

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



Laiéli dos Santos Munaretto

**SÍNTESE DE ISOTIOSSEMICARBAZONAS A PARTIR DE
REAÇÃO MULTICOMPONENTE ENVOLVENDO BROMETOS
ALÍLICOS, TIOSSEMICARBAZIDA E COMPOSTOS
CARBONILADOS**

Florianópolis- SC

2018

Laiéli dos Santos Munaretto

**SÍNTESE DE ISOTIOSSEMICARBAZONAS A PARTIR DE
REAÇÃO MULTICOMPONENTE ENVOLVENDO BROMETOS
ALÍLICOS, TIOSSEMICARBAZIDA E COMPOSTOS
CARBONILADOS**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa
Catarina como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em
Química área de concentração:
Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. **Marcus Mandolesi Sá**

Florianópolis- SC

2018

Munaretto, Laiéli dos Santos

Síntese de isotiossemicarbazonas a partir de reação multicomponente envolvendo brometos alílicos, tiossemicarbazida e compostos carbonilados : Reações multicomponentes / Laiéli dos Santos Munaretto ; orientador, Marcus Mandolesi Sâ, 2018.

258 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, , Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Química. 2. Reação de Morita-Baylis-Hillman. 3. Reações Multicomponentes. 4. Química verde. 5. Isotiossemicarbazona. I. Sâ, Marcus Mandolesi. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Laiéli dos Santos Munaretto

**SÍNTESE DE ISOTIOSSEMICARBAZONAS A PARTIR DE
REAÇÃO MULTICOMPONENTE ENVOLVENDO BROMETOS
ALÍLICOS, TIOSSEMICARBAZIDA E COMPOSTOS
CARBONILADOS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “mestre” e aprovada em sua forma final pelo Programa de pós-graduação em química

Florianópolis, 15 de março de 2018.

Prof, Dr. Vanderlei Gageiro Macado

Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Orientador

Prof.^a Dr.^a Patrícia Bulegon Brondani

UFSC-Blumenau

Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto

DQ-UFSC

Dr^a Sumbal Saba

DQ-UFSC

Agradecimentos

Deus;

Minha família e meu namorado;

Professor Marcus Sá;

Colegas do laboratório 302, em especial Daniela, Mariane e
Theo;

Amizades que conquistei em Florianópolis.

Resumo

Nesse trabalho foram desenvolvidas novas metodologias para a síntese de isotiossemicarbazonas, a partir da reação multicomponente (RMC) entre (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos (brometos alílicos), tiossemicarbazida e compostos carbonilados, seguido de neutralização dos sais de isotiossemicarbazona formados. Os brometos alílicos utilizados são derivados multifuncionalizados dos α -metileno- β -hidroxi ésteres (adutos de Morita-Baylis-Hillman) amplamente empregados como blocos sintéticos. A preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres foi realizada pela reação entre acrilato de metila e aldeídos, catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, em rendimentos de 50 a 92%. Posteriormente, os α -metileno- β -hidroxi ésteres foram tratados com ácido sulfúrico e brometo de lítio em acetonitrila, resultando nos brometos alílicos correspondentes em bons rendimentos (56-93%). A síntese dos sais de isotiossemicarbazona foi realizada em uma etapa reacional a partir da RMC entre brometos alílicos, tiossemicarbazida e aldeídos aromáticos/alifático ou cetonas alifáticas em etanol como solvente à temperatura ambiente na ausência de catalisadores ou aditivos. Os sais de isotiossemicarbazona obtidos foram neutralizados com solução aquosa de bicarbonato de sódio, resultando nas respectivas isotiossemicarbazonas e permitindo sua total caracterização (IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EMAR). As 25 isotiossemicarbazonas sintetizadas nesse trabalho são inéditas e foram obtidas de modo simples e eficiente, com bons a excelentes rendimentos (50-95%),

sem a necessidade de posterior purificação. Estudou-se ainda o mecanismo de formação das isotiossemicarbazonas a partir de reações bicomponentes, no qual conclui-se que a formação de um dos intermediários (sal de isotiossemicarbazida) é mais rápida comparado ao outro possível intermediário (tiossemicarbazona). Uma vez formados esses intermediários bicomponentes, a segunda etapa ocorre rapidamente para ambos os casos. Subsequentemente, investigou-se a introdução de um quarto reagente, empregando anidrido acético para preparar uma isotiossemicarbazona acetilada, bem como o uso de outros dinucléofilos, como semicarbazida, aminoguanidina e 4-metiltiossemicarbazida, obtendo resultados preliminares promissores.

Palavras-chave: reação multicomponente, química verde, brometos alílicos, tiossemicarbazida, isotiossemicarbazona.

Abstract

In this work, new methodologies were developed for the synthesis of isothiosemicarbazones, through the multicomponent reactions (MCR) applying (*Z*)-2-(bromomethyl)-2-alkenoates (allylic bromides), thiosemicarbazide and carbonyl compounds, followed by neutralization of the resulting isothiosemicarbazone salts. The allylic bromides derived from α -methylene- β -hydroxy esters (Morita-Baylis-Hillman adducts) are widely used as multifunctional synthetic blocks, in this way they were used as starting materials. The preparation of α -methylene- β -hydroxy esters was carried out by the reaction between methyl acrylate and aldehydes catalyzed by 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane, in yields of 50 to 92%. Subsequently, the α -methylene- β -hydroxy esters were treated with sulfuric acid and lithium bromide in acetonitrile, resulting in the corresponding allylic bromides in high yields (56-93%). The synthesis of the isothiosemicarbazone salts was performed in a sole reaction step from the MCR using allylic bromides, thiosemicarbazide and aromatic/aliphatic aldehydes or aliphatic ketones in ethanol as the solvent at room temperature and in the absence of catalysts or additives. Subsequently, the isothiosemicarbazone salts were neutralized using aqueous sodium bicarbonate solution to give the corresponding isothiosemicarbazones, which were fully characterized (IV, ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS). The 25 isothiosemicarbazones synthesized in this study are novel and were readily obtained in a simple and efficient way, in good to excellent yields (50-95%)

without the need for further purification. The mechanism of isothiosemicarbazones formation by MCR was studied through the bicomponent reactions, in which the formation of one of the intermediates (isothiosemicarbazide salt) is faster compared to the other possible intermediate (thiosemicarbazone). Once these bicomponent intermediates are formed, the second step occurs rapidly in both cases. Subsequently, the introduction of a fourth reagent, employing acetic anhydride to prepare acetylated isothiosemicarbazones, was also investigated. Finally, the use of other dinucleohephiles, such as semicarbazide, aminoguanidine, and 4-methylthiosemicarbazide, was preliminary explored, with some promising results.

Keywords: multicomponent reaction, green chemistry, allylic bromides, thiosemicarbazide, isothiosemicarbazones

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	3
1.2 Brometos alílicos derivados dos adutos de MBH.....	6
1.3 Reações multicomponentes.....	11
1.4 Dinucleófilos em síntese orgânica.....	15
1.5 Isotiossemicarbazonas.....	21
2. Justificativas.....	24
3. Objetivos.....	26
3.1 Objetivo geral.....	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
4. Resultados e discussão.....	28
4.1 Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	28
4.2 Preparação dos brometos alílicos 10	32
4.3 Síntese das isotiossemicarbazonas 54	39
4.4 Síntese de isotiossemicarbazonas 61 derivadas de cetonas.....	66
4.5 Estudo sobre o mecanismo de formação das isotiossemicarbazonas 54	74
4.6 Estudos de reações tetracomponente.....	85
4.7 Estudo de outros dinucleófilos.....	92
5. Conclusões e perspectivas.....	99
6. Parte experimental.....	105
6.1 Instrumentação e reagentes.....	105
6.2 Preparação dos adutos de MBH 4	106

6.3	Preparação dos brometos alílicos 10	107
6.4	Preparação das isotiossemicarbazonas 54, 61 e 78	110
6.5	Preparação da isotiossemicarbazona acetilada 71	132
6.6	Preparação das tiossemicarbazonas 49	133
6.7	Preparação dos sais de isotiossemicarbazida 65	135
7.	Referências bibliográficas.....	137
8.	Anexos.....	153
8.1	Dados espectroscópicos.....	153

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntese dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4 ...	4
Esquema 2. Proposta mecanística para formação dos adutos de MBH 4	5
Esquema 3. Síntese total dos produtos naturais (7) e (8) a partir do álcool 9	5
Esquema 4. Método clássico de preparação dos brometos alílicos 10 a partir dos adutos de MBH 4	6
Esquema 5. Novas metodologias para a síntese de brometos alílicos 10 a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4	7
Esquema 6. Síntese dos α -metileno- γ -hidroxiésteres 11 a partir do brometo alílico 10	9
Esquema 7. Síntese das α -ylideno δ -lactonas.....	9
Esquema 8. Metodologia desenvolvida para a síntese das quinolinopiranzóis 14	10
Esquema 9. Síntese do rigidin A (21) utilizando RMC's.....	12
Esquema 10. Síntese dos oxazolo[5,4-b]indóis 24 utilizando RMC's.....	13
Esquema 11. Síntese da dihidropimidina (29) desenvolvida por Pietro Biginelli.....	14
Esquema 12. Síntese das <i>4H</i> -tiazinas 33	15
Esquema 13. Possível rota para a formação da adenina no período prebiótico.....	16

Esquema 14. Rota sintética para o preparo de <i>N</i> -(4-aril-5-ariloxi-tiazol-2-il)-amidas 36	17
Esquema 15. Síntese dos compostos análogos do alcaloide batzeladina.....	18
Esquema 16. Síntese dos pirazóis 43 desenvolvida por Joksović e Marković.....	18
Esquema 17. Síntese de pirazina 46	19
Esquema 18. Síntese de tiossemicarbonas 49	20
Esquema 19. Síntese da hidrazinil tiazol piridina 51	20
Esquema 20. Síntese das isotiossemicarbonas 54	21
Esquema 21. Síntese dos imidazóis 57	22
Esquema 22. Síntese dos sais 60 e das isotiossemicarbonas 61 desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.....	23
Esquema 23. Reações propostas para esse trabalho.....	27
Esquema 24. Formação do carbocátion 66 em reações de substituição do álcool 4 em meio ácido.....	34
Esquema 25. Possível rotação do carbocátion 63 e formação de 10E	39
Esquema 26. Reações <i>one-pot telescoped</i>	48
Esquema 27. Sugestão de neutralização do sal 56 para formação de isotiossemicarbona 54	52
Esquema 28. Tentativas de neutralização do sal 56i,p	53
Esquema 29. Síntese das isotiossemicarbonas isoméricas 61d E e 61d Z a partir do <i>Método C</i>	70
Esquema 30. Síntese da isotiossemicarbona 61e a partir do <i>Método B</i>	71

Esquema 31. Síntese da isotiossemicarbazona 61f a partir do <i>Método A</i>	72
Esquema 32. Reações bicomponentes de formação dos sais de isotiossemicarbazida 65c,d,f e tiossemicarbazona 49d,j,m	74
Esquema 33. Síntese das isotiossemicarbazonas 54e,i,t a partir dos produtos bicomponentes 65c,d,f e 49d,j,m	80
Esquema 34. Possível produto de rearranjo 67 obtido a partir da reação de neutralização do sal de isotiossemicarbazida 65c	83
Esquema 35. Estratégias para obtenção dos produtos acetilados 70d,i , 71d,i e 72d,i oriundos da reação tetracomponente.....	85
Esquema 36. Reação de acetilação da isotiossemicarbazona 54p utilizando anidrido acético, resultando em 71i como possível produto.....	89
Esquema 37. Síntese do composto 74 utilizando semicarbazida (42·HCl) como dinucleófilo.....	92
Esquema 38. Tentativa de síntese de 75 derivado do (45·HCl).....	93
Esquema 39. Tentativa de síntese de 76 derivado do (45·HCl).....	94
Esquema 40. Síntese da isotiossemicarbazona 78	94
Esquema 41. Síntese das isotiossemicarbazonas isoméricas 78E e 78Z	98

Lista de Figuras

Figura 1. Centros eletrofílicos dos brometos alílicos 10	8
Figura 2. Síntese do fármaco Telaprevir (Incivek®) (28) pela nova rota proposta por Dömlig e colaboradores.....	13
Figura 3. Ureia (30), tioureia (32) e guanidina (34).....	15
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3- hidroxi-2-metileno-3-(4-metoxifenil)propanoato de metila 4d	31
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila 10d	36
Figura 6. Isômeros <i>Z</i> e <i>E</i> do brometo alílico 10 e os respectivos deslocamentos químicos do hidrogênio olefínico <i>cis</i> ou <i>trans</i> com relação a carbonila do éster.....	37
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (<i>Z</i>)-2-(bromometil)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila 10b , mistura <i>Z:E</i> (9:1) de isômeros.....	38
Figura 8. Espectro de IV (pastilha KBr) do sal 56e	41
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$) do sal de isotiossemicarbazona 56i	44
Figura 10. Possíveis isômeros (<i>E/Z</i>) dos sais 56i com relação aos nitrogênios N^2 e N^5	45
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do sal de isotiossemicarbazona 56i	50

Figura 12. Equilíbrio entre as estruturas isoméricas da enamina 66 influenciada pelo solvente utilizado na análise de RMN.....	51
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da isotiossemicarbazona 54i	57
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do possível produto de rearranjo 67	83
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da isotiossemicarbazona acetilada.....	90
Figura 16. Formação da ligação de hidrogênio intramolecular de 71i	91
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da isotiossemicarbazona 78	96
Figura 18. Possíveis isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> da isotiossemicarbazona 78	96
Figura 19. Estrutura das isotiossemicarbazonas 54i,p,r propostas pela análise de raio-x.....	103
Figura 20. Possíveis precursores para reação de cicloadição hetero-Diels-Alder intramolecular.....	104

Lista de Tabelas

Tabela 1. Preparação dos adutos de MBH.....	29
Tabela 2. Preparação dos brometos alílicos 10	32
Tabela 3. Síntese dos sais de isotiossemicarbazona 56	42
Tabela 4. Síntese das isotiossemicarbazonas 54a-t (<i>Método A</i>).....	59
Tabela 5. Síntese das isotiossemicarbazonas 54 (<i>Método B</i>).....	63
Tabela 6. Síntese <i>one-pot</i> dos compostos 61a-c (<i>Método C</i>).....	67
Tabela 7. Síntese de tiossemicarbazonas 49d,gl	75
Tabela 8. Síntese dos sais de isotiossemicarbazida 65c,d,f	77

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

3-CR	Reação tricompente
δ	Deslocamento químico, delta
Ac	Acetil
Ac ₂ O	Anidrido acético
Ar	Aril
Bn	Benzil
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
D ₂ O	Água deuterada
d	Dupleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
dd	Duplo dupleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by</i>
DMAP	<i>Polarization Transfer</i> Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimerilsulfóxido deuterado

EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Equiv	Equivalente(s)
Et ₃ N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
IMHDA	Intramolecular hetero-Diels-Alder
IV	Infra-vermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
M	Molar
MBH	Morita-Baylis-Hillman
Me	Metil
MeOH	Metanol
MHz	Mega-Hertz
P.F.	Ponto de fusão
Ph	Fenil

Py	Piridina
PG	Grupo protetor
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
Ref	Referência
RMC	Reação multicomponente
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono
sl	Simpleto largo
$\text{S}_{\text{N}}1$	Substituição nucleofílica unimolecular
$\text{S}_{\text{N}}2$	Substituição nucleofílica bimolecular
$\text{S}_{\text{N}}2'$	Substituição nucleofílica bimolecular alílica
$\text{S}_{\text{N}}\text{Acílica}$	Substituição nucleofílica acílica
sex	Sexteto
t	Tripleto
T.A.	Temperatura ambiente

1. Introdução

A forma de vida contemporânea sentiu grandes transformações nos últimos dois séculos devido, principalmente, às descobertas científicas e suas aplicações. Uma das mudanças mais significativas foi o desenvolvimento da química orgânica e o amadurecimento da síntese de novas moléculas, tendo como marco inicial a obtenção da ureia pelo químico Wöhler em 1828.¹

A síntese orgânica estuda a criação e/ou transformação de compostos orgânicos através de uma sequência reacional, permitindo que sejam obtidas novas moléculas ou compostos idênticos aos da natureza. Esses compostos sintetizados podem ser empregados em diferentes áreas da ciência, tecnologia e no cotidiano das pessoas.^{1,2}

Devido ao aumento da atividade industrial e, conseqüentemente, da poluição, a partir da década de 1970 emergiu a preocupação ambiental e, por esse motivo, os químicos têm procurado aprimorar metodologias sintéticas que não apenas resultem na molécula alvo, mas também sejam ambientalmente corretas. Então, metodologias e/ou processos que minimizem a produção de resíduos, utilização de reagentes tóxicos e gasto energético vêm sendo desenvolvidos. Dessa forma, sempre que possível, as sínteses modernas procuram incorporar as práticas da química verde.^{3,4}

Nesse contexto, dos fundamentos da química verde, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) chama a atenção, uma vez que é realizada sob condições reacionais brandas e apresenta elevada economia atômica, além de alta seletividade reacional.⁵

Os produtos da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), geralmente chamados de adutos, são compostos polifuncionalizados⁶ aplicados como intermediários sintéticos para a formação de produtos naturais, heterociclos e moléculas com bioatividade.⁷

As isotiossemicarbazonas são moléculas orgânicas que contêm o fragmento SCN,⁸⁻¹² o qual está presente em diversos compostos que apresentam atividade antibacteriana e antifúngica.^{13,14} Além disso, as isotiossemicarbazonas são obtidas a partir de reagentes acessíveis e as condições reacionais empregadas são simples.^{8-12c}

Com a proposta de utilizar os princípios da química verde, esse trabalho apresenta o desenvolvimento de metodologias sintéticas eficientes, empregando reações multicomponentes. Os derivados bromados dos adutos da reação de MBH juntamente com diferentes aldeídos e a tiossemicarbazida foram os precursores na preparação de isotiossemicarbazonas. Além da síntese desta classe de compostos, foi realizado uma breve investigação sobre o provável mecanismo para a sua formação.

A seguir, será apresentada uma breve revisão bibliográfica referente a alguns tópicos relevantes sobre este trabalho, visando a melhor compreensão do tema desenvolvido.

1.1 Reação de Morita-Baylis- Hillman

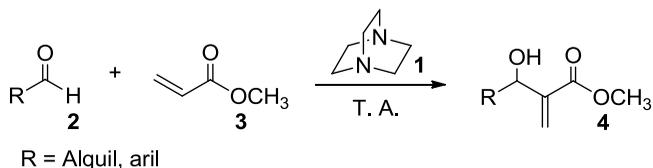
A reação de MBH foi desenvolvida em 1968 por Morita et al.¹⁵ utilizando trifenilfosfina como catalisador e, posteriormente por Baylis e Hillman¹⁶ em 1972, os quais empregaram uma amina terciária para a catálise. A reação se tornou popular no final da década de 1980 com a sua aplicação em síntese orgânica^{17,18} e estudos sobre o mecanismo.^{19,20}

A popularização do uso das reações de MBH pode ser justificada pelas características essenciais para ser considerada um método sintético eficiente, dentre elas podemos citar o uso de reagentes acessíveis, elevada economia atômica, reprodutibilidade em larga escala, produtos com alta regio, quimio e estereosseletividade e a formação de uma nova ligação carbono-carbono. Além disso, utilizam condições reacionais brandas e não empregam metais pesados como catalisadores.^{5,21,22}

É classicamente realizada entre um carbono eletrofílico (sp^2) e um carbono nucleofílico que está na posição α de um composto carbonílico α,β -insaturado chamado usualmente de alceno ativado, na presença de um catalisador nucleofílico (aminas ou fosfinas terciárias). A versatilidade da reação possibilita o uso de diferentes eletrófilos como aldeídos, cetonas e iminas que permitem acoplamento com diversos alcenos ativados, incluindo ésteres, amidas, nitrilas e cetonas α,β -insaturadas, formando α -metileno- β -hidroxicarbonil e β -hidroxinitrila ou α -metileno- β -

aminocarbonil e β -aminonitrila (aza-Morita-Baylis-Hillman) como produtos em altos rendimentos.^{5,21}

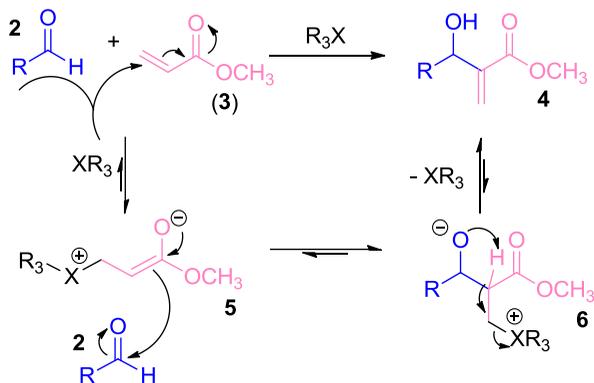
Uma das metodologias mais usadas para o preparo dos adutos de MBH utiliza o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **1**) como catalisador nucleofílico, o qual reage com aldeídos **2** e acrilato de metila (**3**), formando os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (Esquema 1).²²⁻²⁵



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

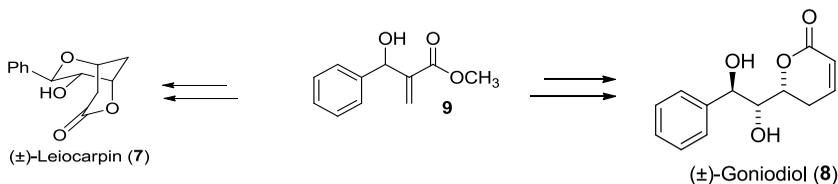
Nas últimas décadas alguns estudos mecanísticos foram realizados,^{19,23-27} mas devido à grande complexidade da reação e ao uso de diferentes metodologias, existem divergências nas propostas de mecanismo.²⁴ Há estudos relacionados às condições apresentadas no esquema 1 e acredita-se que o mecanismo ocorra por uma sequência reacional, a qual inicia com adição do tipo Michael da espécie catalítica XR_3 no carbono β do alceno ativado **3**, formando um intermediário zwitterion **5**. Após essa etapa, supõe-se que ocorra uma reação aldólica entre o intermediário **5** e o aldeído **2**, formando um segundo derivado zwitterion **6** que, após a transferência de próton intramolecular, realiza uma β -eliminação, formando os α -metileno- β -hidroxi

ésteres **4** (Esquema 2).^{23,24,27} Vale ressaltar que os intermediários **5** e **6** foram detectados via espectrometria de massas.^{25,27}



Esquema 2. Proposta mecanística para formação dos adutos de MBH

Os adutos da reação de MBH possuem no mínimo três grupos funcionais versáteis, o que possibilita sua aplicação na síntese de novos compostos.^{7,28} Por exemplo, Coelho e Paioti²⁹ reportaram pela primeira vez na literatura a síntese total dos produtos naturais (\pm)-Leiocarpin (**7**) e (\pm)-Goniodiol (**8**) a partir do álcool alílico **9** (Esquema 3).

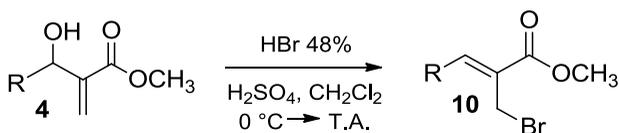


Esquema 3. Síntese total dos produtos naturais (**7**) e (**8**) a partir do álcool **9**.

Explorando a reatividade dos adutos de MBH pode-se obter facilmente derivados como acetatos,^{30,31} azidas,^{32,33} oxiiiminoésteres³⁴ e brometos alílicos,³⁵ que também são amplamente empregados como blocos de construção no preparo de novas moléculas.

1.2 Brometos alílicos derivados dos adutos de MBH

O uso dos adutos de MBH e principalmente dos seus derivados na síntese orgânica contribuiu para o preparo de novas moléculas.^{36,37} Dentre os derivados dos adutos de MBH estão os brometos alílicos **10**, os quais são produtos da bromação dos álcoois **4** (Esquema 4).

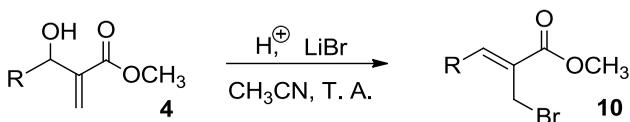


Esquema 4. Método clássico de preparação dos brometos alílicos **10** a partir dos adutos de MBH **4**.

Classicamente, essa reação é realizada pelo método descrito por Hoffmann e colaboradores,³⁸ onde os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** são tratados com HBr 48% e H₂SO₄ concentrado em CH₂Cl₂, formando os respectivos produtos **10** em bons rendimentos e alta estereosseletividade da dupla ligação (*Z*) (Esquema 4).

Além deste, diversos outros métodos para a preparação dos brometos **10** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram desenvolvidas ao longo das últimas décadas. Dentre eles, podemos destacar a utilização de brometo de lítio, sódio ou potássio na presença de $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$,³⁹ $\text{Br}(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{Br}^-$ (previamente preparado a partir de $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ e Br_2) em acetonitrila,⁴⁰ $\text{HBr}_{(\text{aq})}$ sob irradiação de micro-ondas⁴¹ ou PBr_3 em CH_2Cl_2 ,⁴² No entanto, essas metodologias fazem o uso de reagentes altamente tóxicos, corrosivos ou instáveis, além de longos tempos reacionais ou baixos rendimentos.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu duas metodologias que variam de acordo com os álcoois **4** utilizados. Ambas apresentam condições reacionais brandas, quando comparadas com outros métodos, e reagentes acessíveis, além de bons rendimentos e diastereosseletividade. As metodologias utilizam brometo de lítio em acetonitrila como solvente, e ácido sulfúrico concentrado (Método 1)⁶ ou Amberlist 15® ácido (Método 2),³² no caso de substratos sensíveis ao meio fortemente ácido (Esquema 5).



Método 1: H_2SO_4 , 0,5-6 h (75-95%) R= Alquil, Aril

Método 2: Amberlist 15®, 0,5-50 h (45-91%) R= Aril

Esquema 5. Novas metodologias para a síntese de brometos alílicos **10** a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**.

Os brometos alílicos **10** vêm sendo utilizados como blocos de construção na síntese de produtos naturais⁴³⁻⁴⁵ e compostos com potencial biológico,^{46,47} pois apresentam três centros eletrofílicos que podem ser explorados em reações de adição 1,4 e de substituição nucleofílica (S_N2 , S_N2' e S_N Acílica), como mostrado na figura 1.

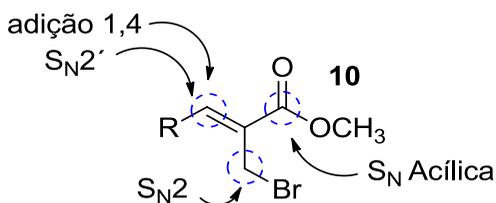
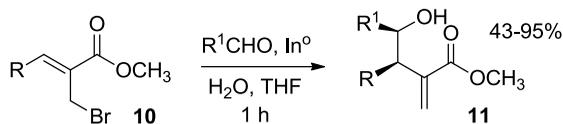


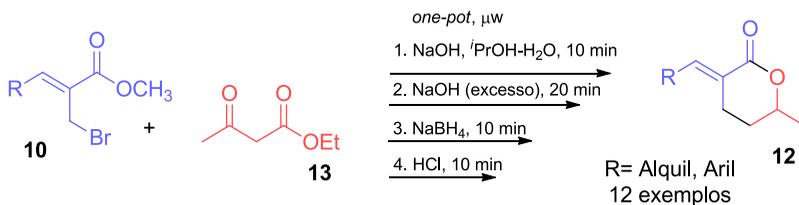
Figura 1. Centros eletrofílicos dos brometos alílicos **10**.

Empregando diferentes brometos alílicos como precursores, Ramachandran e colaboradores prepararam α -metileno- γ -hidroxiésteres **11** e estudaram sua citotoxicidade frente a células de câncer de pâncreas. A síntese dos compostos é fundamentada na reação de Barbier empregando In^0 no lugar de Zn , pois com esse metal a reação pode ser realizada em meio aquoso (1:1 H_2O/THF) e apresenta alta seletividade *sin* (98%), além de bons rendimentos e curtos tempos reacionais (Esquema 6).^{47,48}



Esquema 6. Síntese dos α -metileno- γ -hidroxiestreres **11**
a partir dos brometos alílicos **10**.

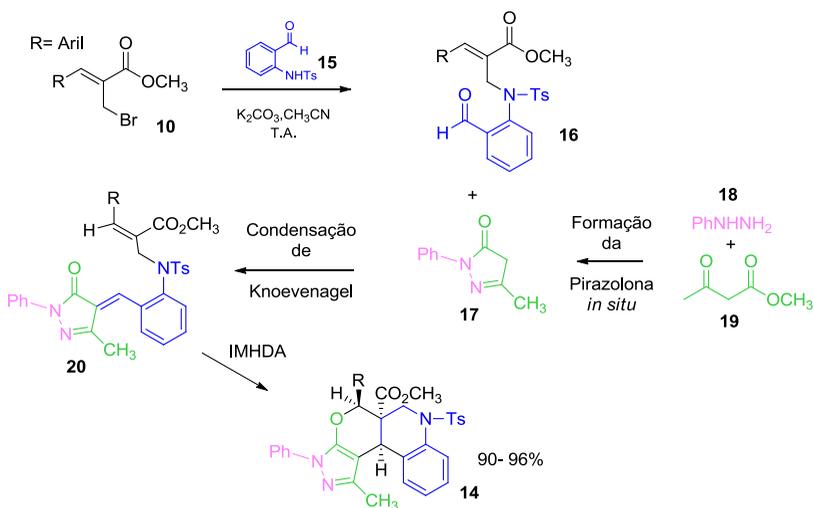
Recentemente, nosso grupo de pesquisa reportou uma rota sintética eficaz no preparo *one-pot* de α -ylideno δ -lactonas **12**. Essa metodologia foi desenvolvida utilizando radiação micro-ondas em meio aquoso, resultando em lactonas que possuem como precursor os brometos alílicos **10** e o acetoacetato de etila (**13**). A síntese consiste em quatro etapas reacionais com curtos períodos de tempo e a geração de resíduos é minimizada (Esquema 7).⁴⁹



Esquema 7. Síntese das α -ylideno δ -lactonas **12**.

Explorando a reatividade dos brometos alílicos, Bhaktadoss e colaboradores⁴⁴ desenvolveram uma metodologia eficiente para a síntese dos quinolinopiranzóis **14**, a qual consiste em uma reação multicomponente que exibe alta

estereosseletividade. A rota sintética fundamenta-se em reagir os brometos alílicos **10** com o aldeído *N*-tosilado **15** formando o intermediário **16**, que posteriormente reage, via condensação de Knoevenagel, com a pirazolona **17** que é obtida *in situ* a partir de fenilhidrazina **18** na presença de acetoacetato de metila (**19**), resultando no intermediário **20**, que por cicloadição intramolecular hetero Diels-Alder (IMHDA) fornece a molécula alvo **14** com ótimos rendimentos 90-96% (Esquema 8). As reações multicomponentes (RMC's), como utilizada nessa síntese, têm ganhado destaque por ser uma importante ferramenta nos métodos sintéticos sustentáveis que são baseados nos princípios da química verde.⁵⁰



Esquema 8. Metodologia desenvolvida para a síntese das quinolinopiranpirazois **14**.

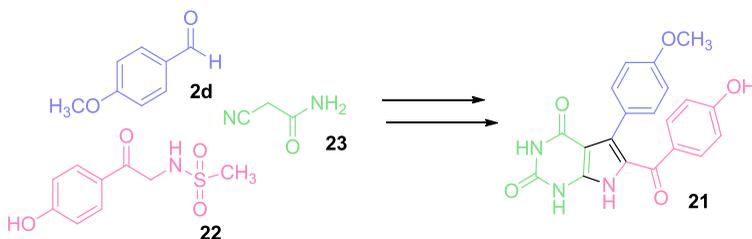
1.3 Reações Multicomponentes

Com o advento da química verde ocorreu a necessidade de modificar as metodologias sintéticas. Atualmente, as sínteses modernas não se preocupam apenas em obter os produtos em bons rendimentos e pureza, mas também em se adequar a questões ambientais. Sendo assim, as reações multicomponentes (RMC's) são ferramentas fundamentais para metodologias mais sustentáveis, que dentre suas características pode-se destacar a redução do número de etapas reacionais e da formação de resíduos além de, normalmente, evitar o uso de aquecimento.⁵⁰

Outra vantagem que justifica o uso das RMC's em procedimentos baseados em química verde é a alta economia atômica. Isso se deve ao fato de combinar pelo menos três reagentes no mesmo balão reacional, resultando no produto que contém a maioria ou todos os átomos dos materiais de partida. Além disso, as reações geralmente são realizadas sob condições brandas, apresentam alta convergência e eficiência, além da excelente regio, quimio e estereosseletividade.^{4,50}

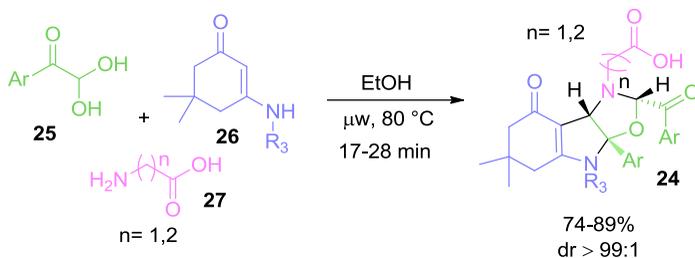
Nos últimos anos ocorreu um aumento no número de aplicações das RMC's em síntese orgânica, como por exemplo preparo de moléculas com atividade biológica,^{51,52} síntese de produtos naturais,⁵³⁻⁵⁷ e química de polímeros.⁵⁸

Magedov e colaboradores⁵⁴ sintetizaram uma pequena biblioteca de heterociclos derivados de produtos naturais utilizando a metodologia fundamentada em RMC's. Esses pesquisadores prepararam o rigidin A (**21**), o qual apresenta em sua estrutura o sistema de anel pirrolo[2,3-*d*]pirimidina que é encontrado em moléculas empregadas como antibióticos e antiinflamatórios. Utilizando o aldeído **2d**, α -aminoacetofenona (**22**) e o derivado do ácido cianoacético **23**. Vale destacar que o rigidin A foi obtido em quatro etapas reacionais com 61% de rendimento global, em contrapartida, ao utilizar a síntese linear que tem de 7 a 9 etapas,^{59,60} os rendimentos são de 26-40% (Esquema 9).



Esquema 9. Síntese do rigidin A (**21**) utilizando RMC's.

Jiang e colaboradores⁶¹ publicaram pela primeira vez na literatura o método que utiliza RMC's para a obtenção de oxazolo[5,4-*b*]indols **24**. A síntese é realizada a partir de arilgloxais **25**, enamionas cíclicas **26** e aminoácidos **27** em etanol utilizando micro-ondas (Esquema 10). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e alta diastereosseletividade.



Esquema 10. Síntese dos oxazolo[5,4-b]indols **24** utilizando RMC's.

Recentemente, o grupo de pesquisa de Ruijter⁶² publicou uma nova rota sintética para a obtenção do fármaco Telaprevir (Incivek®) (**28**), o qual é utilizado no tratamento da hepatite C. Nessa nova metodologia foram utilizadas duas RMC's de forma estratégica, que reduziram o número de etapas pela metade, além de apresentar um rendimento global de 45% (Figura 2).

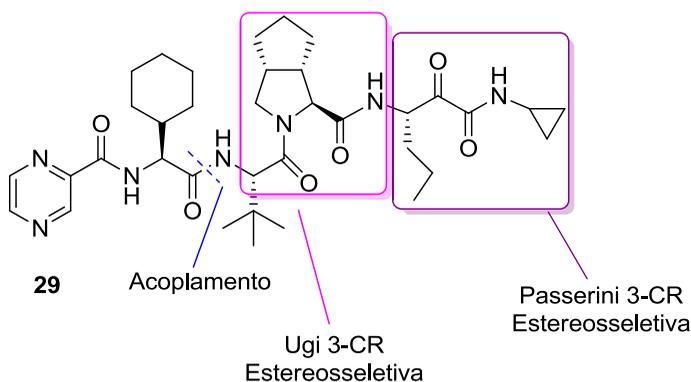
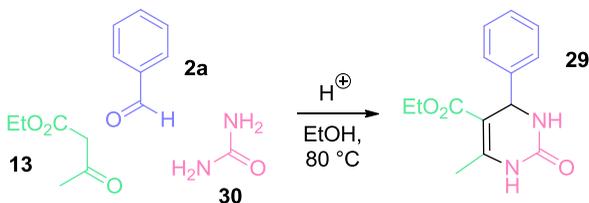


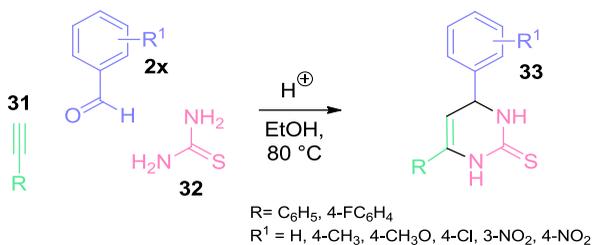
Figura 2. Estrutura do fármaco Telaprevir (Incivek®) (**29**).

Uma RMC clássica é a síntese de dihidropimidinona **29**, desenvolvida pelo químico italiano Pietro Biginelli no final do século XIX. A reação de Biginelli, como é mais conhecida, é uma ciclocondensação catalisada por ácido e sob aquecimento utilizando como reagentes acetoacetato de etila (**13**), benzaldeído (**2a**) e ureia (**30**) (Esquema 11).⁶³ Essa reação merece destaque por ser simples e rápida, resultando em produtos altamente funcionalizados e com grande potencial biológico.⁶⁴



Esquema 11. Síntese da dihidropimidinona **29** desenvolvida por Pietro Biginelli.

Há variações dos reagentes empregados nessa reação, como por exemplo, no lugar do composto dicarbonilado pode-se utilizar os alcinos **31**, benzaldeídos substituídos **2x** e tiourea (**32**) ao invés da ureia. Com esses reagentes obtêm-se as *4H*-tiazinas **33**, como reportado por Huang e colaboradores⁶⁵ (Esquema 12). Vale ressaltar que os substratos empregados foram representativos, ou seja, os aldeídos aromáticos **2x** e os alquinos **31** apresentaram em sua estrutura diferentes grupos substituintes, tanto retiradores como doadores de elétrons, ilustrando a versatilidade da reação.



Esquema 12. Síntese das 4*H*-tiazinas **33**.

Compostos como ureia (**30**) e tioureia (**32**) são amplamente utilizados em síntese orgânica, uma vez que apresentam em sua estrutura mais de um átomo que pode atuar como nucleófilo.⁶⁶

1.4 Dinucleófilos em Síntese Orgânica

Compostos orgânicos onde um dos átomos de carbono apresenta ligações com mais de um heteroátomo como O, N, S são classificados como dinucleófilos,^{31,66–68} pois têm dois sítios potencialmente nucleofílicos, os quais reagem com moléculas que possuem centros eletrofílicos. Ureia (**30**), tioureia (**32**) e guanidina (**34**) são exemplos dessa classe de compostos (Figura 3).

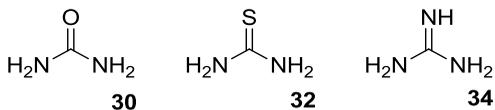
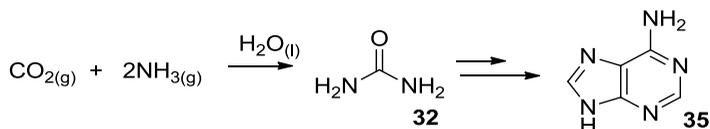


Figura 3. Ureia (**30**), tioureia (**32**) e guanidina (**34**).

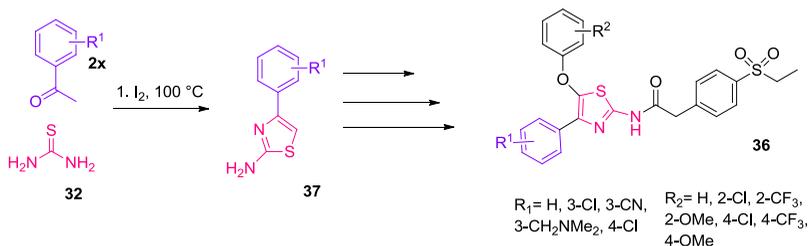
Compostos dinucleofílicos não são apenas importantes no preparo de novas moléculas, mas também em estudos da origem da vida. Singh e colaboradores⁶⁹ reportaram a formação de adenina (**35**) a partir de moléculas simples como CO_{2(g)}, N_{2(g)} e NH_{3(g)}, nas condições da atmosfera terrestre prebiótica. O experimento foi realizado em um balão fechado, onde simulava o clima da Terra no período em estudo, acoplado ao espectrômetro de massas que auxiliou na identificação dos compostos e na investigação do possível mecanismo para a formação de **35**. Sendo assim, constatou-se que ureia é um intermediário na formação de adenina (Esquema 13). É importante destacar que a obtenção da ureia, desenvolvida por Wöhler em 1828, é considerada a primeira síntese realizada em laboratório.¹



Esquema 13. Possível rota para a formação da adenina no período prebiótico.

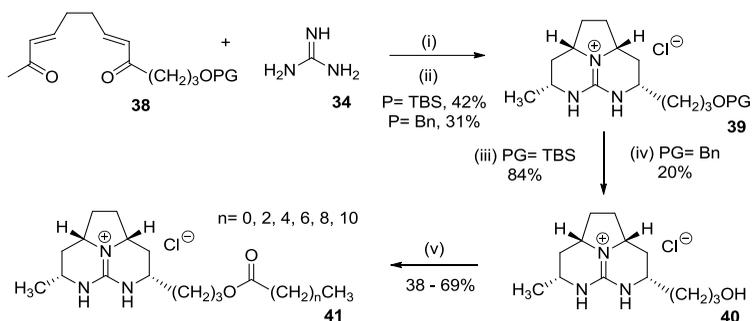
Wang e colaboradores⁷⁰ reportaram a síntese das *N*-(4-aryl-5-ariloxitiazol-2-il)-amidas **36**, que são moléculas promissoras no tratamento de doenças autoimunes. O preparo desses compostos apresenta um total de quatro etapas reacionais que inicia com a reação entre o composto carbonilado **2x** e tiourea (**32**) resultando no intermediário tiazol **37**, que posteriormente

sofre diversas modificações em sua estrutura resultando na molécula alvo **36** (Esquema 14).



Esquema 14. Rota sintética para o preparo de *N*-(4-aryl-5-aryloxi-tiazol-2-il)-amidas **36**.

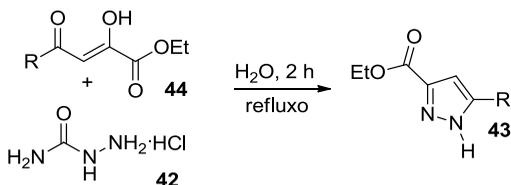
Recentemente, Murphy e colaboradores⁷¹ sintetizaram um derivado do produto natural batzeladina, o qual é encontrado em esponjas marinhas e apresenta um núcleo derivado da guanidina (**34**). A estratégia para o preparo dessas moléculas consiste em reagir a dicetona **38** com **34**, resultando no composto **39** o qual sofre derivatizações e origina as moléculas **40** e **41** (Esquema 15). Vale ressaltar que os três compostos derivados da aminoguanidina apresentaram atividades biológicas promissoras no tratamento da AIDS e de alguns tipos de câncer, como de mama e de pâncreas.



(i) DMF, 0 °C - T.A., 5 h, (ii) NaBH₄, H₂O, MeOH, 0 °C - T.A., 16 h.
 (iii) HCl 1 M, MeOH, 48 h. (iv) H₂, Pd/C, EtOAc/MeOH, 16 h (v) Ac₂O
 ou CH₃(CH₂)_nCOCl, Py, DMAP, 0 °C - T.A., 24 h.

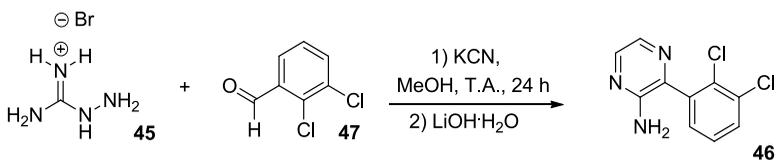
Esquema 15. Síntese dos compostos análogos do alcaloide batzelladina.

Derivados desses dinucleófilos *N*-substituídos, como cloridrato de semicarbazida (**42**), também são empregados na síntese orgânica. Joksović e Marković⁷² sintetizaram uma pequena biblioteca de pirazóis **43**, utilizando a reação entre o sal **42** e o reagente **44** (Esquema 16). É importante salientar que essa metodologia substitui a hidrazina, que é genotóxica e carcinogênica, e apresentou resultados similares e com ótimos rendimentos (86-98%).



Esquema 16. Síntese dos pirazóis **43**.

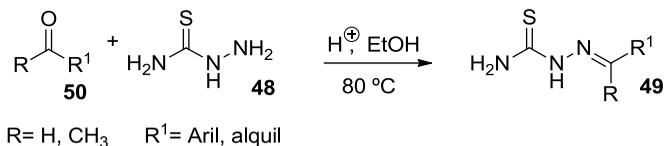
Compostos que contêm o fragmento da aminoguanidina (**45**) também exibem interesse científico.⁷³ Recentemente, Martin e colaboradores⁷⁴ sintetizaram pirazina **46**, a qual apresenta potencial para ser empregada como analgésico. A síntese consiste em reagir o aldeído **47** com o bromidrato de aminoguanidina utilizando metanol como solvente e temperatura ambiente (Esquema 17).



Esquema 17. Síntese de pirazina **46**.

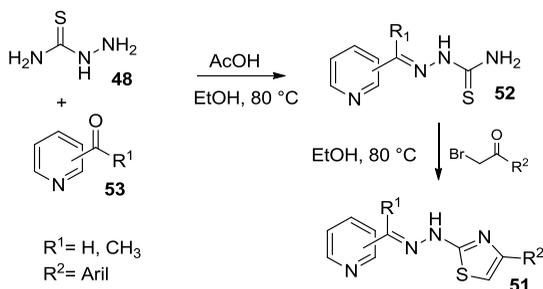
A tiossemicarbazida (**48**) é um derivado da tioureia *N*-substituído e ambos compostos apresentam o fragmento S-C-N, o qual tem demonstrado atividade biológica, como por exemplo antimicrobiana⁷⁵⁻⁷⁷ e antitumoral.⁷⁸ b

A tiossemicarbazida (**48**) é muito utilizada na síntese de tiossemicarbazonas **49**, que são facilmente sintetizadas a partir de reagentes acessíveis, apresentando elevada economia atômica e estabilidade. Geralmente são obtidas pela reação de condensação da tiossemicarbazida (**48**) com aldeídos ou cetonas **50** (Esquema 18).⁷⁹



Esquema 18. Síntese de tiossemicarbazonas **49**.

As tiossemicarbazonas são compostos de considerável interesse científico, devido às suas propriedades biológicas, tais como anticâncer,⁸⁰ antimicrobiana,¹³ antifúngica,¹⁴ entre outras. São conhecidas também pela excelente capacidade de atuarem como ligantes na formação de complexos organometálicos.⁸¹ Além disso, são intermediários estratégicos de muitos núcleos importantes,⁷⁹ como por exemplo tiazóis. Recentemente, Ali e colaboradores⁸² reportaram a atividade da hidrazinil tiazol piridina **51** no controle da diabetes melitus, onde a tiossemicarbazona **52**, obtida a partir da reação entre o reagente **53** com tiossemicarbazida (**48**) é a precursora na obtenção da molécula alvo **51** (Esquema 19).

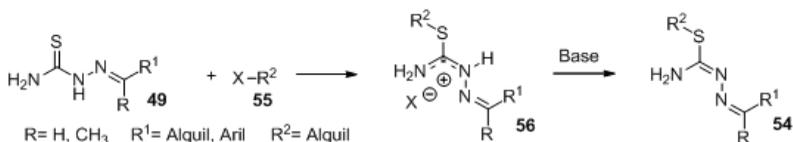


Esquema 19. Síntese da hidrazinil tiazol piridina **51**.

Uma outra aplicação interessante das tiossemicarbazonas é no preparo das isotiossemicarbazonas, o qual será abordado no próximo tópico.

1.5 Isotiossemicarbazonas

As isotiossemicarbazonas **54** são derivados de tiossemicarbazonas **49**, e são obtidas a partir de uma reação de substituição nucleofílica, onde o átomo de enxofre realiza um ataque nucleofílico no carbono ligado ao bromo ou iodo de um haleto orgânico **55**, resultando no sal **56** que em seguida é neutralizado e convertido na isotiossemicarbazona **54** correspondente (Esquema 20).⁸⁻¹¹

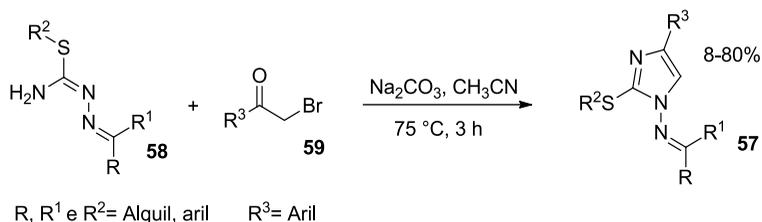


Esquema 20. Síntese das isotiossemicarbazonas **54**.

Tanto as isotiossemicarbazonas neutras **54** como os sais **56** vêm apresentando atividade biológica, como por exemplo, antimicrobiana,^{77,78} e anti-HIV.⁷⁹

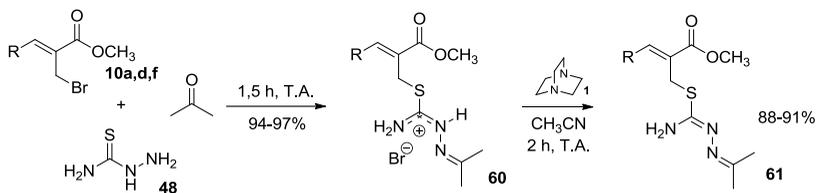
As isotiossemicarbazonas também podem ser utilizadas como blocos de construção para a síntese de heterociclos.^{83,84} Yamazaki⁸⁴ sintetizou uma série de imidazóis **57**, a partir das

isotiossemicarbazonas **58** e do brometo de arilacila **59** (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese dos imidazóis **57**.

Em resultados preliminares desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa,¹² foram obtidos os sais de isotiossemicarbazona **60**, a partir da reação multicomponente entre brometos alílicos **10a,d,f**, tiossemicarbazida (**48**) e acetona, a qual foi empregada como solvente e reagente (Esquema 22). Posteriormente, os sais foram neutralizados resultando nas correspondentes isotiossemicarbazonas **61**. Em ambos os casos os produtos foram obtidos de forma simples, em condições reacionais brandas e em excelentes rendimentos.



R = C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

Esquema 22. Síntese dos sais **60** e das isotiossemicarbazonas **61** desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.

2. JUSTIFICATIVAS

Compostos multifuncionalizados são necessários para o desenvolvimento da sociedade humana, dado que são utilizados como fármacos, insumos agrícolas, bens de consumo e outros materiais.^{1,53} Consequentemente, aprimorar pesquisas na síntese de novas moléculas que apresentem variedade estrutural e que tenham propriedades biológicas é um objetivo crescente.

