis [9, 10]. Furthermore, melanoma with BRAF mutation may have defects in the checkpoints of the cell cycle [11] and may assist in the process of invasion and metastasis [12].

Unfortunately, treatment failure in malignant melanoma is a clinical problem with a profound social impact [13]. Dacarbazine (an alkylating agent) was the first drug approved in 1975 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of metastatic melanoma [14]. This drug is still in use for many patients, and the response rates for single-agent therapy range from 5 to 28% [1, 15-18]. Since the discovery of BRAF mutations in malignant melanomas in 2002 [5], research on drugs and active compounds that alter MAPK pathway has been intensified,

resulting in a fundamental change in the approach to melanoma therapies [19]. Thus, in 2011 the FDA approved an inhibitor of BRAF^{V600E}, vemurafenib, for metastatic melanoma. The treatment with vemurafenib increased median survival and response rates compared with dacarbazine [1, 15]. However, many patients treated with vemurafenib developed secondary mutations lead to the development of severe adverse effects, especially cutaneous [1]. Drugs combination seems to be an alternative for decreasing the adverse effects and improving the response rate of inhibitors of MAPK pathway [20]. Therefore, new therapeutic strategies to treat metastatic melanoma are required.

Isothiuronium salts, thioureas and analogs constitute a class of biologically important compounds that have been studied as inhibitors of protein kinase C [21], as well as agonists of GABA-type [22] and histamine-H₃ receptors [23]. They also exhibit significant pharmacological activities, such as anesthetic [24], antimicrobial [23, 25-28], and antitumoral [29]. We recently discovered that functionalized allylic isothiuronium salts were moderately active against *Mycobacterium tuberculosis* [30]. The aim of the current study is to evaluate whether a class of compounds like this could also exhibit antitumoral activity. Therefore, we studied the cytotoxicity properties of six representative compounds (Fig. 1): three allylic isothiuronium salts (1, 2 and 3), an *N*-phenyl-substituted analog (4) and two isothiosemicarbazides (5 and 6), as well as their ability to induce cell death in different metastatic melanoma cell lines.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Reagents

Vemurafenib (also known as PLX4032) was obtained from Selleck Chemicals (USA). The cell culture medium was purchased from Cultiab (São Paulo, SP). Serum and antibiotics were acquired from GIBCO (Grand Island, NY). The ApopNexin™ FITC Apoptosis Detection Kit was purchased from BD (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). The DNase I, TRIZol reagent and the primers were

*Address correspondence to this author at the Departamento de Ciências Farmacéuticas, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis, SC, Brazil; Tel: +55 48 37218057; Fax: +55 48 37219542; E-mail: tania.pasa@ufsc.br

Formal [3+2] Annulation Involving Allylic Bromides and Thioureas. Synthesis of 2-Iminothiazolidines through a Base-Catalyzed Intramolecular *anti*-Michael Addition

Misael Ferreira^a and Marcus M. Sá^{a,*}

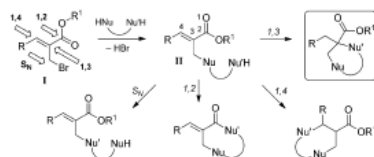
^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil
Fax: (+55)-48-37216850; e-mail: marcus.sa@ufsc.br

Received: October 29, 2014; Revised: February 12, 2015; Published online: February 23, 2015

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201401026>.

Abstract: A simple and efficient protocol was developed for the synthesis of 2-iminothiazolidines through a base-mediated [3+2] annulation involving substituted thioureas and allylic bromides bearing electron-withdrawing groups. This domino process consists of nucleophilic displacement, followed by intramolecular *anti*-Michael addition of the preformed allylic isothiourea under mild conditions to give the thiazolidine core.

Keywords: 2-iminothiazolidines; allylic compounds; annulations; *anti*-Michael addition; N-heterocycles



Scheme 1. Cyclization modes for allylic bromides **I** and derivatives **II**.

The development of efficient synthetic methods, where structural diversification is selectively assembled at the molecular level from multifunctional small molecules through several bond-forming and bond-breaking processes in a single reaction vessel,^[1] constitutes one of the key paradigms of modern organic chemistry. Toward this endeavor, tandem and domino processes^[2] have found widespread applications due to the reduced number of laboratory operations and purification procedures. Their superior practicability and economical feasibility are obvious advantages compared to conventional multistep synthesis.

Allylic bromides **I**, derived from the Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction, are versatile building blocks, mainly due to their widespread use in heterocycle synthesis^[3] (Scheme 1). The multifaceted reactivity of allylic bromides **I** is largely justified by the existence of three electrophilic centers that are capable to selectively react with nucleophiles to give products of either nucleophilic displacement (S_N -mode) or addition (1,2- or 1,4-mode). Therefore, carbo- and heterocyclic frameworks can be readily constructed by combining derivatives of the MBH reaction, such as the allylic bromides **I**, with ambident nucleophiles

to give products of “normal” 1,2- as well as “conjugated” 1,4-addition (Michael-type additions)^[4] from the common intermediate **II**. However, despite the known behavior of α,β -unsaturated carbonyl compounds containing strongly electron-withdrawing groups at the β -position to participate in nucleophilic α -addition (1,3- or *anti*-Michael addition)^[5] as far as we know, cyclic products generated from intramolecular 1,3-addition have not yet been developed for allylic compounds **I** or **II**.

During the development of the intramolecular 1,2-addition of allylic isothiourenium salts and analogues to access the thiazin-4-one core,^[6] we found that the 4-nitroaryl-substituted isothiourea **1a** furnished the unexpected 2-iminothiazolidine **2a** (possibly through the intermediacy of **III**, Scheme 2) in good isolated yield, without any trace of the expected adducts from 1,2- or 1,4-addition. Due to the novel reactivity of **1a** and the importance of 2-iminothiazolidines as pharmacologically privileged structural motifs with a diverse biological activity^[7] (including their use as anti-tumor, anti-inflammatory, insecticide and radioprotection agents), we decided to investigate the scope of this intramolecular *anti*-Michael addition with the aim of developing a simple methodology for the synthesis of multisubstituted 2-iminothiazolidines.