Moléculas que contêm o fragmento S-C-N, como a tiossemicarbazida, possuem grande relevância científica, pois são blocos de construção para a obtenção de estruturas mais complexas, que geralmente apresentam atividades biológicas variadas, como por exemplo as isotiossemicarbazonas.^{70-73,75} No entanto, usualmente o preparo desses compostos utiliza aquecimento, aditivos e catalisadores.^{61,75}

No contexto da química verde, é fundamental o desenvolvimento de métodos simples, eficientes e de baixo custo para a síntese de novos compostos.²⁻⁴ Com isso, aumentou-se o interesse pelas metodologias fundamentadas em RMC's, visto que normalmente utilizam condições reacionais brandas e apresentam alta economia atômica, uma vez que a maioria dos átomos dos reagentes estão presentes no produto final, o que diminui a formação de subprodutos além de minimizar etapas reacionais.⁴³

A partir desses argumentos, propõe-se nesse trabalho a síntese das isotiossemicarbazonas **54**, a partir da RMC entre

brometos alílicos **10** (obtidos a partir dos adutos de MBH **4**), tiosemicarbazida (**48**) e aldeídos ou cetonas, visando a produção de compostos multifuncionalizados com economia atômica, eficiência energética, diminuição de resíduos, bons rendimentos e que sejam promissores com relação aplicação biológica.

3. OBJETIVOS

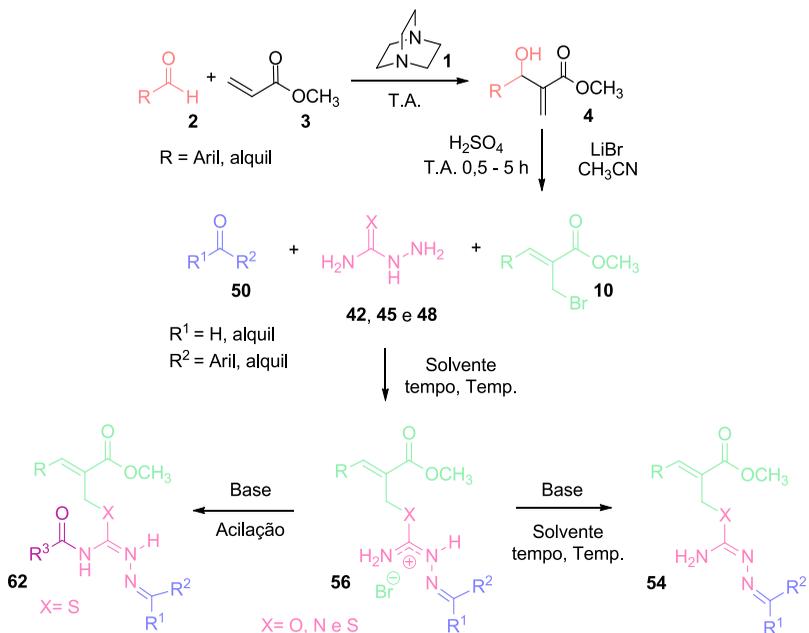
3.1 Objetivo Geral

Esse trabalho tem como objetivo principal desenvolver uma metodologia sintética eficiente para o preparo das isotiossemicarbazonas **56** a partir dos brometos alílicos **10**, aldeídos ou cetonas **50** e tiossemicarbazida (**48**), utilizando reação multicomponente (RMC) na ausência de aditivos ou aquecimento (Esquema 23).

3.2 Objetivos Específicos

- Preparar os adutos da reação de MBH, os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**;
- Sintetizar os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos **10** a partir da bromação dos adutos de MBH **4**;
- Estudar a RMC entre brometos alílicos **10** frente a aldeídos ou cetonas **50** e tiossemicarbazida (**48**) para a obtenção das isotiossemicarbazonas **54** ($X = S$);
- Investigar o possível mecanismo da reação tricomponente;
- Utilizar dinucleófilos diferentes de **48**, como semicarbazida (**42**, $X = O$) e aminoguanidina (**45**, $X = NH$);
- Testar a possibilidade de reação tetracomponente resultando no produto acilado **62**;

- Caracterizar os produtos obtidos neste estudo utilizando as técnicas de ponto de fusão, IV, RMN e EMAR.



Esquema 23. Reações propostas para esse trabalho.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os brometos alílicos **10**, utilizados como material de partida para as RMC's (Esquema 23, p. 27), foram obtidos a partir dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** (adutos de MBH), como apresentado a seguir.

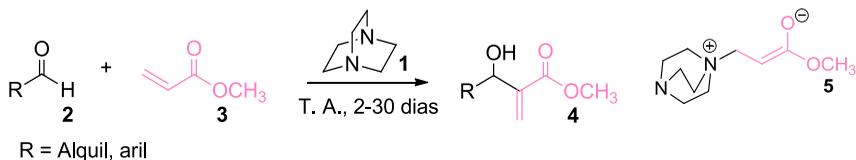
4.1 Preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**

A reação entre aldeídos **2a-k** com acrilato de metila (**3**) catalisada por DABCO (**1**) levou à formação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4a-k** (adutos de MBH) em condições reacionais simples e de baixo custo (Tabela 1). Os álcoois **4** obtidos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando como eluente a mistura de hexano/ acetato de etila (9:1 v/v) ou, quando possível, estes compostos foram recristalizados utilizando como solvente hexano, acetato de etila e/ ou diclorometano.

Como mostrado na Tabela 1, as reações de MBH que utilizam aldeídos aromáticos **2c,d** substituídos no anel aromático com grupos doadores de elétrons fornecem os produtos **4c,d** correspondentes após longos tempos reacionais (20-30 dias). Como já reportado na literatura,^{23,25,26} aldeídos aromáticos que possuem substituintes doadores de elétrons no anel aromático aumentam a densidade eletrônica no carbono carbonílico, e por isso torna-se menos reativo frente ao ataque do intermediário zwitteriônico **5** à carbonila (Esquema 2, p. 5). Por outro lado, os produtos das reações que utilizam aldeídos aromáticos **2e,f** com

substituintes retiradores de elétrons no anel aromático (entradas 5 e 6, Tabela 1) são obtidos em menor tempo (2-3 dias), os quais atraem maior densidade de carga eletrônica e assim o carbono da carbonila se torna mais eletrofílico, e, portanto, mais susceptível ao ataque nucleofílico do intermediário **5**.

Tabela 1. Preparação dos adutos de MBH.



#	Produto	R	Tempo (dias)	Rend. (%) ^a	Características	P.F. (°C)	Ref.
1	4a*	C ₆ H ₅	8	88	Óleo amarelo	-	⁸⁵
2	4b	2-C ₁₀ H ₇	3	92 ^b	Sólido branco	93,0-94,0	⁸⁶
3	4c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	20	84	Óleo incolor	-	⁸⁶
4	4d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	30	50 ^b	Sólido branco	61,0-62,0	⁸⁵
5	4e	2-NO ₂ C ₆ H ₄	3	90	Óleo incolor	-	⁸⁷
6	4f*	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	90	Óleo amarelo	-	⁸⁶
7	4i	4-FC ₆ H ₄	5	80	Óleo amarelo	-	⁸⁶
8	4g	2-ClC ₆ H ₄	4	83	Óleo incolor	-	⁸⁶
9	4h	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	7	72 ^b	Óleo amarelo	-	⁸⁸
10	4j*	4-ClC ₆ H ₄	5	90	Óleo incolor	-	⁸⁵
11	4k*	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	5	85	Sólido amarelo	42,5-43,5	⁸⁹
12	4l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	6	70	Óleo incolor	-	⁸⁹

^a Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando.

^b Rendimento obtido após recristalização como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).

*Os compostos **4a**, **4f**, **4j** e **4k** estavam disponíveis para uso.

1 equiv do aldeído **2**, 3 equiv do acrilado de metila (**3**) e 0.5 equiv de DABCO **1** (ver p. 106).

Geralmente, após a preparação os álcoois **4** são purificados por cromatografia em coluna, porém para os sólidos **4b** e **4d** estudou-se a possibilidade de recristalizar utilizando como solvente a mistura hexano/acetato de etila (9:1 v/v). Ao analisar o espectro de RMN de ¹H após a recristalização dos álcoois **4b** e

4d, foi possível observar o mesmo grau de pureza comparado ao álcoois **4b** e **4d** purificados pelo método convencional.^{12,90,91} Com relação aos rendimentos, para **4b** verificou-se similaridade em ambos os métodos de purificação, já o álcool **4d** foi obtido em rendimento 10% menor comparado ao mesmo produto purificado a partir de cromatografia. Sendo assim, é interessante recrystalizar os adutos de MBH **4b** e **4d**, pois reduz o gasto de sílica e solvente, além de ser menos laborioso, uma vez que os α -metileno- β -hidroxi ésteres são utilizados como materiais de partida e são preparados em escala de 10-15 g.

Após a purificação, todos os ésteres **4** foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e ponto de fusão, quando possível. Os dados obtidos foram comparados e estão de acordo com os disponíveis na literatura.⁸⁶⁻⁸⁹

Ao analisar os espectros de RMN de ^1H dos compostos **4**, verificou-se a presença de sinais comuns que os caracterizam. Com o intuito de ilustrar o perfil dos espectros de RMN de ^1H dessa classe de adutos de MBH, na Figura 4 é apresentado o espectro de 3-hidroxi-2-metileno-3-(4-metoxifenil)propanoato de metila (**4d**): os sinais dos hidrogênios metoxílicos do éster (COOCH_3) correspondem ao simpleto em 3,72 ppm, o do hidrogênio carbinólico (CH-OH) a um simpleto em 5,53 ppm e os sinais dos hidrogênios ligados ao carbono olefínico ($=\text{CH}_2$) correspondem a dois simpletos em 5,85 e 6,33 ppm. Além disso, o ponto de fusão

verificado de 61,0-62,0 °C está condizente com o descrito na literatura (62,0-63,0 °C).⁸⁵

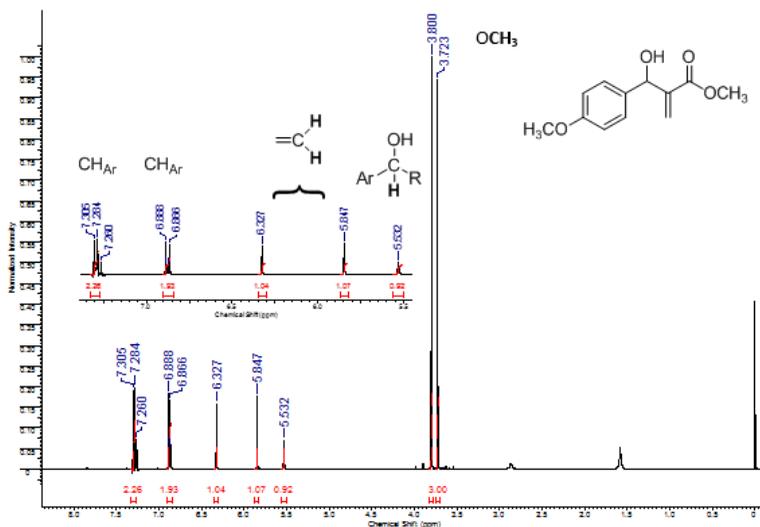
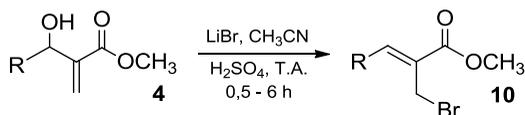


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-hidroxi-2-mileno-3-(4-metoxifenil)propanoato de metila **4d**.

4.2 Preparação dos brometos alílicos 10

A preparação dos brometos alílicos **10** foi realizada a partir do procedimento já estabelecido pelo nosso grupo de pesquisa. Os compostos **10** foram obtidos reagindo os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** com brometo de lítio e ácido sulfúrico concentrado em acetonitrila durante curtos tempos reacionais e em bons rendimentos (Tabela 2). Os brometos sintetizados foram purificados utilizando cromatografia em coluna e, em alguns casos, por recristalização.

Tabela 2. Preparação dos brometos alílicos **10**.



#	Produto	R	Tempo (h)	Rend. (%) ^a	Características	P.F. (°C)	Ref.
1	10a [*]	C ₆ H ₅	1	90 ¹	Óleo amarelo	-	12
2	10b	2-C ₁₀ H ₇	0,5	72 ^{b,c}	Sólido amarelo	86,8-87,5	6,45
3	10c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,5	90 ^c	Óleo amarelo	-	6
4	10d	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0,5	56 ^{b,c}	Sólido branco	62,5-63,5	6
5	10e	2-NO ₂ C ₆ H ₄	6	78 ^d	Sólido amarelo	64,0-66,0	6
6	10f [*]	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5	87 ^d	Sólido amarelo	125,5-126,5	12
7	10g	4-FC ₆ H ₄	1	93 ^c	Óleo amarelo	-	6
8	10h	2-ClC ₆ H ₄	3	88 ^d	Óleo incolor	-	6
9	10i	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3	77 ^{b,d}	Sólido amarelo	85,7-86,5	6
10	10j [*]	4-ClC ₆ H ₄	2	91 ^c	Óleo incolor	-	6
11	10k	(E)-C ₆ H ₅ CH=CH	0,5	76 ^e	Sólido amarelo	86,0-87,0	82
12	10l	CH ₃ CH ₂ CH ₂	1	76 ^{a,c}	Óleo amarelo	-	6

^a Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v).

^b Rendimento obtido após recristalização.

^c Método 1: 2,0 equiv de LiBr, 2,5 equiv de H₂SO₄ (ver p. 107).

^d Método 2: 4,0 equiv de LiBr, 5,0 equiv de H₂SO₄ (ver p. 107).

^e Sintetizado por meio da utilização de LiBr e Amberlist 15® em acetonitrila à temperatura ambiente.

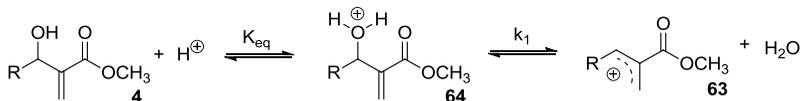
* Os compostos **10a**, **10f**, **10j** e **10k** já estavam disponíveis para uso.

Usualmente, após obtidos os brometos alílicos **10** são purificados por cromatografia em coluna, porém para os sólidos **10b**, **10d** e **10i** investigou-se a possibilidade de recristalização, neste caso usando a mistura de solvente hexano/acetato de etila (9:1 v/v). Ao analisar os espectros de RMN de ^1H dos brometos **10b**, **10d** e **10i** recristalizados em solvente, observou-se grau de pureza semelhante ao dos mesmos produtos submetidos a purificação por coluna cromatográfica. Ao comparar os rendimentos obtidos pelo método de recristalização e por cromatografia, para todos os três produtos constatou-se um rendimento menor para o primeiro.^{12,90,91} Para os brometos **10b** e **10i**, observou-se uma queda em 20% no rendimento, enquanto **10d** foi obtido com rendimento 30% menor. Com isso, para **10b** e **10i** a recristalização pode ser vantajosa, uma vez que minimiza o uso de sílica e solvente, além de ser menos laboriosa pois os brometos alílicos são empregados como materiais de partida e geralmente são preparados em escala de 3-5 g.

Como apresentado na Tabela 2, quando são utilizados adutos de MBH substituídos por grupos doadores de elétrons no anel aromático, como por exemplo $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ e $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (Tabela 2, entradas 3 e 4), observa-se maior reatividade, com isso as reações ocorrem mais rapidamente e são necessárias menores quantidades de LiBr e H_2SO_4 (Método 1). Por outro lado, ao utilizar precursores que contêm grupos substituintes retiradores de elétrons, como $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ e $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (Tabela 2, entradas 5 e

6), a reação ocorreu mais lentamente, sendo necessário utilizar maiores quantidades dos reagentes (Método 2).

A necessidade de se utilizar maiores quantidades de LiBr e H₂SO₄ para os substratos que apresentam grupos retiradores de elétrons pode ser explicada a partir da proposta de mecanismo elaborada pelo nosso grupo de pesquisa em colaboração com o Laboratório de Catálise Biomimética (LacBio), o Grupo de Estrutura Eletrônica Molecular (GEEM) e o Grupo de Cristalografia de Raios-X.⁹² O estudo evidenciou que a etapa determinante na velocidade da reação envolve a formação de um carbocátion alílico **63**, formado após eliminação de água pelo álcool protonado **64** (Esquema 24). Nas reações envolvendo os adutos **4** com substituintes doadores de elétrons no anel aromático, o estado de transição (carga parcial positiva) para formação do carbocátion é estabilizado pela densidade de carga negativa, e por isso a energia de ativação para a formação do intermediário **63** diminui. Substituintes com grupos retiradores de elétrons no anel aromático desestabilizam o estado de transição que conduz a **63**, assim aumentando a energia de ativação para que seja formado, fazendo com que a reação ocorra mais lentamente.



Esquema 24. Formação do carbocátion **63** em reações de substituição do álcool **4** em meio ácido.

Os brometos alílicos **10** sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e ponto de fusão, quando sólidos. Os dados obtidos foram comparados e estão de acordo com os disponíveis na literatura.^{6,45}

Os espectros de RMN ^1H dos brometos **10** apresentaram alguns sinais característicos, como o simpleto na região de 4,13-4,49 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao bromo ($\text{H}_2\text{C-Br}$), bem como o sinal na região de 6,97-8,06 ppm característico do hidrogênio vinílico, o que indica a formação de uma ligação dupla trissubstituída (Figura 5). Outros fatores que suportam a formação dos compostos **10** são as ausências dos dois simpletos localizados na região de 5,66-6,20 ppm e 6,03-6,40 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos ($=\text{CH}_2$), e também do sinal localizado na região de 4,19-5,93 ppm, característico do hidrogênio carbinólico (HC-O) dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** de partida (Figura 4).

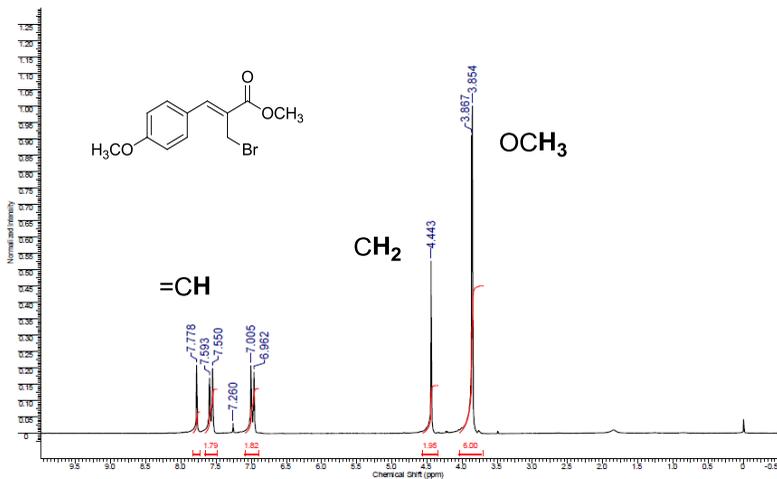


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (*Z*)-2-(bromometil)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila **10d**.

A estereosseletividade *Z* observada para os brometos **10** deve-se à maior estabilidade do isômero *Z* em relação ao *E*, bem como a efeitos estéricos e eletrônicos.⁹⁰ É comprovada a obtenção do isômero *Z* no espectro de RMN de ^1H (Figura 5) pelo sinal do hidrogênio vinílico (=CH): o simpleto com deslocamento químico na faixa de 6,90-8,00 ppm, característico do hidrogênio β -vinílico *sin* a carbonila do éster; se o hidrogênio estivesse na posição *anti* com relação a carbonila do éster apresentaria deslocamento químico entre 6,30-7,00 ppm. O hidrogênio na posição *sin* apresenta maior desblindagem devido à anisotropia diamagnética gerada pelos elétrons π da carbonila, uma vez que o hidrogênio está alinhado com o campo magnético (Figura 6).^{38,40}

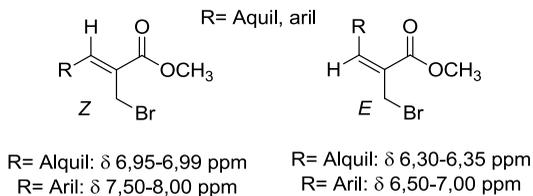


Figura 6. Isômeros *Z* e *E* do brometo alílico **10** e os respectivos deslocamentos químicos dos hidrogênios olefínicos *sin* ou *anti* com relação a carbonila do éster.

Os brometos **10a**, **10c**, **10g**, **10j** e **10l** notou-se a presença do isômero *E*, atestada no espectro de RMN de ^1H pela presença do simpleto entre 6,91-7,03 ppm, além dos demais sinais duplicados (4,28; 3,69 e 2,29 ppm). A proporção isomérica observada entre os compostos *Z:E* foi de 9:1 para os brometos aromáticos **10a**, **10c**, **10g**, **10j** e 5:1 para o brometo alifático **10l** (Figura 7).

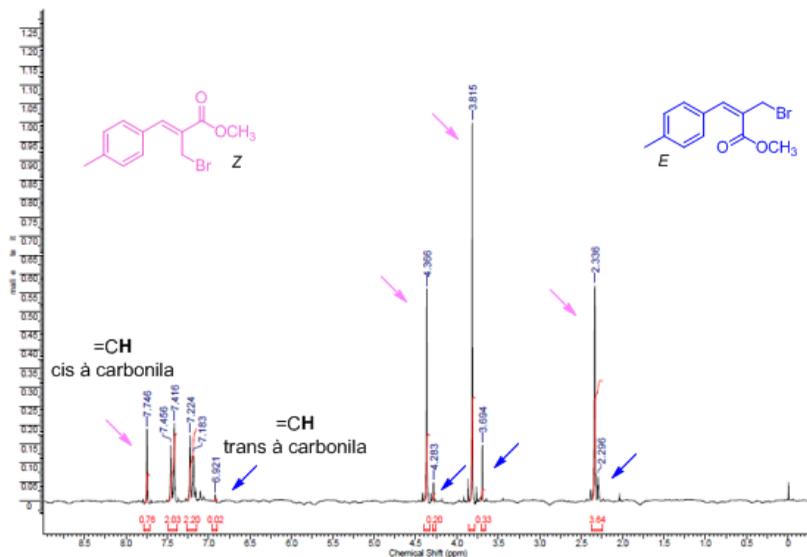
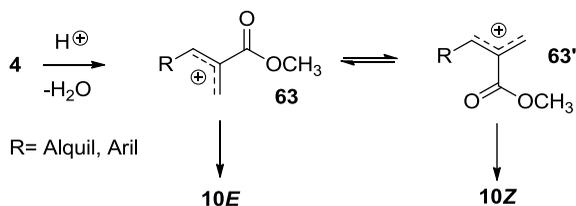


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*Z*)-2-(bromometil)-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila **10b**, mistura *Z*:*E* (9:1) de isômeros.

A formação do isômero *E* pode estar sendo causada devido a rotação da ligação simples no carbocátion proposto **63** resultando na estrutura **63'**, dessa forma o grupo carboxilato está do mesmo lado que o grupamento alquil ou aril representado pela letra R (Esquema 25). Os motivos que levam a formação de **10E** ainda estão sob estudo.



Esquema 25. Possível rotação do carbocátion **63** e formação de **10E**.

4.3 Síntese das Isotiossemicarbazonas **54**

Como mostrado em estudos preliminares, nosso grupo de pesquisa preparou os sais de isotiossemicarbazida **60** a partir da reação multicomponente entre brometos alílicos **10**, tiossemicarbazida (**48**) e acetona (Esquema 22, p. 23). Procurando explorar o potencial dessa reação, uma vez que os sais **60** são obtidos de forma rápida, simples e eficiente, investigou-se a variação no reagente carbonilado e a possibilidade de empregá-lo em quantidades estequiométricas, uma vez que são mais reativos e apresentam grande diversidade estrutural e facilidade de acesso.

Embora nos estudos anteriores de preparo de isotioureas e isotiossemicarbazonas^{12,46,91} tenha-se usado acetonitrila ou acetona como solventes, verificou-se a possibilidade de substituí-los por etanol nas RMC's estudadas nesse trabalho, uma vez que etanol exibe menor toxicidade comparado aos solventes orgânicos

comumente empregados em síntese, além de ser economicamente viável.

Visando a síntese dos sais de isotiossemicarbazona **56**, inicialmente, reagiu-se o brometo alílico **10d**, tiossemicarbazida (**48**) e aldeído **2j** em etanol. A solução obtida permaneceu sob agitação constante à temperatura ambiente por 2 horas. Concluído o tempo reacional, o solvente foi rotaevaporado sob pressão reduzida e como produto obteve-se o sal de isotiossemicarbazona **56** na forma sólida. Devido à baixa solubilidade do sal **56** em solventes orgânicos pouco polares e à sua alta afinidade pela sílica gel utilizada na cromatografia em coluna, o produto foi purificado por trituração e lavagem com éter etílico. Após a purificação, o sal metoxi substituído **56** foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e ponto de fusão

Ao analisar o espectro de IV, observou-se uma banda do estiramento **C=C** em 1599 cm^{-1} , outra banda em 1634 cm^{-1} , referente à ligação **C=N**, uma banda intensa em 1705 cm^{-1} , referente ao estiramento **C=O** do éster conjugado, e outra banda larga em $2837\text{-}3265\text{ cm}^{-1}$, que caracteriza essa classe de sais derivados de tioureia e análogos,^{12,46,91} como os sais de isotiossemicarbazona **56** (Figura 8).

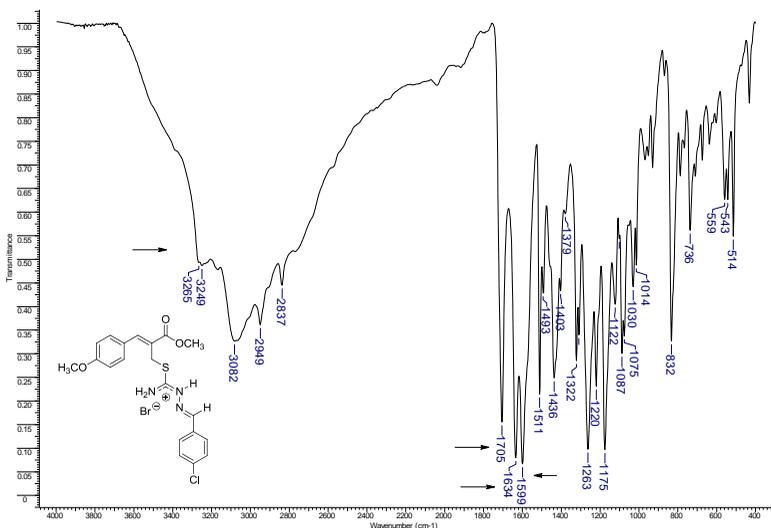


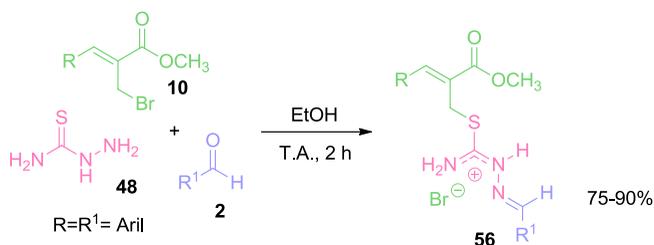
Figura 8. Espectro de IV (pastilha KBr) do sal **56i**.

Para a análise de RMN de ^1H , foi necessário preparar a amostra do sal de isotiossemicarbazona **56** utilizando uma mistura de solventes composta por CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$, devido à baixa solubilidade do sal **56** em solventes orgânicos pouco polares, como é o caso do clorofórmio. Alguns sinais serviram como auxílio para caracterização do sal metoxi substituído **56**, como o simpleto em 3,84 ppm, relativo aos hidrogênios metoxílicos do éster ($\text{C}=\text{OCH}_3$), outro simpleto em 4,55 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{S}-\text{CH}_2$), e o simpleto em 8,48 ppm, referente ao hidrogênio do grupo imino ($\text{N}=\text{CH}$). Além disso, o ponto de fusão foi de 162,0-164,0 °C, outro dado que corrobora com a formação do sal de isotiossemicarbazona **56**, já

que sais derivados de tioureia e análogos apresentam ponto de fusão próximos a faixa de temperatura observada.¹²

Com o sucesso na síntese do sal de isotiossemicarbazona metoxi substituído, explorou-se o uso de diferentes brometos alílicos **10**, aldeídos **2** e tiossemicarbazida (**48**) no preparo de sais de isotiossemicarbazona **56**. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Síntese dos sais de isotiossemicarbazona **56**.



#	Produto	R	R ¹	Rend. (%)	Característica	P.F. (°C)
1	56b	C ₆ H ₅	2-BrC ₆ H ₄	55	Sólido branco	171,0-173,0
2	56f	2-C ₁₀ H ₇	4-BrC ₆ H ₄	90	Sólido branco	158,0-161,0
3	56g	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-C ₁₀ H ₇	88	Sólido branco	155,5-158,0
4	56h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	90	Sólido branco	160,3-161,9
5	56i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	88	Sólido amarelo	162,0-164,0
6	56n	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	88	Sólido amarelo	178,5-180,5
7	56p	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	75	Sólido branco	135,5-137,6

Após a purificação por trituração e lavagem com éter etílico, os sais de isotiossemicarbazona **56** foram submetidos a análises de RMN ¹H, IV e os compostos **56h** e **56p** foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução.

No espectro de IV, para cada sal de isotiossemicarbazona **56**, observou-se uma banda do estiramento

C=C na região de 1583-1605 cm^{-1} , outra banda em torno de 1634-1636 cm^{-1} referente a ligação **C=N**. Também se observou uma banda intensa entre 1705 e 1723 cm^{-1} , referente ao estiramento **C=O** do éster conjugado, e outra banda larga em torno de 2750-3450 cm^{-1} , que é característica dos sais de tioureia e análogos.⁸²

Para as análises de RMN de ^1H , realizadas em CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$, devido à baixa solubilidade dos sais de isotiossemicarbazona **56** em solventes orgânicos pouco polares, alguns sinais serviram como apoio na identificação dos sais **56**, como o simpleto entre 3,82 e 3,83 ppm, relativo aos hidrogênios metoxílicos do éster ($\text{C}=\text{OOCH}_3$), outro simpleto entre 4,20 e 4,50 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{S}-\text{CH}_2$) e o simpleto, entre 8,35 e 8,53 ppm, referente ao hidrogênio do grupo imino ($\text{N}=\text{CH}$). Para ilustrar o perfil dos espectros de RMN de ^1H obtidos, o espectro do sal **56i** é apresentado na Figura 9.

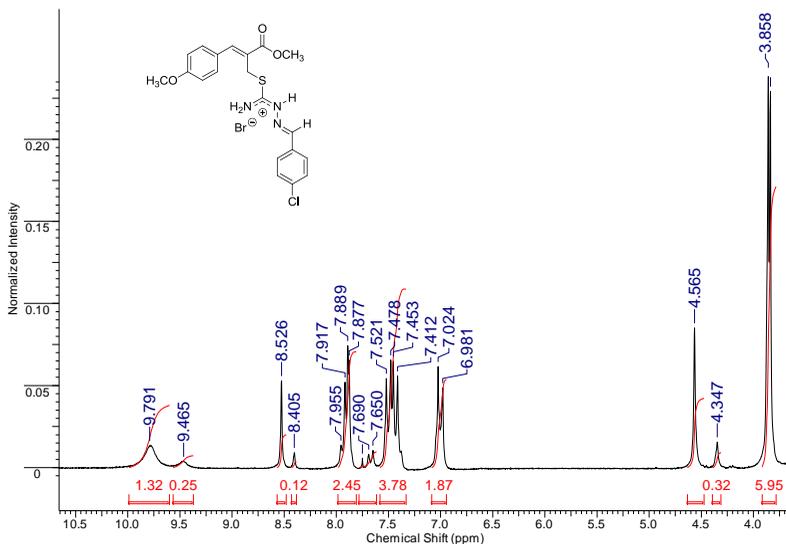


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$) do sal de isotiossemicarbazona **56i**.

Como é possível observar na Figura 9, o espectro de RMN de ^1H apresentou sinais duplicados, indicando a presença de dois produtos isoméricos, uma vez que os conjuntos de sinais aparecem com uma pequena variação de deslocamento químico, em torno de 0,2 ppm para campo mais alto e com a intensidade menor, podendo descartar a hipótese de os isômeros serem oriundos do brometo alílico de partida **10d**, uma vez que este foi obtido com elevada seletividade (>95% *Z*). As proporções entre os sinais duplicados variaram de 3:2 a 10:1, dependendo do substrato empregado (proporção determinada por integração nos espectros de RMN de ^1H), e por esse motivo, não foi realizada

análise de RMN de ^{13}C , o que resultaria em espectro de difícil interpretação.

Estudos reportados na literatura^{8,10} suportam a existência de isotiossemicarbazonas apresentando duas configurações distintas entre o N^1 (imino) e N^4 (amino). Quando os nitrogênios N^1 e N^4 estão *sinperiplanares*, (isômero *E*) formam ligação de hidrogênio intramolecular, a qual confere maior estabilidade à molécula. A ligação de hidrogênio intramolecular não ocorre quando N^1 e N^4 estiverem em *antiperiplanares* (isômero *Z*) (Figura 10).

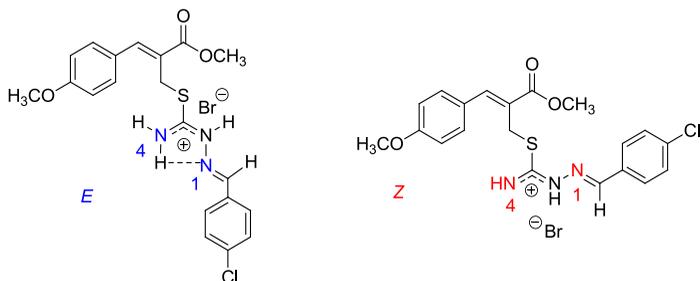


Figura 10. Possíveis isômeros (*E/Z*) dos sais **56i** com relação aos nitrogênios N^1 e N^4 .

Buscando evitar a formação dos sais de isotiossemicarbazona isoméricos **56i**, algumas estratégias foram adotadas. A reação de preparação do sal metoxi substituído **56i** foi usada como reação modelo, uma vez que **56i** apresenta em sua estrutura hidrogênios quimicamente equivalentes, o que pode potencialmente facilitar a interpretação dos dados. Inicialmente,

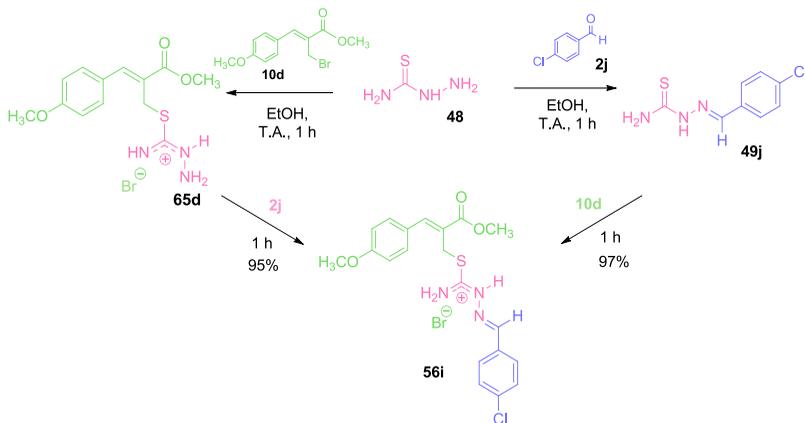
aumentou-se o tempo reacional de 2 para 72 horas, visando a interconversão entre as estruturas, com a hipótese de que cada conjunto de sinais indicaria a presença de um isômero com estabilidade diferenciada, e que o aumento do tempo reacional poderia resultar no aumento da proporção do isômero mais estável, ou seja, o termodinâmico, ou mesmo a observação de apenas um conjunto de sinais. Porém, ao analisar por RMN de ^1H o sal metoxi substituído **56i** obtido após o período de 72 horas, não foi observada diferença entre as proporções dos sinais comparado ao produto obtido em 2 horas, mantendo-se em aproximadamente 4:1. Investigou-se a substituição do solvente etanol por acetonitrila ou isopropanol, mas resultados semelhantes foram observados, isto é, presença de sinais duplicados no espectro de RMN de ^1H indicando a formação de sais **56i** isoméricos. Além disso, com o intuito de verificar o efeito dos grupos substituintes, a preparação do composto dicloro substituído **56p** também foi estudada em tempo reacional de 72 horas e nos solventes acetonitrila e isopropanol separadamente. No entanto o espectro RMN de ^1H do sal diclorosubstituído **56p** mostrou duplicidade de sinais em ambos os casos, indicando a formação de mistura de produtos isoméricos.

O aumento do tempo reacional ou a mudança de solventes não apresentou a seletividade almejada para a síntese do sal metoxi substituído **56i**, então investigou-se a ordem de adição dos reagentes. Foram avaliadas duas ordens de adição, a primeira consistiu em adicionar a tiossemicarbazida (**48**) e em

seguida os demais reagentes, e na segunda, **48** foi colocada por último. Em ambos os casos os resultados indicaram a formação de sais isoméricos **56i** na proporção de ~4:1 e ~95% de rendimento, e pode ser considerado um resultado positivo, pois uma das características das RMC's é a ordem de adição dos reagentes não interferir na formação do produto.

Após essas tentativas de obter seletivamente o sal de isotiossemicarbazona **56i**, foram realizadas duas reações *one-pot telescoped*, essa metodologia consiste em sintetizar um determinado composto a partir de dois reagentes, e em seguida adicionar o terceiro substrato, sem isolar intermediários ou trocar de solvente.⁹³ A primeira reação empregou tiossemicarbazida (**48**) e brometo alílico **10d**, onde ocorreu inicialmente a formação do sal de isotiossemicarbazida **65** (Esquema 26). Após 1 hora, o aldeído **2j** foi adicionado, e essa solução foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por mais 1 hora, seguido de purificação por trituração e lavagem com éter etílico resultando no sal metoxi substituído **56i** em 95% de rendimento. Na segunda reação *one-pot telescoped* formou-se inicialmente a tiossemicarbazona **49**, a partir de tiossemicarbazida (**48**) e aldeído **2j** (Esquema 26). Após 1 hora de reação adicionou-se o brometo alílico **10d**, e depois do período reacional de 2 horas, o sólido resultante foi purificado de maneira usual, fornecendo o sal de isotiossemicarbazona **56i** em 97% de rendimento. Ao analisar os espectros de RMN de ¹H das duas reações *one-pot telescoped*, pode-se observar a duplicidade de sinais, indicando a formação

de sais de isotiossemicarbazona metoxi substituído **56i** isoméricos, na proporção de 4:1, independente da ordem de adição ou tempo reacional em cada etapa.



Esquema 26. Reações *one-pot telescoped*.

Como essas estratégias também não foram seletivas no preparo dos sais de isotiossemicarbazona **56**, buscou-se obter apenas um isômero do sal **56i** a partir de purificação, utilizando o procedimento de recristalização e empregando a mistura de solventes etanol/acetato de etila (1:1 v/v). Os cristais resultantes foram submetidos a análise de RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$, no qual foi possível novamente observar a presença de sinais duplicados indicando a formação de produtos isoméricos. Além disso, o ponto de fusão verificado não apresentou variação na faixa de temperatura, porém o sólido resultante apresentou aspecto mais cristalino. Esse mesmo procedimento de

recristalização foi realizado para o sal dicloro substituído **56p** e resultados similares foram observados, ou seja, formação de produtos isoméricos e sólido com aspecto mais cristalino, mas sem alteração significativa na faixa de temperatura do ponto de fusão.

Um dado interessante foi observado, quando o solvente utilizado para análise de RMN de ^1H do sal metoxi substituído **56i** foi apenas $\text{DMSO-}d_6$, o espectro mostrou ausência da duplicidade dos sinais, portanto possivelmente apenas um isômero (Figura 11). É provável que a configuração do sal de isotiossemicarbazona **56i** com relação aos nitrogênios N^1 ou N^4 (*Z* ou *E*, Figura 10, p. 45) possa estar sendo influenciada pelo solvente utilizado na análise de RMN de ^1H , como já observado em outros casos.^{94–98} Por exemplo, Osipov e colaboradores reportaram que a enamina **66** pode formar ligação de hidrogênio intramolecular com o átomo de oxigênio da carbonila presente no anel lactônico. A formação da ligação, e conseqüentemente a preferência por um dos isômeros, é influenciada pelo solvente empregado na análise de RMN, uma vez que quanto maior a capacidade de interação do solvente com **66** a ligação de hidrogênio é dificultada resultando preferencialmente no isômero *E*, enquanto ao usar solventes com relativo menor capacidade de solvatação ocorre a formação majoritária do isômero *Z* (Figura 12). Além disso, Daniel e McHale⁹⁹ realizaram um estudo da mistura de clorofórmio e DMSO (solventes utilizados para a análise de RMN de ^1H dos sais de isotiossemicarbazona **56**), sendo observada a formação de

ligações de hidrogênio entre esses solventes, resultando em complexos com proporções de 1:1 e 2:1 dependendo da quantidade de clorofórmio adicionado. Com isso, a capacidade de solvatação de CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$, com os sais de isotiossemicarbazona **56** pode estar sendo alterada, o que estaria influenciando a configuração dos sais **56**, resultando em variação nos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H até então analisados. Os sais de isotiossemicarbazona **56b** e **56p** também foram analisados por RMN de ^1H utilizando apenas $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e também foi observado apenas um conjunto de sinais, indicando a presença de apenas um composto.

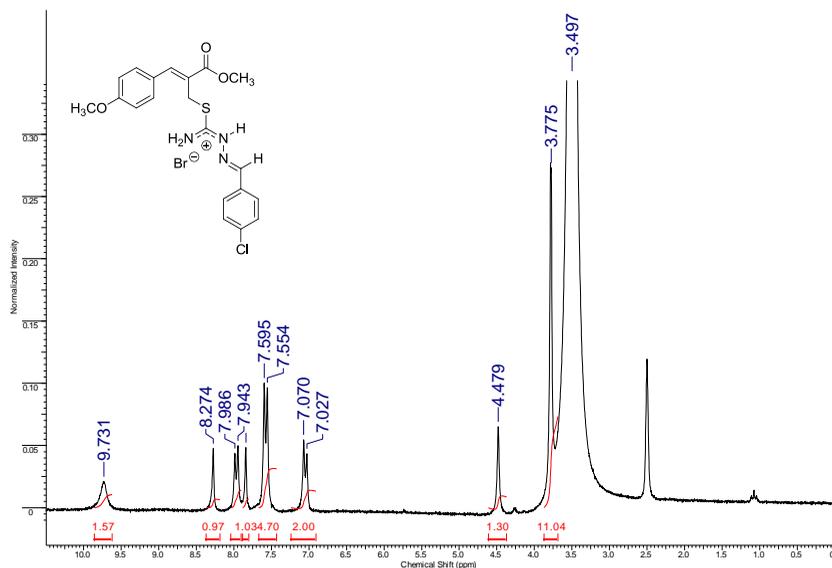


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do sal de isotiossemicarbazona **56i**.

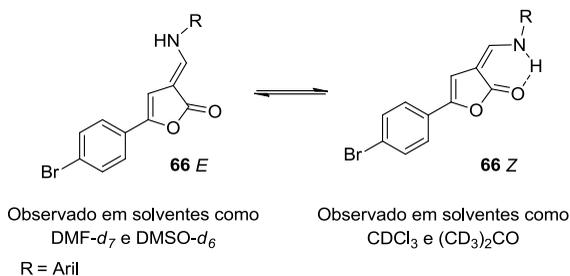
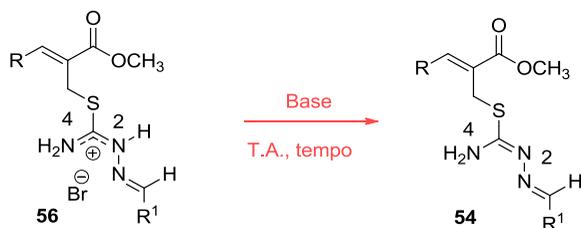


Figura 12. Equilíbrio entre os estereoisômeros da enamina **66** influenciada pelo solvente utilizado na análise de RMN.⁹⁴

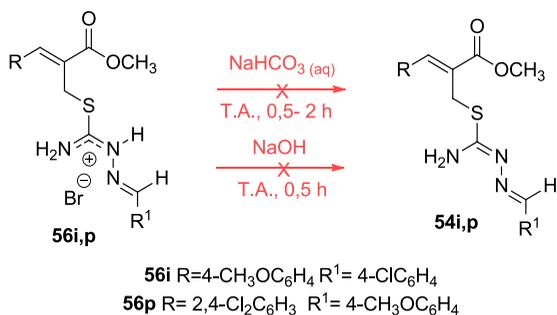
Pelo resultado da análise de RMN de 1H utilizando apenas DMSO- d_6 como solvente, os sais de isotiossemicarbazona **56** têm a tendência de coexistirem em duas formas isoméricas dependendo das condições empregadas para análise de RMN, o que dificulta na caracterização em solução. Com isso, investigou-se a neutralização dos sais de isotiossemicarbazonas **56** resultando nas isotiossemicarbazonas **54** que podem ser menos propensas a isomerização (Esquema 27). Como pode ser observado no Esquema 27, a dupla ligação está localizada e, para que ocorra isomerização, é necessário quebrá-la, diferentemente do sal de isotiossemicarbazona **56**, no qual a dupla ligação está localizada entre os átomos de nitrogênio N^2 e N^4 do fragmento oriundo da tiossemicarbazida (**48**).



Esquema 27. Neutralização do sal de isotiossemicarbazona **56** para a formação de isotiossemicarbazona **54**.

A primeira tentativa de neutralização, estudou-se a viabilidade de neutralizar o sal de isotiossemicarbazona **56i** na forma mais simples, para isso adicionou-se a um balão reacional o sal metoxi substituído **56i** junto com a solução saturada de bicarbonato de sódio. A suspensão resultante foi triturada, uma vez que o sal **56i** não é solúvel em meio aquoso, e mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por um período de 0,5 hora (Esquema 28). O sólido obtido foi filtrado e lavado com água até aproximadamente pH 7, posteriormente analisado por RMN de ¹H, no qual foi possível observar um padrão de sinais idênticos ao do sal de partida metoxi substituído **56i**, como o simpleto referente aos hidrogênios metilênicos (H₂C-S) em 4,55 ppm e outro simpleto em 8,54 ppm, que caracteriza o hidrogênio do grupo imino (HC=N). Com o intuito de verificar a presença do sal de partida, foi feito um teste utilizando solução etanólica de AgNO₃. Após adicionar algumas gotas de nitrato de prata em um tubo de ensaio contendo o produto da neutralização, foi observada uma turbidez, indicando a formação de AgBr e, portanto, confirmando a

presença do ânion brometo, oriundo do sal de partida metoxi substituído **56i**. Além disso, o produto dessa reação apresentou ponto de fusão idêntico ao do sal de isotiossemicarbazona **56i** utilizado como precursor (162,0-164,0 °C, Tabela 3, p. 42). Essa mesma tentativa de neutralização foi realizada para o sal diclorosubstituído **56p** e também se recuperou o sal de partida, comprovado pelo teste utilizando solução etanólica de AgNO₃ e pelo ponto de fusão.



Esquema 28. Tentativas de neutralização dos sais **56i,p**.

Partindo das hipóteses de que ao utilizar como base a solução aquosa de bicarbonato de sódio e o período de 0,5 hora não tenham sido suficientes para a neutralização do sal **56i**, aumentou-se o tempo para 2 horas (Esquema 28). No entanto, após esse experimento recuperou-se o sal metoxi substituído **56i** utilizado como precursor, atestado pelo ponto de fusão. Além dessas tentativas de neutralização, investigou-se o uso de NaOH 0,5 M como uma base mais forte (Esquema 28). Nesse estudo,

utilizou-se tempo reacional de 0,5 h, uma vez que o sal **56i** apresenta em sua estrutura grupos funcionais que podem reagir em meio fortemente básico. Porém, novamente, recuperou-se o sal de partida metoxi substituído **56i**, atestado pelo ponto de fusão. O aumento do tempo para 2 horas e o uso de NaOH 0,5 M também foram estudados como tentativas de neutralizar o sal dicloro substituído **56p**, e em ambos os casos este foi recuperado intacto, comprovado pelo ponto de fusão (135,5-137,6 °C, Tabela 3, p. 42)

Todas as tentativas anteriores de neutralização dos sais de isotiossemicarbazona **56ip** foram realizadas em meio aquoso, com isso investigou-se o uso de co-solvente orgânico de modo a aumentar a solubilidade do sal **56** no meio reacional, e assim obter um sistema mais homogêneo. Inicialmente, testou-se etanol, uma vez que é o solvente utilizado nas RMC's. O procedimento consistiu em adicionar a um balão reacional o sal **56i**, em seguida etanol e, por fim, a solução saturada de bicarbonato de sódio. Ao término da adição dos reagentes e solventes, observou-se que o sal metoxisubstituído **56i** não foi solúvel nessas condições, e por isso a suspensão formada foi triturada, com o objetivo de aumentar a área de contato do sal **56i** com a solução aquosa básica, feito isso a mistura resultante permaneceu sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 hora. O sólido obtido foi filtrado e o ponto de fusão foi verificado, o qual comprovou a recuperação do sal **56i** de partida.

Em etanol à temperatura ambiente o sal de isotiossemicarbazona **56i** não apresentou alta solubilidade e,

também, não foi neutralizado com sucesso para fornecer a isotiossemicarbazona **54i**, com isso se investigou solubilizar o sal de isotiossemicarbazona **56i** em etanol sob aquecimento em banho-maria. Após total solubilização do sal metoxi substituído **56i**, a solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada, e não observou-se formação de precipitado indicando a homogeneidade do sistema, diferentemente das tentativas anteriores, e essa mistura foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 h. Concluído esse tempo, observou-se formação de um precipitado o qual foi filtrado e lavado com água para retirar o excesso de base. Ao analisar o espectro de RMN de ^1H , observou-se a presença de sinais que auxiliaram na identificação da formação da isotiossemicarbazona **54i**, como o simpleto largo em 5,88 ppm, que caracteriza os hidrogênios do grupo amino (NH_2 , comprovado pelo desaparecimento do sinal ao adicionar D_2O), sinal não observado no espectro de RMN de ^1H do sal **56i** de partida (Figura 9, p. 44), além do simpleto em 4,28 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao enxofre ($\text{H}_2\text{C-S}$), e o simpleto em 8,14 ppm, relativo ao hidrogênio do grupo imino (HC=N). No entanto, essa tentativa de neutralização com aquecimento do sal **56i** juntamente com o co-solvente etanol não foi seletiva, pois notou-se a presença de sinais triplicados, indicando a formação de três produtos isoméricos nas proporções de 7:2:1. Buscou-se purificar por recristalização essa mistura de produtos isoméricos, no entanto, ao analisar o RMN de ^1H do sólido obtido após a tentativa de recristalização observou-

se sinais triplicados na mesma proporção que observada anteriormente, ou seja, 7:2:1. Tanto na tentativa de neutralização quanto na de recristalização o sólido foi submetido a aquecimento, o que pode estar ocasionando a formação de produtos isoméricos.

Como o uso de etanol não se mostrou seletivo no preparo da isotiossemicarbazona **54i**, verificou-se substituí-lo por diclorometano como solvente, uma vez que é mais apolar comparado ao etanol. O procedimento consistiu em adicionar a um balão reacional o sal metoxi substituído **56i**, em seguida diclorometano como solvente e por último a solução aquosa de bicarbonato de sódio. Ao término da adição dos reagentes e solventes, observou-se uma emulsão que logo se tornou um sistema bifásico (água e diclorometano), o qual foi mantido sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 hora. Depois desse tempo, o sólido resultante foi submetido a análise de RMN de ^1H , na qual mostrou formação seletiva de um único produto, comprovado pela ausência de duplicidade ou triplicidade dos sinais. Pode-se notar o simpleto largo em 5,87 ppm, referente aos hidrogênios do grupo amino (NH_2), característico do produto neutralizado **54i**, uma vez que no espectro de RMN de ^1H do sal de partida **56i** esse simpleto largo não é observado (Figura 9, p. 44). Outros sinais que identificam a formação do produto neutralizado **54i** também estão presentes, como o simpleto em 4,25 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao enxofre ($\text{H}_2\text{C-S}$), e o simpleto em 8,01 ppm, relativo ao hidrogênio do grupo imino (HC=N) (Figura 13).

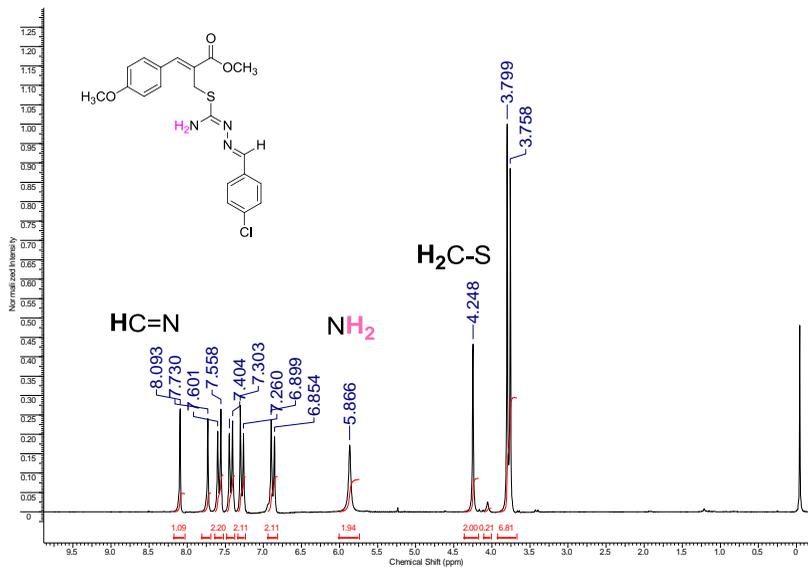


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da isotiosemicarbazona **54i**.

A isotiosemicarbazona **54i** também foi caracterizada por IV, RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de IV, não foi observada a banda larga que é característica dessa classe de sais de isotiosemicarbazona e análogos, e foi possível identificar bandas referentes ao estiramento NH_2 na região de 3445 e 3327 cm^{-1} , outra banda em 1701 cm^{-1} , referente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$, além da banda em 1607 cm^{-1} característica da ligação $\text{C}=\text{N}$ e uma banda relativa ao estiramento $\text{C}=\text{C}$ em 1595 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^{13}C foi possível identificar o sinal em 28,0 ppm, referente ao carbono metilênico ligado ao enxofre (S-CH_2), o sinal em 153,5 ppm, referente ao carbono do grupo imino (HC=N , designado pelo espectro de RMN de ^{13}C DEPT) e, em deslocamento químico maior (162,1 ppm), o sinal referente ao carbono insaturado ligado ao enxofre e aos nitrogênios (SCNN).

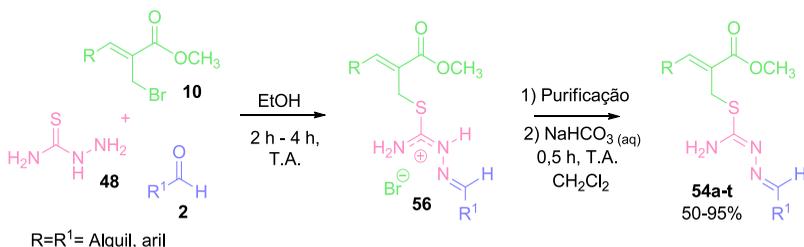
Com o objetivo de verificar a possibilidade de adaptar a síntese em sequência, ou seja, obter o sal **56** e em seguida proceder à neutralização até **54**, o sal intermediário **56i** foi preparado nas condições já estabelecidas (etanol, 2 h, T.A.) e após o tempo reacional foi purificado por trituração e lavagem com éter etílico. No mesmo balão reacional foram adicionados o co-solvente diclorometano e solução saturada de bicarbonato de sódio, esse sistema bifásico foi mantido sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 hora (*Método A*). Após esse período, o produto obtido foi extraído e submetido a análise de RMN de ^1H e ponto de fusão, os quais estavam condizentes com o composto neutro **54i** obtido anteriormente. O *Método A* também foi testado para o sal dicloro substituído **56p** e também verificou-se a formação da isotiossemicarbazona **54p**, comprovado pelo espectro de RMN de ^1H .

Para ampliar o escopo da reação, reagiu-se diversos brometos alílicos **10** e aldeídos **2** representativos com tiossemicarbazida (**48**). Após 2 ou 4 horas, dependendo dos substratos empregados, os sais foram purificados por lavagem e

trituração com éter etílico e os sólidos obtidos neutralizados com solução saturada de NaHCO₃ pelo período de 0,5 hora. Depois do tempo reacional, os produtos foram extraídos e obteve-se as correspondentes isotiossemicarbazonas **54a-t** (Tabela 4).

Tabela 4. Síntese das isotiossemicarbazonas **54a-t** a partir do

Método A.



#	Produto	R	R ¹	Tempo (h) ^a	Rend. (%)	P.F. (°C)
1	54a	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	95	Óleo amarelo
2	54b	C ₆ H ₅	2-BrC ₆ H ₄	2	50	114,8-116,8
3	54c	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	4	90	Óleo amarelo
4	54d	(E)-C ₆ H ₅ CHCH	4-ClC ₆ H ₄	4	80	141,7-142,7
5	54e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4	95	62,6-65,6
6	54f	2-C ₁₀ H ₇	4-BrC ₆ H ₄	2	60	133,3-135,0
7	54g	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-C ₁₀ H ₇	2	95	138,0-140,0
8	54h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	93	Óleo amarelo
9	54i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	2	60	116,4-118,4
10	54j	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	90	113,0-115,2
11	54k	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4	94	126,0-128,0
12	54l	2-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	75	35,0-37,0
13	54m	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	(E)-C ₆ H ₅ CHCH	4	85	114,4-116,3
14	54n	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	84	120,3-121,5
15	54o	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	95	Óleo amarelo
16	54p	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	84	122,7-124,7
17	54q	3-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	2	84	40,0-42,0
18	54r	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	95	117,0-118,0
19	54s *	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄	2	85	Óleo amarelo
20	54t *	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	2	90	Óleo amarelo

^aTempo para a RMC.

*CH₃CN foi utilizado como solvente no lugar de EtOH.

1 equiv de aldeído **2**, 1 equiv de tiossemicarbazida **48** e 1 equiv do brometo alílico **10** (ver p. 110).

A RMC entre brometos **10**, aldeídos **2** e tiossemicarbazida (**48**) resultou em uma variedade de isotiossemicarbazonas **54**, as quais apresentam em sua estrutura dois anéis aromáticos com grupos doadores e/ou retiradores de elétrons em diferentes posições (*o*, *m* e *p*), o que suporta o escopo reacional.

Os rendimentos, na maioria dos casos, foram de ótimos a excelentes (74% a 95%) independente da combinação dos reagentes, com exceção dos produtos **54b**, **54f** e **54i** obtidos em 50% e 60% (entradas 2, 6 e 9, Tabela 4). O motivo desse rendimento mais baixo não é bem claro, mas pode-se sugerir que está relacionado ao uso de aldeídos aromáticos halogenados, que são grupos retiradores de elétrons por efeito indutivo. Utilizando o 4-nitrobenzaldeído que possui como substituinte o grupo nitro altamente retirador de elétrons foi necessário dobrar o tempo reacional para que a isotiossemicarbazona **54r** fosse obtida em maior rendimento (entrada 18). Suportando esse fato, as reações que fornecem os produtos **54c,d,f** apresentaram melhor rendimento ao dobrar o tempo reacional, e em todos os casos, utilizou-se aldeído aromático halogenado. Com base nesses argumentos, as reações que fornecem as isotiossemicarbazonas **54b**, **54f** e **54i** em período reacional de 2 horas são candidatas a serem repetidas em maior tempo, o que pode potencialmente aumentar o rendimento.

Ao utilizar derivados alifáticos como reagentes, tanto o brometo alílico quanto o aldeído (entradas 19 e 20, respectivamente), melhores resultados foram obtidos ao substituir o solvente etanol por acetonitrila. Foi notado que ao empregar acetonitrila as isotiossemicarbazonas **54s,t** são obtidas em maior grau de pureza, comprovado pelo espectro de RMN de ^1H , no qual não foram detectados sinais complexos próximos a linha base indicando formação de subprodutos ou impurezas, como observado ao utilizar etanol.

As isotiossemicarbazonas **54a-t** foram caracterizadas por espectroscopia de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de IV, para cada isotiossemicarbazona **54a-t** observou-se as bandas do estiramento do grupo amino NH_2 na região de $3300\text{-}3480\text{ cm}^{-1}$, a banda intensa na região de $1695\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$, que é característica do estiramento da carbonila do éster conjugado $\text{C}=\text{O}$, e a banda relativa ao grupo imino $\text{C}=\text{N}$ na região de $1600\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$, além da banda referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ entre $1509\text{-}1536\text{ cm}^{-1}$.

No espectro de RMN de ^1H para cada isotiossemicarbazona **54** observou-se o simpleto entre $4,05\text{-}4,39$ ppm, referente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao enxofre ($\text{H}_2\text{C-S}$), o simpleto largo na região de $5,57$ a $5,97$ ppm, característico dos hidrogênios do grupo amino (NH_2) e o sinal que caracteriza o hidrogênio do grupo imino (HC=N), que para derivados de aldeídos aromáticos foi observado como um simpleto

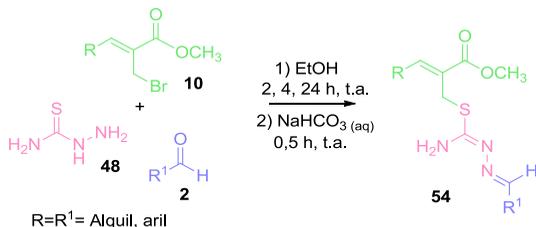
na região de 7,91-8,35 ppm e para o derivado alifático **54t** notou-se, como esperado, um tripleto em 7,66 ppm.

Buscando uma metodologia mais prática para a RMC que evitasse a etapa de isolamento do intermediário sal de isotiossemicarbazona **56** e o uso de solvente clorado, investigou-se a possibilidade de síntese *one-pot* da isotiossemicarbazona **54**. Esse procedimento consistiu em neutralizar o sal de isotiossemicarbazona **56** sem a etapa prévia de purificação com éter etílico, ou seja, a base foi adicionada na solução reacional que contém o intermediário **56** em etanol, não sendo necessária a adição de outro co-solvente (*Método B*).

Inicialmente, a reação que fornece o sal de isotiossemicarbazona metil substituída **56e** foi estudada utilizando o *Método B* em tempo de 2 horas, concluído esse período a base foi adicionada esperando obter a isotiossemicarbazona **54e** (Tabela 5, entrada 4). O sólido resultante foi analisado por RMN de ^1H , no qual observou-se uma mistura complexa de sinais, além dos sinais característicos da isotiossemicarbazona **54e**. Outras reações também foram estudadas utilizando o *Método B* e tempo de 2 horas para a formação do intermediário sal de isotiossemicarbazona **56**, no entanto somente as entradas 9, 10, 14 e 17 resultaram nas isotiossemicarbazonas **54i,j,n,r** em bom rendimento e grau de pureza (Tabela 5).

Tabela 5. Síntese das isotiossemicarbazonas **54** a partir do

Método B.



#	Produto	R	R ¹	Tempo (h)	Rend (%)	P.F. (°C)
1	54c	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	2	-	-
2	54c	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	4	-	-
3	54c	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	24	-	-
4	56e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	2	-	-
5	56e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4	-	-
6	56e	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	24	-	-
7	54h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2	-	-
8	54h	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	24	-	-
9	54i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	2	64	113,3-115,7
10	54j	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	70	112,4-115,0
11	54l	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	(E)-C ₆ H ₅ CHCH	2	-	-
12	54l	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	(E)-C ₆ H ₅ CHCH	4	-	-
13	54m	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	-	-
14	54n	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	94	115,3-116,8
15	54o	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄	2	-	-
16	54p	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	2	-	-
17	54r	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	95	117,0-118,0

Método A: Prévia purificação do sal de isotiossemicarbazona **56**.

Método B: Sem prévia purificação do sal de isotiossemicarbazona **56**.

1 equiv de aldeído **2**, 1 equiv de tiossemicarbazida **48** e 1 equiv do brometo alílico **10** (ver p. 111).

Devido a formação das isotiossemicarbazonas **54** apresentar baixa seletividade a partir do *Método B* com tempo de 2 horas, estudou-se as reações de formação dos sais de isotiossemicarbazona **56c,e,h,i** em períodos de 4 e/ou 24 horas (Tabela 5, entradas 2, 3, 5, 6, 8 e 12), é importante destacar que o tempo da etapa de neutralização permaneceu de 0,5 hora. Em

todas as reações em estudo, detectou-se no espectro de RMN de ^1H a formação da isotiossemicarbazona **54** e outros compostos não identificáveis.

A obtenção das isotiossemicarbazonas **54** a partir do *Método B* não se mostrou seletiva mesmo aumentando o tempo reacional, então investigou-se procedimentos de purificação, como recristalização para os sólidos obtidos das reações das entradas 1, 4 e 7 (Tabela 5) e cromatografia em coluna para as entradas 4, 7, 15 e 16 (Tabela 5). No entanto, em todas as tentativas de purificação ocorreu degradação do material, comprovado pelo aparecimento de sinais no espectro de RMN de ^1H não observados antes desses procedimentos.

Como ocorreu degradação das isotiossemicarbazonas quando submetidas aos procedimentos de recristalização e cromatografia em coluna, tentou-se outro método para purificação das isotiossemicarbazonas obtidas a partir do *Método B*. Esse método é similar ao utilizado nos sais de isotiossemicarbazona **56**, ou seja, lavagem e trituração com solvente orgânico no qual o produto de interesse, nesse caso a isotiossemicarbazona **54**, não seja solúvel. Assim, os sólidos ou óleos obtidos das reações **54c,e,h,o,p** foram triturados em etanol, porém ao analisar os espectros de RMN de ^1H , observou-se a formação majoritária do produto multicomponente, mas acompanhado de outros sinais que evidenciam uma mistura de compostos. Esse mesmo procedimento, de lavagem e trituração dos sólidos ou óleos

obtidos das reações **54c,e,h,o,p** foi repetido utilizando diclorometano como solvente, no entanto resultados semelhantes ao anterior foram observados, isto é, conjunto de sinais no espectro de RMN de ^1H que indicam a presença de subprodutos acompanhando a formação das isotiossemicarbazonas **54c,e,h,o,p**.

Assim, pode-se concluir que para essa classe de RMC's o *Método B* não é um protocolo abrangente, visto que fornece apenas 4 produtos em bom grau de pureza em 11 testados (Tabela 5, entradas 4, 5, 8 e 11). Vale salientar que os rendimentos das isotiossemicarbazonas **54i,j,n,r** obtidas a partir do *Método A* e *Método B* foram semelhantes, mas na reação que resulta na isotiossemicarbazona cloro substituída **54j**, o rendimento foi 20% maior utilizando o *Método A* comparado ao *Método B*.

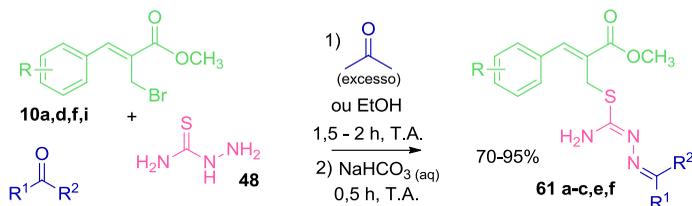
Com os resultados apresentados, o *Método A* se mostrou mais seletivo e eficiente na formação das isotiossemicarbazonas **54**, uma vez que as isotiossemicarbazonas são obtidas em alto grau de pureza, eliminando a necessidade de posterior purificação. Já a utilização do *Método B* não levou a resultados satisfatórios na maioria dos casos e com isso foi necessário buscar por métodos de purificação das isotiossemicarbazonas **54** preparadas, embora estas sofram degradação quando submetidas a recristalização ou cromatografia em coluna. As desvantagens do *Método A* comparado ao *Método B* são a etapa de purificação do sal **56** com trituração e lavagem utilizando éter etílico, e também o uso de diclorometano como solvente na etapa de neutralização.

Porém, têm-se buscado por alternativas ao uso do solvente clorado para o processo de neutralização. Em estudos ainda preliminares, realizou-se uma reação teste de neutralização do sal metoxi substituído **56i** substituindo diclorometano por acetato de etila e resultados promissores foram observados na obtenção de **54i**, como ótimo rendimento (85%) e formação de apenas um produto, comprovado pela ausência de sinais duplicados no espectro de RMN de ^1H , além da pequena faixa de temperatura do ponto de fusão (118,0-120,0 °C).

4.4 Síntese de isotiossemicarbazonas derivadas de cetonas

Como mencionado na p. 23 (Esquema 22), anteriormente nosso grupo de pesquisa sintetizou um pequeno grupo de isotiossemicarbazonas **61** a partir dos sais de isotiossemicarbazona **60**. Na metodologia utilizada, o preparo de **61** era realizado a partir de uma síntese linear, que consistia na formação e purificação do sal **60** e, posteriormente, na neutralização e purificação por coluna cromatográfica da isotiossemicarbazona **61**. Com o objetivo de evitar etapas de purificação, estudou-se a possibilidade de desenvolver uma síntese *one-pot* de **61a-c**, fundamentada na reação multicomponente entre brometos alílicos **10a,d,f**, **48** e acetona, esta sendo empregada como reagente e solvente (chamado de *Método C*). Os resultados obtidos estão listados na Tabela 6.

Tabela 6. Preparo de isotiossemicarbazonas derivadas de cetonas **61a-f**.



R= H, 4-CH₃O, 4-NO₂, 2,4-Cl₂

#	Produto	R	R ¹	R ²	Método	Rend (%)
1	61a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C	94
2	61a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	A	62
3	61b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	C	70
4	61b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	B	83
5	61c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	C	95
7	61e^a	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	B	75
8	61f^b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	A	90

^aObtida a partir do Método B.

^bObtida a partir do Método A.

Método A: Prévia purificação do sal de isotiossemicarbazona **56**.

Método B: Sem prévia purificação do sal de isotiossemicarbazona **56**.

Método C: Excesso de composto carbonilado (acetona) e sem prévia purificação do sal de isotiossemicarbazona **60**.

1 equiv de tiossemicarbazida **48**, 1 equiv do brometo alílico **10**, 1 equiv do composto carbonilado ou excesso de acetona (ver p. 111).

Após a extração, as isotiossemicarbazonas **61a-c** foram submetidas a análises espectroscópicas por IV, RMN de ¹H e de ¹³C e por espectrometria de massas de alta resolução.

Ao analisar o espectro de IV, foi possível identificar para cada composto **61a-c** uma banda característica do estiramento do grupamento **C=O** do éster conjugado na região de 1703-1713 cm⁻¹, uma banda na região de 2949-2957 cm⁻¹ referente aos grupamentos alifáticos e outra em 3341 cm⁻¹ e 3329 cm⁻¹, relativas ao estiramento **NH₂** do grupo amino.

No espectro de RMN de ^1H de **61a-c**, observou-se um par de simpletos na região de 1,86 a 1,94 ppm, referente aos hidrogênios dos grupos metila derivados da cetona ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}$), um simpleto entre 3,83 a 3,86 ppm, relativo aos hidrogênios metoxílicos do éster ($\text{C}=\text{OOCH}_3$), outro simpleto entre 4,17 a 4,25 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{S}-\text{CH}_2$) e um simpleto largo entre 5,33 a 5,46 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino (NH_2).

No espectro de RMN de ^{13}C para cada composto **61a-c**, foram observados dois sinais na região de 18,1 a 25,3 ppm, relativos aos carbonos dos dois grupamentos metila ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}$), e outro sinal entre 27,2 e 28,0 ppm, referente ao carbono metilênico ($\text{S}-\text{CH}_2$). Na região de 139,4 a 142,6 ppm, verificou-se o sinal característico do carbono vinílico ($=\text{CH}$), além dos sinais relativos ao carbono do grupo imino ($\text{C}=\text{N}$), na região de 156,4 a 157,4 ppm, e ao carbono insaturado (SCNN) ligado ao enxofre por volta de 162,3 ppm.

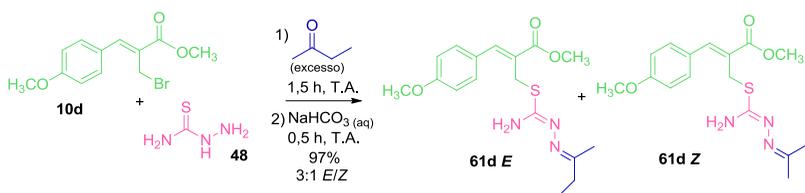
Com o objetivo de estudar a reatividade da cetona apenas como reagente, o produto **61a** foi preparado a partir do *Método A*, ou seja, uso de etanol como solvente e purificação do sal de isotiossemicarbazona **60a** por lavagem e trituração com éter etílico. Após o procedimento, o óleo obtido foi analisado por RMN de ^1H , o qual pode-se observar o par de simpletos em 1,94 e 1,98 ppm, relativos aos grupos metila derivados da cetona ($(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}$), além dos outros sinais que caracterizam o produto

60a. No entanto, o rendimento foi menor em 20% comparado ao *Método C* (Tabela 6, entrada 2), possivelmente devido a solubilidade parcial do sal de isotiossemicarbazona fenil substituída **61a** em éter etílico, solvente utilizado no procedimento de purificação.

A reação entre o brometo alílico **10d**, tiossemicarbazida (**48**) e acetona, para a preparação do produto multicomponente **61b** foi estudada utilizando o *Método B*, por ser mais prático, uma vez que não é realizado o processo de purificação do sal de isotiossemicarbazona **60**. Após a extração, o produto foi caracterizado por RMN de ^1H , no qual pode-se notar sinais característicos da isotiossemicarbazona **61b** em alto grau de pureza. Além disso, ao utilizar o *Método B*, o produto metoxisubstituído **61b** foi obtido em rendimento 10% maior comparado ao rendimento observado no *Método C* (Tabela 6, entrada 4).

Embora o *Método C* tenha fornecido ótimos resultados, ele é restrito para o uso de cetonas voláteis e acessíveis comercialmente, permitindo que sejam utilizadas como reagente e solvente, uma vez que podem ser facilmente rotaevaporadas. Assim, com o objetivo de explorar a aplicação do *Método C*, investigou-se substituir a acetona por butanona, uma vez que possui baixa temperatura de ebulição ($79,6\text{ }^\circ\text{C}$)¹⁰⁰ que permite ser removida por rotaevaporação sob pressão reduzida, além de ser economicamente viável. Assim, reagiu-se o brometo alílico **10d**,

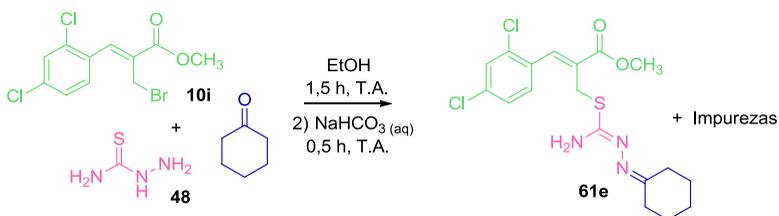
tiossemicarbazida (**48**) e butanona, empregada como reagente e solvente (Esquema 29). Após a extração, o produto **61d** foi submetido a análise de RMN de ^1H , no qual foi possível notar a presença de sinais duplicados na proporção de 3:1. Provavelmente, neste caso, pode estar ocorrendo a formação de dois isômeros **61d E** e **61d Z** devido a assimetria da butanona, e, portanto, os produtos não foram caracterizados.



Esquema 29. Síntese das isotiossemicarbazonas isoméricas **61d E** e **61d Z** a partir do *Método C* (Excesso de composto carbonilado (propanona) e sem prévia purificação do sal de isotiossemicarbazona **60**).

De modo a poder comparar a reatividade relativa entre cetonas e aldeídos, estudou-se o uso de ciclohexanona. Inicialmente, testou-se o *Método B*, por ser mais prático uma vez que neste método o sal de isotiossemicarbazona **60e** é diretamente neutralizado com solução saturada de bicarbonato de sódio, sem a prévia purificação utilizando lavagem e trituração com éter etílico. Desta forma, reagiu-se brometo alílico **10i**, tiossemicarbazida (**48**), e ciclohexanona (Esquema 30). Após o tempo reacional, o produto **61e** foi extraído e analisado por RMN

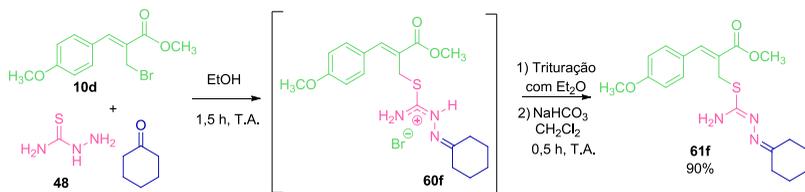
de ^1H , em que observou-se a formação do produto esperado caracterizado pelos multipletos na região de 1,56 (4H); 1,68 (2H), 2,27 (2H) e 2,48 (2H) ppm, referentes aos hidrogênios nas posições axiais e equatoriais do anel alifático, o simpleto em 4,06 ppm, relativo aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao enxofre ($\text{H}_2\text{C-S}$), o simpleto largo em 5,43 ppm, referente aos hidrogênios do grupamento amino (NH_2) e o simpleto em 7,80 ppm, que caracteriza o hidrogênio olefínico (HC=).



Esquema 30. Síntese da isotiossemicarbazona **61e** a partir do *Método B* (com a purificação do sal de isotiossemicarbazona **60e**).

Porém, no espectro de RMN de ^1H da isotiossemicarbazona **61e** foi possível notar, próximo à linha base, a presença de impurezas ou subprodutos não identificados, sendo necessário purificar a isotiossemicarbazona **61e** obtida. Com isso, **61e** foi lavada e triturada com hexano, pois não apresentou elevada solubilidade nesse solvente. No entanto, não notou-se mudança significativa no espectro de RMN de ^1H após a tentativa de purificação, isto é, ainda haviam sinais referentes a impurezas ou subprodutos notados no RMN.

Na tentativa de obter a isotiossemicarbazona derivada da ciclohexanona com um grau de pureza maior, investigou-se o uso do *Método A*, já que neste método o sal de isotiossemicarbazona **60f** é purificado por trituração com éter etílico antes da etapa de neutralização com solução aquosa de bicarbonato de sódio. Desta forma, reagiu-se o brometo alílico **10d**, **48** e ciclohexanona (Esquema 31). Após o procedimento experimental, o óleo **61f** foi analisado por RMN de ^1H , no qual não foi detectado a presença de sinais referentes a impurezas ou subprodutos, ou seja, houve uma melhora significativa com relação ao espectro de RMN de ^1H da isotiossemicarbazona **61e**, preparada a partir do *Método B*.



Esquema 31. Síntese da isotiossemicarbazona **61f** a partir do *Método A* (com a purificação do sal de isotiossemicarbazona **60f**).

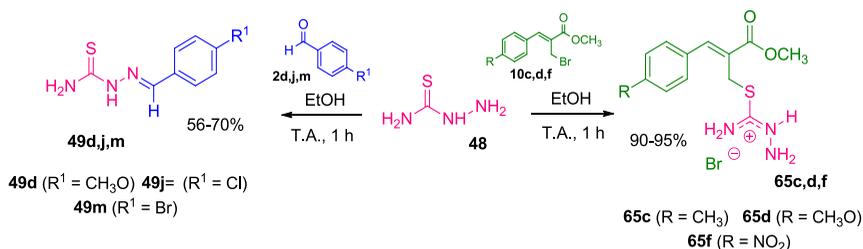
Com isso, ao utilizar acetona como reagente observou-se formação das isotiossemicarbazonas **61a-c** em bom rendimento e elevado grau de pureza, a partir dos três métodos: *A*, *B* e *C* (Tabela 6, entradas 1-5). O *Método A* é o mais laborioso, porém é o procedimento mais abrangente, uma vez que fornece a

isotiossemicarbazona **61f** com maior grau de pureza, sem a necessidade de posterior purificação. Porém, o *Método A* para acetona não foi tão eficiente, uma vez que o sal **60a** foi parcialmente solúvel no solvente de purificação (éter etílico), o que acarretou em rendimento 20% menor quando comparado ao *Método C* (Tabela 6, entradas 1 e 2).

Já o *Método B*, para as reações em que se utiliza acetona como reagente, forneceu o produto **61b** com elevado grau de pureza e rendimento superior comparado ao *Método C* (Tabela 6, entradas 3 e 4). Por outro lado, ao utilizar a ciclohexanona como reagente, a isotiossemicarbazona **61e** não foi obtida de forma satisfatória, ou seja, foi necessário purificá-la.

4.5 Estudo sobre o mecanismo de formação das isotiossemicarbazonas 54

A reação de formação das isotiossemicarbazonas **54** pode ocorrer por dois caminhos, e assim buscou-se entender qual produto intermediário forma-se mais rapidamente. Para isso, investigou-se o perfil cinético das reações bicomponentes de formação da tiossemicarbazona **49** e do sal de isotiossemicarbazida **65** como possíveis intermediários (Esquema 32).

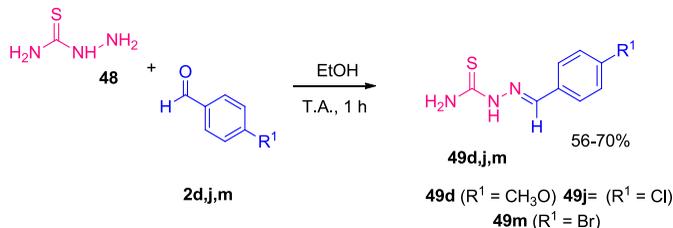


Esquema 32. Reações bicomponentes de formação dos sais de isotiossemicarbazida **65c,d,f** e tiossemicarbazona **49d,j,m**.

Como mostrado no Esquema 32, as tiossemicarbazonas **49d,j,m** foram preparadas a partir dos aldeídos **2d,j,m**, empregando etanol como solvente, temperatura ambiente e tempo reacional de 1 hora. Após esse tempo, o produto obtido foi recristalizado no próprio solvente, uma vez que a literatura reporta que o solvente utilizado para recristalização das tiossemicarbazonas é etanol.^{82,101,102} Com base nisso, o balão

reacional foi aquecido sob banho maria e a solução resultante foi transferida para um erlenmeyer previamente aquecido. Após resfriar lentamente, os cristais resultantes foram separados por filtração e caracterizados por ponto de fusão, e os dados obtidos estão de acordo com os reportados na literatura¹⁰¹ (Tabela 7). O resultado da síntese das tiossemicarbazonas **49** nessas condições foi surpreendente (EtOH, 1 h, T.A.), visto que a literatura descreve o preparo dessa classe de moléculas utilizando refluxo ou aquecimento sob irradiação de micro-ondas, catalisadores e longos tempos reacionais, além de realizar a recristalização após filtração ou evaporação do solvente utilizado na reação.^{82,101–104}

Tabela 7. Síntese das tiossemicarbazonas **49d,j,m**.



#	Produto	R	Tempo (h)	Rend. (%)	P.F. (°C)	P.F. (°C) ¹⁰¹
1	49d	CH ₃ O	1	70	173,0-175,0	172,0-173,0
2	49d	CH ₃ O	0,5	55	173,0-175,0	172,0-173,0
3	49j	Cl	1	60	217,6- 218,6	209,0-211,0
4	49m	Br	1	56	219,0-220,0	219,0-220,0

1 equiv de aldeído **2** e tiossemicarbazida **48** (ver p. 133).

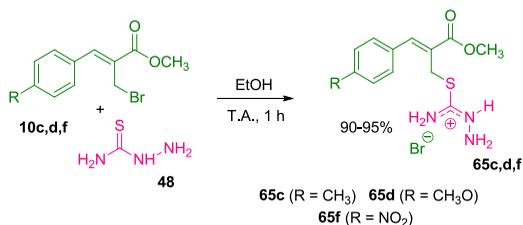
Com o objetivo de estabelecer o tempo mínimo necessário para a formação das tiossemicarbazonas **49** nas condições reacionais apresentadas no Esquema 32, a reação entre **48** e *p*-anisaldeído (**2d**) foi repetida em menor tempo (0,5

hora). Após a recristalização, o produto obtido foi analisado por ponto de fusão, o qual foi idêntico ao observado anteriormente, porém o rendimento foi 20% menor comparado ao da reação com tempo de 1 hora (Tabela 7, entradas 1 e 2). Devido a este menor rendimento, o sobrenadante da recristalização foi evaporado e resultou em uma massa representativa. Parte desse material presente no sobrenadante apresentou solubilidade em CDCl_3 e foi analisado por RMN de ^1H , no qual constatou-se a presença do aldeído de partida, caracterizado pelo simpleto em 10 ppm, referente ao hidrogênio ligado a carbonila. Já o outro material sólido insolúvel em CDCl_3 , foi caracterizado por ponto fusão, no qual observou-se uma faixa de temperatura de 173,0-175,0 °C, que identifica a tiossemicarbazida de partida (**48**).¹⁰⁵ Os sobrenadantes das recristalizações de **49g** e **49i** também foram analisados, uma vez que apresentaram baixos rendimentos comparados ao reportado pela literatura,¹⁰¹ e notou-se em ambos os casos a presença dos materiais de partida (tiossemicarbazida (**48**) e aldeídos **2j,m**) indicando que o tempo reacional de 1 hora não é suficiente para a formação das tiossemicarbazonas **49j,m**.

Paralelamente, estudou-se o preparo dos sais **65c,d,f** como outro possível intermediário bicomponente, a partir dos brometos alílicos **10c,d,f**. O procedimento utilizado consistiu em adicionar à um balão reacional a tiossemicarbazida (**48**), em seguida o brometo alílico **10** correspondente e etanol (Esquema 30). Após o tempo de 1 hora, os sais de isotiossemicarbazida **65**

resultantes foram lavados e triturados com éter etílico, posteriormente caracterizados por ponto de fusão, que estavam de acordo com o descrito na literatura,^{12,106} como **65c** é inédito, este foi também caracterizado por RMN de ¹H, obtido em D₂O devido à baixa solubilidade em solventes orgânicos pouco polares, como CDCl₃. No espectro resultante, observou-se sinais característicos dessa classe de sais,^{12,106} como o simpleto em 4,33 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂) e outro simpleto em 7,89 ppm, relativo ao hidrogênio olefínico (HC=). Os dados obtidos estão descritos na Tabela 8, em que se pode observar excelentes rendimentos e pequena faixa de temperatura para o ponto de fusão, o que é um indício da pureza desses compostos.

Tabela 8. Síntese dos sais de isotiossemicarbazida **65c,d,f**.



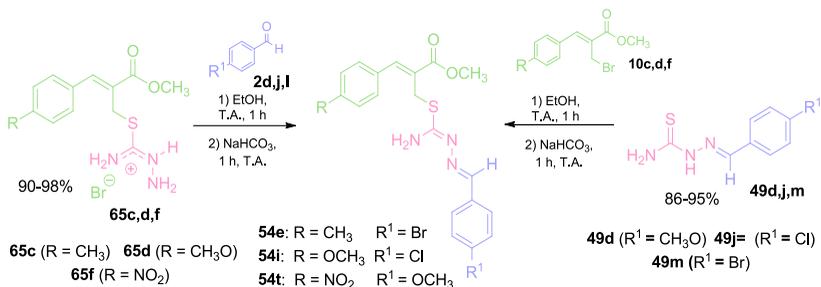
#	Produto	R ¹	Tempo (h)	Rend. (%)	P.F. (°C)	P.F. (°C) ¹²
1	65c	CH ₃	1	95	184,0-185,0	-
2	65c	CH ₃	0,5	88	184,0-185,0	-
3	65d	CH ₃ O	1	95	157,0-159,0	160,2-162,5
4	65f	NO ₂	1	90	162,0-164,0	175,0-177,0

1 equiv de brometo alílico **10** e tiossemicarbazida **48** (ver p. 135).

Com os excelentes rendimentos utilizando tempo reacional de 1 hora, estudou-se o tempo mínimo necessário para a formação dos sais de isotiossemicarbazida, para isso a preparação do sal de isotiossemicarbazida **65c** teve o tempo reacional reduzido pela metade, ou seja, 0,5 hora. Concluída a reação, o sólido resultante foi purificado com éter etílico e submetido a análise de ponto de fusão, e este foi igual ao observado anteriormente, confirmando a formação do sal metil substituído **65c** em tempo reacional menor. Além disso, o rendimento foi de 88% o que é bem próximo de 95%, obtido na reação em 1 hora (Tabela 8, entradas 1 e 2). O sal de isotiossemicarbazida **65c** preparado em 0,5 hora foi purificado como os demais sais **65** utilizando lavagem e trituração com éter etílico, como o rendimento foi um pouco menor comparado ao rendimento obtido na reação de 1 hora do preparo do sal **65c**, a fração solúvel no éter também foi analisada por RMN de ¹H uma vez que correspondeu a uma massa representativa. Ao analisar essa porção solúvel no solvente de purificação, notou-se a presença de sinais correspondentes ao brometo alílico **10c** de partida. Já na reação com tempo de 1 hora a fração solúvel no éter etílico, solvente de trituração e lavagem, foi desprezível. Com esses resultados, conclui-se que a formação do sal deve ocorrer próximo ao período de 0,5 hora e que 1 hora de reação é o tempo suficiente para a formação completa dos sais de isotiossemicarbazida **65c,d,f**, independente dos substratos empregados.

Com isso, conclui-se que entre as duas reações bicomponentes estudadas, a mais lenta é a formação da tiossemicarbazona **49**, sendo necessário tempo superior à 1 hora para se completar. Já a formação dos sais de isotiossemicarbazida **65** ocorre de forma mais rápida, entre 0,5 e 1 hora. Com esses resultados, pode-se dizer que ao adicionar os três componentes para a síntese de **54**, o sal de isotiossemicarbazida **65** forma-se mais rapidamente comparado à tiossemicarbazona **49**.

Com os produtos bicomponentes preparados (tiossemicarbazona **49d,j,m** e sal de isotiossemicarbazida **65c,d,f**), estudou-se a segunda etapa das RMC's as quais resultam nos produtos **54e,i,t**. Para esse estudo, os sais de isotiossemicarbazida **65c,d,f** reagiram com os aldeídos **2d,g,l** correspondente, e as tiossemicarbazonas **49d,j,m** com os brometos alílicos **10c,d,f** correspondentes, fornecendo em todos os casos as respectivas isotiossemicarbazonas **54e,i,t** (Esquema 33).



Esquema 33. Síntese das isotiosemicarbazonas **54e,i,t** a partir dos produtos bicomponentes **65c,d,f** e **49d,g,l**.

Como apresentado no Esquema 31, o estudo desse conjunto de reações foi realizado em etanol como solvente a temperatura ambiente e tempo reacional de 1 hora. Após esse período, a solução básica de bicarbonato de sódio foi adicionada sem a etapa de purificação utilizando éter etílico. Após a extração, os produtos foram caracterizados por RMN de ¹H, e observou-se os sinais característicos das isotiosemicarbazonas **54e,i,t**, como simpleto na faixa de 4,25-4,30 ppm, relativo aos hidrogênios metilênicos (S-CH₂), o simpleto largo entre 5,58-5,90 ppm, referente aos hidrogênios do grupo amino (NH₂) e outro simpleto em 7,98-8,15 ppm, que é característico do hidrogênio do grupo imino (HC=N)

As reações entre as tiosemicarbazonas **49** e os brometos alílicos **10** correspondentes, propiciaram a formação exclusiva dos produtos multicomponentes **54e,i,t**, em ótimos rendimentos (86-95%). Por outro lado, as reações bicomponentes

entre os sais de isotiossemicarbazida **65** e os aldeídos **2** resultaram nas isotiossemicarbazonas **54e,i,t**, em excelentes rendimentos (90-98%), mas apresentaram alguns pontos negativos que merecem destaque. Na reação entre o sal **65c** (R = CH₃) e 4-bromobenzaldeído (**2i**), observou-se sinais duplicados no espectro de RMN de ¹H, indicando a formação de compostos isoméricos na proporção de 10:1. Já a reação entre o sal **65f** (4-nitrofenil, grupo retirador de elétrons) e *p*-anisaldeído (**2d**, grupo doador de elétrons), foi possível observar no espectro de RMN de ¹H o simpleto próximo a 10 ppm, o que caracteriza o hidrogênio ligado a carbonila do aldeído, indicando que o tempo reacional de 1 hora para formação da isotiossemicarbazona **54t** a partir do sal de isotiossemicarbazida **65f** e do aldeído **2d** não foi suficiente.

Buscando compreender o comportamento do brometo alílico **10** no meio reacional, foi realizada uma reação de controle, na qual o reagente **10a** foi adicionado à um balão reacional e mantido nas condições da RMC, ou seja, 2 horas em etanol sob agitação constante à temperatura ambiente. Após esse período, a solução saturada de bicarbonato foi adicionada, e a mistura resultante permaneceu por mais 0,5 hora sob agitação constante à temperatura ambiente. Concluído esse período, o brometo foi extraído e submetido a análise de RMN de ¹H, no qual pode-se observar apenas os sinais característicos de **10a**, como o simpleto em 3,90, referente aos hidrogênios da metoxila do éster (COOCH₃), outro simpleto em 4,41 ppm, que caracteriza os hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao bromo (H₂C-Br) e o

simpleto em 7,83 ppm, relativo ao hidrogênio olefínico (HC=), isto é, o brometo **10** é estável nas condições empregadas da RMC.

Investigou-se também a neutralização do sal de isotiossemicarbazida **65c**, com o objetivo de estudar a reatividade do produto neutro na reação de condensação com o aldeído **21**. Para isso, preparou-se o sal metil substituído **65c**, como mostrado no Esquema 30, após o tempo reacional de 1 hora, a solução básica de NaHCO₃ foi adicionada, sem a etapa de purificação utilizando lavagem e trituração com éter etílico do sal de isotiossemicarbazida **65c**. A mistura resultante, ficou sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 hora. Concluído esse período, a reação foi concentrada sob pressão reduzida, posteriormente diluída em diclorometano e a fração aquosa extraída. O produto obtido foi analisado por RMN de ¹H, e foi possível constatar um conjunto de sinais diferente do padrão até então observado nesse trabalho. Desta forma, no espectro de RMN de ¹H do produto da neutralização do sal de isotiossemicarbazida **65c** observou-se o simpleto em 3,77 ppm, o duplete em 4,63 ppm, com $J= 4,7$ Hz, outro duplete em 4,87 ppm, com $J= 4,7$ Hz, o simpleto em 5,67 ppm e outro simpleto em 6,43 ppm (Figura 14). Estes dados indicam a formação do produto de rearranjo **67** (Esquema 34).

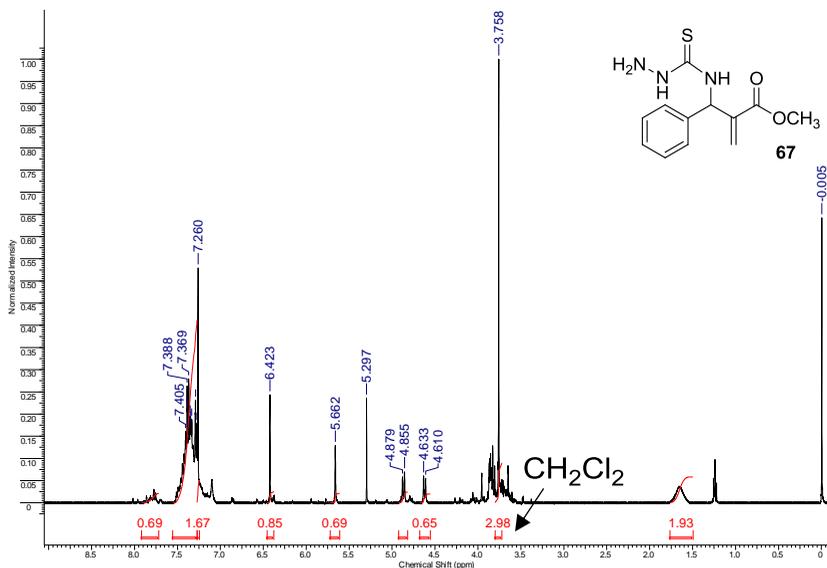
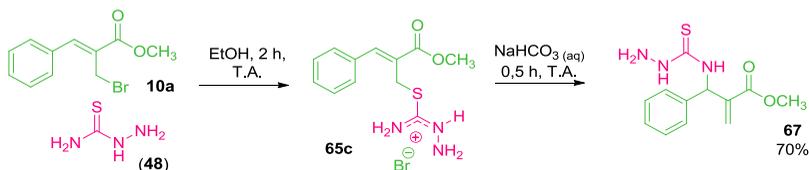


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do possível produto de rearranjo **67**.



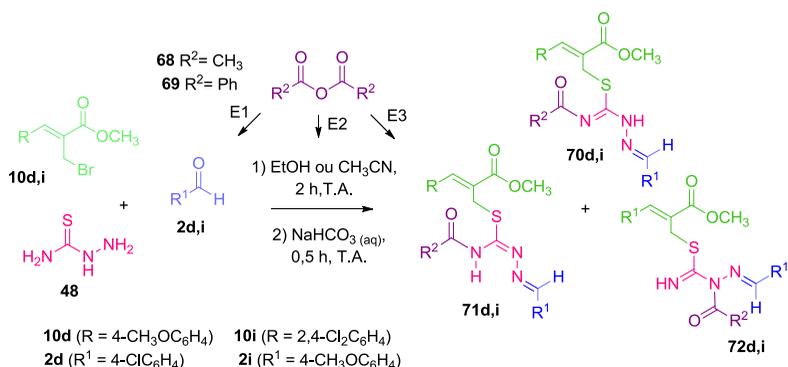
Esquema 34. Possíveis produtos da reação de neutralização do sal de isotiossemicarbazida **65c**.

Buscando por mais indícios que comprovem a formação de **67**, realizou-se um experimento no tubo utilizado na análise de RMN de ^1H , para isso adicionaram-se algumas gotas de D_2O junto com o solvente utilizado no preparo da amostra, uma vez que o

objetivo de adicionar D₂O é para que o deutério possa trocar com o hidrogênio ligado ao nitrogênio, fazendo com que o sinal desapareça. Ao analisar o espectro, não observou-se o duplete em 4,87 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, enquanto outro duplete em 4,63 ppm, relativo ao hidrogênio do grupo metino (**CH**) resultou em um simpleto. Com esse experimento, acredita-se que possa ter ocorrido a formação de **67**, porém mais estudos devem ser realizados.

4.6 Estudos envolvendo reações tetracomponente

Com o objetivo de expandir o escopo das RMC's, estudou-se a possibilidade de desenvolver reações tetracomponentes com o uso de reagentes acilantes, como anidrido acético (**68**) e anidrido benzoico (**69**). Para isso, foram investigadas três estratégias, as quais consistiram em adicionar o agente acilante no início da reação (E1), após o tempo reacional de 2 horas (E2) e depois da adição de base (E3). Os possíveis produtos dessas reações são representados pelas estruturas **70d,i**, **71d,i** e **72d,i** (Esquema 35).



Esquema 35. Estratégias para obtenção dos produtos acetilados **70d,i**, **71d,i** e **72d,i** oriundos da reação tetracomponente.

Inicialmente, a reação tetracomponente foi realizada de acordo com o procedimento usual das RMC's, ou seja, etanol como solvente, tempo reacional de 2 horas e à temperatura ambiente. Além disso, a base foi adicionada diretamente sem a

etapa de purificação por trituração com éter etílico do intermediário sal de isotiossemicarbazona.

Desta forma, testou-se a reação entre anidrido acético, brometo alílico **10i**, **48**, e aldeído **2d** na estratégia 1, isto é, adição do Ac₂O logo após a adição dos demais reagentes. Ao término da neutralização, o composto obtido foi extraído e submetido a análise de RMN de ¹H. Foi possível observar uma mistura complexa de sinais, indicando a formação de vários produtos. A estratégia 2, ou seja, adição do anidrido após 2 horas de reação, também foi testada utilizando brometo alílico **10i** e aldeído **2d** em etanol, mas resultados semelhantes foram observados, isto é, formação de vários compostos atestado pelo espectro de RMN de ¹H, onde mostrou vários sinais de difícil interpretação.

Já utilizando anidrido benzoico brometo alílico **10i**, **48** e aldeído **2i** em etanol, testou-se as estratégias 1 e 2 (Esquema 37). Após a análise do espectro de RMN de ¹H dos produtos obtidos, foi possível verificar que a mudança de agente acilante não causou melhora nos resultados devido ao grande número de sinais de difícil interpretação, indicando mistura de compostos.

Buscando melhores resultados, a próxima estratégia a ser adotada foi a troca do solvente etanol por acetonitrila. Inicialmente, avaliou-se a estratégia 1 (adição do anidrido ao início da reação), utilizando os reagentes **10d**, **48**, **2d** e anidrido acético, uma vez que o uso deste quando comparado ao anidrido

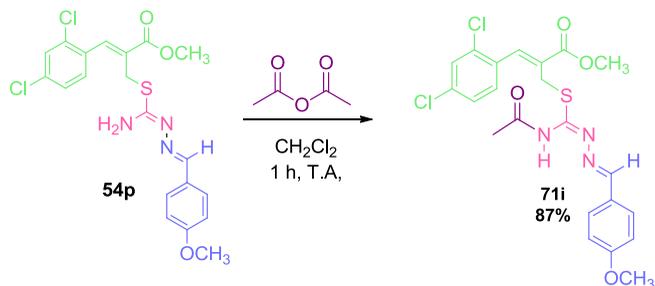
benzoico, resulta em um espectro de RMN de ^1H com menor número de sinais, o que potencialmente facilita a sua interpretação. Após o procedimento experimental como mostrado no Esquema 37, o óleo resultante foi analisado por RMN de ^1H . Foi possível, desta maneira, notar a duplicidade de sinais na proporção de 1:1, indicando a presença da isotiossemicarbazona **54** não acetilada e do possível produto acetilado, devido à existência de um simpleto largo em 9,76 ppm, não observado anteriormente, e que pode ser referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio α à carbonila.

Com o objetivo de obter apenas um produto, avaliou-se a estratégia 2, ou seja, adição do anidrido acético após o tempo reacional de 2 horas, utilizando os reagentes **10d**, **48** e **2d** em acetonitrila. Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do composto obtido a partir da E2, constatou-se novamente a duplicidade de sinais em proporção de 1:1, indicando a formação da isotiossemicarbazona **54** e provavelmente do produto acetilado, devido ao simpleto largo em 9,76 ppm.

A mesma reação descrita anteriormente (**10d**, **48** e **2d** em acetonitrila) foi testada utilizando a estratégia 3 (E3), que consiste em adicionar o anidrido acético após a adição de base. O produto obtido foi analisado por RMN de ^1H , no qual observou-se novamente a formação de uma mistura contendo a isotiossemicarbazona **54p** e um derivado acetilado, detectado pelo simpleto largo em 9,76 ppm. A E3 também foi realizada variando

o brometo e o aldeído, o espectro de RMN de ^1H mostrou duplicidade de sinais, indicando a presença da isotiossemicarbazona **54** não acetilada e de um derivado acetilado. A proporção dos sinais detectados para esses dois estudos utilizando E3 foi de 4:1 com relação a isotiossemicarbazona **54** e o derivado acetilado respectivamente, indicando que possivelmente o anidrido acético estava sendo consumido no meio aquoso e básico, uma vez que a proporção observada em E1 e E2 foi de 1:1.

As estratégias 1, 2 e 3 não resultaram na isotiossemicarbazona acetilada com alta seletividade, e com isso estudou-se a possibilidade de reagir a isotiossemicarbazona **54p** preparada de reações anteriores com anidrido acético em diclorometano, esperando-se obter os possíveis produtos acetilados, já que nessas condições há ausência de água e base que podem potencialmente consumir o agente acilante. A solução contendo **54p** e Ac_2O em diclorometano permaneceu sob agitação constante à temperatura ambiente por 1 hora (Esquema 36), após esse período a reação foi diluída no solvente reacional e lavada com água, posteriormente as fases foram separadas e a fração aquosa foi extraída. O sólido resultante foi purificado por trituração com éter etílico e obtido em 87% de rendimento, posteriormente caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EMAR.



Esquema 36. Reação de acetilação da isotiossemicarbazona **54p** utilizando Ac_2O , resultando em **71i** como possível produto.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 15), não foi observado o simpleto largo em 5,60 ppm, referente aos hidrogênios do grupo amino (NH_2) da isotiossemicarbazona de partida **54p**, e constatou-se a presença do simpleto largo em 9,76 ppm, relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio acetilado (CH_3CONH - comprovado pelo desaparecimento do sinal após adição de D_2O), e também observou o simpleto em 2,19 ppm, referente aos hidrogênios do grupamento metila α a carbonila (CH_3CONH), além dos demais sinais que auxiliam na caracterização do produto, como o simpleto em 4,10 ppm, relativo aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao enxofre ($\text{H}_2\text{C-S}$), o simpleto em 7,84 ppm, que caracteriza o hidrogênio olefínico (HC=), e o simpleto em 7,91 ppm, referente ao hidrogênio do grupamento imino (N=CH).

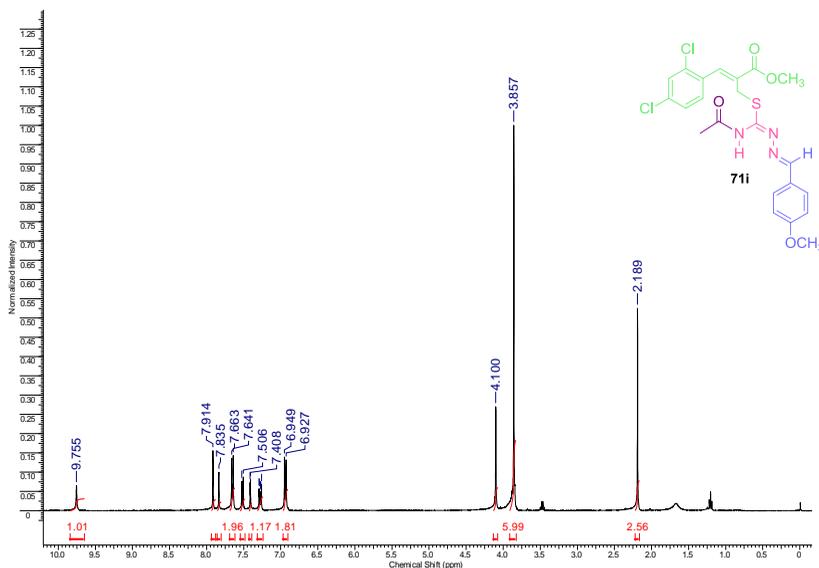


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da isotiossemicarbazona acetilada **71i**.

No espectro de RMN de ^{13}C do derivado acetilado detectou-se um sinal em 24,0 ppm, relativo ao carbono do grupo metila α a carbonila (CH_3CONH - comprovado pelo experimento DEPT), e também o sinal em 166,9 ppm, que é característico de carbono carbonílico (CH_3CONH). Além dos demais sinais que auxiliaram na caracterização, como o sinal em 27,5 ppm, relativo ao carbono metilênico ($\text{H}_2\text{C-S}$), o sinal em 156,7 ppm, referente ao carbono do grupo imino (N=CH - designado pelo experimento DEPT) e o sinal em 167,3 ppm, característico do carbono da carbonila do éster (COOCH_3).

Dentre os três isômeros mostrados no Esquema 37, possivelmente o produto resultante foi **71i**, uma vez que essa estrutura permite a formação de ligação de hidrogênio intramolecular, a qual confere maior estabilidade para a molécula,⁸ além da ligação dupla mais substituída. Essas propriedades mencionadas, contribuem para a formação de **71i**, uma vez que é o isômero mais estável dentre os três sugeridos, o que favorece a sua formação. Mais estudos devem ser realizados para investigar o potencial dessa reação, bem como a caracterização completa do produto acetilado obtido.

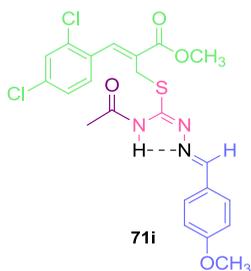
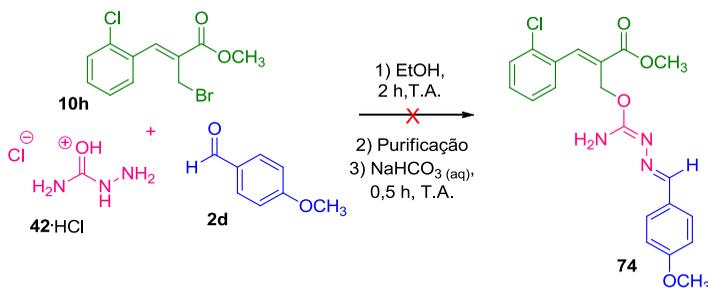


Figura 16. Formação da ligação de hidrogênio intramolecular e dupla mais substituída do derivado acetilado **71i**.

4.7 Estudo de outros dinucleófilos

Procurou-se expandir as RMC's para outros dinucleófilos análogos a tiossemicarbazida (**48**), como a semicarbazida (**42**), aminoguanidina (**45**) e tiossemicarbazida *N*-substituída **73**.

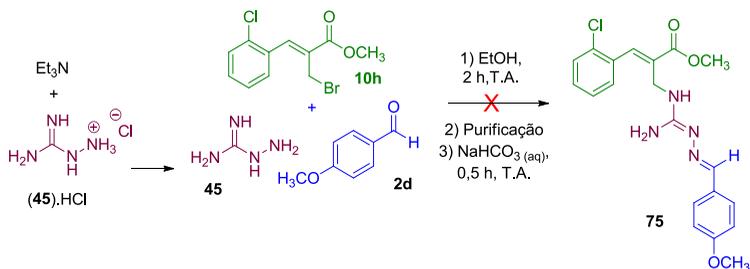
A reação em que se utilizou o reagente oxigenado (**42·HCl**) não resultou em **74** (Esquema 37), pois ao analisar o espectro de RMN de ^1H , observou-se sinais que caracterizam o brometo de partida **10h**, como o simpleto em 4,27 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao bromo ($\text{H}_2\text{C}-\text{Br}$), e o sinal do hidrogênio olefínico ($\text{H}=\text{C}$) em 7,82 ppm. Notou-se também a presença do reagente *p*-anisaldeído (**2d**), pelo simpleto em 9,88 ppm relativo ao hidrogênio ligado a carbonila do aldeído.



Esquema 37. Tentativa de síntese do composto **74** utilizando semicarbazida (**42·HCl**) como dinucleófilo.

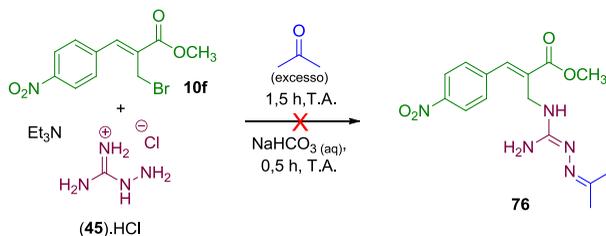
Na reação em que foi empregada aminoguanidina (**45·HCl**), realizou-se uma etapa prévia de neutralização antes de adicioná-la no meio reacional. Esse processo consistiu em neutralizar o sal **45** utilizando trietilamina e em seguida, essa

solução foi adicionada a um balão reacional, contendo *p*-anissaldeído (**2d**) e brometo alílico **10h** (Esquema 38). Essa mistura reacional foi mantida pelo período de 2 horas, após esse tempo o sal resultante foi purificado e em seguida neutralizado, podendo resultar em **75**. Após a extração, observou-se ausência de massa recuperada, evidenciando que o produto esperado **75** não estava na fração orgânica, o que levanta algumas possibilidades como degradação ou ter permanecido na fração aquosa no momento da extração.



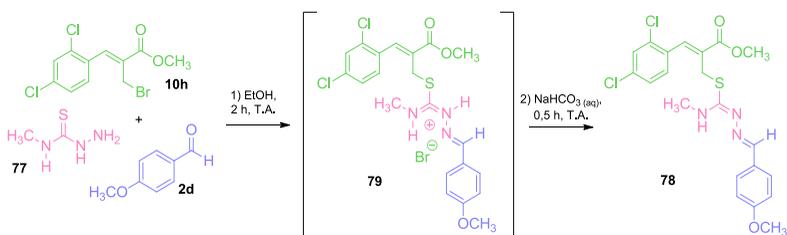
Esquema 38. Tentativa de síntese de **75** derivado de (**45**).

Ainda utilizando aminoguanidina, explorou-se a neutralização *in situ* de **45**·HCl com trietilamina, além de variar o reagente carbonilado, desta forma empregou-se acetona como reagente e solvente utilizando o brometo alílico **10f**, esperando obter **76** como produto da RMC (Esquema 39). Porém, ao analisar o espectro de RMN de ¹H do sólido resultante, observou-se um conjunto complexo de sinais indicando a formação de uma mistura de produtos.



Esquema 39. Tentativa de síntese de **76** a partir de RMC com **45**.

Por fim, investigou-se a reatividade da tiossemicarbazida *N*-4-substituída **77**, que é comercialmente disponível. Inicialmente realizou-se a reação entre **77**, *p*-anisaldeído (**2d**) e o brometo alílico **10i** (Esquema 40). O procedimento consistiu em adicionar a solução saturada de bicarbonato de sódio após 2 horas, resultando no produto neutro **78**, sem a prévia purificação do provável sal de isotiossemicarbazona *N*-metilado **79**.



Esquema 40. Síntese da isotiossemicarbazona **78**.

Após a extração, o sólido resultante foi analisado por RMN de ¹H, sendo possível observar sinais característicos do

composto *N*-metiltiossemicarbazona **78**, como o duplete em 2,93 ppm, relativo aos hidrogênios do grupamento metila ligado ao nitrogênio ($\text{H}_3\text{C-NH}$), o duplete largo em 6,34 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio ($\text{H}_3\text{C-NH-C}$), além do simpleto que caracteriza o hidrogênio da ligação imino (HC=N) em 8,21 ppm. Porém, verificou-se a presença de sinais duplicados na região de 2,98 e 5,55 ppm, na proporção de 3:1 (Figura 17). A duplicidade de sinais ocorre provavelmente devido a isomeria *cis* e *trans* entre os átomos de nitrogênio 1 e 4 presentes nas isotiossemicarbazonas *N*-4-substituídas. De acordo com a literatura,⁸ o isômero *cis* confere maior estabilidade para a molécula devido a formação de ligação de hidrogênio intramolecular, e por isso, é a configuração preferencial dessa classe de compostos. Porém, para as isotiossemicarbazidas *N*-substituídas, como **77**, é observada a formação competitiva do isômero *trans* (Figura 18). Além disso, é reportado que o grupo metil ligado ao nitrogênio 4 do isômero *trans* possui maior deslocamento químico no espectro de RMN de ^1H comparado ao grupo metil do isômero *cis*, o que é um indício que a formação do isômero *E* (*cis*) é majoritária a *Z* (*trans*).⁸

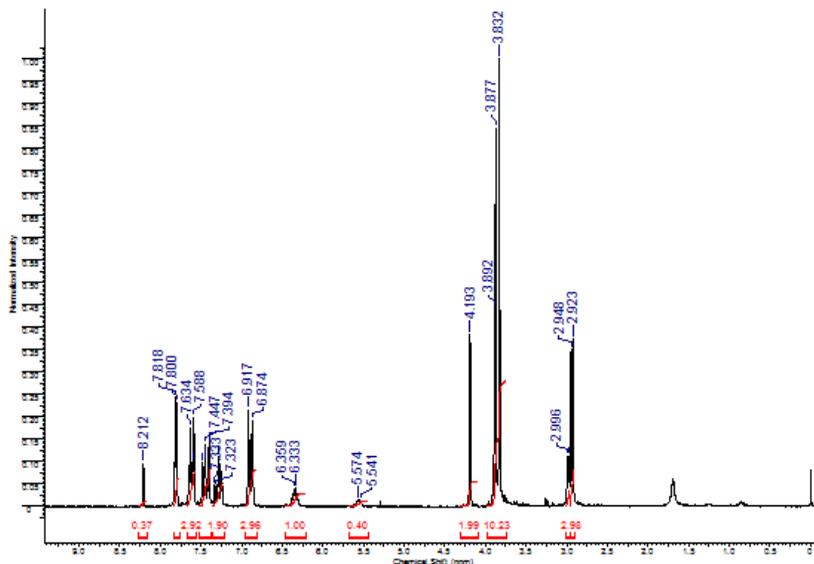


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da isotiossemicarbazona **78**.

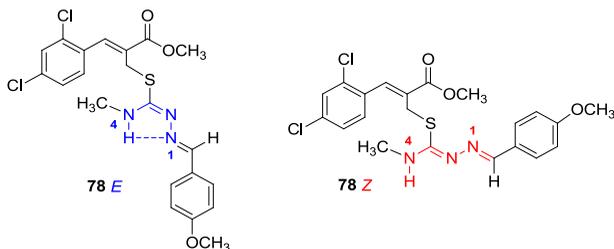
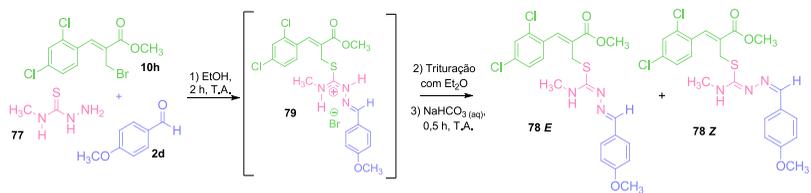


Figura 18. Possíveis isômeros *E* e *Z* da isotiossemicarbazona **78**.

Para verificar se o par de dupletos em 2,93 e 2,98 ppm são referentes aos grupamentos metilas ligadas ao N^4 correspondentes aos isômeros **78E** e **Z**, realizou-se um

experimento que consistiu em adicionar algumas gotas de D₂O no tubo de RMN, uma vez que os hidrogênios ligados ao nitrogênio são trocados por deutério, e assim, o sinal referente a esse átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio desaparece e de grupos próximos a esse átomo de nitrogênio sofrem alteração. Ao analisar o espectro de RMN de ¹H, observou-se que o par de dupletos resultou em um par de simpletos, além disso os simpletos largos em 5,56 e em 6,34 ppm, referente aos grupos aminos (NH₂) desapareceram, como esperado.

Com o intuito de obter seletivamente um isômero do produto **78**, a reação entre a tiossemicarbazona *N*-metil substituída **77**, *p*-anisaldeído (**2d**) e brometo alílico **10i** foi estudada empregando a purificação usual (lavagem e trituração com éter etílico) do sal de isotiossemicarbazona *N*-substituída **79** antes da etapa de neutralização (Esquema 41). Após a extração, a isotiossemicarbazona **78** foi submetida a análise de RMN de ¹H, na qual observou-se novamente a presença de sinais duplicados nas proporções de 3:1. Na tentativa da interconversão entre os dois isômeros, a reação foi repetida com tempo de 24 horas, com a possibilidade de que o aumento do tempo reacional poderia resultar no aumento da proporção do isômero termodinâmico. Após esse período, o produto obtido foi analisado por RMN de ¹H, onde observou-se simpletos em 3,62, 4,16 e em 9,89 ppm, que não foram detectados nas outras reações, indicando a possível degradação do produto **78**.



Esquema 41. Síntese das isotiossemicarbazonas isoméricas **78E** e **78Z**.

5. Conclusões e Perspectivas

Estudou-se a reação multicomponente (RMC) entre brometos alílicos **10**, tiossemicarbazida (**48**) e aldeídos ou cetonas, sendo estabelecidas as condições reacionais empregando temperatura ambiente, etanol como solvente e ausência de catalisador ou aditivo. Este método foi validado para uma série de isotiossemicarbazonas alquil e aril substituídas **54a-t** e **61a-c,f** obtidas a partir da neutralização dos sais de isotiossemicarbazona **56** e **60**.

Vários procedimentos foram realizados buscando a síntese seletiva do sal de isotiossemicarbazona **56**, como aumento do tempo reacional, mudança de solvente e reação utilizando a metodologia *one-pot telescoped*. No entanto, todas as tentativas resultaram como produto a mistura isomérica de sais de isotiossemicarbazona **56**.

Já a neutralização do sal de isotiossemicarbazona **56** foi realizado com êxito ao empregar solução saturada de bicarbonato de sódio e diclorometano como co-solvente, fornecendo um único isômero, possivelmente com estereoquímica *E* na dupla ligação.

O *Método A* que consiste no preparo do sal de isotiossemicarbazona **56**, seguido da sua purificação utilizando lavagem e trituração com éter etílico e posterior neutralização, resultou nas respectivas isotiossemicarbazonas **54a-t** sem a necessidade de subsequente purificação, ou seja, o produto bruto

apresentou elevado grau de pureza. O *Método A* é o mais laborioso, porém é o mais abrangente uma vez que foi eficiente com todos os reagentes carbonilados empregados tanto aromáticos quanto alifáticos, portanto este método seria o utilizado ao estudar uma nova RMC para a síntese de isotiossemicarbazonas **54** e **60**.

Por outro lado, o *Método B*, embora mais prático uma vez que não tem a etapa de isolamento e purificação do sal de isotiossemicarbazona **56** e **60e**, foi pouco seletivo no preparo das isotiossemicarbazonas **54** e **61e**, as quais foram obtidas acompanhadas de outros compostos não identificados no RMN de ^1H . Buscou-se purificar as isotiossemicarbazonas **54**, no entanto são instáveis quando submetidas a coluna cromatográfica e recristalização, sendo inviável a purificação. Apenas as isotiossemicarbazonas **54i,j,n,r** foram obtidas em bom grau de pureza e rendimento a partir do *Método B*. Com isso, este protocolo não é o mais abrangente para essa classe de RMC.

O estudo sobre o mecanismo de formação das isotiossemicarbazonas **54**, envolveu as reações bicomponentes para a formação do sal de tiossemicarbazida **65** (a partir de tiossemicarbazida (**48**) e brometo alílico **10**) e da tiossemicarbazona **49** (partindo de tiossemicarbazida (**48**) e aldeído **2**). A reação competitiva da tiossemicarbazida (**48**) com aldeído ou brometo conclui-se que a formação do sal de isotiossemicarbazida **65** ocorre mais rapidamente que a reação da

tiossemicarbazona **49**. Já na segunda etapa, a obtenção da isotiossemicarbazona **54** tanto pela reação do sal de isotiossemicarbazida **65** com o aldeído quanto pela combinação da tiossemicarbazona **49** com o brometo é rápida em ambos os casos.

O sal de isotiossemicarbazida **65c** foi neutralizado utilizando solução saturada de bicarbonato de sódio e resultou no produto **67**, oriundo de rearranjo ou migração.

Foram utilizados aldeídos e cetonas como fontes de eletrófilos carbonilados. Os aldeídos aromáticos empregados foram representativos, ou seja, diferentes grupos doadores e retiradores nas posições *o*, *m* ou *p* do anel aromático, e em todos os casos resultaram nas isotiossemicarbazonas **54a-s** empregando etanol como solvente, já para o propionaldeído (**2k**) a isotiossemicarbazona **54s** foi obtida com grau de pureza melhor ao substituir etanol por acetonitrila. Para os aldeídos aromáticos e alifáticos o *Método A* forneceu as isotiossemicarbazonas **54a-t** em melhor grau de pureza sem a necessidade de subsequente purificação (Tabela 4, 40). Ao utilizar acetona, as isotiossemicarbazonas **61a-c** foram obtidas satisfatoriamente a partir dos *Métodos A, B e C*. Ao empregar a ciclohexanona como reagente o *Método A* mostrou ser eficiente (Esquema 36, p. 89).

A reação tetracomponente não resultou no produto acetilado utilizando as três estratégias iniciais, adição do agente

acilante ao início da reação junto com os demais reagentes (E1), adição do agente acilante após o tempo reacional de 2 horas (E2) e adição do agente acilante após a neutralização (E3). No entanto, em estudos preliminares o derivado acetilado **71** foi obtido após a acetilação da isotiossemicarbazona **54p** previamente preparada em diclorometano na ausência de água e base.

Explorou-se o uso de outros dinucleófilos, como aminoguanidina, semicarbazida e 4-metiltiossemicarbazida. Apenas a 4-metiltiossemicarbazida resultou no produto multicomponente **78**, porém na forma de isômeros com proporção de 3:1, provavelmente devido a possibilidade de formação de ligação de hidrogênio intramolecular (Figura 18, p. 96)

As isotiossemicarbazonas **54i,p,r** foram analisadas por raio-x (Figura 19). As isotiossemicarbazonas **54a-t** e **61f** serão submetidas a testes anticâncer.

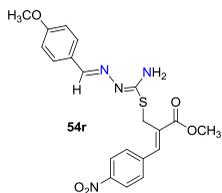
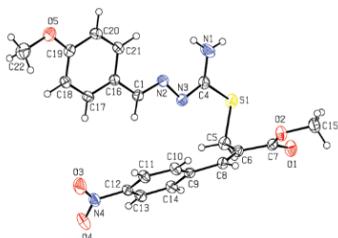
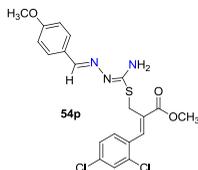
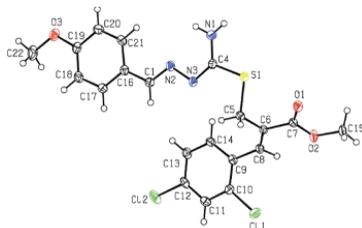
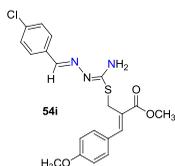
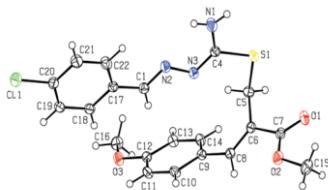


Figura 19. Estrutura das isotiossemicarbazonas **54i,p,r** propostas pela análise de raio-x.

Como perspectivas futuras pretende-se aprofundar os estudos acerca da reação tetracomponente e do uso de diferentes dinucleófilos (semicarbazida, aminoguanidina e *N*-metiltiossemicarbazida), a fim de selecionar as melhores condições e aplicá-las para a síntese de outros compostos multifuncionalizados. Além disso, pretende-se estudar reações de cicloadição, uma vez que as isotiossemicarbazonas **54d** e **54i** possuem em sua estrutura dieno e dienófilo, os quais

potencialmente podem ser precursores para reações hetero Diels-Alder intramolecular (Figura 20)

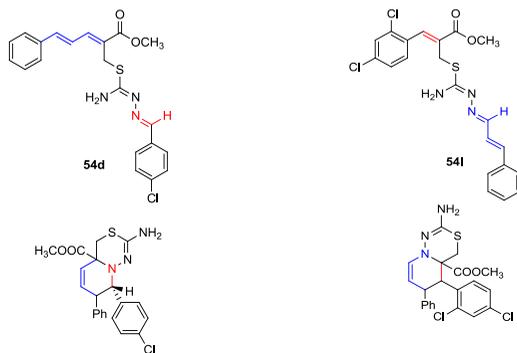


Figura 20. Possíveis precursores para reação de cicloadição hetero-Diels-Alder intramolecular.

6. Parte Experimental

6.1 Instrumentação Geral e Reagentes

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0,00 ppm), CDCl_3 (7,26 ppm para RMN de ^1H e 77,16 ppm para RMN de ^{13}C) ou $\text{DMSO-}d_6$ (2,50 ppm para RMN de ^1H). Os espectros de IV foram obtidos em KBr, utilizando um espectrômetro Bruker FT-IR alfa, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos.

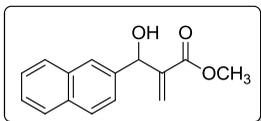
Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS (*ElectroSpray Ionization Time of Flight Mass Spectrometry*) foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de 3 $\mu\text{L min}^{-1}$, utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e ácido fórmico grau LC-MS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

Os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel reveladas no ultravioleta. Os compostos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel ou por recristalização.

6.2 Preparação dos adutos de MBH 4

A um balão reacional adicionou-se 50-100 mmol de acrilato de metila (**3**), 1,0 equiv do aldeído **2** correspondente e 0,5 equiv de DABCO (**1**). A mistura permaneceu sob agitação constante a temperatura ambiente por 3-30 dias (Tabela 1, p. 29). Após o tempo reacional, a solução obtida foi diluída em diclorometano e a fase orgânica foi lavada com água, HCl 1 M e solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em um rota-evaporador. Os α -metileno- β -hidroxi ésteres foram purificados por coluna cromatográfica de SiO₂, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v). Os compostos que são sólidos como **4b** e **4d** foram purificados por recristalização utilizando como solvente hexano/acetato de etila. Os adutos de MBH apresentaram dados de caracterização compatíveis aos disponíveis na literatura.^{83,84}

3-Hidroxi-2-metileno-3-(2-naftil)propanoato de metila (4b)

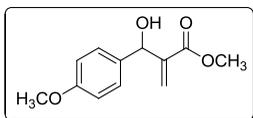


Tempo: 3 dias. Rendimento: 90%.

Sólido branco, P.F.= 93-94°C (lit:⁸⁴ 98,0-99,0 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (s, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 4H).

3-Hidroxi-2-metileno-3-(4-metoxifenil)propanoato de metila (4d)



Tempo: 30 dias. Rendimento: 50%.

Sólido branco, P.F.= 61,0-62,0 °C (lit:⁸³ 62,0-63,0 °C; lit:⁸⁴ óleo incolor).

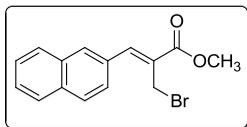
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H).

6.3 Preparação dos brometos alílicos 10

A um balão reacional foram adicionados 5,0 mmol do respectivo α-metileno-β-hidroxi éster **4** e 15,0 mL de acetonitrila. A esta solução, sob agitação constante à temperatura ambiente, adicionou-se LiBr (Método A: 10,0 mmol; Método B: 20,0 mmol). Em seguida, sob banho de gelo e agitação foi gotejado H₂SO₄ concentrado (Método A: 12,5 mmol; Método B: 25,0 mmol). A reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5-5 h (Tabela 2, p. 32). Finalizado o tempo reacional, a

mistura contida no balão foi diluída em CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com H_2O , NaHCO_3 saturado e solução saturada de cloreto de sódio, em seguida seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Os (*Z*)-2-(bromometil)-2-alcenoatos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1 v/v). Os compostos sólidos (**10a**, **10c** e **10f**) foram purificados por recristalização e os dados estão apresentados a seguir. Os produtos obtidos apresentaram dados de caracterização compatíveis aos disponíveis na literatura.^{6,38} Os brometos alílicos **10a**, **10c**, **10g**, **10j** e **10l** (Tabela 2, p. 32) foram obtidos como mistura de isômeros *Z:E*. A proporção isomérica observada entre os compostos *Z:E* foi de 9:1 para os brometos aromáticos **10a**, **10c**, **10g**, **10j** e 5:1 para o brometo alifático **10l**.

(*Z*)-2-(Bromometil)-3-(2-naftil)-2-propenoato de metila (10a**)**



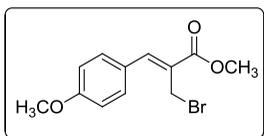
Método A. Tempo: 0,5 h. Rendimento: 75%.

Recristalizado em hexano, acetato de etila e diclorometano (8:1:1 v/v).

Sólido amarelo, P.F.= 86,8-87,5 °C (lit.³⁸ 88,0-89,0 °C).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.92 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.51-7.68 (m, 3H), 7.79-8.00 (m, 4H), 8.12 (s, 1H).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (10c)



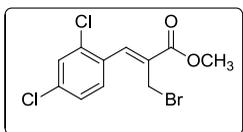
Método A. Tempo: 0,5 h. Rendimento: 50%.

Recristalizado em hexano e acetato de etila (9:1 v/v).

Sólido branco, P.F.= 68,0- 70,0 °C (lit.⁶ 59,6-60,1 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); 7.78 (s, 1H).

(Z)-2-(Bromometil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propenoato de metila (10f)



Método A. Tempo: 0,5 h. Rendimento: 77%.

Recristalizado em hexano e acetato de etila (9:1 v/v).

Sólido branco, P.F.= 85,7-86,5 °C (lit.⁶ 75,4-75,7 °C).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.38 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.4 Hz 1H), 7.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.84 (s, 1H).

6.4 Preparação das isotiossemicarbazonas **54**, **61f** e **78**

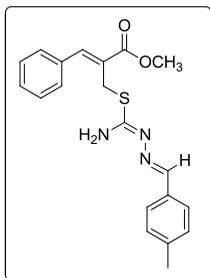
Método A: Em um balão reacional foram adicionados 1,0 mmol do brometo alílico **10** e 1,0 mmol do aldeído **2** ou ciclohexanona em 1,0 mL de etanol (acetonitrila para os reagentes alifáticos, tanto o brometo alílico **10k** quanto o aldeído **2k**) sob agitação constante à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se 1,0 mmol de tiossemicarbazida (**48**) ou 4-metil-3-tiossemicarbazida (**77**). A mistura resultante foi mantida nessas condições por 2-4 h (Tabela 4, p: 59). Após esse tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto sólido obtido (sal de isotiossemicarbazona **56**) foi triturado e lavado com éter etílico, sendo o sobrenadante retirado com o auxílio de uma pipeta de pasteur. Em seguida, no mesmo balão reacional foram adicionados 2,0 mL de CH₂Cl₂ e 3,0 mL de solução saturada de NaHCO₃ e essa suspensão foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 h. A reação foi então transferida para um funil de separação, onde as fases foram separadas e a fração aquosa foi extraída com duas porções de diclorometano. Os extratos orgânicos foram combinados e, em seguida, secos com Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados em rotaevaporador, resultando como produtos as respectivas isotiossemicarbazonas **54**, **61f** e **78**.

Método B: O procedimento é similar ao *Método A*, porém no *Método B* o produto inicial obtido da RMC (sal de isotiossemicarbazona **56**) não é isolado e purificado, sendo, portanto, diretamente tratado com 3,0 mL de solução saturada de NaHCO₃ após o período reacional inicial de 2 h. A suspensão resultante foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 h (Tabela 5, p. 63). O tratamento reacional é igual ao descrito no *Método A*.

Método C (acetona): Em um balão reacional foram adicionados 1,0 mmol do brometo alílico **10**, 1,0 mmol de tiossemicarbazida (**48**) e 3,0 mL de acetona. A solução resultante permaneceu sob agitação constante à temperatura ambiente por 1,5 hora (Tabela 6, p. 67). Após esse tempo, foram adicionados 3 mL de solução saturada de NaHCO₃ e essa suspensão foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 0,5 h. O tratamento reacional é igual ao descrito no *Método A*.

Os produtos das RMC's **54a-c,e,i,j,k,q,s** (Tabela 4, p. 59) foram obtidos como mistura de isômeros mantendo a proporção original dos materiais de partida **10a**, **10c**, **10g**, **10j** e **10k** (Tabela 2, p. 32).

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-fenil-1-(4-metilfenil)-7-metoxicarbonil-5-tioocta-1,3,7-trieno (54a)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 95%

(7Z:7E 9:1).

Óleo amarelo.

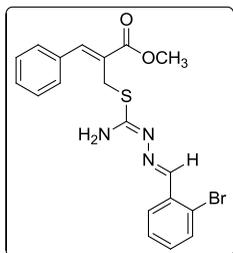
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3453, 3341, 3155, 3025, 2951, 1711, 1609, 1587, 1530, 1271, 816, 732.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2.38 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 5.80 (sl, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6 (CH_3), 27.7 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 127.6 (C), 127.8 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 129.3 (CH), 129.4 (2 \times CH), 129.8 (2 \times CH), 132.4 (C), 134.6 (C), 140.3 (C), 142.5 ($=\text{CH}$), 155.0 ($\text{HC}=\text{N}$), 161.0 (C), 168.0 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 368,1427, encontrado: 368,1430.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-1-(2-bromofenil)-8-fenil-7-metoxicarbonil-5-tioocta-1,3,7-trieno (54b)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 50%

(7Z:7E 9:1).

Sólido amarelo, P.F.= 114,8- 116,8 °C.

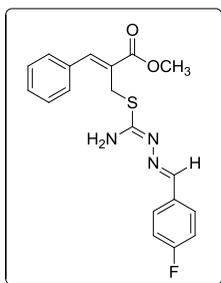
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3404, 3288, 3172, 2943, 1709, 1601, 1524, 1265, 1212, 751.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.91 (sl, 2H), 7.18-7.51 (m, 8H), 7.56 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$, 1H), 8.60 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.8 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 124.9 (C), 127.4 (CH), 127.5 (C), 128.1 (CH), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 (CH), 129.8 ($2 \times \text{CH}$), 131.1 (CH), 133.3 (CH), 134.1 (C), 134.4 (C), 142.8 ($=\text{CH}$), 153.7 ($\text{HC}=\text{N}$), 162.5 (C), 168.01 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 434,0372, encontrado: 434,0376.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-fenil-1-(4-fluorofenil)-7-metoxicarbonil-5-tioocta-1,3,7-trieno (54c)



Método A. Tempo: 4,5 h. Rendimento: 90%
(7Z:7E 9:1).

Óleo amarelo.

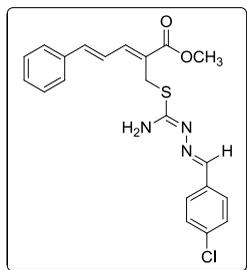
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3455, 3343, 2951, 1709, 1615, 1601, 1507, 1228, 836, 734.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 5.81 (sl, 2H), 7.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 5H), 7.67 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.7 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 115.8 (d, $J = 32.0$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 127.6 (C), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 129.3 (CH), 129.5 (d, $J = 9.0$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 129.8 ($2 \times \text{CH}$), 131.4 (d, $J = 2.0$ Hz, C), 134.6 (C), 142.6 ($=\text{CH}$), 153.6 ($\text{HC}=\text{N}$), 161.5 (C), 163.9 (d, $J = 248.0$ Hz, C), 168.0 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{19}H_{19}FN_3O_2S$ $[M + H]^+$: 372,11765, encontrado: 372,11768.

(1E,3E,7Z,9E)-4-Amino-2,3-diaza-1-(4-clorofenil)-10-fenil-7-metoxicarbonil-5-tiadeca-1,3,7,9-tetraeno (54d)



Método A. Tempo: 4,5 h. Rendimento:

80%.

Sólido amarelo, P.F.= 141,7-142,7 °C.

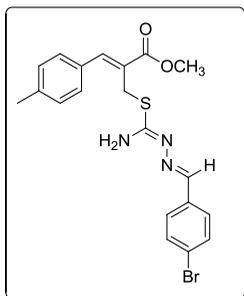
IV (KBr) v_{max}/cm^{-1} : 3455, 3298, 3153, 2945, 1689, 1605, 1591, 1515, 1289, 1081, 965, 751.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3.83 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 5.60 (sl, 2H), 6.87-6.99 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.39-7.55 (m, 7H), 8.26 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.4 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 124.6 (CH), 127.0 (C), 127.6 ($2 \times CH$), 128.8 ($4 \times CH$), 128.9 ($2 \times CH$), 129.2 (CH), 133.6 (C), 135.8 (C), 136.4 (C), 141.0 (CH), 141.3 (CH), 153.3 ($HC=N$), 161.7 (C), 167.8 ($C=O$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{21}ClN_3O_2S$ $[M + H]^+$: 414,1038, encontrado: 414,1040.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-1-(4-bromofenil)-8-(4-metilfenil)-7-metoxicarbonil-5-tioocta-1,3,7-trieno (54e)



Método A. Tempo: 4,5 h. Rendimento: 95%
(7Z:7E 9:1).

Sólido amarelo, P.F.= 62,6-65,6 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3437, 3027, 2949, 1703, 1607, 1528, 1269, 812, 728.

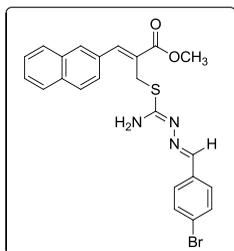
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2.37 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 5.91 (sl, 2H),

7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (CH_3), 27.9 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 124.2 (C), 126.5 (C), 129.2 (2 \times CH), 129.6 (2 \times CH), 130.0 (2 \times CH), 131.7 (C), 131.9 (2 \times CH), 134.2 (C), 139.8 (C), 142.8 (=CH), 153.6 ($\text{HC}=\text{N}$), 162.2 (C), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 448.0517, encontrado: 448.0512.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-1-(4-bromofenil)-7-metoxicarbonil-8-(2-naftil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (54f)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 60%.
Sólido amarelo, P.F.= 133,3-135,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3465, 3319, 3055, 2953, 1693, 1605, 1589, 1534, 1256, 820, 749.

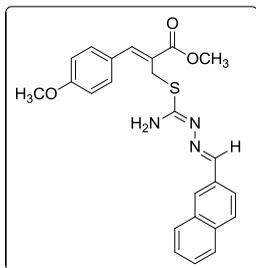
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3.90 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.80 (sl, 2H), 7.37 (d, $J =$

8.4 Hz, 2H), 7.45-7.58 (m, 5H), 7.74 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.7 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 124.2 (C), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (C), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 130.0 (CH), 131.8 ($2 \times \text{CH}$), 132.2 (C), 133.2 (C), 133.4 (C), 134.0 (C), 142.4 ($=\text{CH}$), 153.6 ($\text{HC}=\text{N}$), 161.7 (C), 168.1 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 484.0513, encontrado: 484.0514.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-7-metoxycarbonil-8-(4-metoxifenil)-1-(2-naftil)-5-tiaocta-1,3,7-trieno (54g)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 95%.

Sólido amarelo, P.F.= 138,0-140,0 °C.

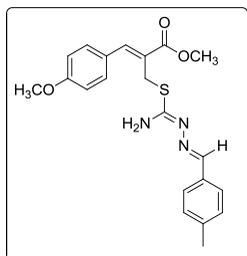
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 3331, 3002, 2947, 1703, 1607, 1589, 1258, 1220, 812, 769.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.97 (sl, 2H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.80-7.87 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 28.0 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 114.3 ($2 \times \text{CH}$), 123.5 (CH), 125.0 (C), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (C), 128.36 (CH), 128.45 (CH), 129.5 (CH), 131.9 ($2 \times \text{CH}$), 132.9 (C), 133.3 (C), 134.4 (C), 142.4 ($=\text{CH}$), 154.9 ($\text{HC}=\text{N}$), 160.6 (C), 161.8 (C), 168.3 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{24}H_{24}N_3O_3S$ $[M + H]^+$: 434.1533, encontrado: 434.1528.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-1-(4-metilfenil)-7-metoxicarbonil-8-(4-metoxifenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (54h)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento:

93%.

Óleo amarelo.

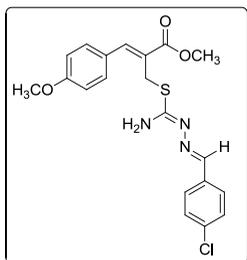
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3461, 3347, 3045, 2947, 1701, 1605, 1589, 1520, 1267, 1081, 824, 749.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 5.91 (sl, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (CH_3), 27.9 (CH_2), 52.4 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 114.3 ($2 \times \text{CH}$), 124.9 (C), 127.0 (C), 127.7 ($2 \times \text{CH}$), 129.3 ($2 \times \text{CH}$), 131.8 ($2 \times \text{CH}$), 132.4 (C), 140.3 (C), 142.4 ($=\text{CH}$), 154.8 ($\text{HC}=\text{N}$), 160.6 (C), 161.2 (C), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{24}N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 398.1531, encontrado: 398.1533.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-1-(4-clorofenil)-7-metoxicarbonil-8-(4-metoxifenil)- 5-tiaocta-1,3,7-trieno (54i)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 60%.

Sólido branco, P.F.= 116,4-118,4 °C.

Método B. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 64%
(7Z:7E 9:1)

Sólido branco, P.F.= 113,3-115,7 °C.

Em ambos os métodos os produtos apresentaram dados de caracterização compatíveis.

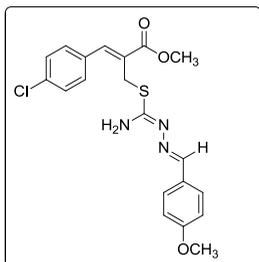
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 3327, 3000, 2947, 1701, 1607, 1526, 1301, 1254, 834.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.87 (sl, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 28.0 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 114.4 ($2 \times \text{CH}$), 125.0 (C), 127.1 (C), 128.9 ($4 \times \text{CH}$), 131.9 ($2 \times \text{CH}$), 133.8 (C), 135.8 (C), 142.5 ($=\text{CH}$), 153.5 ($\text{HC}=\text{N}$), 160.7 (C), 162.1 (C), 168.3 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 418.09867, encontrado: 418.09871.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-(4-clorofenil)-7-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)- 5-tiaocta-1,3,7-trieno (54j)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 90%
(7Z:7E 9:1).

Sólido amarelo, P.F.= 113,0-115,2 °C.

Método B. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 74%
(7Z:7E 9:1).

Sólido amarelo, P.F.= 112,4-115,0 °C.

Em ambos os métodos os produtos apresentaram dados de caracterização compatíveis

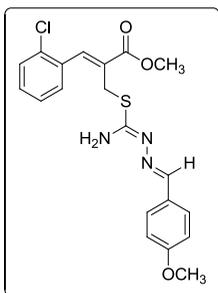
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3471, 3359, 3000, 2945, 1705, 1609, 1585, 1242, 1079, 828.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.68 (sl, 2H), 6.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 27.5 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 114.2 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 (C), 128.4 (C), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 131.2 ($2 \times \text{CH}$), 133.2 (C), 135.3 (C), 141.0 ($=\text{CH}$), 154.8 ($\text{HC}=\text{N}$), 160.1 (C), 161.4 (C), 167.8 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 418.0987, encontrado: 418.0986.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza8-(4-clorofenil)-7-metoxicarbonil-1-(4-nitrofenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (54k)



Método: A. Tempo: 4,5 h. Rendimento: 75%
(7Z:7E 9:1).

Sólido amarelo P.F.= 126,0-128,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3610, 3492, 3365, 2951, 1709, 1658, 1591, 1507, 1336, 1285, 838.

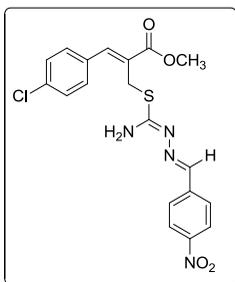
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3.87 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 5.89 (sl, 2H), 7.38-7.40 (m, 4H),

7.76 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.4 (CH_2), 52.7 (OCH_3), 124.0 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 ($2 \times \text{CH} + \text{C}$), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 131.0 ($2 \times \text{CH}$), 133.1 (C), 135.3 (C), 141.1 (C), 141.2 ($=\text{CH}$), 148.4 (C), 151.9 ($\text{HC}=\text{N}$), 163.3 (C), 167.6 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 433.0732, encontrado: 433.0734.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-(2-clorofenil)-7-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (54l)



Tempo: 2,5 h. Rendimento: 94%.

Sólido amarelo, P.F.= 35-37 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3449, 3335, 3053, 2953, 1695, 1605, 1509, 1301, 1248, 834, 753.

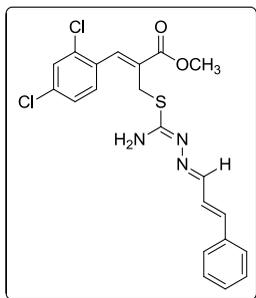
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.81 (sl, 2H), 6.89

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.6 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 114.1 ($2 \times \text{CH}$), 127.0 (CH), 127.8 (C), 129.3 ($2 \times \text{CH}$), 129.8 (CH), 130.0 (C), 130.2 (CH), 130.4 (CH), 133.3 (C), 134.2 (C), 139.2 ($=\text{CH}$), 154.5 ($\text{HC}=\text{N}$), 160.2 (C), 161.3 (C), 167.4 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 418.0987, encontrado: 418.0989.

(1E,3E,5E,9Z)-6-Amino-4,5-diaza-10-(2,4-diclorofenil)-1-fenil-9-metoxicarbonil--7-tiadeca-1,3,5,9-tetraeno (54m)



Método A. Tempo: 4,5 h. Rendimento: 85%

Sólido amarelo, P.F.= 114,4-116,3 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3465, 3359, 3151, 2953, 1707, 1622 1595, 1522, 1289, 1087, 753.

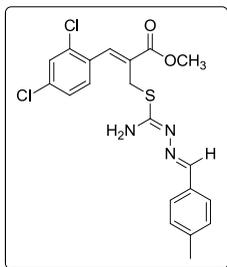
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 5.63 (sl, 2H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.29-7.49 (m, 8H), 7.69-7.71 (m, 1H),

7.78 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.3 (CH_2), 52.7 (OCH_3), 124.1 (CH), 126.1 (CH), 127.1 ($2 \times \text{CH}$), 127.3 (C), 128.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 (CH), 129.3 (C), 129.7 (CH), 131.2 (CH), 135.0 (C), 136.3 (C), 137.7 (CH), 140.1 (CH), 145.9 (CH), 156.8 ($\text{HC}=\text{N}$), 160.0 (C), 167.2 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{20}H_{20}Cl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 448.0648, encontrado: 448.0644.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-(2,4-diclorofenil)-1-(4-metilfenil)-7-metoxycarbonil-5-tioocta-1,3,7-trieno (54n)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 84%.

Sólido amarelo, P.F.= 120,3-121,5 °C.

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3447, 3335, 2953, 1695, 1613, 1587, 1530, 1287, 1087, 814, 783.

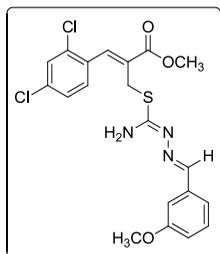
RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 2.38 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 5.68 (sl, 2H), 7.19

(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26-7.42 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.96 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6 (CH_3), 27.4 (CH_2), 52.7 (OCH_3), 127.4 (C), 127.8 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 129.7 (CH), 130.7 (C), 131.3 (CH), 132.1 (C), 132.3 (C), 135.0 (C), 135.4 (C), 137.8 (C), 140.4 (=CH), 154.9 (HC=N), 160.2 (C), 167.2 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{20}H_{20}Cl_2N_3O_2S$ $[M + H]^+$: 436.0648, encontrado: 436.0649.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-(2,4-diclorofenil)-7-metoxicarbonil-1-(3-metoxifenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (54o)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 95%.

Óleo amarelo.

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3459, 3343, 3002, 2951, 1713, 1607, 1585, 1530, 1469, 1285, 732.

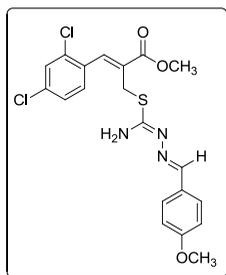
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 5.73 (sl, 2H), 6.94-

6.97 (m, 1H), 7.25-7.42 (m, 6H), 7.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.3 (CH_2), 52.7 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 112.0 (CH), 116.4 (CH), 121.0 (CH), 127.4 (CH), 129.7 (2 \times CH + C), 130.7 (CH), 131.3 (C), 132.1 (C), 135.1 (C), 135.4 (C), 136.4 (C), 137.9 (=CH), 154.8 (C), 159.8 (HC=N), 160.7 (C), 167.2 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 452,0597, encontrado: 452,0595.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-(2,4-diclorofenil)-7-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (54p)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 94%.

Sólido amarelo, P.F.= 122,7-124,7 °C.

Método B. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 94%

Sólido amarelo, P.F.= 115,3-116,8 °C.

Em ambos os métodos os produtos apresentaram dados de caracterização

compatíveis.

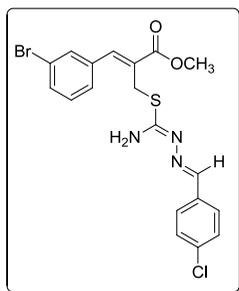
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 3333, 3006, 2953, 1693, 1607, 1587, 1289, 1252, 834.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.65 (sl, 2H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.4 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 114.2 ($2 \times \text{CH}$), 127.3 (C), 127.8 (C), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.6 (CH), 130.7 (C), 131.3 (CH), 132.1 (C), 135.0 (C), 135.3 (C), 137.7 ($=\text{CH}$), 154.5 ($\text{HC}=\text{N}$), 159.6 (C), 161.3 (C), 167.2 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 452,0597, encontrado: 452,0593.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-8-(3-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-7-metoxicarbonil-5-tiaocta-1,3,7-trieno (54q)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 85%
(7Z:7E 9:1)

Sólido amarelo, P.F.= 40,0-42,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3451, 3339, 3059, 2949, 1709, 1611, 1587, 1524, 1289, 787.

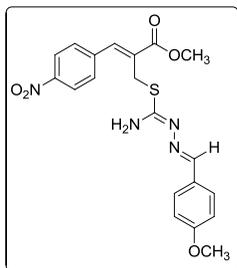
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3.82 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 5.69 (sl, 2H), 7.18-7.46 (m, 6H),

7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.2 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 122.7 (C), 128.1 (C), 128.82 ($2 \times \text{CH}$), 128.85 ($2 \times \text{CH}$), 129.1 (CH), 130.2 (CH), 132.0 (CH), 132.4 (CH), 133.6 (C), 135.7 (C), 136.6 (C), 140.4 ($=\text{CH}$), 153.4 ($\text{HC}=\text{N}$), 161.2 (C), 167.5 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{19}H_{18}BrClN_3O_2S$ $[M + H]^+$: 467,9965, encontrado: 467,9967.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-7-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-8-(4-nitrofenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (54r)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 95%.

Sólido amarelo, P.F.= 120,0-122,0 °C

Método B. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 95%.

Sólido amarelo, P.F.= 117,0-118,0 °C.

Em ambos os métodos os produtos apresentaram dados de caracterização

compatíveis.

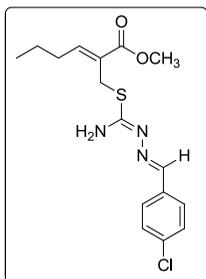
IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3463, 3347, 3074, 2955, 1705, 1605, 1511, 1350, 1250, 830.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 5.57 (sl, 2H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 27.2 (CH_2), 52.8 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 114.3 ($2 \times CH$), 124.0 ($2 \times CH$), 127.7 (C), 129.4 ($2 \times CH$), 130.5 ($2 \times CH$), 131.6 (C), 139.1 ($=CH$), 141.4 (C), 154.8 ($HC=N$), 159.3 (C), 161.6 (C), 167.2 ($C=O$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{20}H_{21}N_4O_5S$ $[M + H]^+$: 429.1227, encontrado: 429.1228.

(1E,3E,7Z)-4-Amino-2,3-diaza-7-(Z)-metoxycarbonil-5-tiaundeca-1,3,7-trieno (54s)



Método A. Tempo: 1 h 15. Rendimento: 85%

(7Z:7E 19:1).

Óleo amarelo.

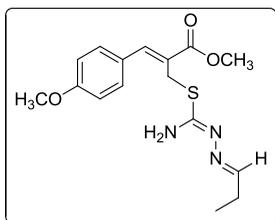
IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3451, 3341, 2957, 2931, 1709, 1609, 1524, 1291, 1089, 826.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.47 (sex, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.80 (sl, 2H), 6.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.31 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.0 (CH_3), 22.0 (CH_2), 26.2 (CH_2), 31.2 (CH_2), 52.2 (OCH_3), 128.2 (C), 128.9 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 133.8 (C), 135.8 (C), 147.1 ($=CH$), 153.0 ($HC=N$), 162.3 (C), 167.6 ($C=O$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{16}H_{21}ClN_3O_2S$ [$M + H$] $^+$: 354.1038, encontrado: 354.1040.

(3E,5E,9Z)-6-Amino-4,5-diaza-9-metoxycarbonil-10-(4-metoxifenil)-7-tiadeca-3,5,9-trieno (54t)



Método A. Tempo: 2,5 h.

Rendimento: 90% (90% puro).

Óleo amarelo.

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3443, 3339, 2968, 1707, 1603, 1511, 1258, 1179, 1030, 836,

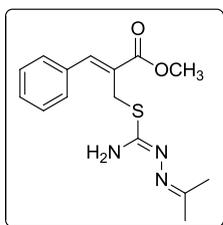
732.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz 3H), 2.23-2.38 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 4.21 (s, 2H), 5.66 (sl, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 10.8 (CH_3), 26.2 (CH_2), 28.0 (CH_2), 52.4 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 114.3 ($2 \times \text{CH}$), 124.9 (C), 127.0 (C), 131.9 ($2 \times \text{CH}$), 142.4 ($=\text{CH}$), 160.1 (C), 160.3 ($\text{HC}=\text{N}$), 160.7 (C), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 336.1376, encontrado: 336.1374.

(4E,8Z)-5-Amino-3,4-diaza-9-fenil-2-metil-8-metoxicarbonil-6-tianona-2,4,8-trieno (61a)⁸²



Método A. Tempo: 2 h. Rendimento: 62%
(7Z:7E 19:1).

Óleo amarelo.

Método C. Tempo: 2 h. Rendimento: 94%
(7Z:7E 9:1).

Óleo amarelo.

Em ambos os métodos os produtos apresentaram dados de caracterização compatíveis.

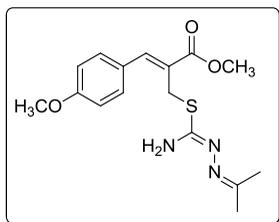
IV (KBr) ν_{max} /cm $^{-1}$: 3449, 3343, 2992, 2949, 1713, 1632, 1595, 1269, 761, 700.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1.94 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 5.47 (sl, 2H), 7.37-7.50 (m, 5H), 7.82 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 18.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 27.8 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 127.5 (C), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 (CH), 129.9 ($2 \times \text{CH}$), 134.6 (C), 142.7 ($=\text{CH}$), 157.4 (C), 162.3 (C), 168.0 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 306.1271, encontrado: 306.1266.

(4E,8Z)-5-Amino-3,4-diaza-2-metil-8-metoxicarbonil-9-(4-metoxifenil)-6-tianona-2,4,8-trieno (61b)⁸²



Método B. Tempo: 2 h. Rendimento: 83%.

Óleo amarelo.

Método C. Tempo: 2 h. Rendimento: 75%.

Óleo amarelo.

Em ambos os métodos os produtos apresentaram dados de caracterização compatíveis.

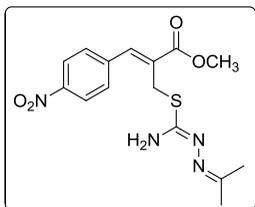
IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3449, 3341, 3000, 2951, 1707, 1603, 1511, 1258, 1179, 836.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.46 (sl, 2H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 18.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 28.0 (CH_2), 52.5 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 114.4 ($2 \times \text{CH}$), 124.8 (C), 127.1 (C), 132.0 ($2 \times \text{CH}$), 142.6 ($=\text{CH}$), 157.6 (C), 160.7 (C), 162.3 (C), 168.3 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{16}H_{22}N_3O_3S$ $[M + H]^+$:
336.1376, encontrado: 336.1373.

(4E,8Z)-5-Amino-3,4-diaza-2-metil-8-metoxicarbonil-9-(4-nitrofenil)-6-tianona-2,4,8-trieno (61c)⁸²



Método C. Tempo: 2 h. Rendimento: 95%.

Sólido amarelo, P.F.= 115,0-117,0 °C

(lit:⁸² 119,0-121,0 °C)

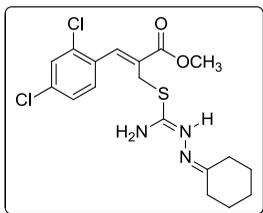
IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3451, 3341, 2994,
2957, 1703, 1595, 1518, 1342, 1256, 848.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.86 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 5.33 (sl, 2H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):⁸² δ 18.0 (CH₃), 25.1 (CH₃), 27.1 (CH₂), 52.8 (OCH₃), 123.8 (2 × CH), 130.4 (2 × CH), 131.2 (C), 139.3 (=CH), 141.0 (C), 147.6 (C), 156.3 (C), 162.4 (C), 167.0 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{15}H_{19}N_4O_4S$ $[M + H]^+$:
351.1122, encontrado: 351.1124.

(2E,6Z)-3-Amino-1,2-diaza-1-(ciclohexilideno)-7-(2,4-diclorofenil)-6-metoxicarbonil-4-tiahepta-2,6-dieno (61e)



Método B. Tempo: 2,5 h.

Rendimento: 75% (90% puro)

Óleo amarelo.

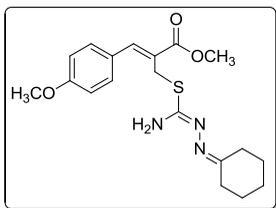
IV (KBr) v_{max}/cm^{-1} : 3443, 3343, 2935, 2858, 1715, 1628, 1585, 1469, 1285, 732.

RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1.53-1.58 (m, 4H), 1.66-1.70 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 5.43 (sl, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.80 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26,2 (CH_2); 26,6 (CH_2); 27,4 (CH_2); 27,7 (CH_2); 28,1 (CH_2); 35,9 (CH_2); 52,7 (OCH_3); 127,4 (CH); 129,6 (CH); 130,4 (C); 131,3 (CH); 131,7 (C); 135,1 (C); 135,5 (C); 137,8 (=CH); 157,1 (C); 167,2 (C); 167,9 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $C_{18}H_{22}Cl_2N_3O_2S$ [$M + H$] $^+$: 414.0804, encontrado: 414.0805.

(2E,6Z)-3-Amino-1,2-diaza-1-(ciclohexilideno)-6-metoxicarbonil-7-(4-metoxifenil)-4-tiahepta-2,6-dieno (61f)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento:

90%.

Óleo amarelo.

IV (KBr) v_{max}/cm^{-1} : 3449, 3341, 3000, 2933, 1707, 1603, 1511, 1258, 1179,

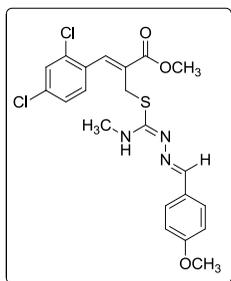
836, 732.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.58-1.61 (m, 4H), 1.68-1.70 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.59-2.61 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 5.52 (sl, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 26.2 (CH_2), 26.6 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 36.0 (CH_2), 52.4 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 114.3 ($2 \times \text{CH}$), 124.7 (C), 127.0 (C), 132.0 ($2 \times \text{CH}$), 142.4 ($=\text{CH}$), 158.0 (C), 160.7 (C), 167.7 (C), 168.2 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 376.1689, encontrado: 376.1687.

(1E,3E,7Z)-2,3-Diaza-8-(2,4-diclorofenil)-4-metilamino-7-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (78)



Método A. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 70%.

Sólido amarelo, P.F.= 117,1-120,2 °C.

Método B. Tempo: 2,5 h. Rendimento: 98%

Sólido amarelo, P.F.= 116,0-119,4 °C.

Em ambos os métodos os produtos apresentaram dados de caracterização

compatíveis.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3368, 3009, 2954, 1707, 1605, 1552, 1285, 1252, 822.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2.94 (d, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.38 (dl, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.39-7.49 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

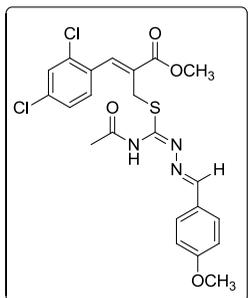
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 27.1 (CH_2), 29.9 (CH_3), 52.6 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 114.1 ($2 \times \text{CH}$), 127.3 (C), 127.6 (C), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 (CH), 130.6 (C), 131.1 (CH), 131.5 (C), 135.1 (C), 135.2 (C), 137.7 ($=\text{CH}$), 152.7 ($\text{HC}=\text{N}$), 161.0 (C), 162.0 (C), 167.1 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 466.0753, encontrado: 466.0754.

6.5 Preparação da isotiossemicarbazona acetilada 71

Em um balão reacional foram adicionados 1,0 mmol de isotiossemicarbazona **54p** e 1,5 mmol de anidrido acético (**68**) em 1,0 mL de diclorometano. A mistura resultante foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 1 h (p. 74). Após esse tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto sólido obtido foi triturado e lavado com éter etílico, sendo o sobrenadante retirado com o auxílio de uma pipeta de pasteur, resultando como produto a respectiva isotiossemicarbazona acetilada **71**.

(1E,3E,7Z)-4-Acetilamino-2,3-diaza-8-(2,4-diclorofenil)-7-metoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-5-tioocta-1,3,7-trieno (71)



Tempo: 1 h. Rendimento: 87%. Sólido amarelo.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3335, 3090, 2960, 1724, 1611, 1536, 1250, 1212, 832.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2.19 (d, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.20 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz 1H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.76 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24.0 (CH₃), 27.5 (CH₂), 52.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 114.3 (2 \times CH), 126.6 (C), 127.3 (C), 129.6 (2 \times CH), 129.9 (CH), 130.0 (C), 131.3 (CH), 132.3 (C), 135.1 (C), 135.2 (C), 138.2 (=CH), 154.9 (C), 156.8 (HC=N), 162.0 (C), 166.9 (C=O), 167.3 (C=O).

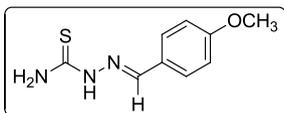
EMAR (ESI+): m/z calculado para C₁₉H₂₇N₃O₃S [M + H]⁺: 376.1689, encontrado: 376.1687.

6.6 Preparação das Tiossemicarbazonas 49

Foram sintetizadas as tiossemicarbazonas **49d,g,l**, a partir de metodologia adaptada da literatura.^{75,99-102} Em um balão reacional, sob agitação constante à temperatura ambiente, adicionou-se 1,0 mmol de tiossemicarbazida (**48**) e 1 mL de etanol, em seguida 1,0 mmol do aldeído **2**. Essa solução foi mantida

nessas condições por 0,5-1 h (Tabela 7, pg: 75). Após esse tempo, a mistura reacional foi aquecida em banho-maria sob agitação manual até total solubilização do produto formado, sendo necessário, em alguns casos, a adição de algumas gotas de etanol. A solução resultante foi deixada cristalizar, obtendo as respectivas tiossemicarbazonas por filtração. Os dados de caracterização estão compatíveis com os disponíveis na literatura.⁹⁹

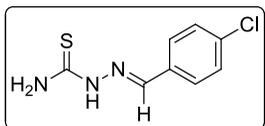
(E)-2-(4-Metoxibenzilideno)hidrazinocarbotioamida (49d)



Rendimento: 70%.

Sólido branco, P.F.= 175,4-176,6 °C
(lit.⁹⁹ 172,0-173,0 °C).

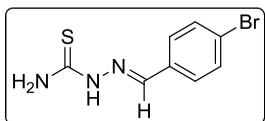
(E)-2-(4-Clorobenzilideno)hidrazinocarbotioamida (49g)



Rendimento: 63%.

Sólido branco, P.F.= 217,6- 218,6 °C
(lit.⁹⁹ 209,0-211,0 °C).

(E)-2-(4-Bromobenzilideno)hidrazinocarbotioamida (49l)



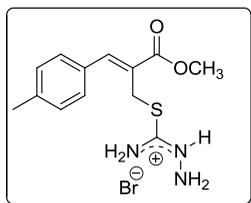
Rendimento: 56%.

Sólido branco, P.F.= 219,0- 220,0 °C
(lit.⁹⁹ 219,0-220,0 °C).

6.7 Preparação dos sais de isotiossemicarbazida 65

Os sais de isotiossemicarbazida **65c,d,f** foram sintetizados a partir de metodologia adaptada da literatura.^{87,90} Em uma solução contendo 1,0 mmol do brometo alílico **10c,d,f** em 1 mL de etanol à temperatura ambiente e agitação constante foram adicionados 0,97 mmol de tiossemicarbazida (**48**), e a mistura reacional foi mantida nessas condições por 0,5-1 h (Tabela 8, pg: 77). Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido obtido foi triturado e lavado com éter etílico, resultando como produtos os sais de isotiourônio. Os dados de caracterização estão compatíveis com os disponíveis na literatura.^{82,98}

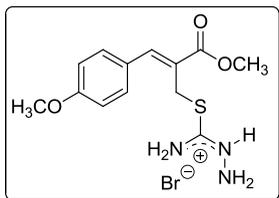
Bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-metilfenil)-2-propenoato de metila (**65d**)



Rendimento: 95%.

Sólido branco, P.F.= 184,0-185,0 °C.

Bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metila (65d)

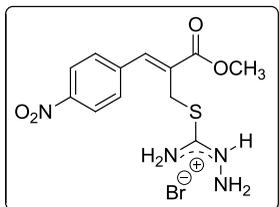


Rendimento: 95%.

Sólido branco, P.F.= 157,0-159,0 °C

(lit.⁸² 160,2-162,5 °C).

Bromidrato de (Z)-2-[(isotiossemicarbazido)metil]-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metila (65f)



Rendimento: 90%.

Sólido amarelo, P.F.= 162,0-164,0 °C

(lit.⁸² 175,0-177,0 °C).

7. Referências Bibliográficas

1. NICOLAOU, K. C. Organic Synthesis: The Art and Science of Replicating the Molecules of Living Nature and Creating Others Like Them in the Laboratory. *R. Soc. Publ.*, 470, 1-17, 2013.
2. SANSEVERINO, A. M. Síntese Orgânica Limpa. *Quim. Nova*, 23, 102-107, 2000.
3. PRADO, A. G. S. Química Verde, os Desafios da Química do Novo Milênio. *Quim. Nova*, 26, 738-744, 2003.
4. ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, 39, 301-312, 2010.
5. BASAVAIH, D.; REDDY, B.S.; BADSARA, S.S. Recent Contributions from the Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry. *Chem. Rev.*, 110, 5447-5674, 2010.
6. 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.*, 20, 564-568, 2009.
7. LIMA Jr., 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.* 20, 3954-3971, 2012.
8. YAMAZAKI, C. The Structure of Isothiosemicarbazones. *Can. J. Chem.*, 53, 610, 1975.

9. COCCO, M.T.; CONGIU, C.; ONNIS, V.; PELLERANO, M.L.; LOGU, A.D. Synthesis and Antimycobacterial Activity of New S-Alkyl-isothiosemicarbazone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 501-506, 2002.
10. CRISTINA, M.; BEGALA, M.; DELOGU, A.; MACCIONI, E.; PLUMITALLO, A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Arylidene-isothiosemicarbazones. *Il Farmaco*, 55, 93-98, 2000.
11. KESEL, A.J. Broad-spectrum Antiviral Activity Ancluding Human Immunodeficiency and Hepatitis C Viruses Mediated by a Novel Retinoid Thiosemicarbazone Derivative. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 1656-1664, 2011.
12. FERREIRA, M. 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. *Tese de doutorado*, UFSC, 2015.
13. EL-SHARIEF, M.A.M.S.; ABBAS, S.Y.; EL-BAYOUKI, K.A.M.; EL-GAMMAL, E.W. Synthesis of Thiosemicarbazones Derived from *N*-(4-hippuric acid) Thiosemicarbazide and Different Carbonyl Compounds as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 67, 263-268, 2013.
14. ROGOLINO, D.; GATTI, A.; CARCELLI, M.; DELOSI, G.; BISCEGLIE, F.; RESTIVO, F.M.; DEGOLA, F.; BUSCHINI, A.; MONTALBANO, S.; FERETTI, D.; ZANI, C. Thiosemicarbazone Scaffold for the Design of Antifungal and Antiaflatoxicogenic Agents: Evaluation of Ligands and Related Copper Complexes. *Sci. Rep.*, 7, Article number: 11214, 2017.

15. MORITA, K.-I.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A Tertiary Phosphine-Catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 41, 2815, 1968.
16. BAYLIS, A.B.; HILLMAN, M.E.D. Patente Alemã, 1972. *Chem. Abst.*, 77, 34174q, 1972.
17. HOFFMANN, H.M.R.; RABE, J. Preparation of 2-(1-Hydroxyalkyl)acrylic Esters; Simple Three-Step Synthesis of Mikanecic Acid. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 22, 795-796, 1983.
18. SATO, S.; SHIBATA, M.; MATSUDA, I. Rhodium(I)- or Ruthenium(II)-Catalyzed Direct Coupling of Vinyl Ketones with Aldehydes and the Subsequent Reduction to Give Aldol Derivatives *anti*-Selectively. *J. Organomet. Chem.*, 377, 347-356, 1989.
19. HOFFMANN, H.M.R.; EGGERT, U.; POLY, W. Stereoselective Synthesis of (*E*)-Methylene-4-alken-2-ones from Aldehydes and Methyl Vinyl Ketone and Their Spontaneous Dimerization. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 26, 1015-1017, 1987.
20. HILL, J.S.; ISAACS, N.S. Mechanism of α -Substitution Reactions of Acrylic Derivatives. *J. Phys. Org. Chem.*, 3, 285-288, 1990.
21. MA, G.N.; JIANG, J.J.; WEI, Y.; SHI. Recent extensions of the Morita-Baylis-Hillman reaction. *Chem. Commun.*, 5496-5514, 2009.
22. ALMEIDA, P.W.; COELHO, F. Reação de Baylis-Hillman: Uma Estratégia para a Preparação de Intermediários Multifuncionalizados para a Síntese Orgânica. *Quim. Nova*, 23, 98-101, 2000.

23. PRICE, K.E.; BROADWATER, S.J.; WALKER, B.J; McQUADE, D.T.A. New Interpretation of the Baylis-Hillman Mechanism. *J. Org. Chem.*, 70, 3980-3987, 2005.
24. LIU, Z.; PATEL, C.; HARVEY, J.N.; SUNOJ, R.B. Mechanism and Reactivity in the Morita-Baylis-Hillman Reaction: the Challenge of Accurate Computations. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 19, 30647-30657, 2017.
25. CARRASCO-SANCHEZ, V.; SIMIRGIOTIS, M.J.; SANTOS, L.S. The Morita-Baylis-Hillman Reaction: Insights into Asymmetry and Reaction Mechanism by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Molecules*, 14, 3990-4021, 2009.
26. FORT, Y.; BERTHE, M.C.; CAUBERE, P. The "Baylis-Hillman Reaction" Mechanism and Applications Revisited. *Tetrahedron*, 48, 6371-6384, 1992.
27. SANTOS, L.S.; PACAM, C.H.; ALMEIDA. P.W.; 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.*, 43, 4330-4333, 2004.
28. WU, L.; ZHANG, Q.-R.; HUANG, J.-R.; LI, Y.; SU, F. The Application of Morita-Baylis-Hillman Reaction: Synthetic Studies on Perophoramidine. *Tetrahedron*, 73, 3966-3972, 2017.
29. PAIOTI, P.H.S.; COELHO, F. A Morita-Baylis-Hillman Adduct Allows the Diastereoselective Synthesis of Styryl Lactones. *Tetrahedron Lett.*, 52, 6180-6184, 2011.
30. SÁ, M.M; MEIER, L.; FERNANDES, L.; PERGHER, S.B.C. Acetylation of α -methylene- β -hydroxy esters under Heterogeneous Catalysis: A Regioselective

- Preparation of Morita-Baylis-Hillman Acetates. *Catal. Commun.*, 8, 1625–1629, 2007.
31. MOGHADDAM, F.M.; FOROUSHANI, B.K.; SOBHANI, M.; MASOUD, N.; KHODABAKHSHI, M.R.; WENG, N.S. The Stereoselective Synthesis of Tetrahydrothiopyrano[2,3-*b*]indole skeletons via Tandem Reaction of Indoline-2-thiones to Baylis-Hillman Adducts Acetates. *Tetrahedron*, 69, 8169-8173, 2013.
 32. RAMOS, M.D.; FERNANDES, L.; SÁ, M.M. Fast and Efficient Preparation of Baylis-Hillman-Derived (*E*)-Allylic Azides and Related Compounds in Aqueous Medium. *Tetrahedron*, 62, 11652-11656, 2006.
 33. SUMAN, P.; PATEL, A.; SOLANO, L.; JAMPANA, G.; GARDNER, Z.S.; HOLT, C.M.; JONNALAGADDA, S.C. Synthesis and Cytotoxicity of Baylis-Hillman Template Derived Betulinic-Acids Triazole Conjugates. *Tetrahedron*, 73, 4214-4226, 2017.
 34. ULLAH, H.; FERREIRA, A.V.; BENDASSOLONI, J.A.; RODRIGUES Jr., M.T.R.; FORMIGA, A.L.B.; COELHO, F. A Versatile Approach to Noncod β -hydroxy- α -amino Esters and α -Amino/Acids/Esters from Morita-Baylis-Hillman Adducts. *Synthesis*, 47, 113-123, 2017.
 35. KUMAR, S. B.; KUMAR, C.N.S.S.P.; SANTHOSHI, A.; KUMAR, S.B.; K.P.; MURTHY, U.S.N.; RAO, V.; Efficient Synthesis of *N*-Allylated 2-Nitroiminoimidazolidine Analogues from Baylis Hillman Bromides. *Synth. Commun.*, 37, 131- 136, 2017.
 36. MOON, H.R.; KIM, S.Y.; ROH, H.J.; KIM, J.N. An Efficient Synthesis of Dihydrobenzo[*c*]azepines from Morita-Baylis-Hillman Adducts via Pictet Spengler Reaction. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 37, 680-684, 2016.

37. MIN, B.K.; ROH, H.J.; LEE, J.; KIM, J.N. Synthesis of Aminonaphthalenes from Morita Baylis-Hillman Carbonates Via 6π -electrocyclization of Ketenimine Intermediates. *Bull.Korean Chem. Soc.*, 37, 1140-1143, 2016.
38. BUCHHOLZ, R.; HOFFMANN, H. M. R. α -Methylidene and α -Alkylidene- β -lactams from Nonproteinogenic Amino Acids. *Helv. Chim. Acta*, 74, 1213-1220, 1991.
39. DAS, B.; BANERJEE, J.; RAVINDRANATH, N. A Simple and Facile Stereoselective synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Allyl Alides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides. *Tetrahedron*, 60, 8357-8361, 2004.
40. 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. *Helv. Chim. Acta*, 89, 1417-1421, 2006.
41. VISWAMBHARAN, B.; SHANMUGAN, P. Short and Efficient Synthesis of 3-Spiro- α -methylene- γ -butyrolactone Oxindolones from Isomerised Bromo Derivatives of Morita- Baylis-Hillman. *Synlett*, 18, 2763-2768, 2008.
42. YU, C.-R.; XU, L.-H.; TU, S.; LI, Z.-N.; LI, B. Synthesis and Bioactivity of Novel (3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yloxy)phenyl Containing Acrylate and Acrylonitrile Derivatives. *J. of Fluorine Chem.*, 127, 1540-1546, 2006.
43. LEE, K.Y.; KIM, S.C.; KIM, J.N. Regioselective synthesis of 1-arylnaphthalenes from N-tosylaziridine derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 47, 977-980, 2006.

44. BAKTHADOSS, M.; DEVARAJ, A.; KANNAN, D. Multicomponent Cascade Assembly for Quinolinopyranpyrazole Architectures. *Eur. J. Org. Chem.*, 1505-1513, 2014.
45. 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*, 60, 9983-9989, 2004.
46. 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.*, 70, 411-418, 2013.
47. RAMACHANDRAN, P.V.; HELPPI, M.A.; LEHMKUHLER, A.L.; MARCHI, J.M.; SCHIMIDT, C.M.; YIP-SCHNEIDER, M.T. Factors Influencing the Cytotoxicity of α -methylene- γ -hydroxy esters Against Pancreatic Cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 4270-4273, 2015.
48. KIM, K.-H.; LEE, H.-S.; KIM, S.-H.; LEE, K.-Y.; LEE, J.-E.; KIM, J.-N. Expedient *One-Pot* Synthesis of γ -Hydroxybutenolides Starting from Baylis-Hillman Adducts: Lactonization, Isomerization, and Aerobic Oxidation of α -methylene- γ -hydroxyester. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 30, 1012-1020, 2009.
49. FERREIRA, M.; BISOL, T.B.; CONCEIÇÃO, H.P.; RUSSO, T.V.C.; BORTOLUZZI, A.J.; SÁ, M.M. One-Pot Synthesis of α -Ylidene δ -Lactones from Functionalized Allylic Bromides in a Water-Isopropanol Medium. *Synthesis*, 49, 667-676, 2017.

50. CIOC, R.C.; RUIJTER, E.; ORRU, R.V.A. Multicomponent reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chem.*, 16, 2958-2975, 2014.
51. McKEOWN, M. R.; SHAN, D.L.; FU, H.; LIU, S.; XU, X.; MARINEAU, J.J.; HUANG, Y.; ZHANG, X.; BUCKLEY, D.L.; KADAM, A.; ZHANG, Z.; BLACKLOW, S.C.; QI, J.; ZHANG, W. BARADNER, J.E. Biased Multicomponent Reactions to Develop Novel Bromodomain Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 57, 9019-9027, 2014.
52. STUCCHI, M.; GMEINER, P.; HUEBNER, H.; RAINOLDI, G.; SACCHETTI, A.; SILVANI, A.; LESMA, G. Multicomponent Synthesis and Biological Evaluation of a Piperazine-Based Dopamine Receptor Ligands Library. *Med. Chem. Lett.*, 26, 882-887, 2015.
53. NANDARULU, P.R.; BODWELL, G.J. Multicomponent Synthesis of 6*H*-Dibenzo [*b,d*]pyran-6-ones and a Total Synthesis of Cannabinol. *Org. Lett.*, 14, 310-313, 2012.
54. FROLOVA, L.V.; EVDOKIMOV, N.M.; HAYDEN, K.; MALIK, I.; ROGELJ, S.; KORNIENKO, A.; MAGEDOV, I.V. One-pot Multicomponent Synthesis of Diversely Substituted 2-Aminopyrroles. A Short General Synthesis of Rigidins A, B, C and D. *Org. Lett.*, 13, 1118-1121, 2011.
55. KATAYAMA K.; NAKAGAWA, K.; TAKEDA, H.; MATSUDA, A.; ICHIKAWA, S. Total Synthesis of Sandramycin and Its Analogues via a Multicomponent Assemblage. *Org. Lett.*, 16, 428-431, 2014.
56. ERDMANN, V.; LICHMAN, B.R.; ZHAO, J.; SIMON, R.C.; KROUTIL, W.; WARD, J.; HAILES, H.C.; ROTHER, D. Enzymatic and Chemoenzymatic Three-Step Cascades for the Synthesis of Stereochemically Complementary Trisubstituted Tetrahydroisoquinolines.

57. WANG, B.Q.; ZHANG, C.H.; TIAN, X.X.; LIN, J.; YAN, S.J. Cascade Reaction of Isatins with 1,1-Enediamines: Synthesis of Multisubstituted Quinoline-4-carboxamides. *Org. Lett.*, 20, 660-663.
58. ZHANG, Z.; YOU, Y.-Z.; WU, D.-C.; HONG, C.-Y. Syntheses of Sequence-Controlled Polymers via Consecutive Multicomponent Reactions. *Macromol.*, 48, 3414-3421, 2015.
59. GUPTON, J.T.; BANNER, E.J.; SCHARF, A.B.; NORWOOD, B.K.; KANTERS, R.P.F.; DOMINEY, R.N.; HEMPFEL, J.E.; KHARLAMOVA, A.; BLUHN-CHERTUDI, I.; HICKENBOTH, C.R.; LITTLE, B.A.; SARTIN, M.D.; COPPOCK, M.B.; KRUMPE, K.E.; BURNHAM, B.S.; HOLT, H.; DU, K.X.; KEERTIKAR, K.M.; DIEBES, A.; GHASSEMI, S.; SIKORSKI, J.A. The Application of Vynilogous Iminium Salt Derivatives to an Efficient Synthesis of the Pyrrole Containing Alkaloids Rigidin and Rigidin E. *Tetrahedron*, 62, 8243-8255, 2006.
60. EDSTROM, E.D.; WEI, Y. Synthesis of a Novel Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine Alkaloid, Rigidin. *J. Org. Chem.*, 58, 403-407, 1993.
61. WANG, L.; SHI, L.-X.; LIU, L.; LI, Z.-X.; XU, T.; HAO, W.-J.; LI, G.; TU, S.-J.; JIANG, B. Synthesis of Diastereoenriched Oxazolo[5,4-*b*]indoles via Catalyst-Free Multicomponent Bicyclizations. *J. Org. Chem.*, 82, 3605-3611, 2017.
62. ZARGANES-TZITZIKAS, T.; DÖMLING, A. Modern Multicomponent Reactions for Better Drug Syntheses. *Org. Chem. Front.*, 1, 834-837, 2014.

63. KAPPE, C.O. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New tricks From an Old Dog. *Acc. Chem. Res.*, 33, 879-888, 2000.
64. FATIMA, A.; BRAGA, T.C.; NETO, L.S.; TERRA, B.S.; OLIVEIRA, B.G.F.; SILVA, D.L.; MODOLO, L.V. A Mini-Review on Biginelli Adducts with Notable Pharmacological Properties. *J. Adv. Res.*, 6, 363-373, 2015.
65. HUANG, S.; PAN, Y.; ZHU, Y.; WU, A. A Novel Three-Component One-Pot Reaction Involving Alkynes, Urea or Thiourea, and Aldehydes. *Org. Lett.*, 7, 3797-3799, 2005.
66. BENDRATH, F.; SPECOWIUS, V.; MICHALIK, D.; LANGER, P. 3,5-Dioxopimelates as New Synthetic Building Blocks. Cyclocondensation with 1,2-, 1,3- and 1,4-Dinucleophiles. *Tetrahedron*, 68, 6456-6462, 2012.
67. SOSNOVSKIKH, V.Y.; USACHEV, B.I.; SIZOV, A.Y.; BARABANOV, M.A. Simple One-Pot Synthesis of 2,6-Disubstituted 4-(Polyfluoroalkyl)pyridines and -pyrimidines by Reaction of 2-Polyfluoroalkylchromones with Aromatic Methyl Ketimines and Amidine. *Synthesis*, 942-948, 2004.
68. MENG, Q.; CHENG, J.-Y.; MIAO, C.-B.; SUN, X.-Q.; YANG, H.-T. Lewis base-catalyzed double nucleophilic substitution reaction of *N*-tosylaziridinofullerene with thioureas or guanidines. *Tetrahedron Lett.*, 58, 2566-2570, 2017.
69. SINGH, P.; SINGH, A. Formation of Adenine from CH₃COONH₄/NH₄HCO₃. the Probable Prebiotic Route for Adenine. *Tetrahedron Lett.*, 54, 2525-2527, 2013.
70. WANG, Y.; YANG, T.; LIU, Q.; MA, Y.; YANG, L.; ZHOU, L. XIANG, Z.; CHENG, Z.; LU, S.; LISA, A.; ORBAND-MILLER, L.A.; ZHANG, W.; WU, Q.; ZHANG, K.; LI, Y.;

- XIANG, J.-N.; ELLIOT, J.D.; LEUNG, S.; REN, F.; XI, L. Discovery of *N*-(4-aryl-5-aryloxy-thiazol-2-yl)-amides as Potent ROR γ t inverse Agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 5293-5302, 2015.
71. BENNETT, E.L.; BLACK, G.P.; BROWNE, P.; HIZI, A.; JAFFAR, M.; LEYLAND, J.P.; MARTIN, C.; OZGLEENBERG, L.; MURPHY, P.J.; ROBERTS, T.D.; THORNHILL, A.J.; VALE, S.A. Synthesis and Biological Activity of Analogues of Batzelladine F. *Tetrahedron*, 69, 3061-3066, 2013.
72. MARKOVIC, V.; JOKSOVIC, M.D. "On water" Synthesis of *N*-substituted Pyrazoles: Semicarbazide Hydrochloride as an Alternative to Hydrazine for Preparation of Pyrazole-3-carboxylate Derivatives and 3,5-disubstituted Pyrazoles. *Green Chem.*, 17, 842-847, 2015.
73. THORNALLEY, P.J. Use of Aminoguanidine (Pimagedine) to Prevent the Formation of Advanced Glycation Endproducts. *Arch. Biochem. Biophys.*, 419, 31-40, 2003.
74. KEELOR, J.D.; FARNSWORTH, P.B.L.; WEBER, A.; ABBOTT-LYON, H.; FERNÁNDEZ, F.M. Multimodal Vacuum-Assisted Plasma Ion (VaPI) Source with Transmission Mode and Laser Ablation Sampling Capabilities. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 27, 897-907, 2016.
75. SÁ, M.M.; FERREIRA, M.; LIMA, E.S.; SANTOS, I.; ORLANDI, P.P.; FERNANDES, L. Antimicrobial Activity of Allylic Thiocyanates Derived from the Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Braz. J. Microbiol.*, 45, 807-812, 2014.
76. WU J.; SHI, Q.; CHEN, Z.; HE, M.; JIN, L.; HU, D. Synthesis and Bioactivity of Pyrazole Acyl Thiourea Derivatives. *Molecules*, 17, 5139-5150, 2012.

77. PHUONG, T.; KHAC-MINH, T.; HA, N.T.V; PHUONG, T.N. Synthesis and Antifungal Activities of Phenylenedithioureas. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 653-656, 2004.
78. YAO, J.; CHEN, J.; HE, Z.; SUN, W.; XU, W. Design, Synthesis and Biological Activities of Thiourea Containing Sorafenib Analogs as Antitumor Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 2923-2929, 2012.
79. TENÓRIO, R.P.; GÓES, A.J.S.; LIMA, J.G.; FARIA, A.R.; ALVES, A.J.; AQUINO, T.M. Tiossemicarbazonas: Métodos de Obtenção, Aplicações Sintéticas e Importância Biológica. *Quim. Nova*, 28, 1030-1037, 2005.
80. TRONDL, R.; FLOCKE, L.S.; KOWOL, C.R.; HEFFETER, P.; JUNGWIRTH, U.; MAIR, G.E.; STEINBORN, R.; ENYEDY, E.A.; JAKUPEC, M.A.; BERGER, W.; KEPPLER, B.R.; Triapine and a More Potent Dimethyl Derivative Induce Endoplasmatic Reticulum Stress in Cancer Cells. *Mol. Pharm.*, 85, 451-459, 2013.
81. STACY, A.E.; PALANIMUTHU, D.; BERNHARDT, P.V.; KALINOWSKI, D.S.; JANSSON, P.J.; RICHARDSON, D.R. Zinc(II)-Thiosemicarbazone Complexes are Localized to the Lysosomal Compartment Where They Transmetallate with Copper Ions to Induce Cytotoxicity. *J. Med. Chem.*, 59, 4965-4984, 2016.
82. ALI, F.; KHAN, K.M.; SALAR, U.; TAHA, M.; ISMAIL, N.H.; WADOOD, A.; RIAZ, M.; PERVEEN, S. Hydrazinyl arylthiazole based pyridine Scaffolds: Synthesis, Structural Characterization, in vitro α -Glucosidase Inhibitory Activity, and *in silico* Studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 255-272, 2017.

83. YAMAZAKI, C. Cyclization of isothiosemicarbazones. 5.[1,2,4]Triazolo[1,5 c]pyrimidines. *J. Org. Chem.*, 46, 3956-3959, 1981.
84. YAMAZAKI, C. Cyclization of isothiosemicarbazones. I. A New Route to 2-Mercaptoimidazole Derivatives and 4-Substituted Imidazoles. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 51, 1846-1855, 1978.
85. HOLZ, J.; SCHÄFFNER, B.; ZAYAS, O.; SPANNENBERG, A.; BÖRNER, A. Synthesis of Chiral 2-Hydroxy-1-methylpropanoates by Rhodium-Catalyzed Stereoselective Hydrogenation of α -(Hydroxymethyl)-acrylate Derivatives. *Adv. Synth. Catal.*, 350, 2533-2543, 2008.
86. ZHU, B.; YAN, L.; PAN, Y.; LEE, R.; LIU, H.; HAN, Z.; HUANG, K.-W.; TAN, C.-H.; JIANG, Z. Lewis base catalyzed enantioselective allylic hydroxylation of Morita-Baylis-Hillman carbonates with water. *J. Org. Chem.*, 76, 6894-6900, 2011.
87. O'DELL, D.K.; NICHOLAS, K.M. Unexpected Products from the Fp₂-Catalyzed Reductive Cyclization of Nitroaromatics Bearing Pendant Unsaturation. *Tetrahedron*, 59, 747-754, 2003.
88. 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.*, 4, 4723-4725, 2002.
89. NICIPONSKI, D.R. 4-(Dimethylamino)pyridine as a Catalyst for the Lactonization of 4-Hydroxy-2-methylenebutanoate Esters. *Tetrahedron Lett.*, 55, 2075-2077, 2014.
90. Da CONCEIÇÃO, H. P. Síntese de α -Arlideno- δ -Lactonas a partir de Brometos Alílicos Funcionalizados:

Estudo das Etapas Reacionais e Caracterização dos Intermediário. *Dissertação de Mestrado*, UFSC, 2014.

91. FERREIRA, M. Síntese de Sais de Isotiourônio e sua Versatiliade em Reações de Acetilação e na Preparação de Heterociclos Multifuncionalizados. *Dissertação de Mestrado*, UFSC, 2011.
92. 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 Esters in Acidic Medium: Evidence for the Intermediacy of an Allylic Cation. *European J. Org. Chem.*, 23, 5180-5187, 2013.
93. HAYASHI, Y. Pot Economy and *one-pot* Synthesis *Chem. Sci.*, 7, 866-880, 2016.
94. OSIPOV, A.K.; ANIS'KOV, A.A.; GRINEV, V.S.; YEGOROVA, A.Y. Study of *E/Z* Isomerization of (arylamino)methylidenefuran-2(3*H*)-ones by ^1H , ^{13}C , ^{15}N Spectroscopy and DFT Calculations in Different Solvents. *Magn. Reson. Chem.*, 55, 730-737, 2017.
95. MORALES-RÍOS, M.S.; GARC, M.; CERVANTES-CUEVAS, H.; ALVAREZ-CISNEROS, C.; JOSEPH-NATHAN, P. Push-pull and Pull-push Effects in Isatylidenes. *Magn. Reson. Chem.*, 4, 172-176, 2000.
96. SILVA, W.G.D.P.; BRAGA, C.B.; RITTNER, R. Conformational Study of L-Methionine and L-Cysteine Derivatives Through Quantum Chemical Calculations and $^3J_{\text{HH}}$ Coupling Constant Analyses. *J. Org. Chem.*, 13, 925-937, 2017.
97. CORMANICH, R.A.; DUCATI, L.C.; TORMENA, C.F.; RITTNER, R. Phenylalanine and Tyrosine Methyl Ester Intramolecular Interactions and Conformational Analysis by ^1H NMR and Infrared Spectroscopies and Theoretical

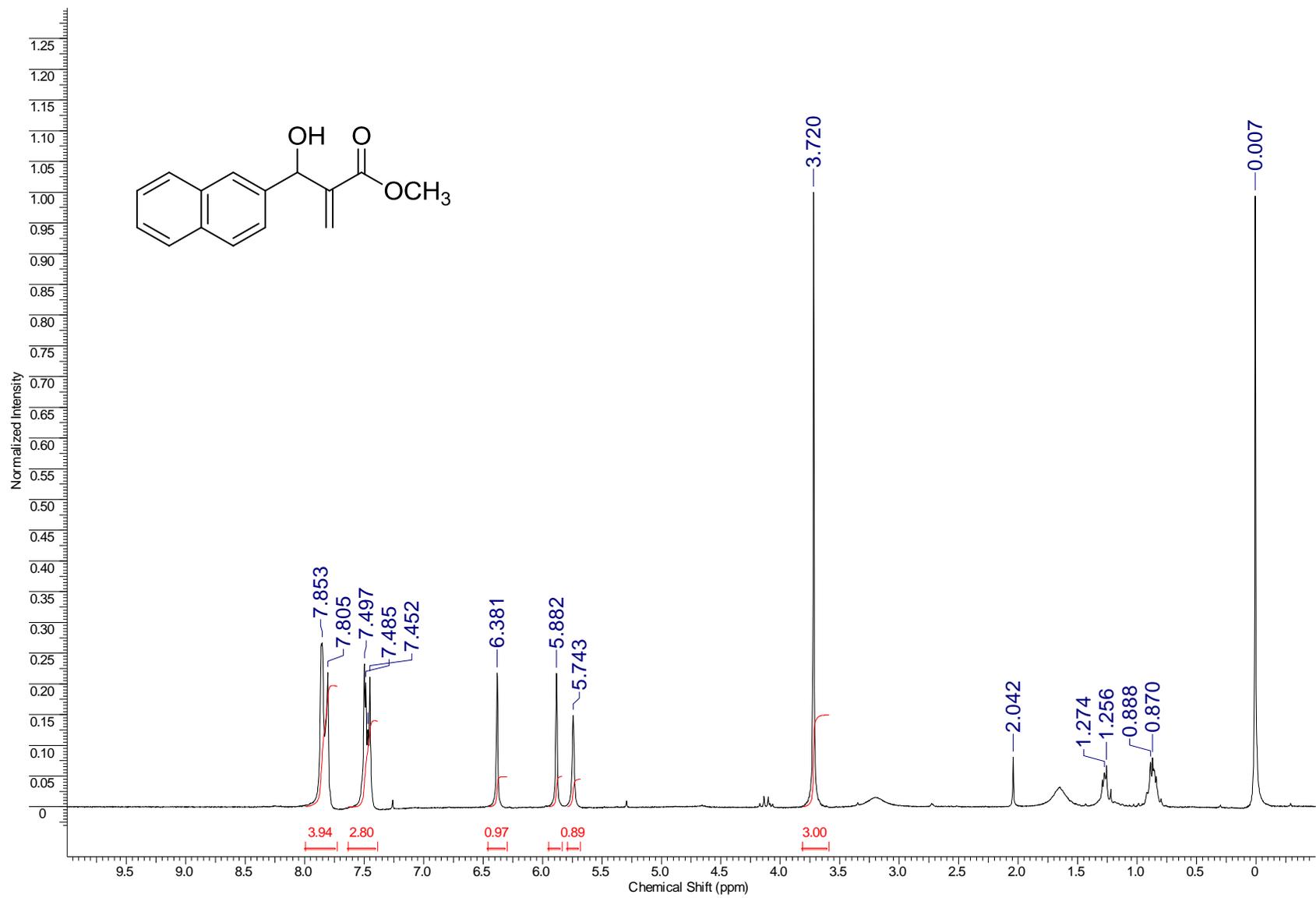
Calculations. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 123, 482-489, 2014.

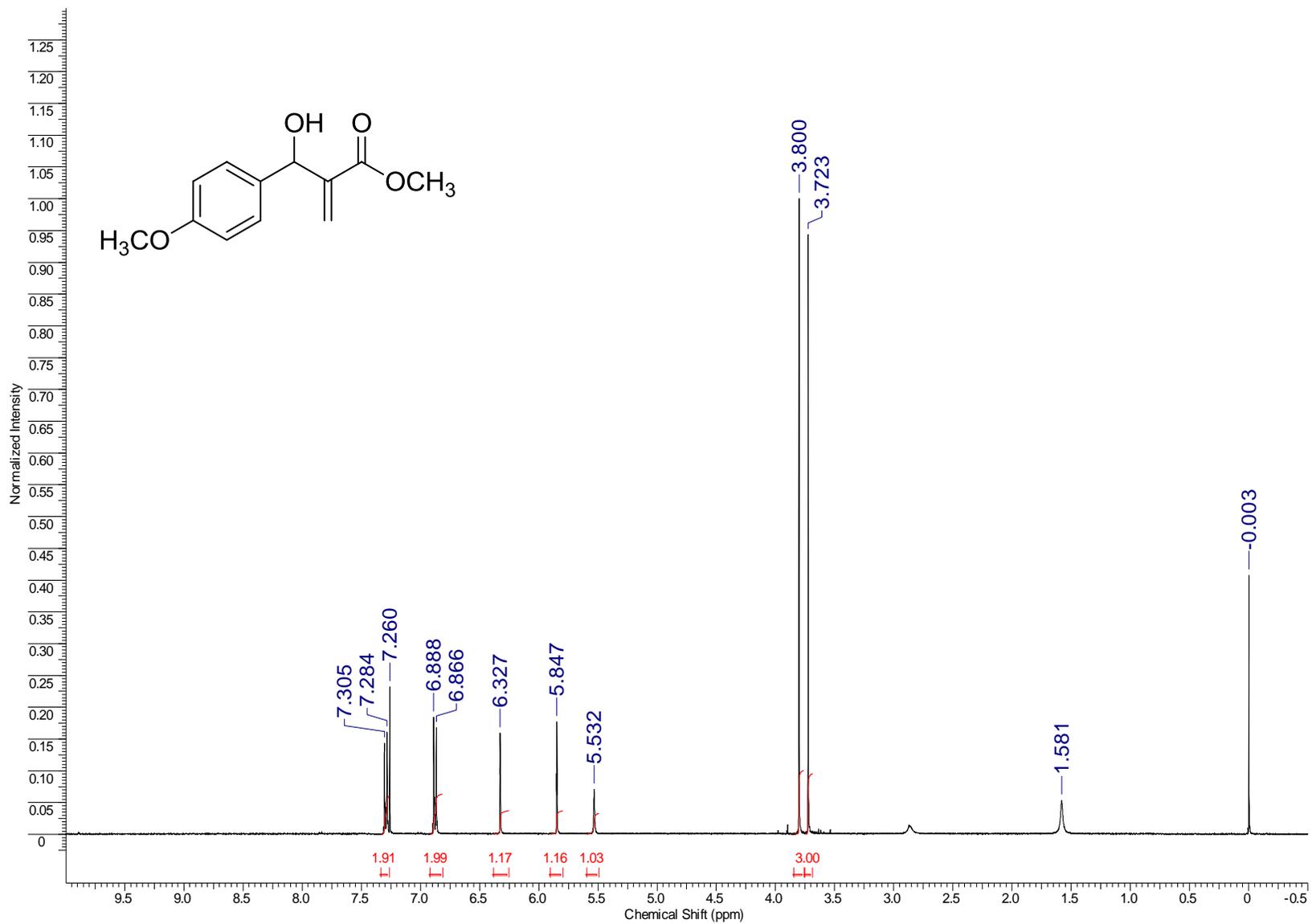
98. WILLIAMS, H.J.; SCOTT, A.I.; DIEDEN, R.A. NMR and Molecular Modeling Study of the Conformations of Taxol and of its Side Chain Methyl ester in Aqueous and Non-Aqueous Solution. *Tetrahedron*, 49, 6545-6560, 1993.
99. DANIEL, D.C.; McHALE, J.L. Hydrogen Bonding in CHCl_3 / $\text{DMSO-}d_6$ and CDCl_3 / $\text{DMSO-}h_6$ Mixtures. *J. Phys. Chem. A*, 101, 3070-3077, 1997.
100. DEADMAN, B.J.; BATTILOCCHIO, C.; SLIWINSKI, E.; LEY, S.V. A Prototype Device for Evaporation in Batch and Flow Chemical Processes. *Green Chem.*, 15, 2050-2055, 2013.
101. ALAM, M.S.; LIU, L.; LEE, Y.-E.; LEE, D.-U. Synthesis, Antibacterial Activity and Quantum-chemical Studies of Novel 2-Arylidenehydrazinyl-4-arylthiazole Analogues. *Chem. Pharm. Bull.*, 59, 568-73, 2011.
102. LIU, J.; CAO, R.; YI, W.; MA, C.; WAN, Y.; ZHOU, B.; MA, L.; SONG, H. A Class of Potent Tyrosinase Inhibitors: Alkylidene thiosemicarbazide Compounds. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1773-1778, 2009.
103. LATA, D.; PEREIRA, M.T.; ORTIGUEIRA, J.M.; MARTÍNEZ, J.; BERMÚDEZ, B.; FERNÁNDEZ, J.J.; VILA, J.M. Thiosemicarbazone Platinacycles with Tertiary Phosphines. Preparation of Novel Heterodinuclear Platinum-Tungsten Complexes. *Polyhedron*, 41, 30-39, 2012.
104. SERDA, M.; MROZEK-WILCZIEWICZ, A.; JAMPILEK, J.; PESKO, M.; KRALUVA, K.; VEJSOVA, M.; MUSIOL, R.; RATUSZNA, A.; POLANSKI, J. Investigation of the Biological Properties of (Hetero)Aromatic Thiosemicarbazones. *Molecules*, 17, 13483-13502, 2012.

105. SRINIVASAN, B.R., RAGHAVAIAH, P.; NADKARNI, V. S. Reinvestigation of Growth of Urea Thiosemicarbazone Monohydrate Crystal. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 112, 84-89, 2013.
106. CISILOTTO, J.; FERREIRA, M.; FILLIPIN-MONTEIRO, F.B.; SÁ, M.M.; BORTOLUZZI, A.J.; CRECZYNSKI-PASA, T.B. Isothiuronium Salts Reduce NRAS Expression, Induce Apoptosis and Decrease Invasion of Melanoma Cells. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 15, 353-362, 2015.

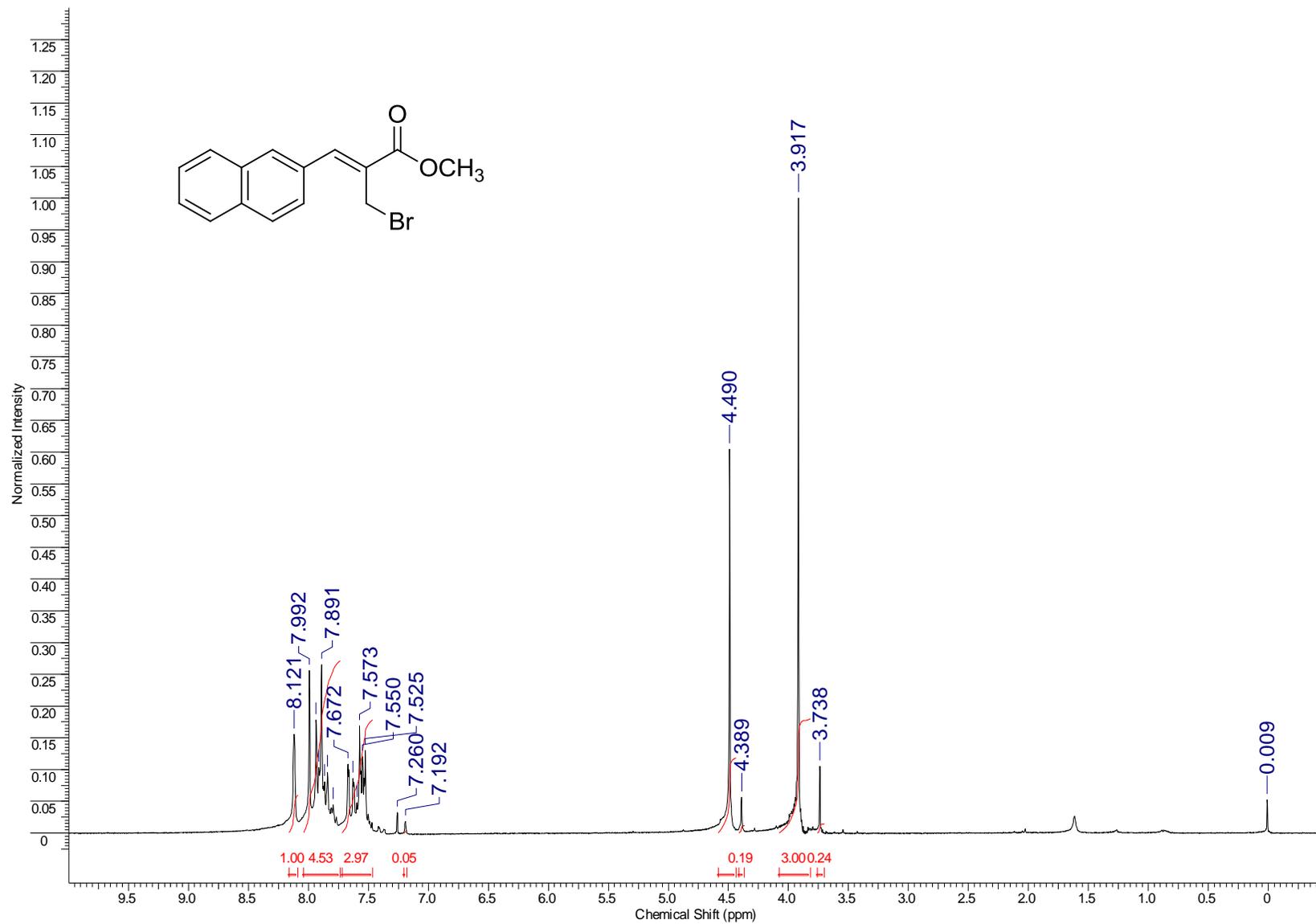
8. Anexos

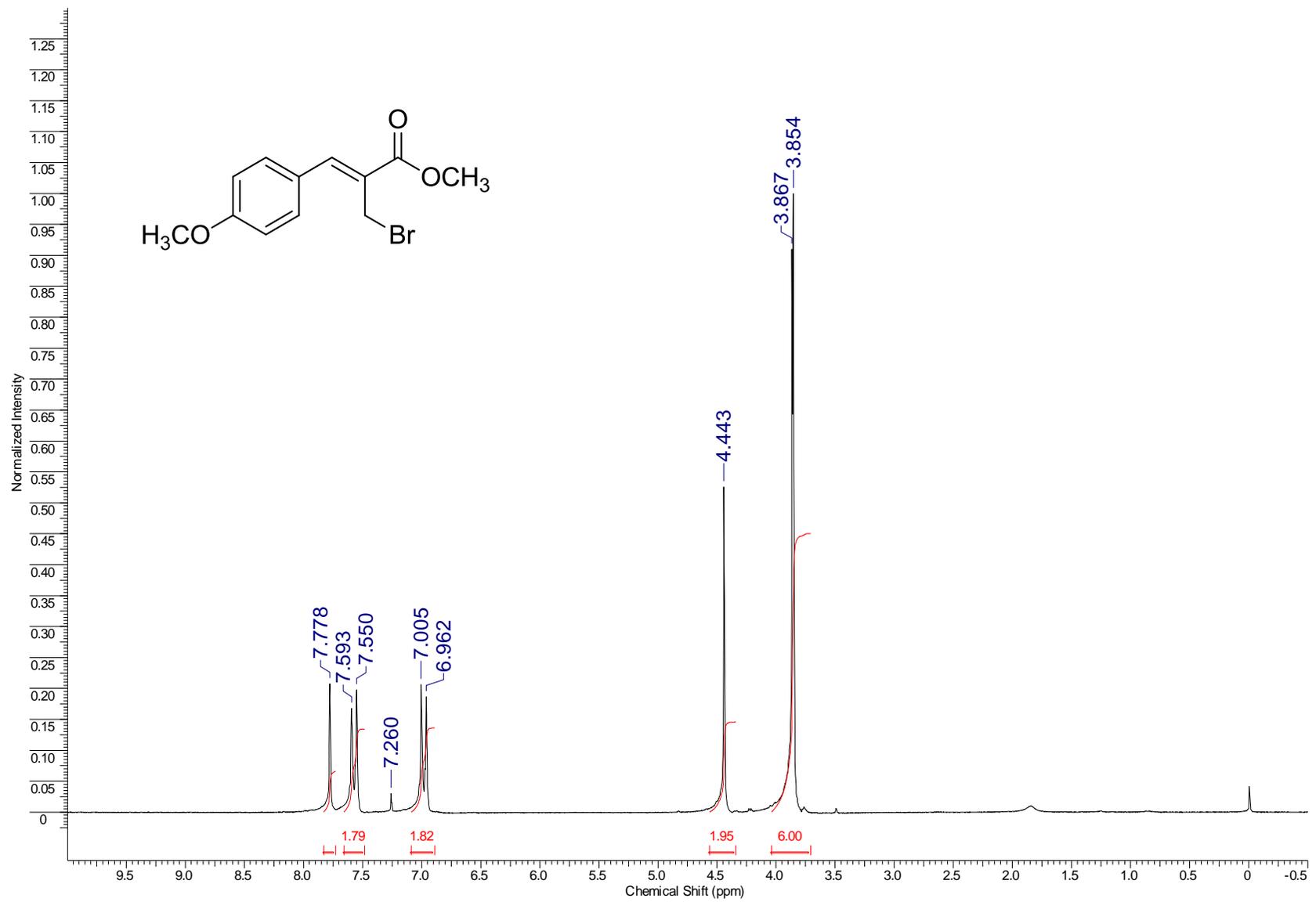
Dados Espectroscópicos

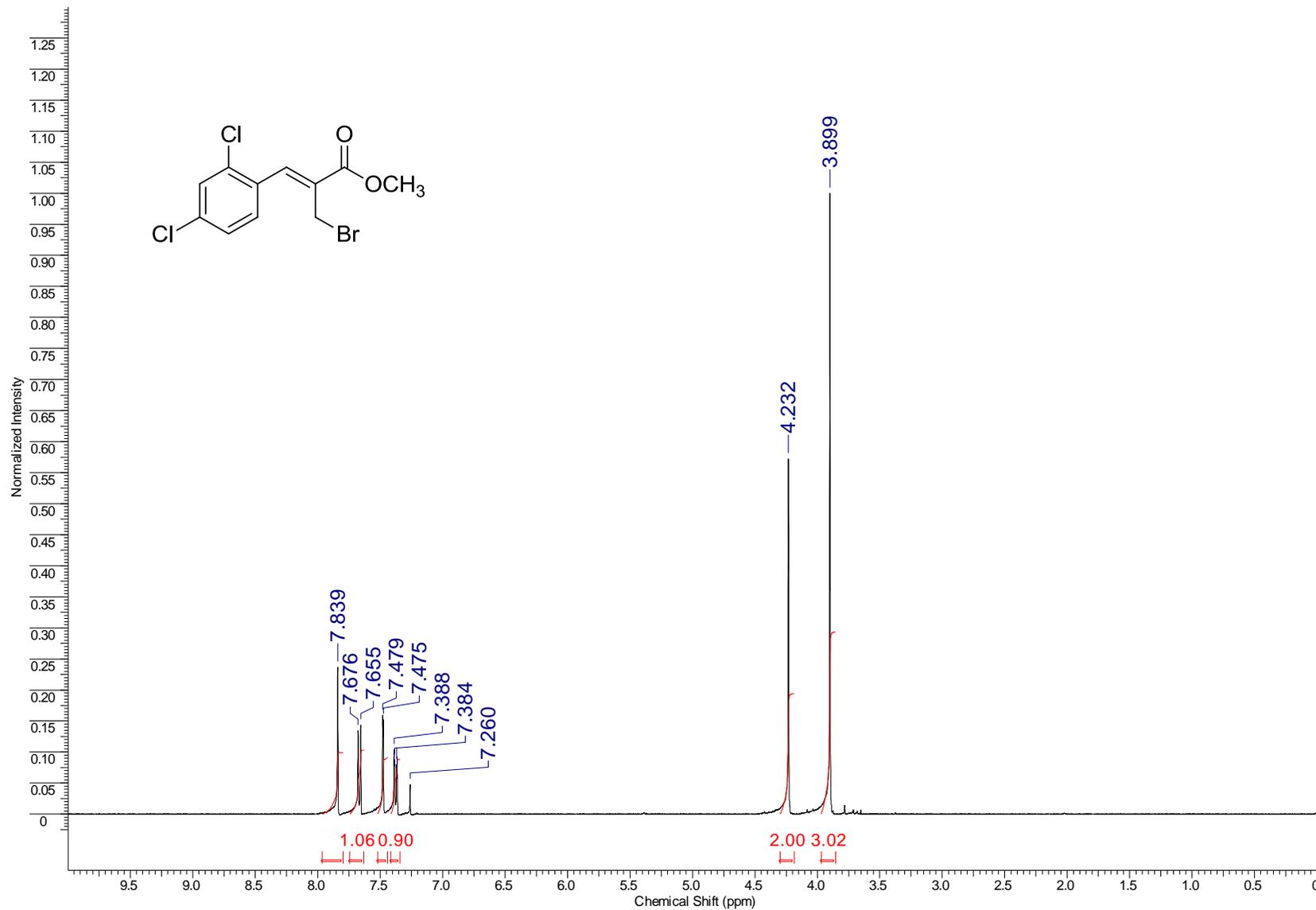


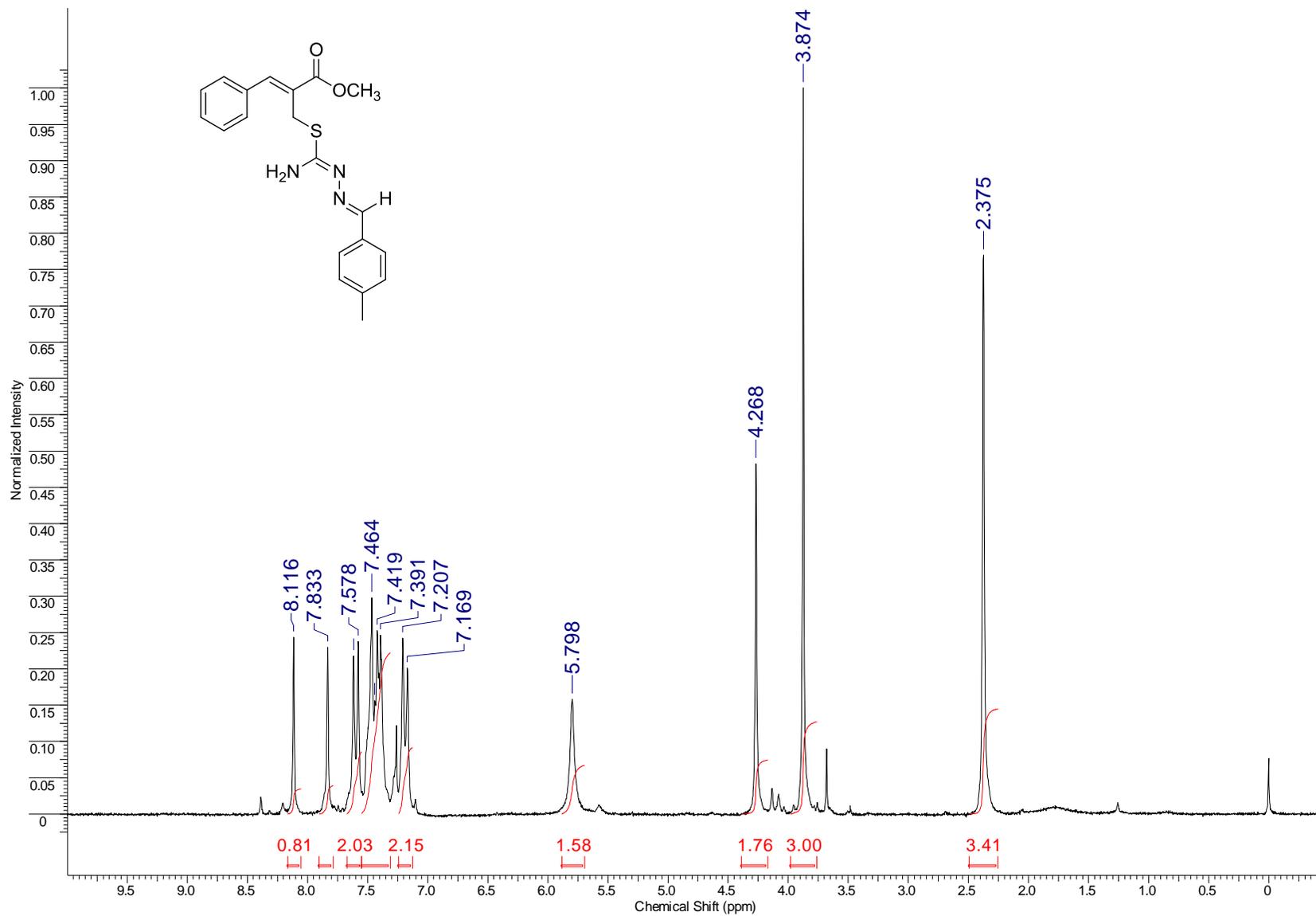


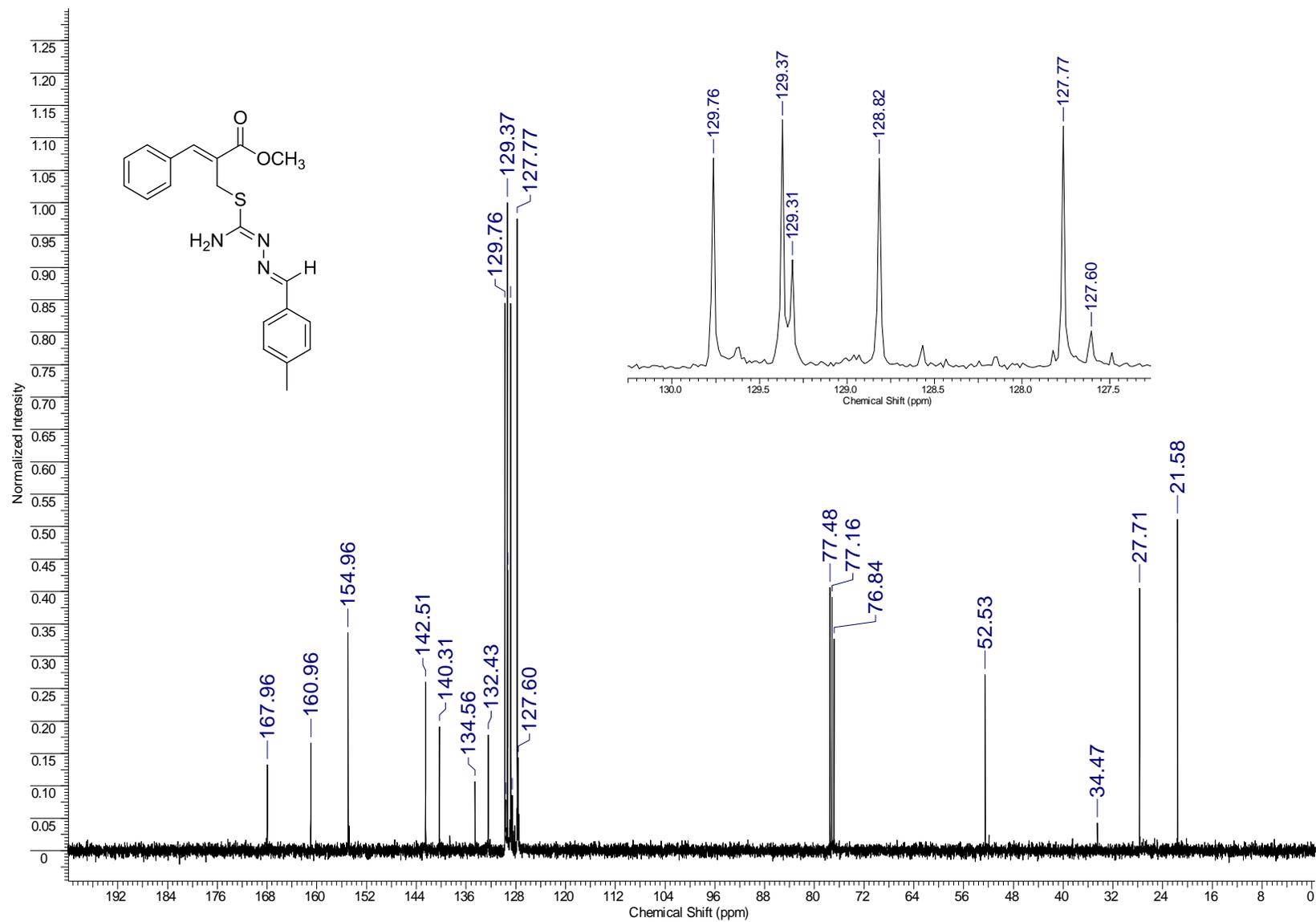
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4d**.



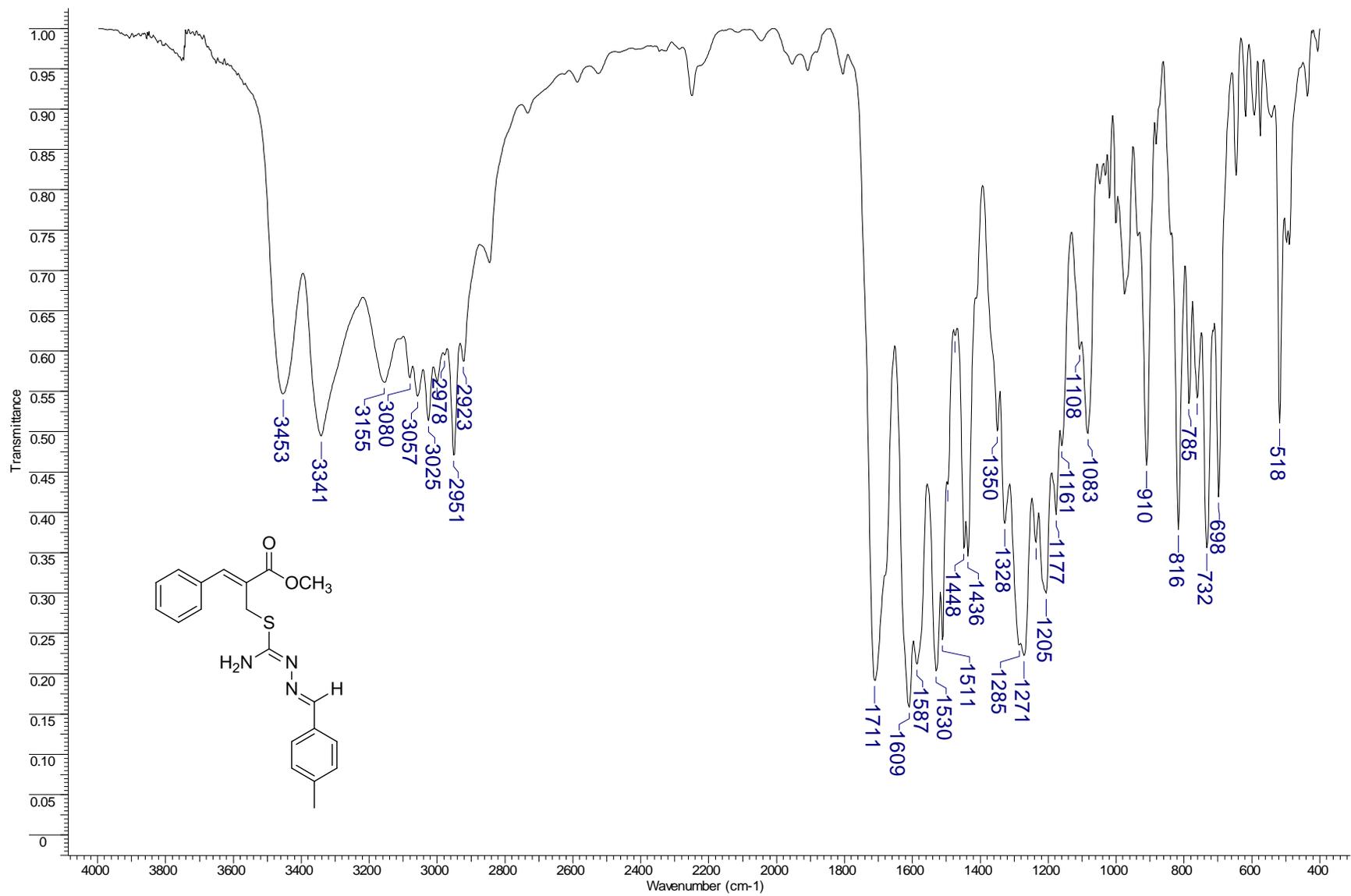




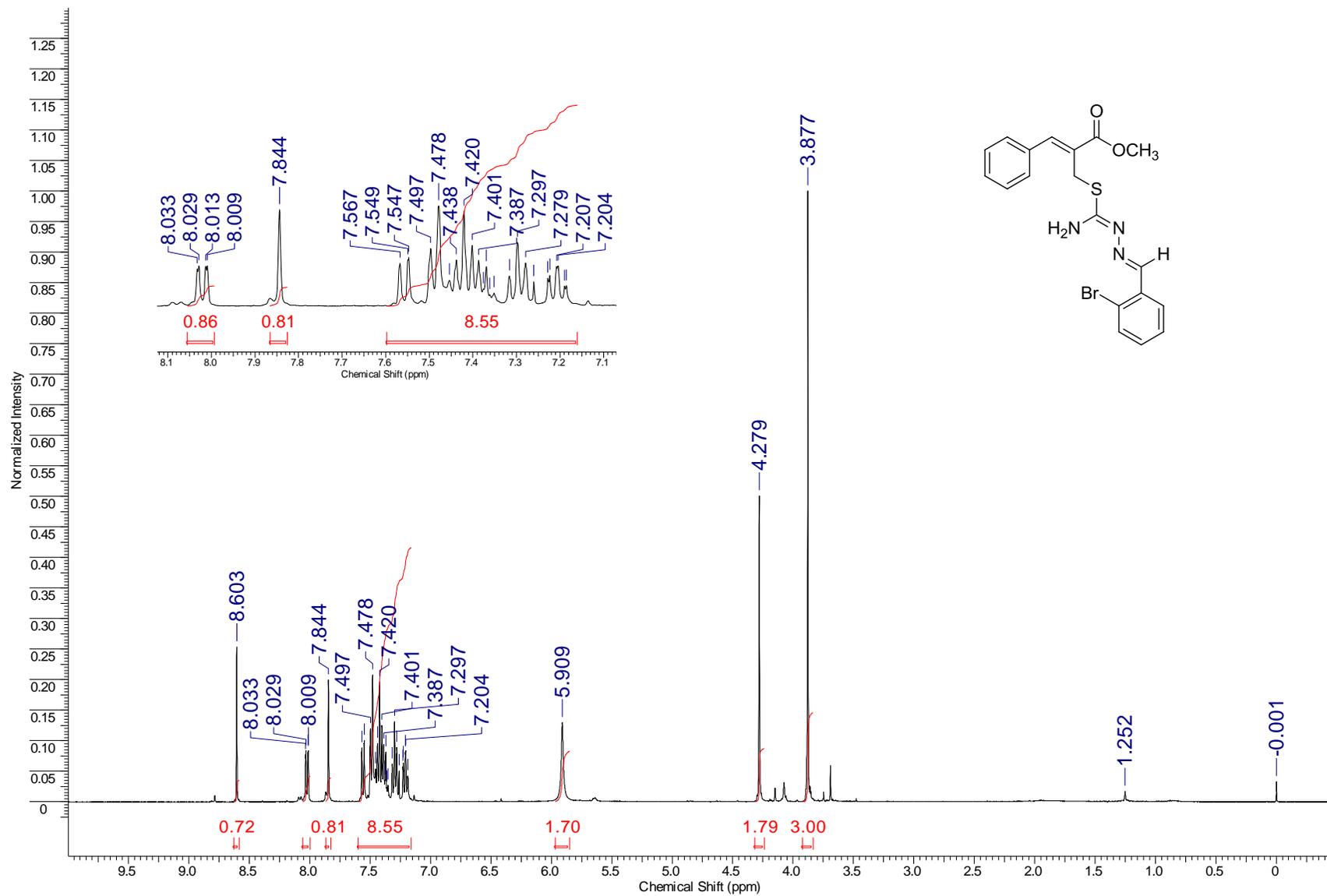


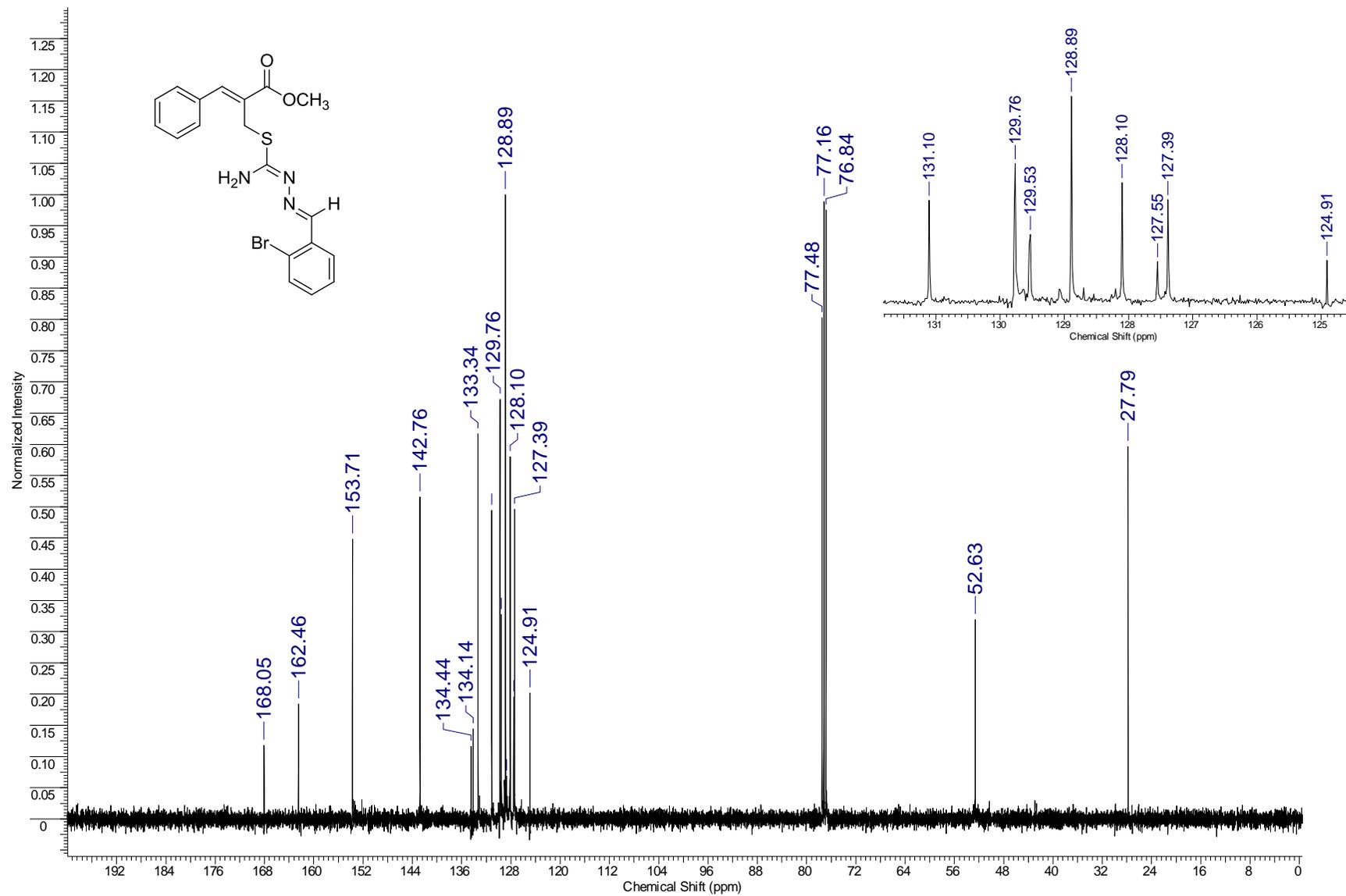


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **54a**.

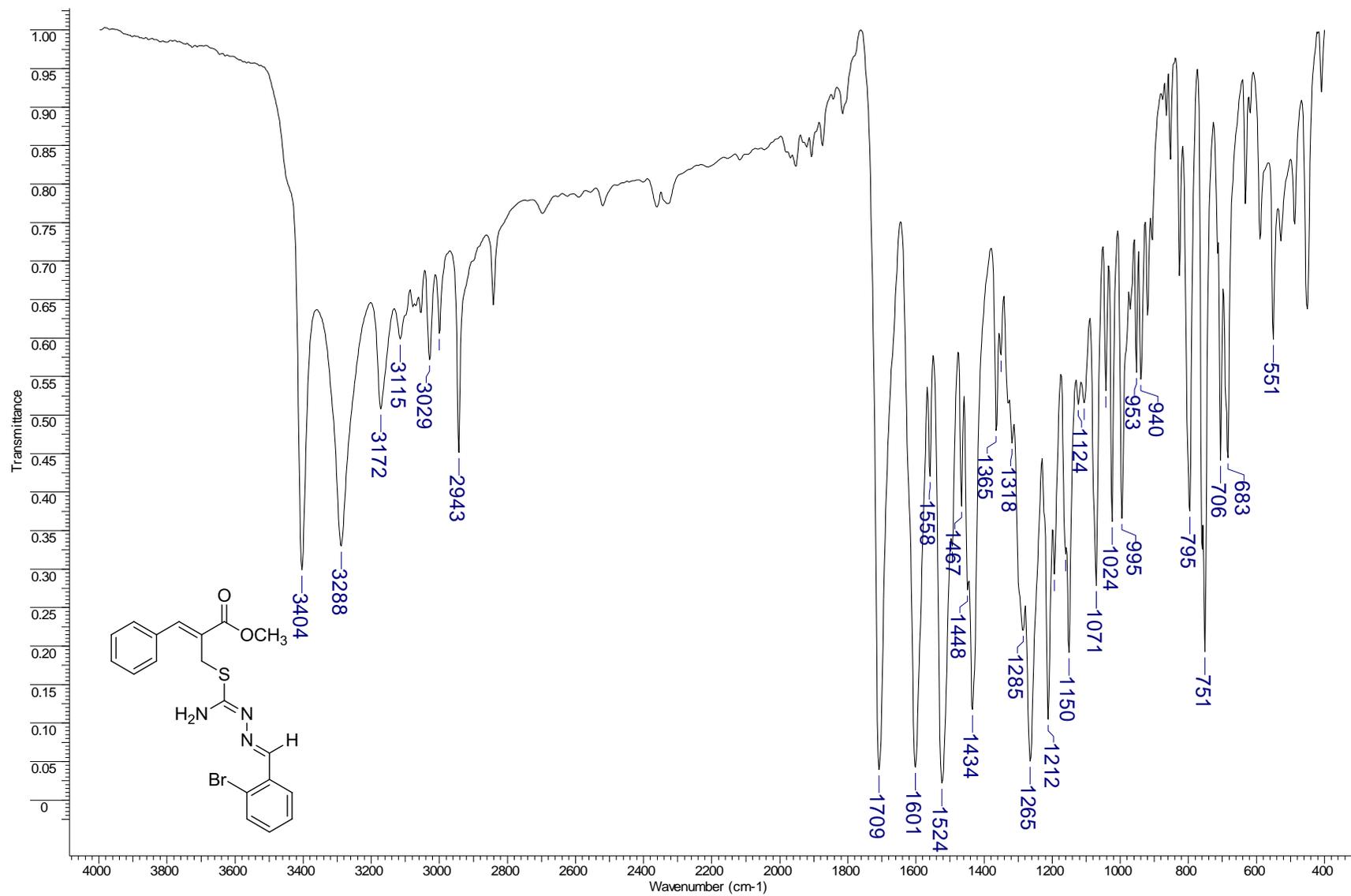


Espectro de IV (KBr) do composto **54a**.

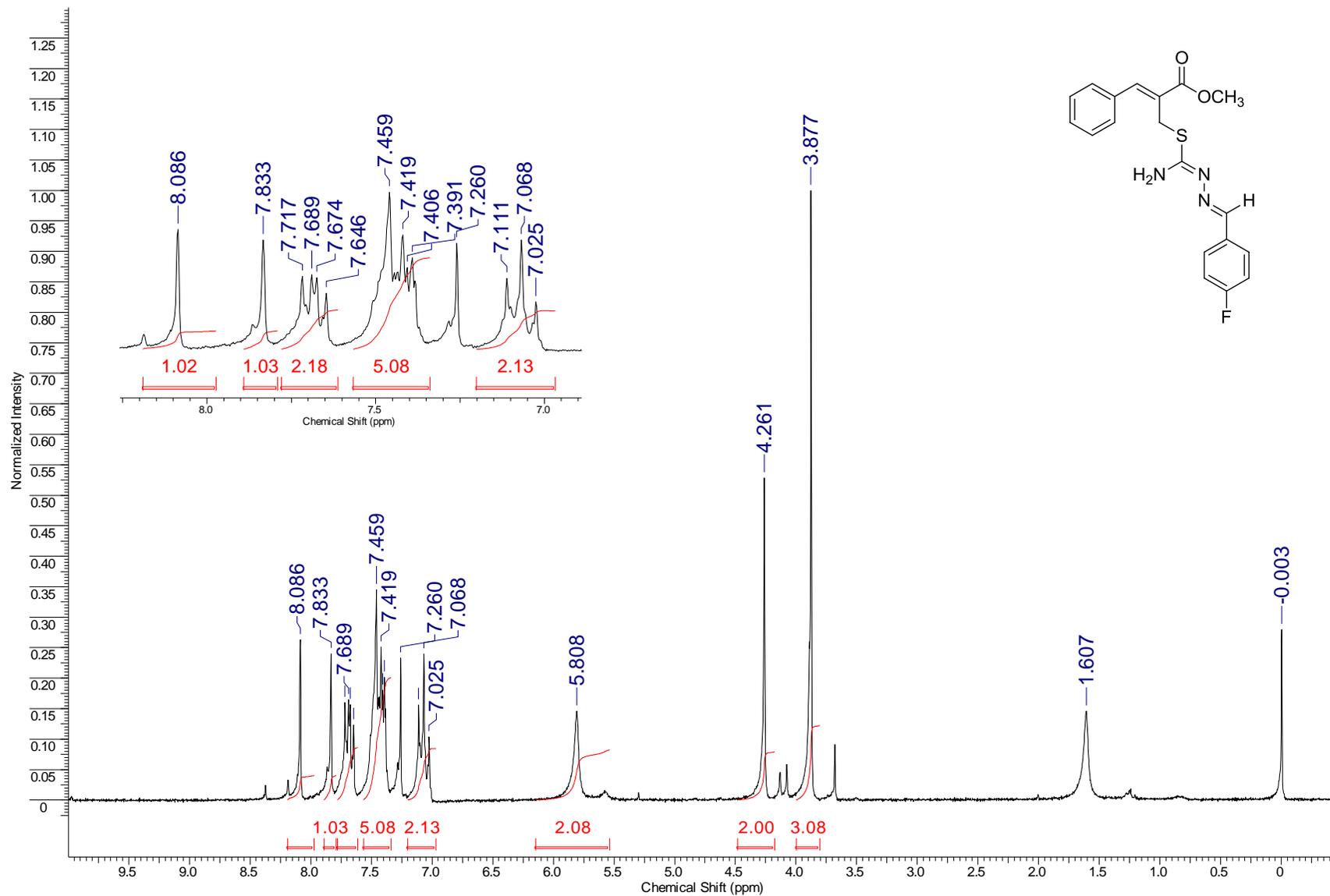


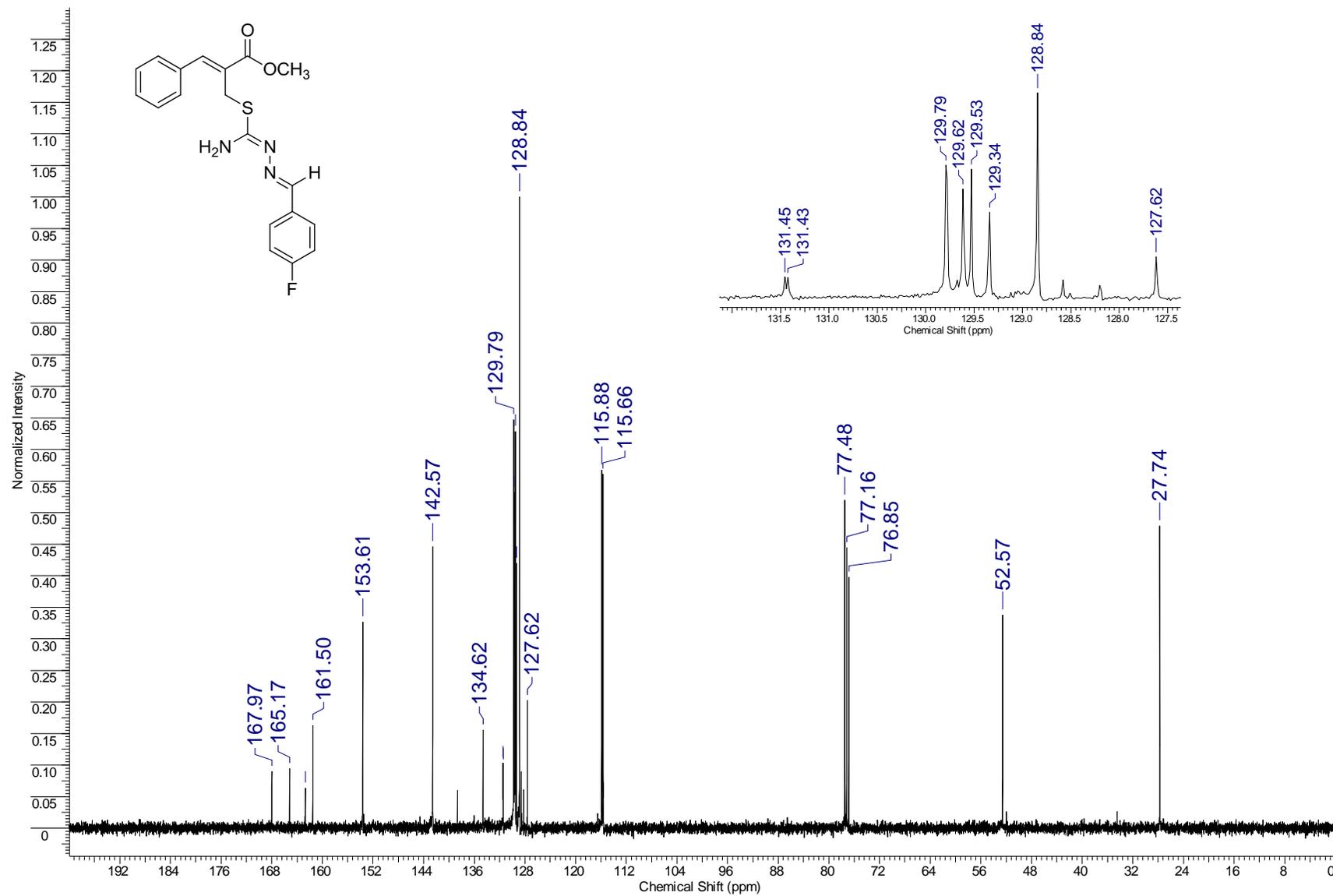


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **54b**.

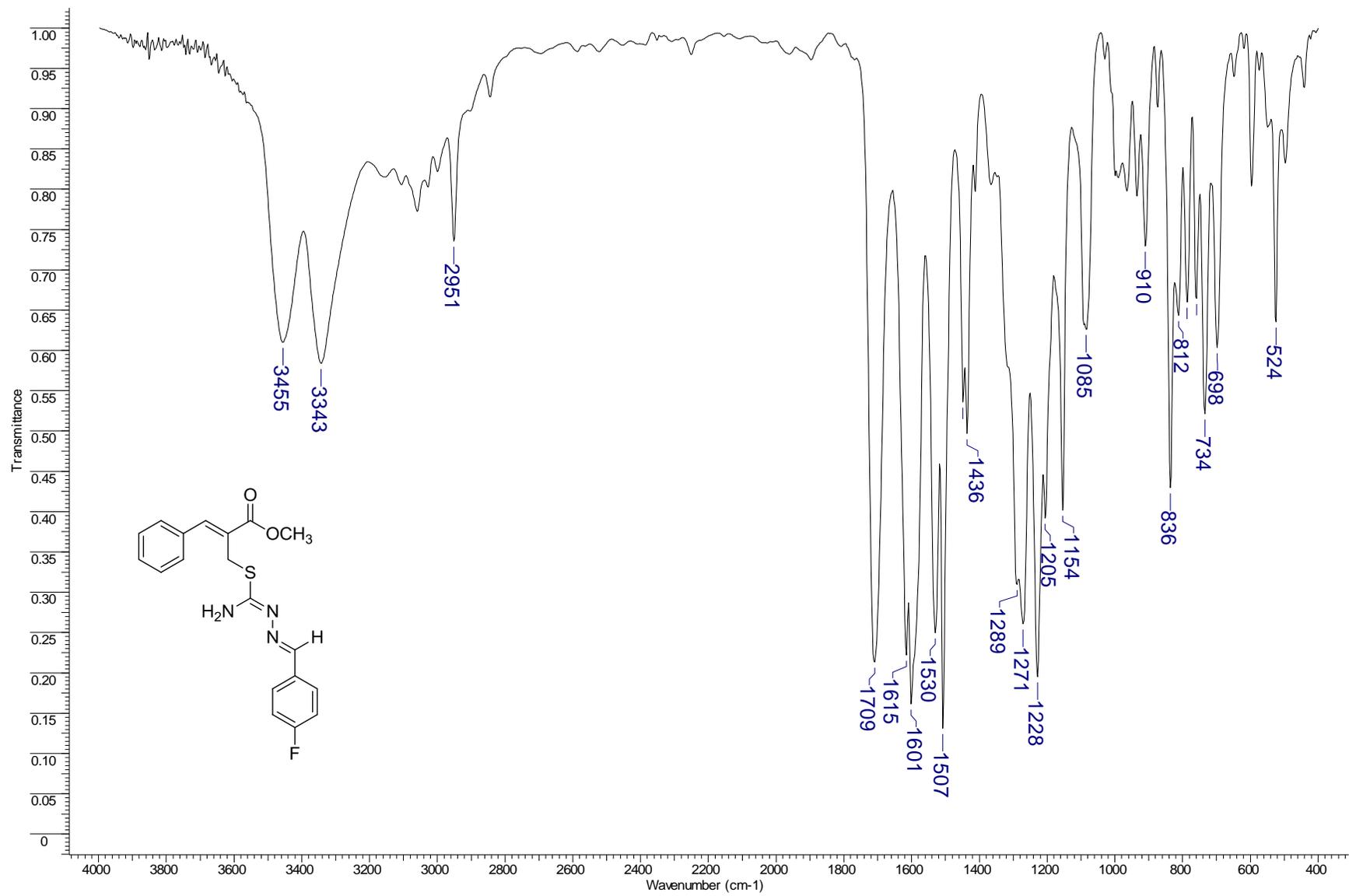


Espectro de IV (KBr) do composto **54b**.

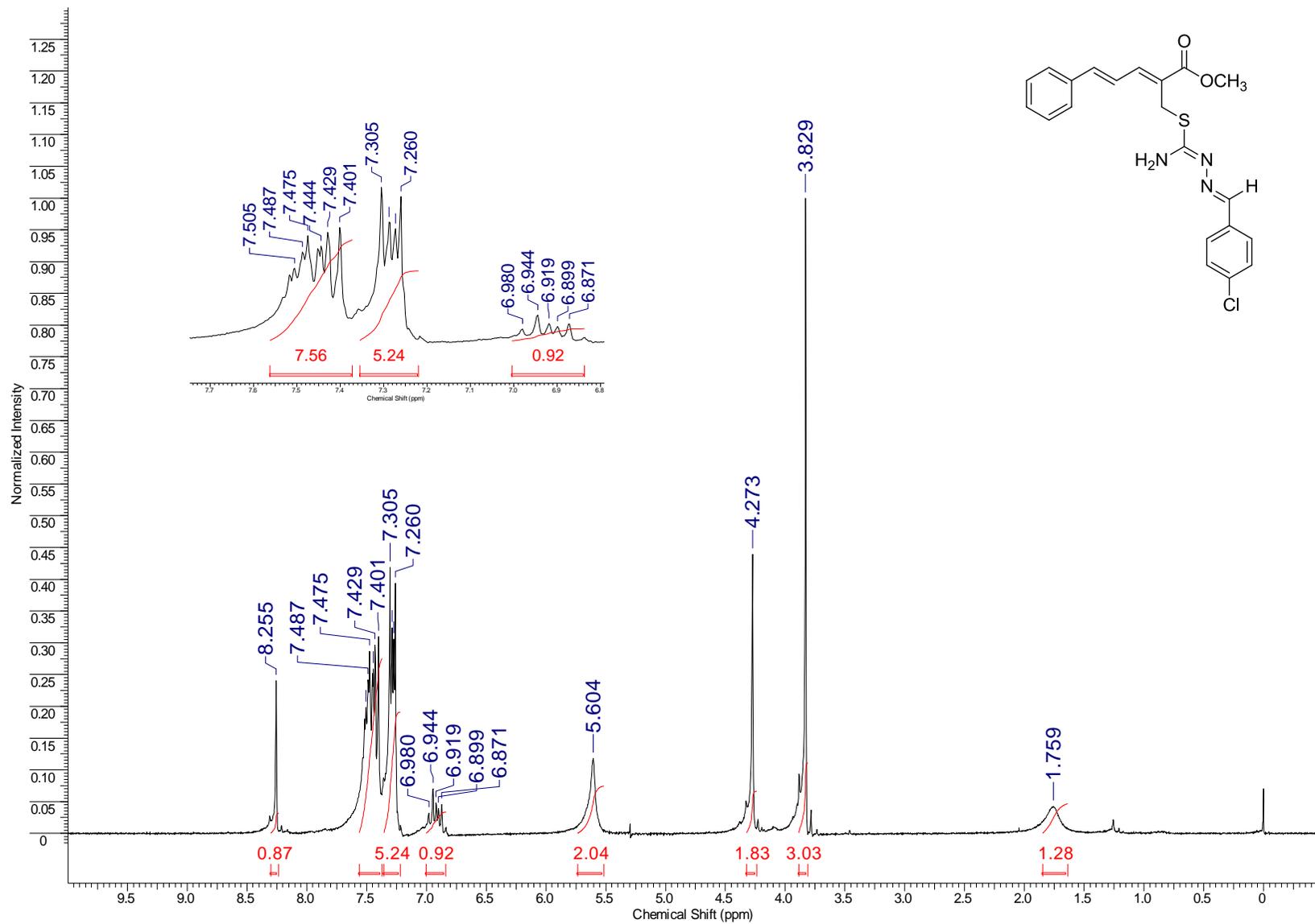




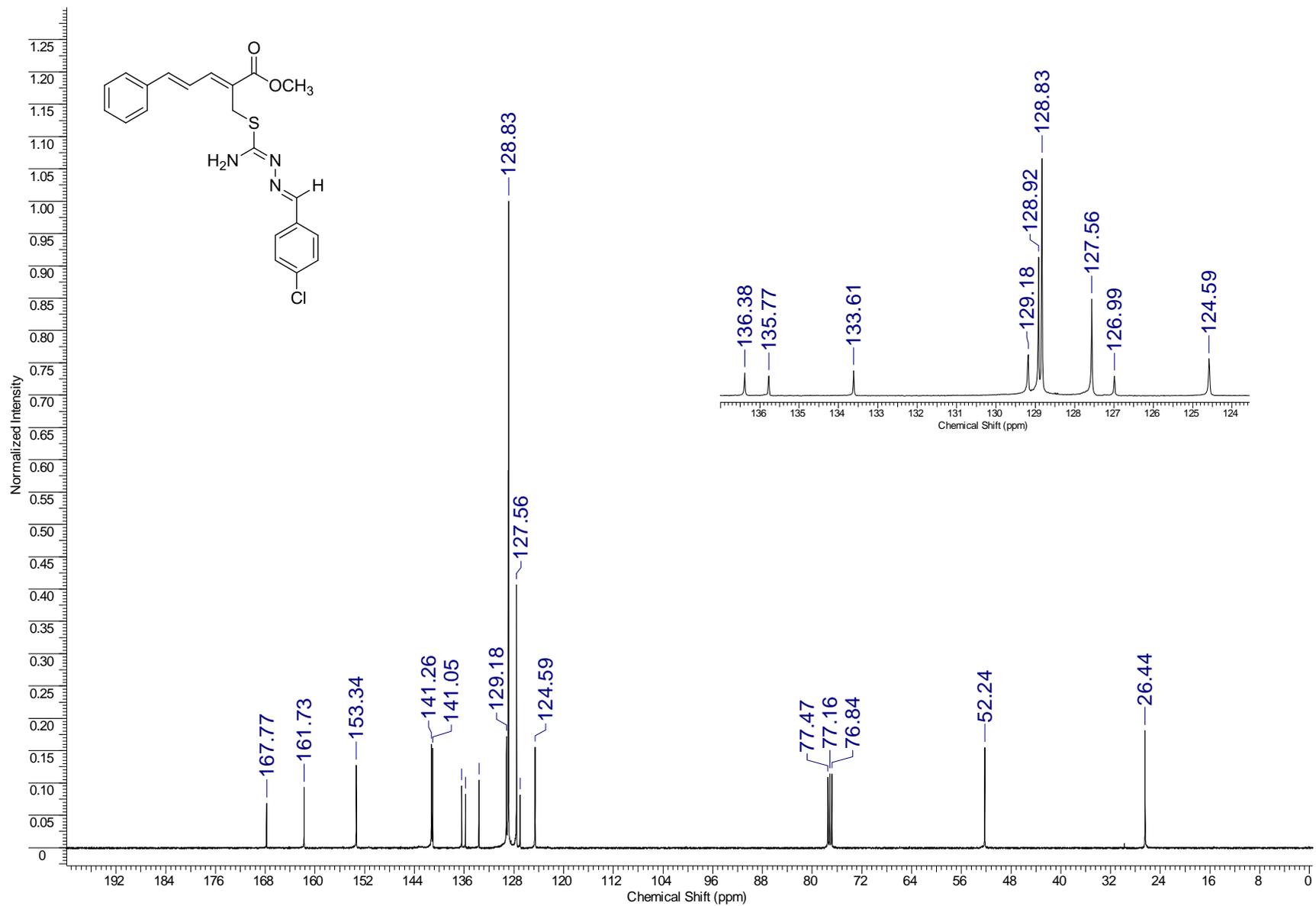
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **54c**.

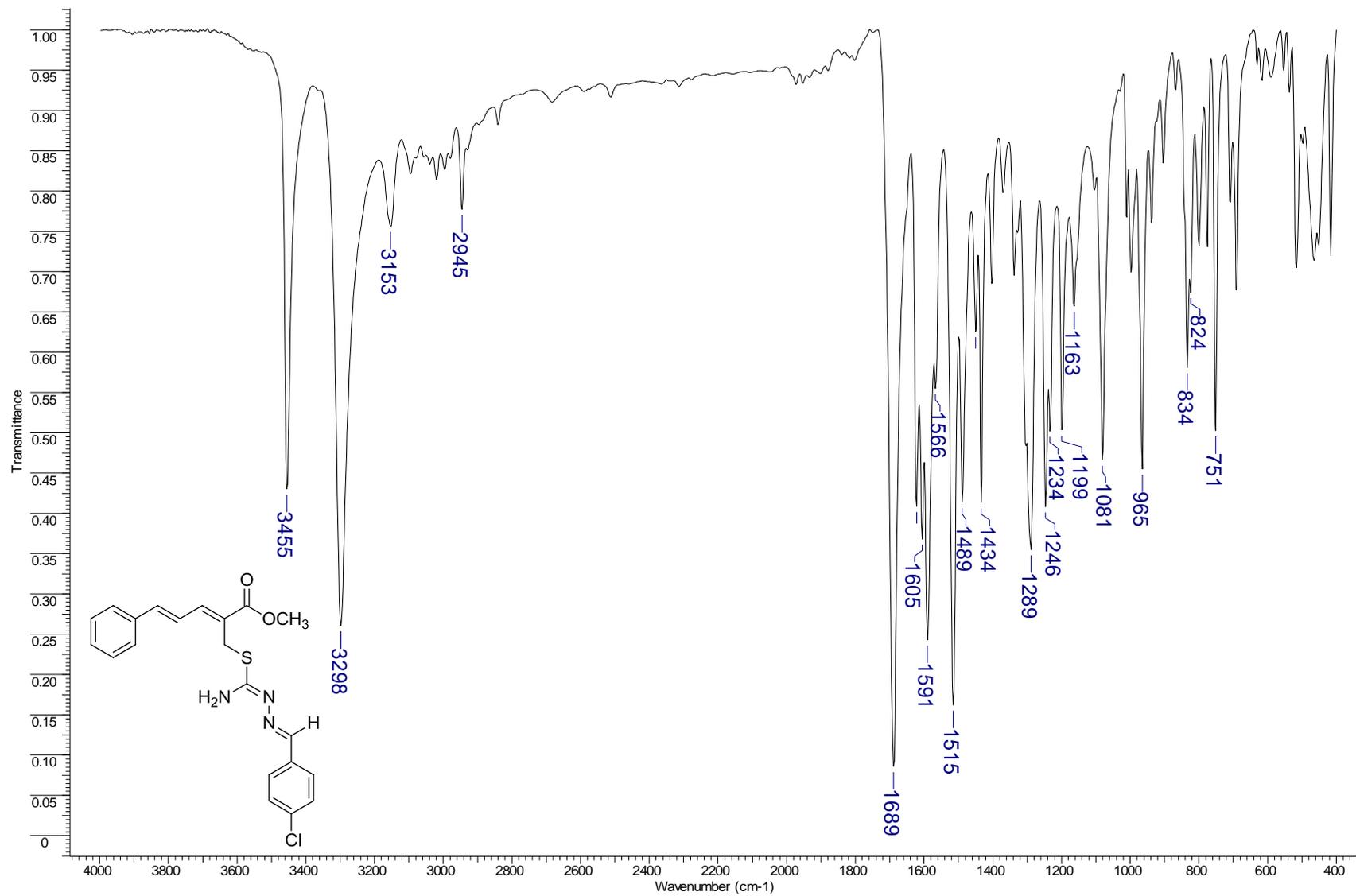


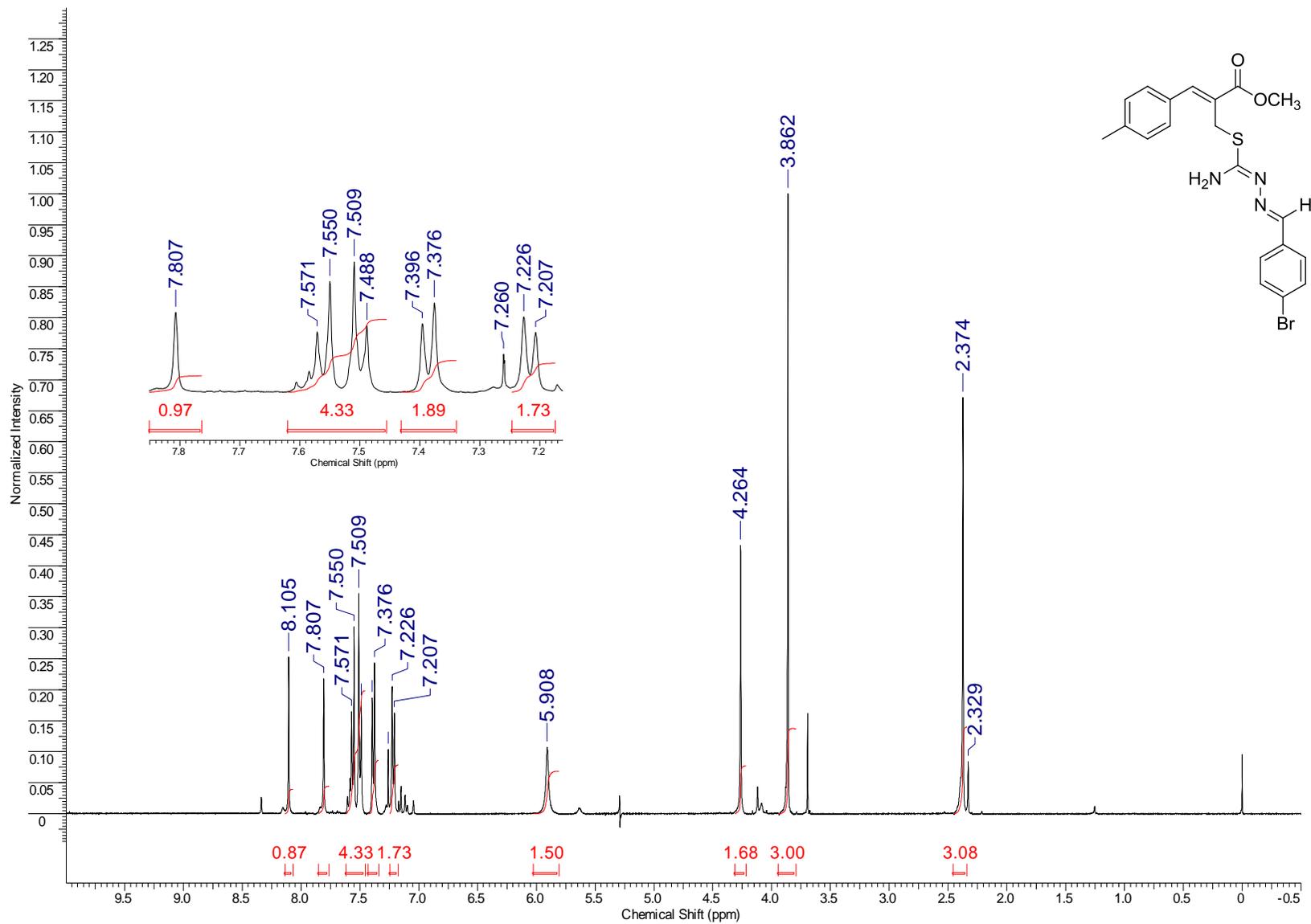
Espectro de IV (KBr) do composto **54c**.

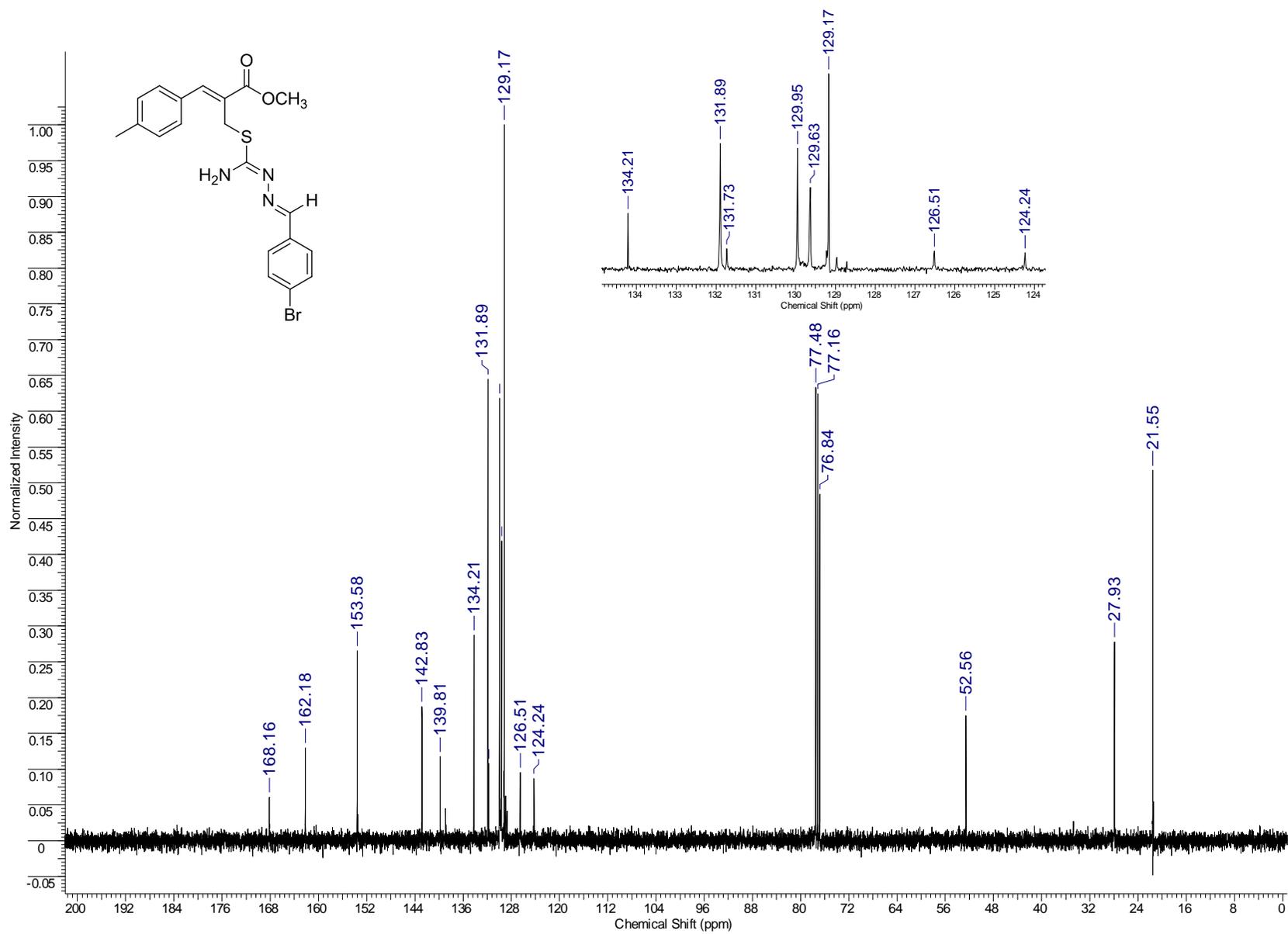


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **54d**.

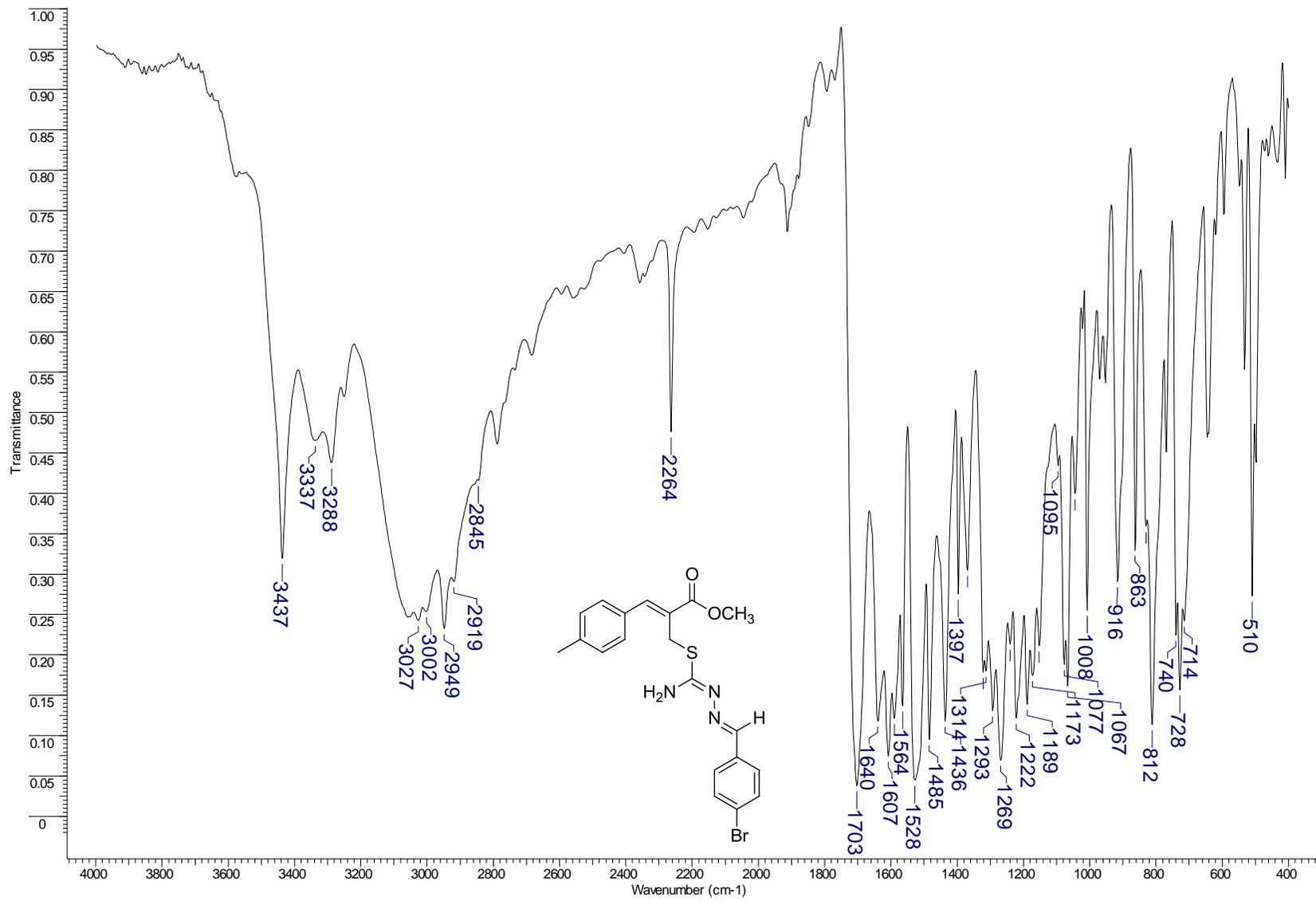




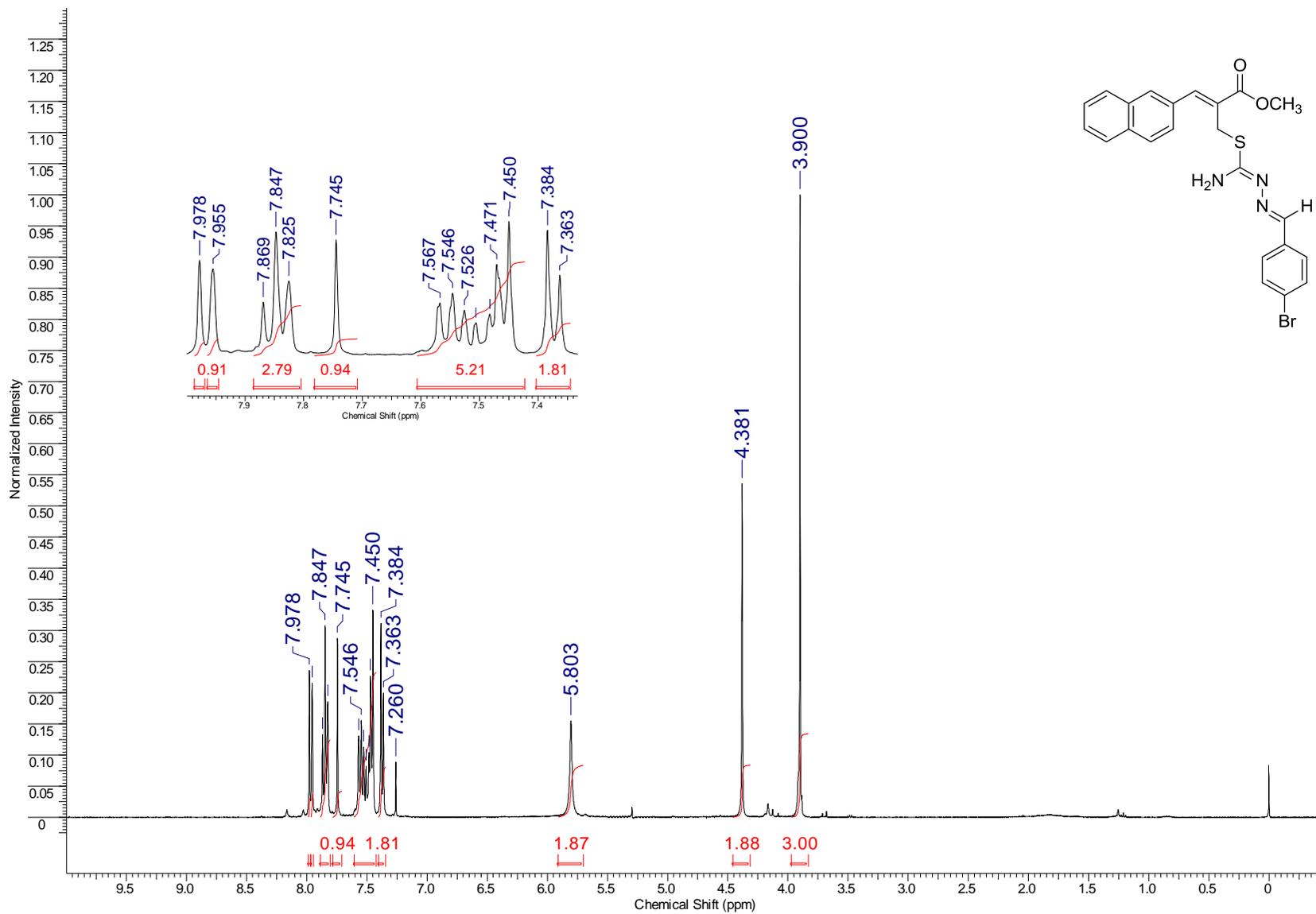


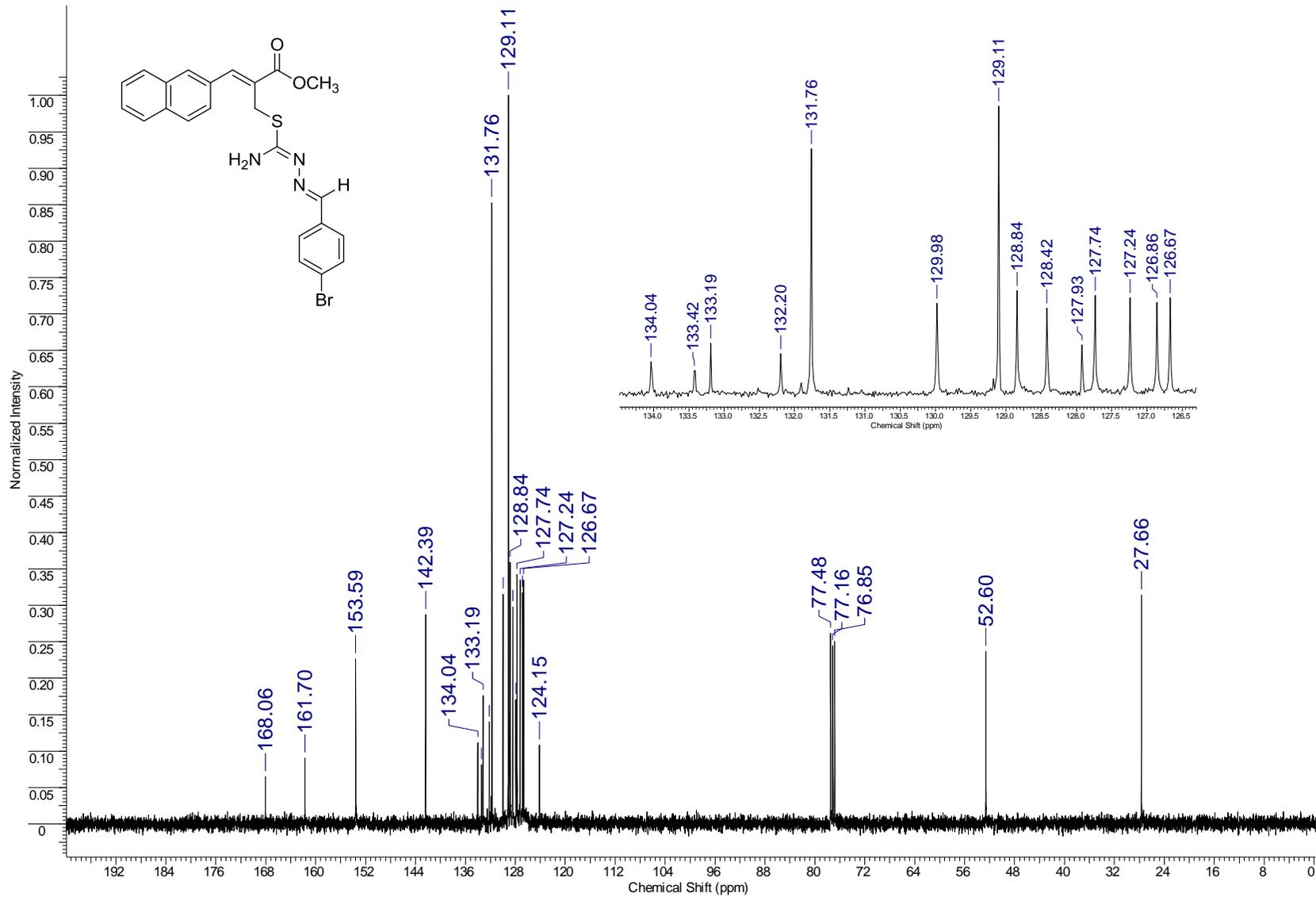


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **54e**.

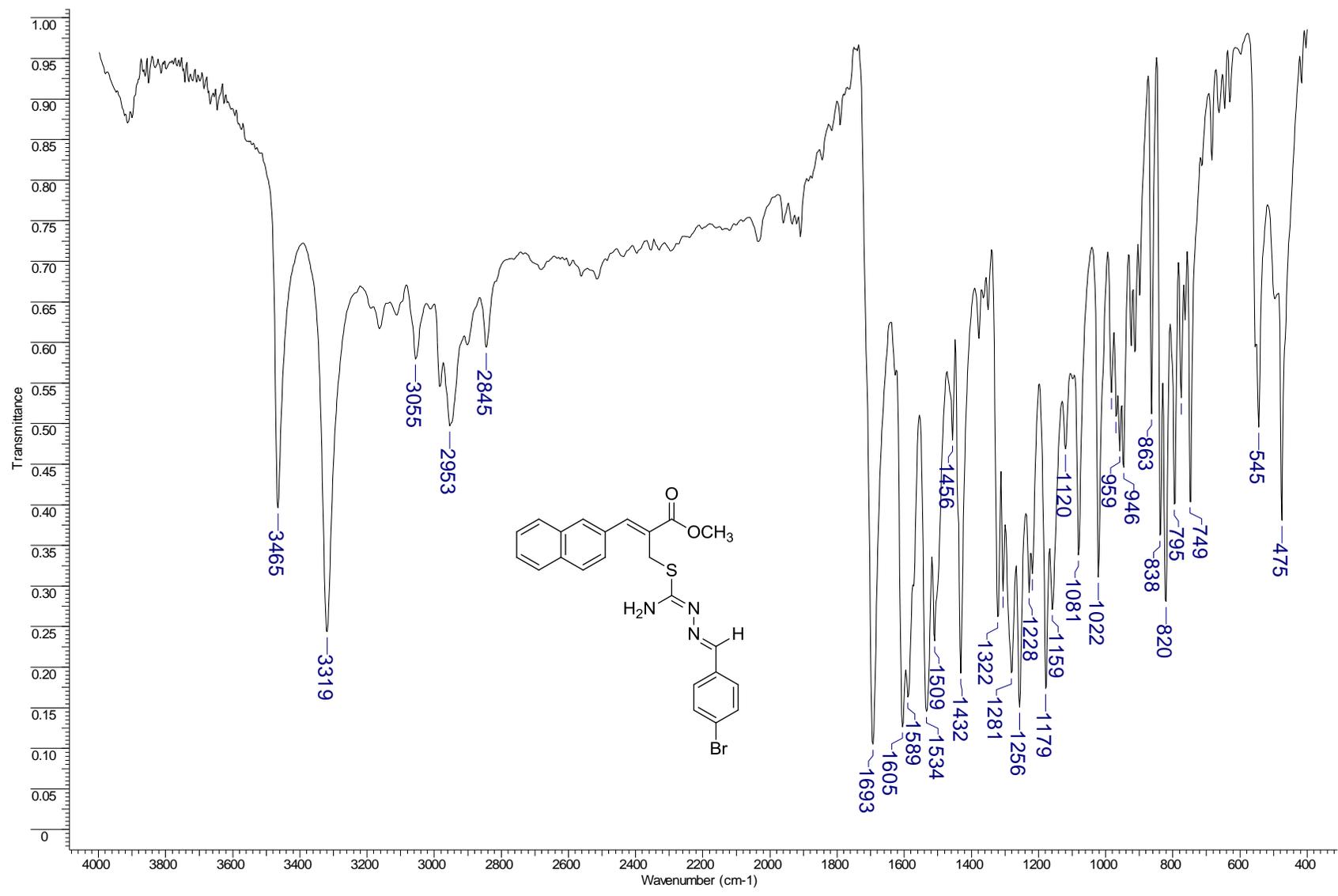


Espectro de IV (KBr) do composto **54e**.

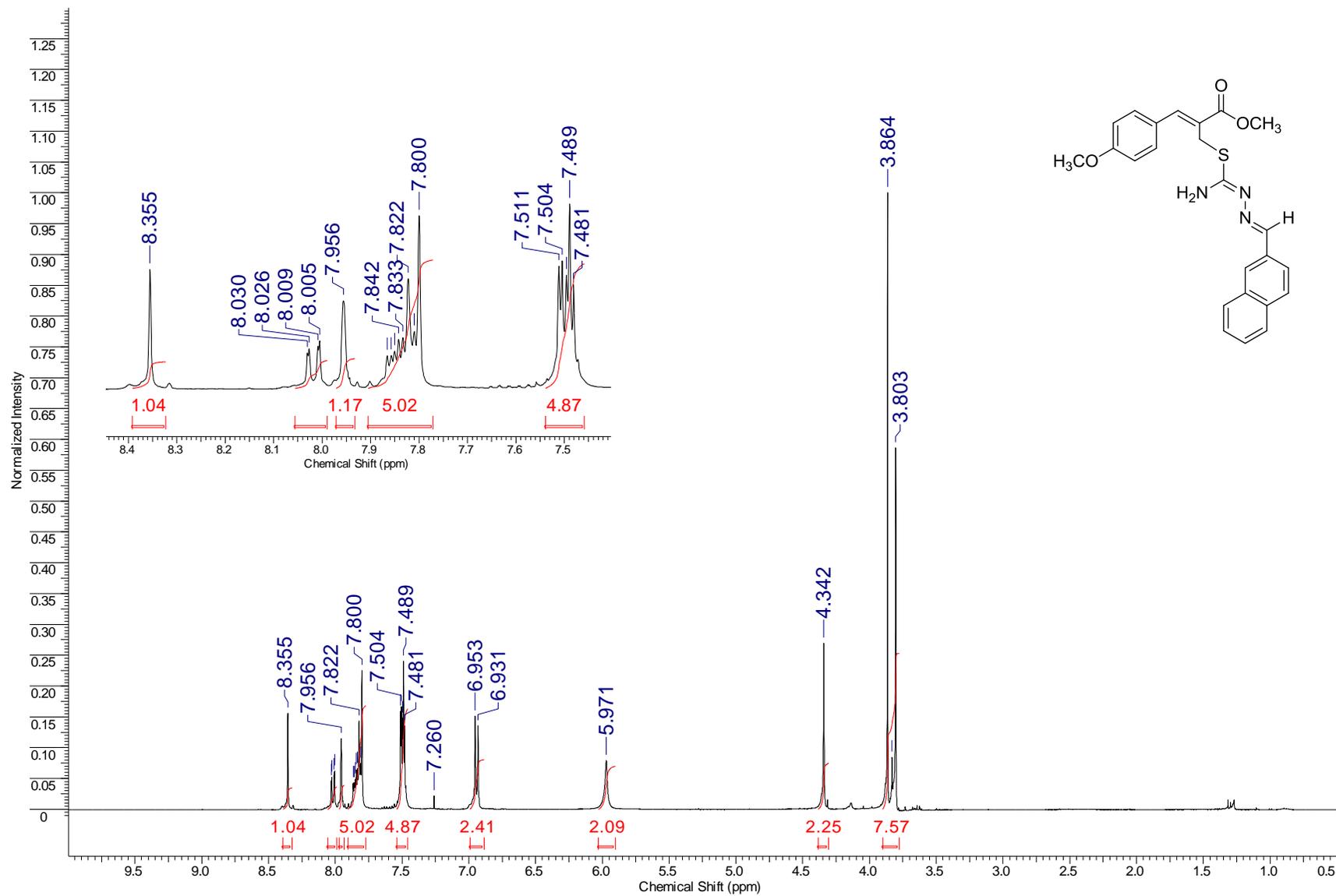




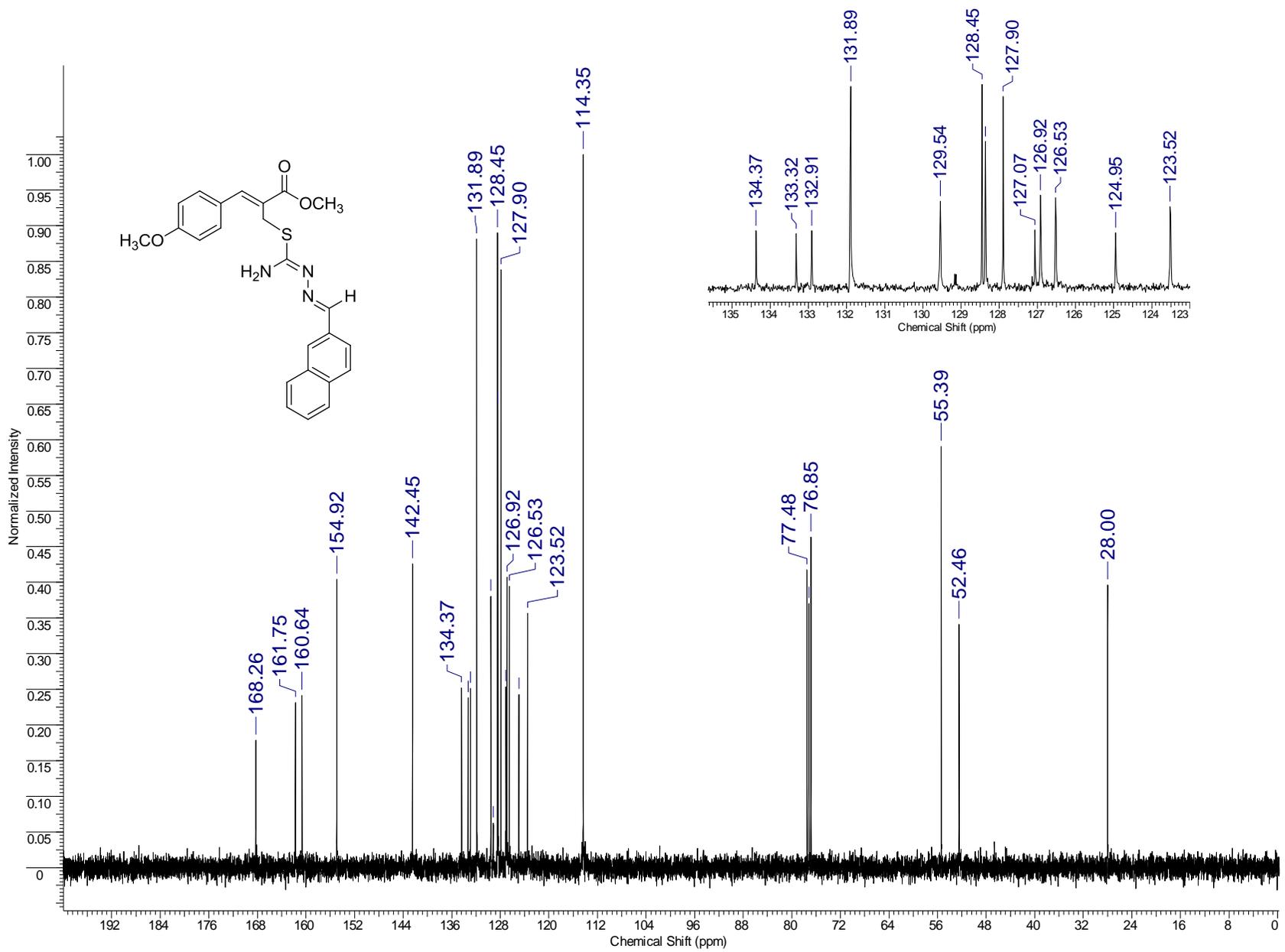
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **54f**.



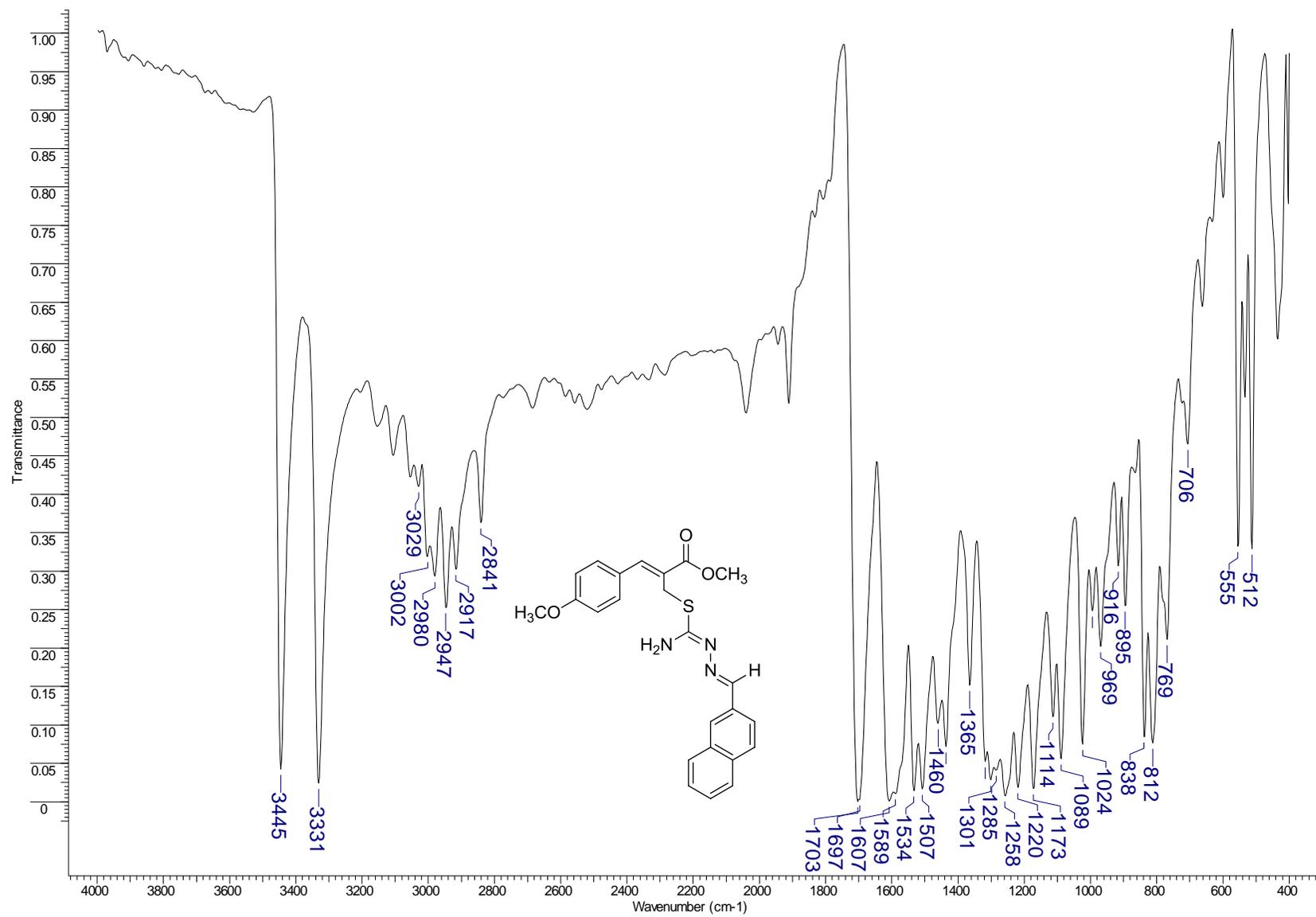
Espectro de IV (KBr) do composto **54f**.



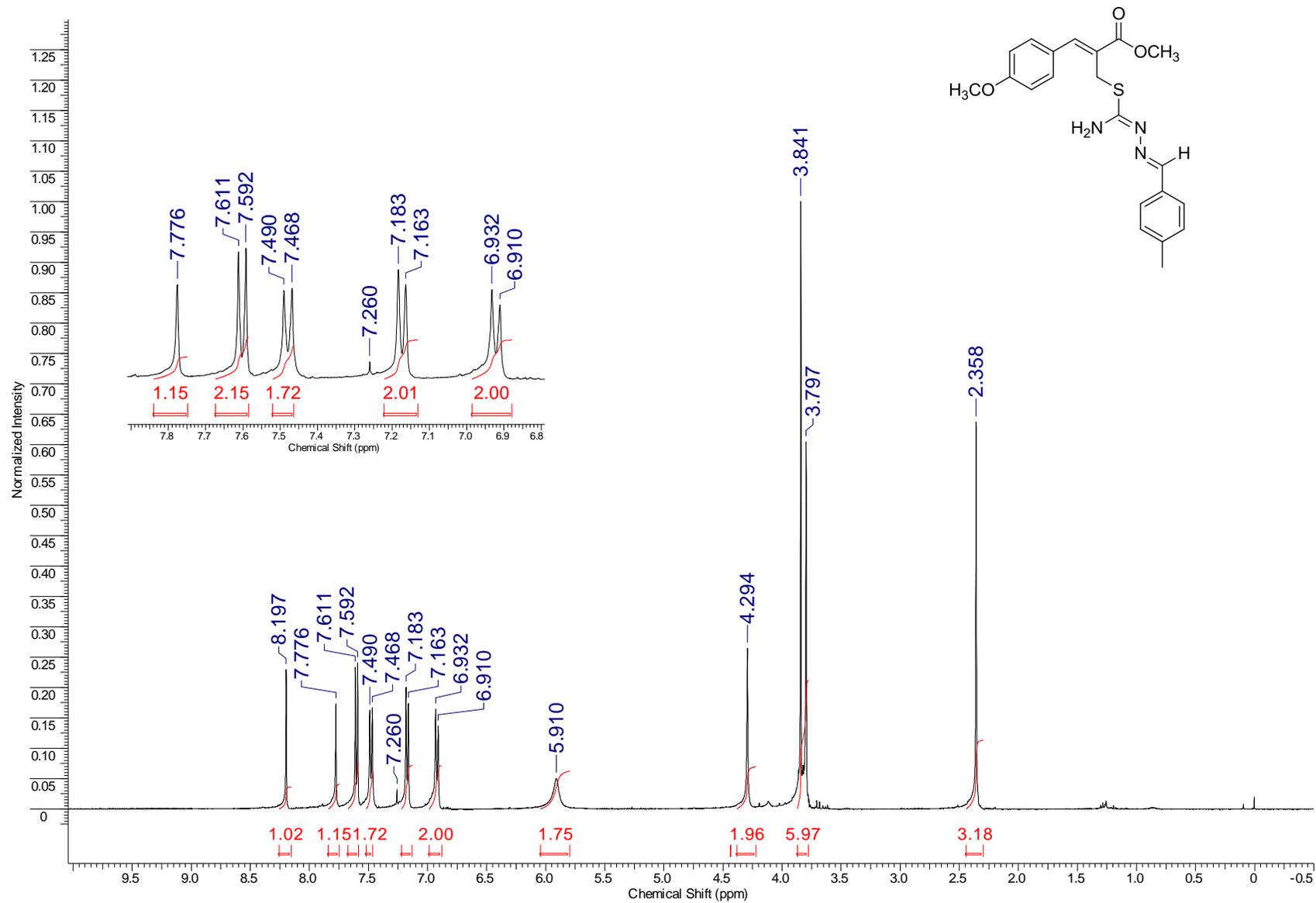
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **54g**.



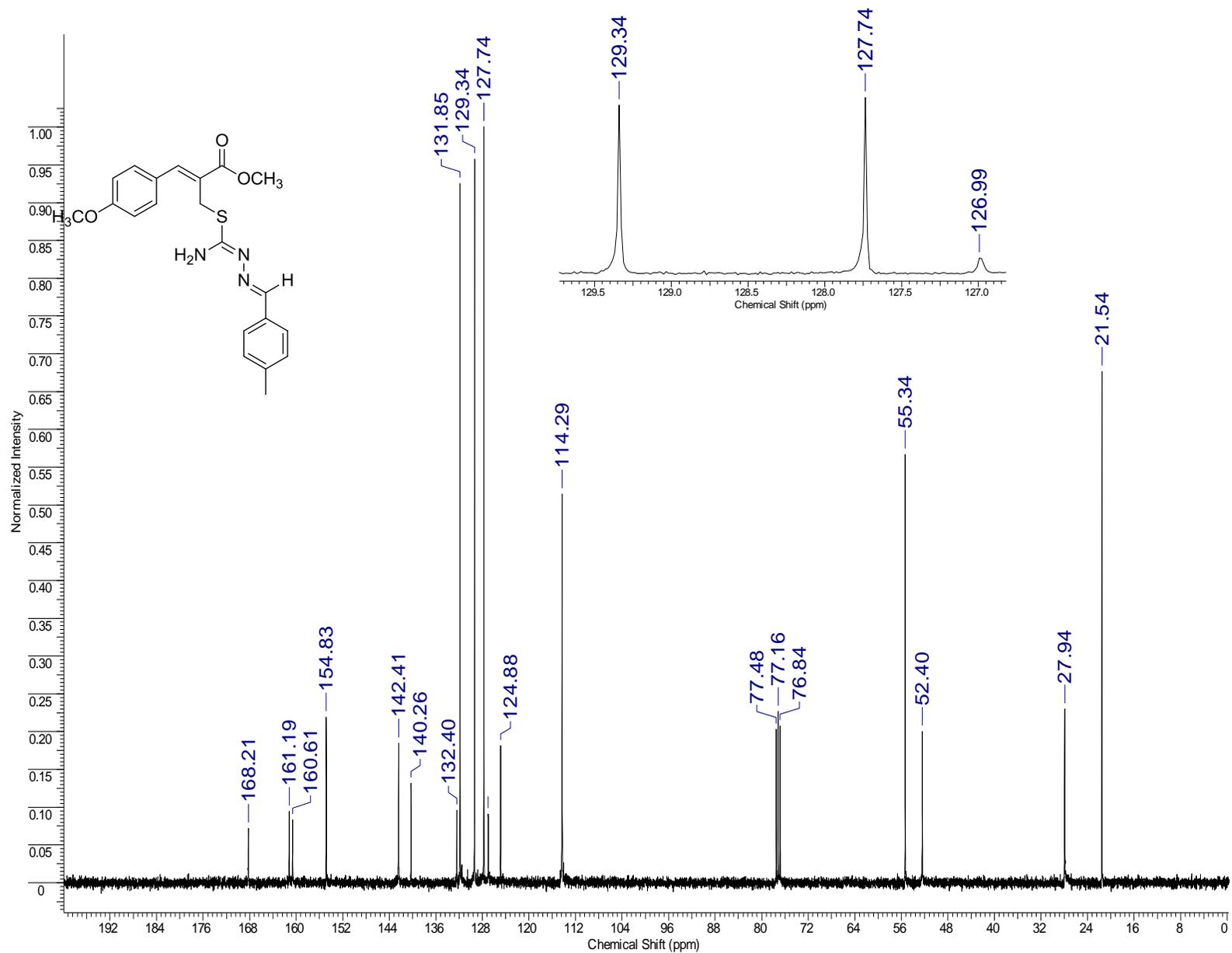
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **54g**.



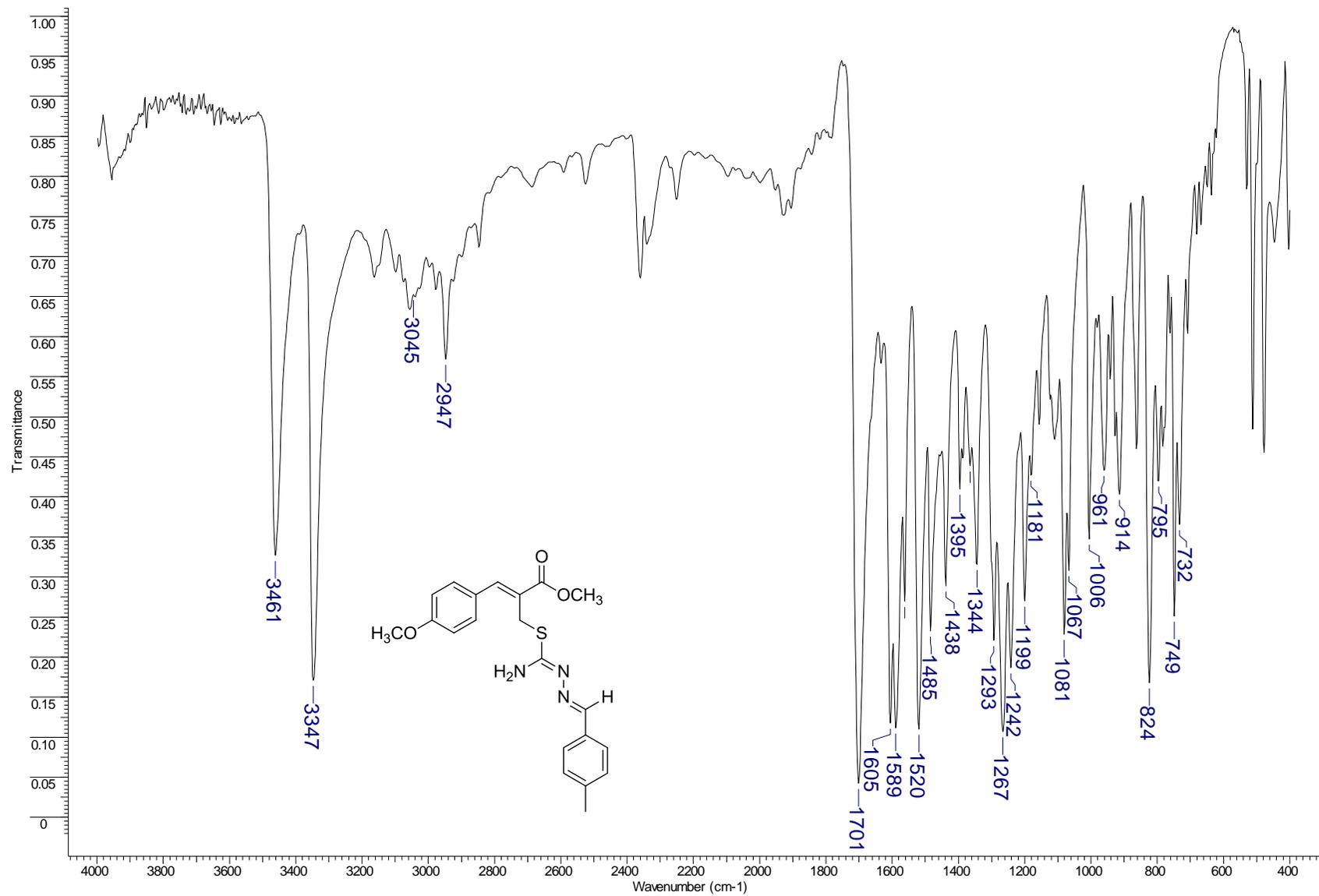
Espectro de IV (KBr) do composto **54g**.



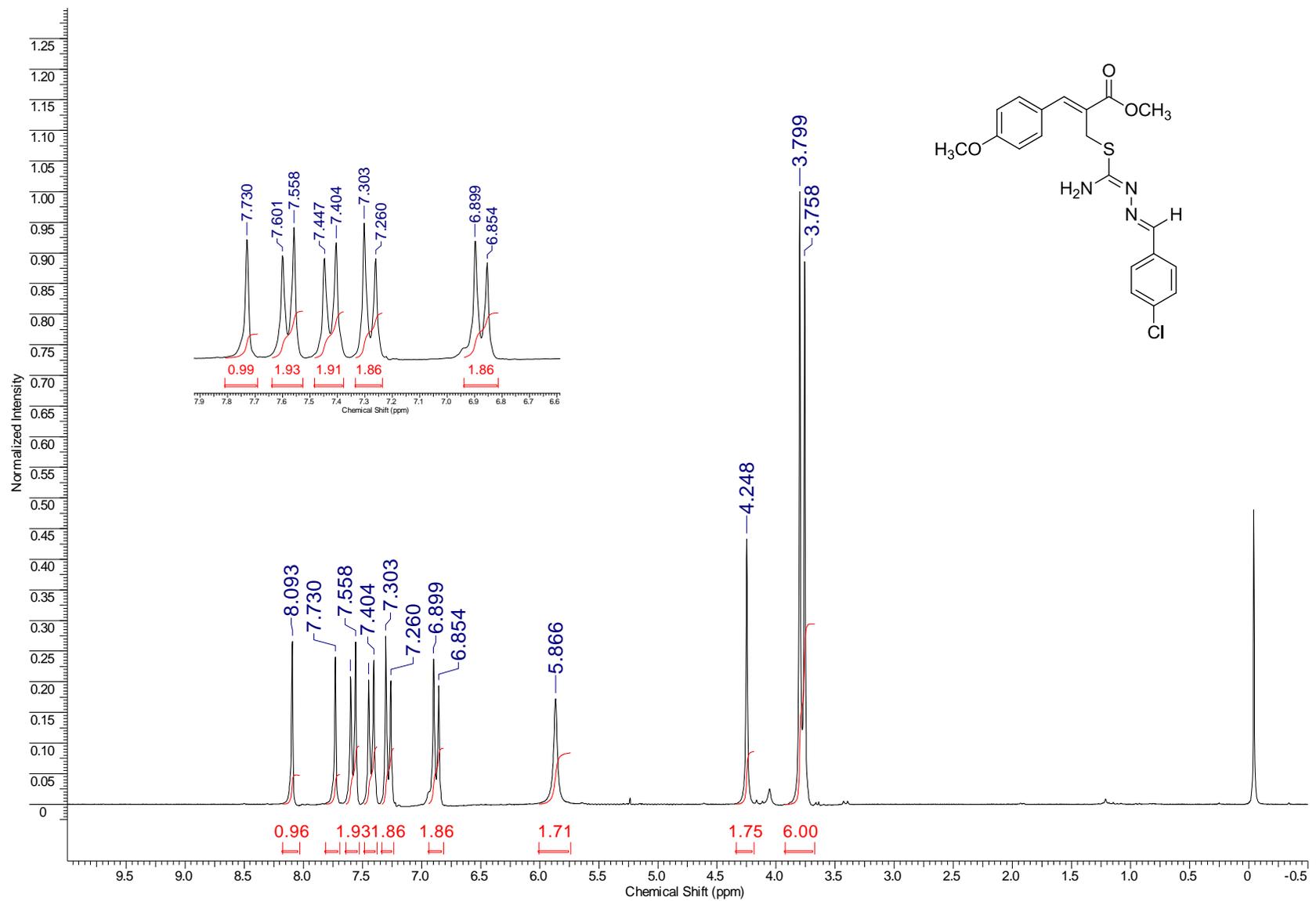
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **54h**.

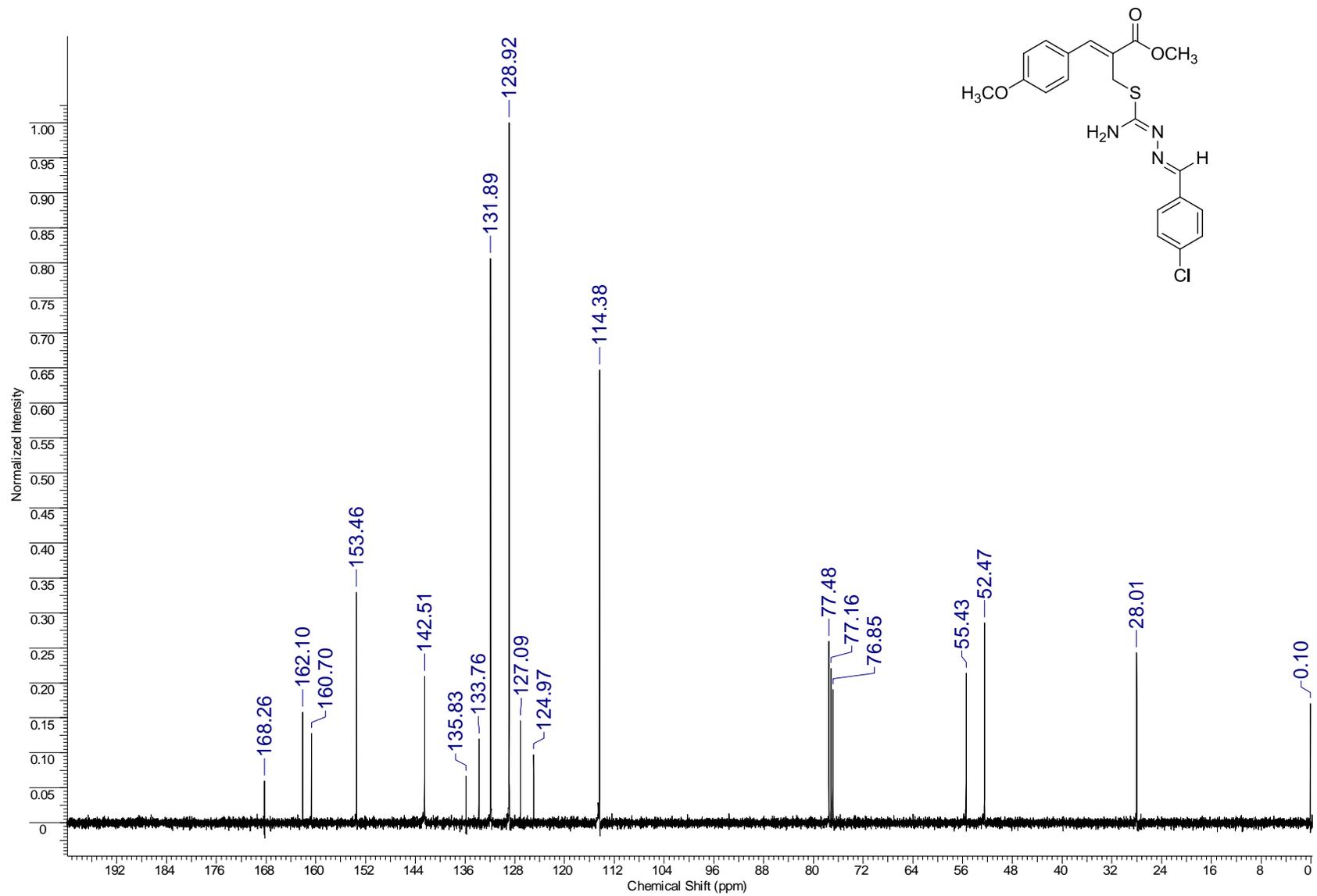


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **54h**.

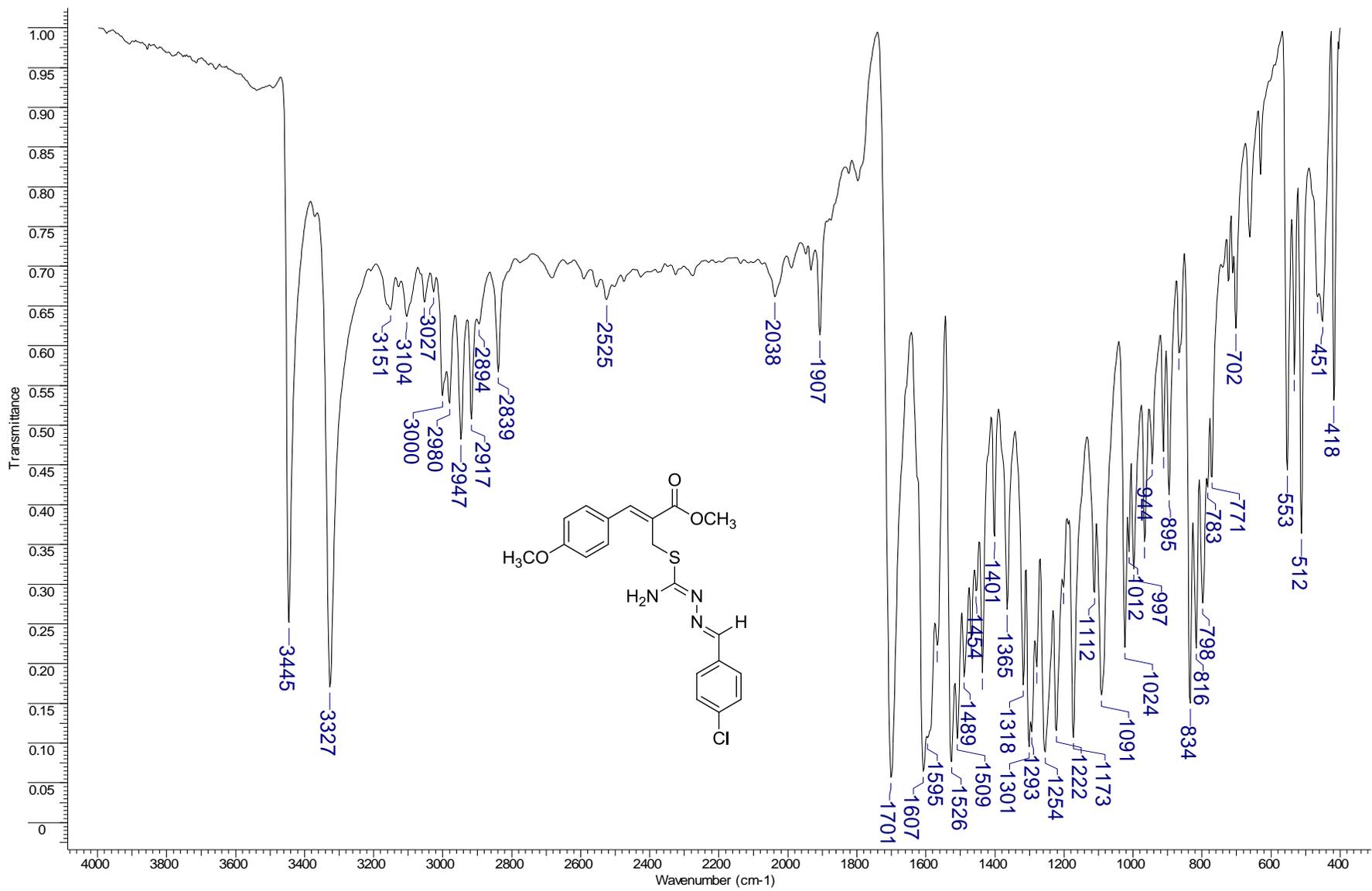


Espectro de IV (KBr) do composto **54h**.

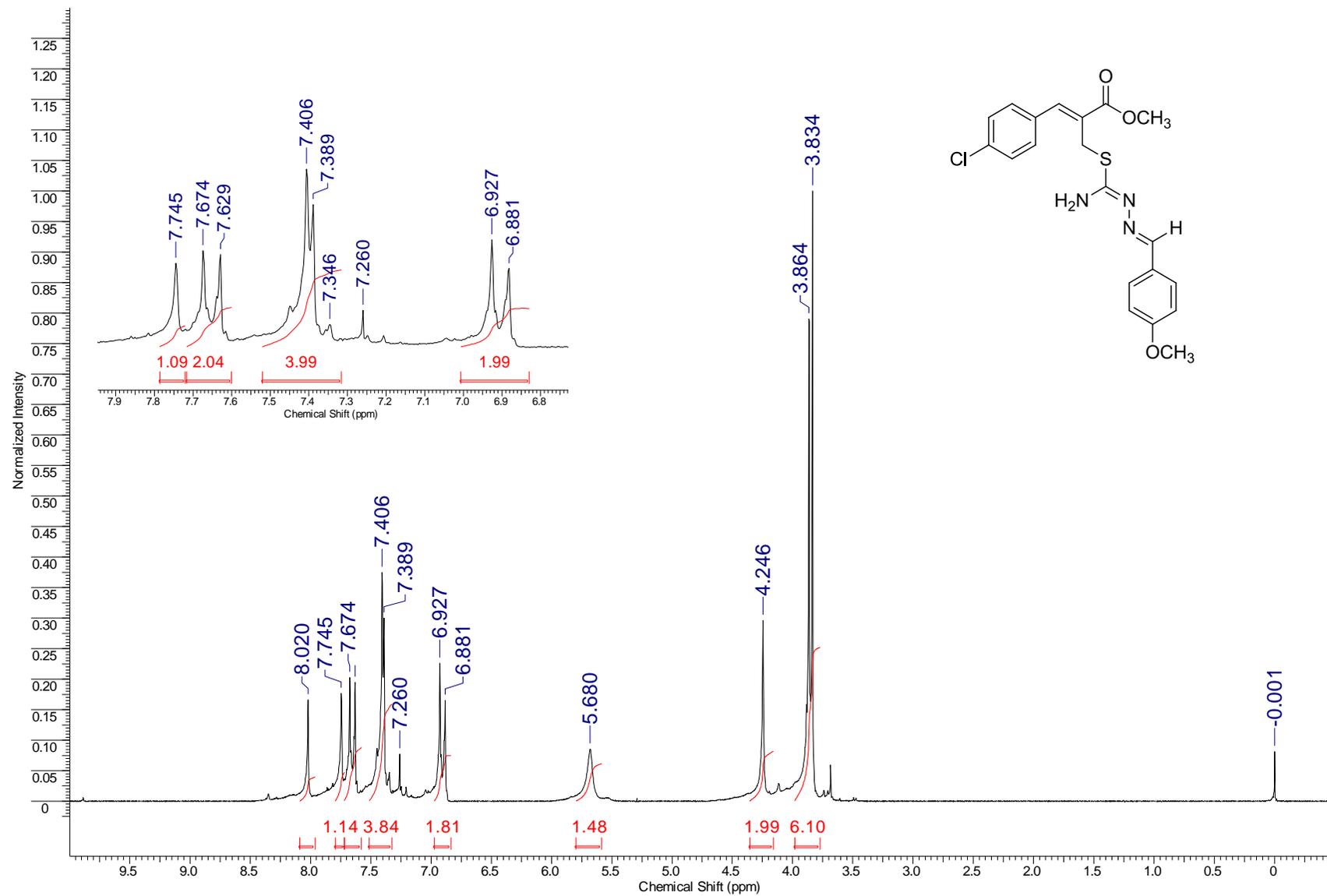




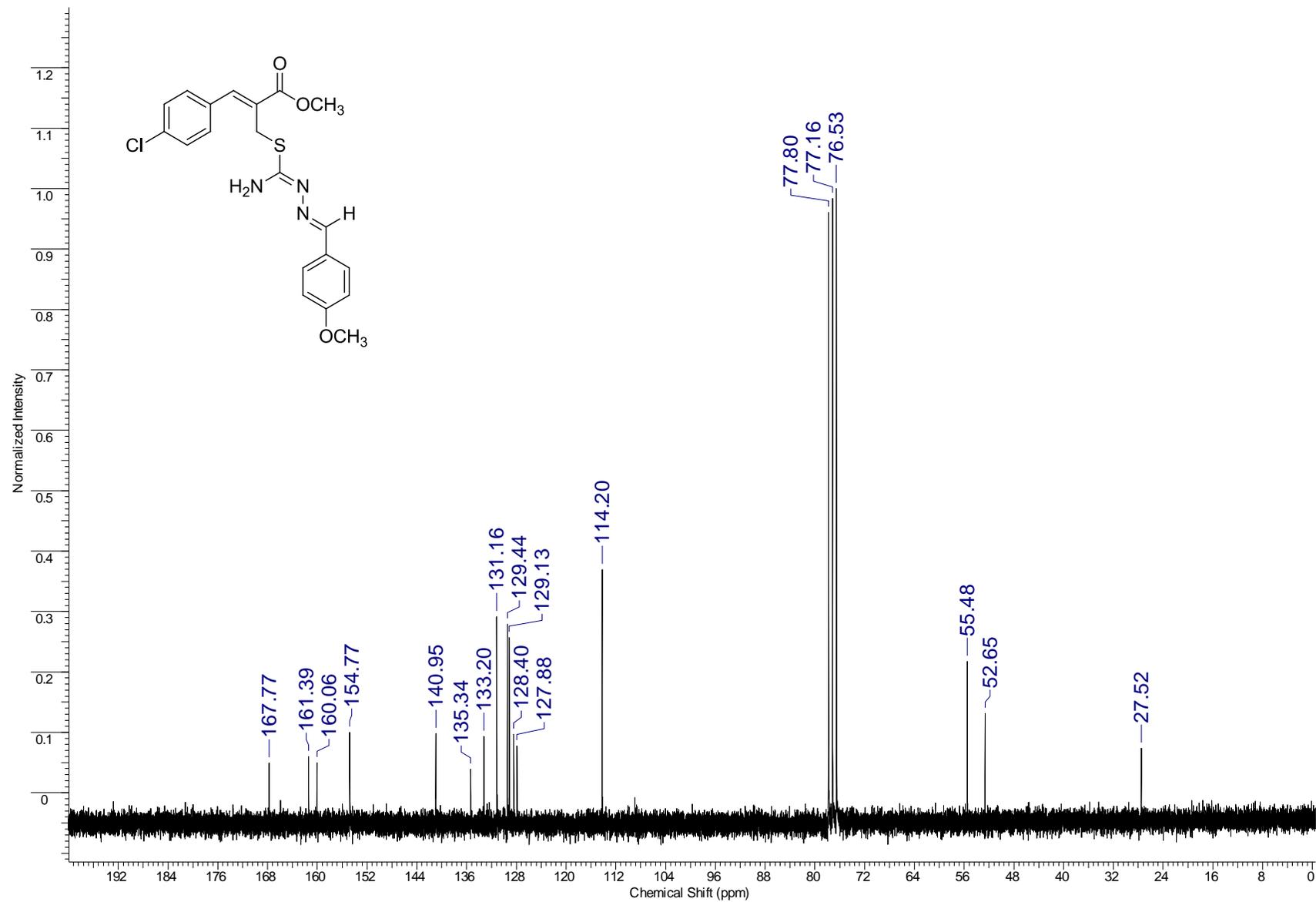
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **54i**.

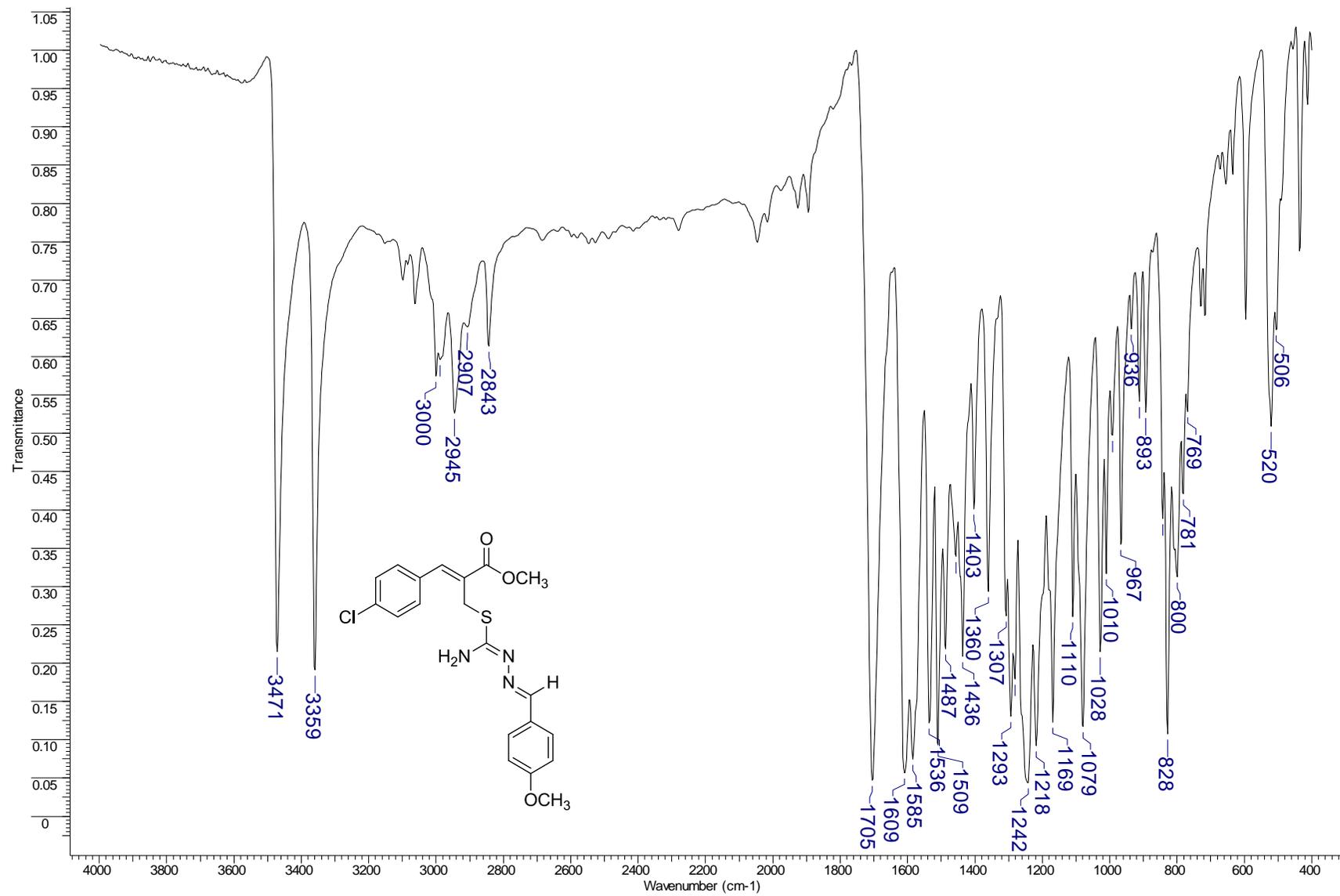


Spectro de IV (KBr) do composto **54i**.

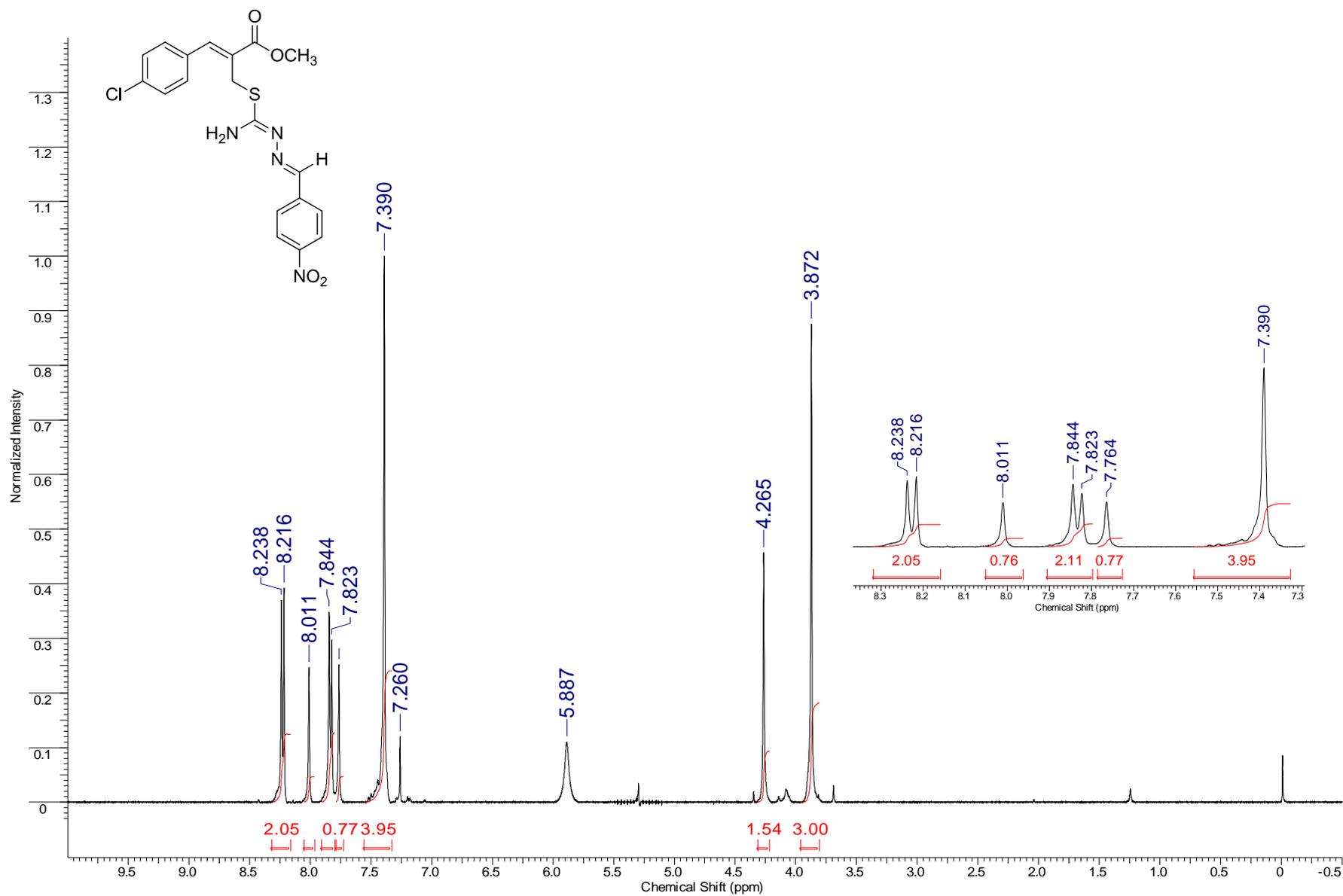


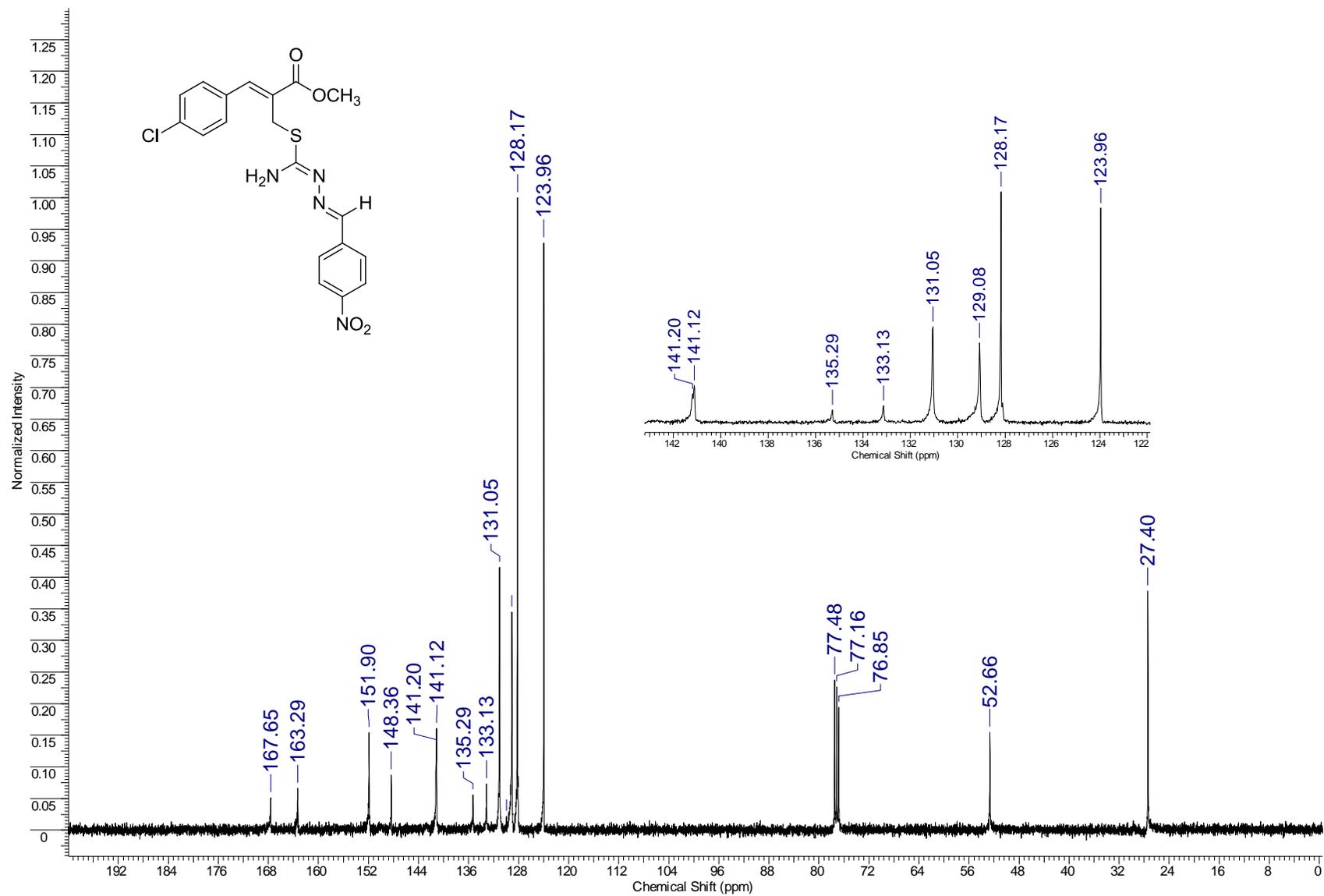
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **54j**.

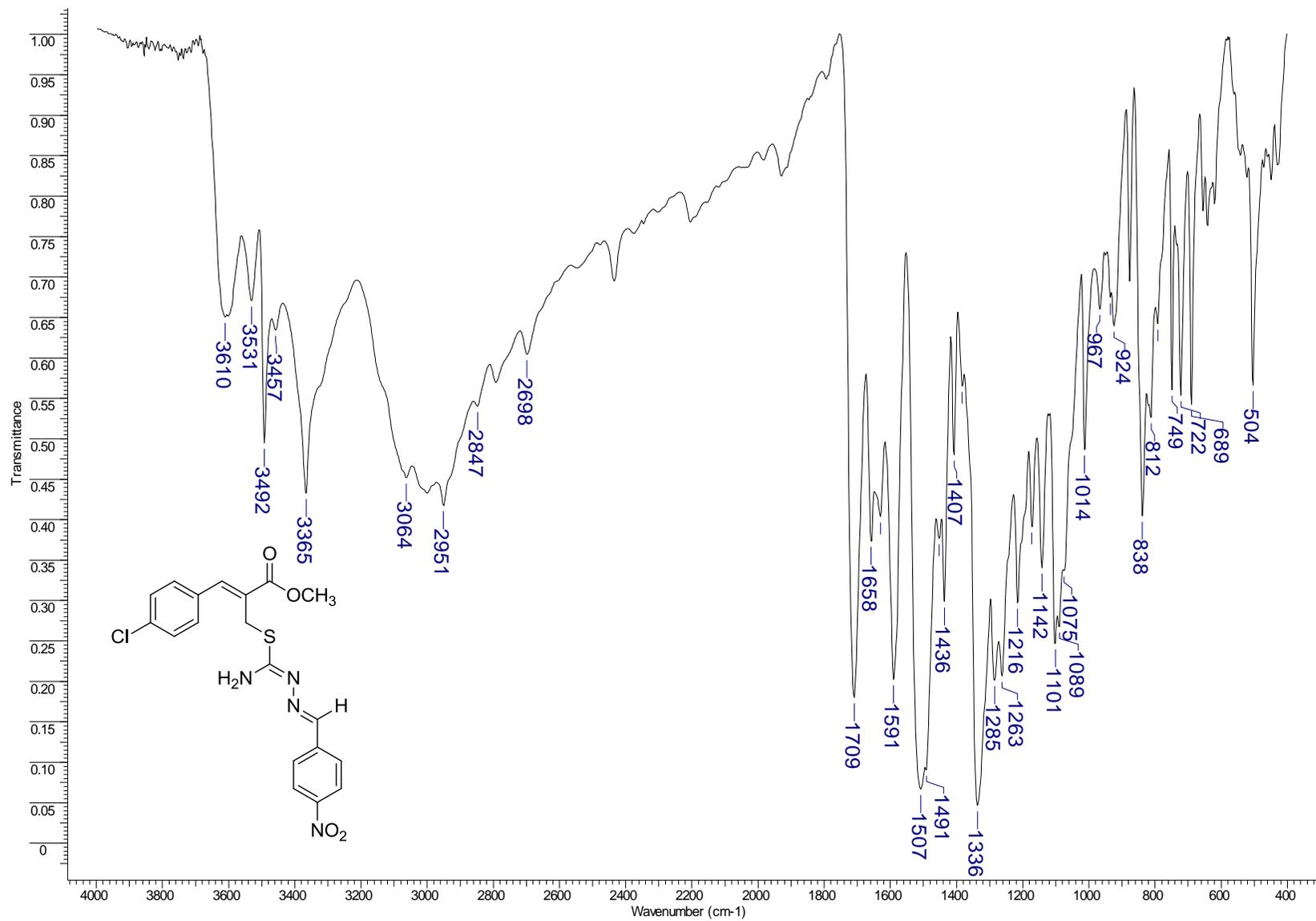




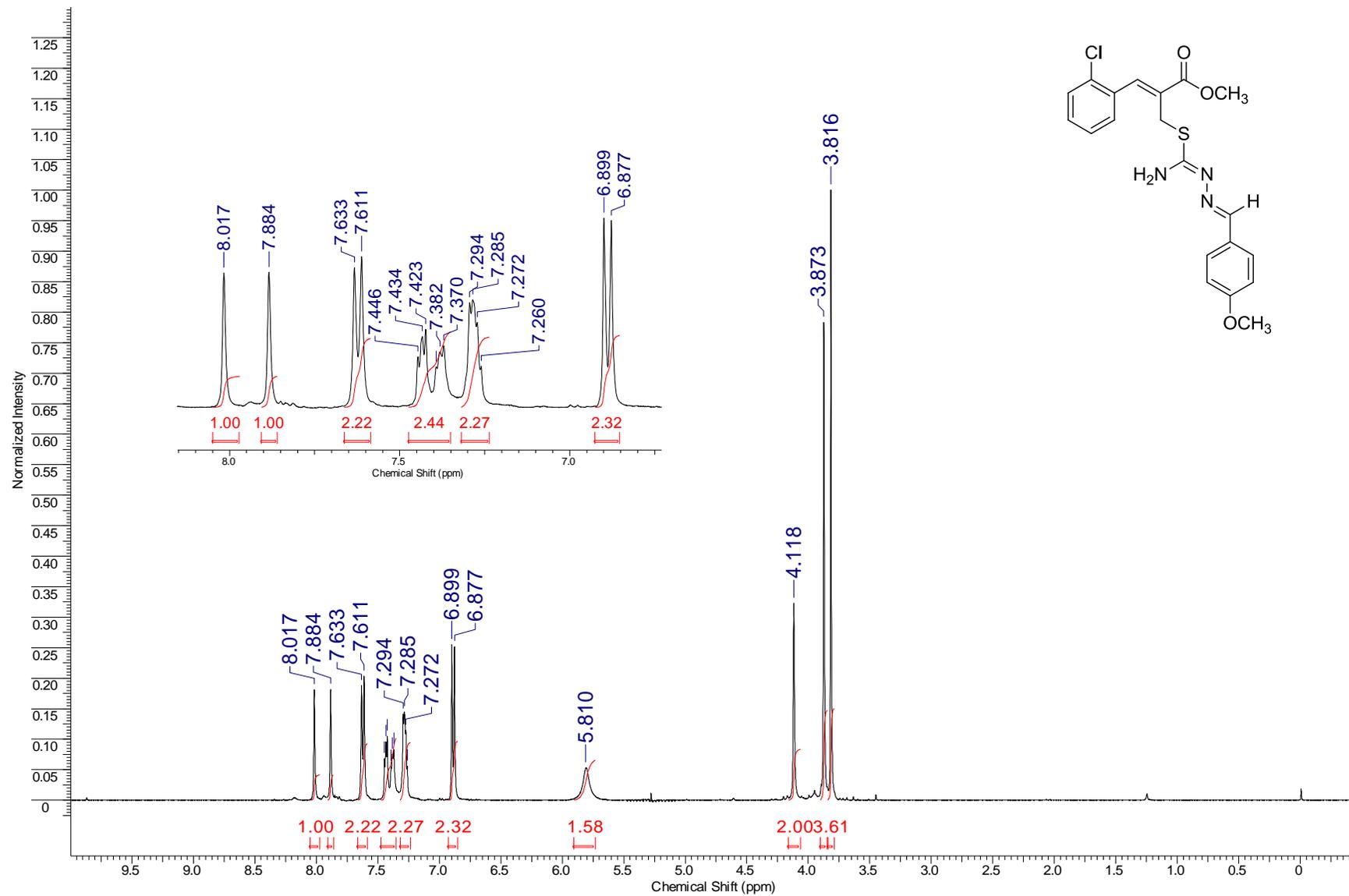
Espectro de IV (KBr) do composto **54j**.



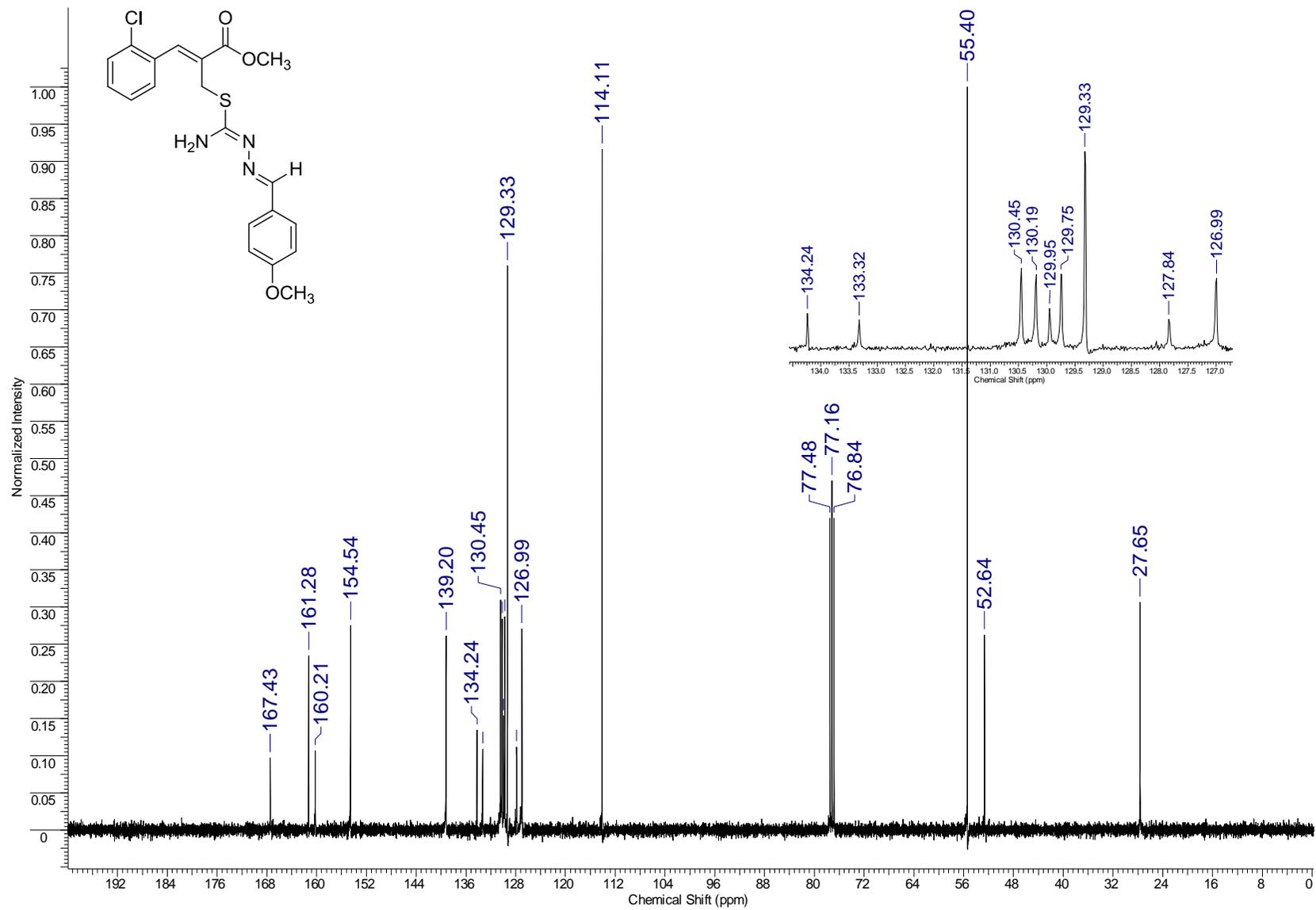




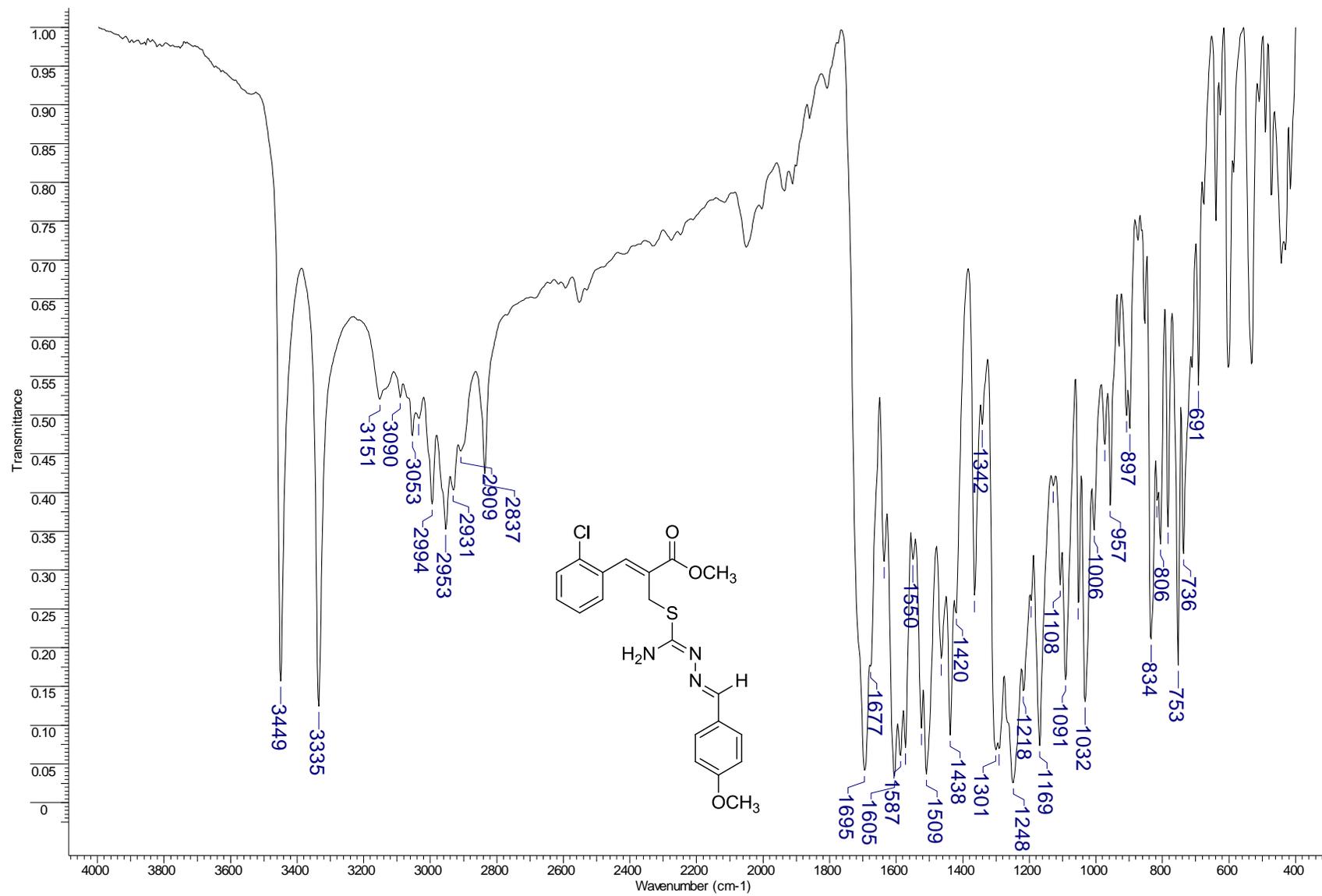
Espectro de IV (KBr) do composto **54k**.



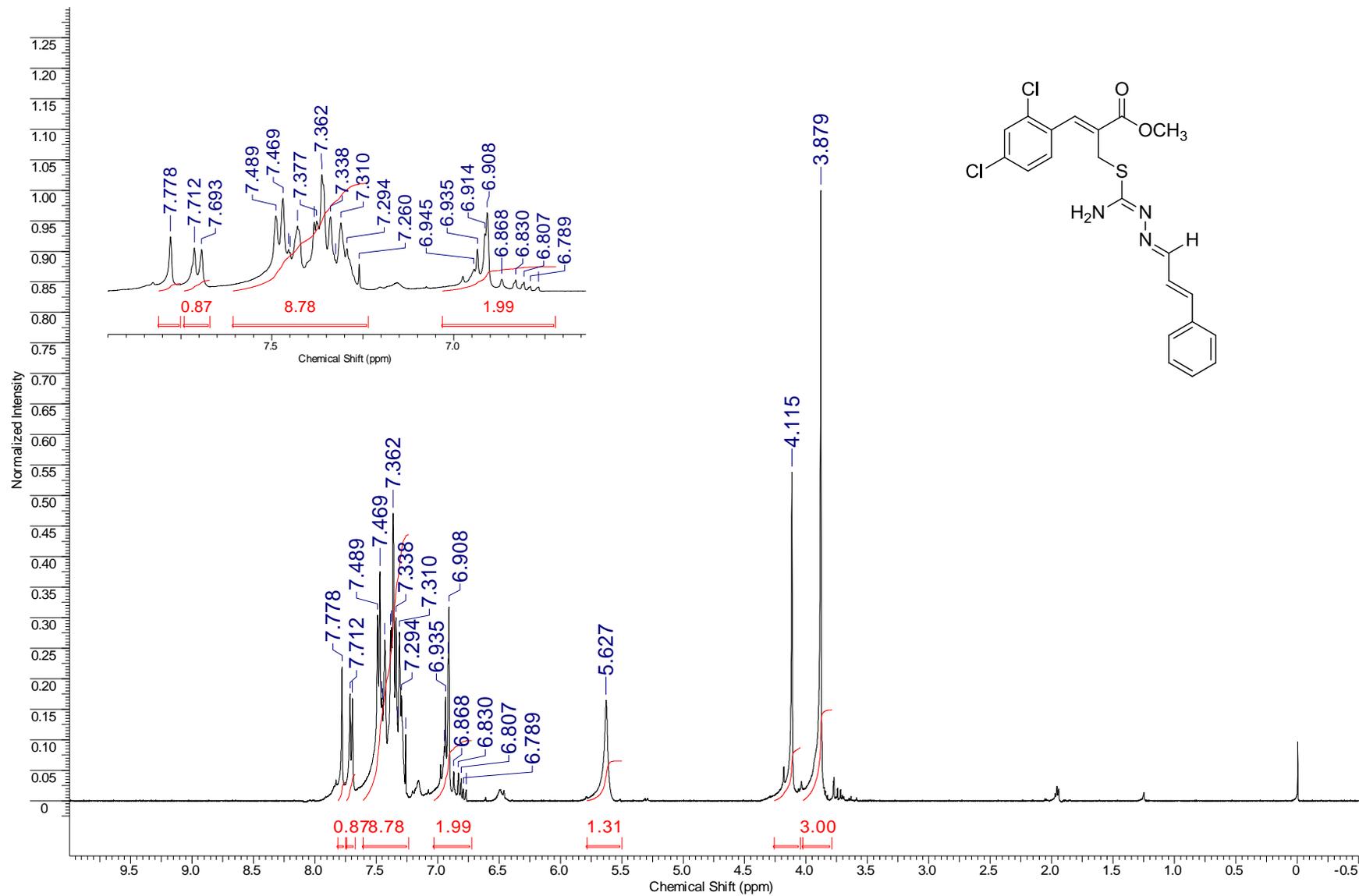
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **54I**

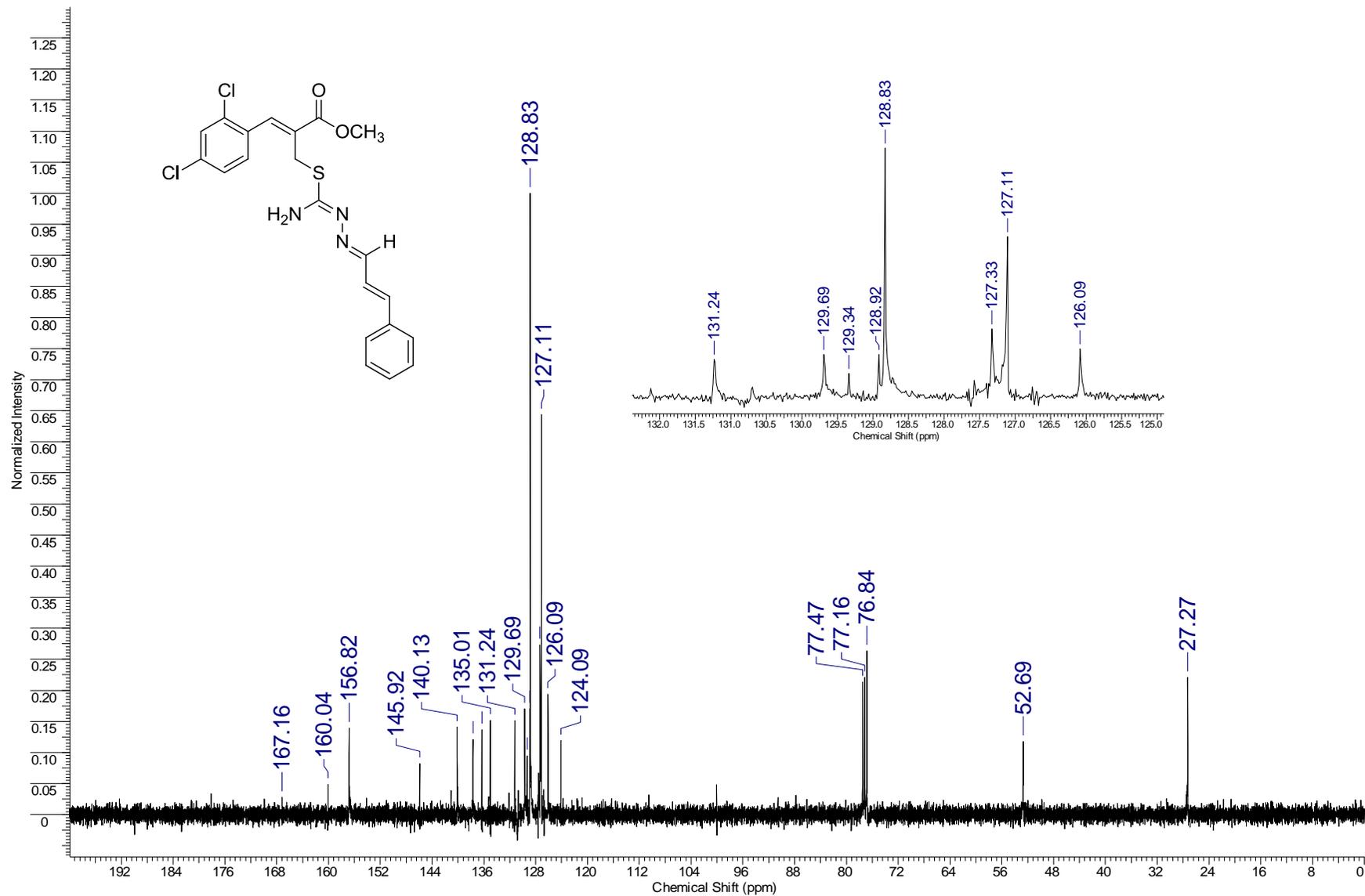


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **54I**.

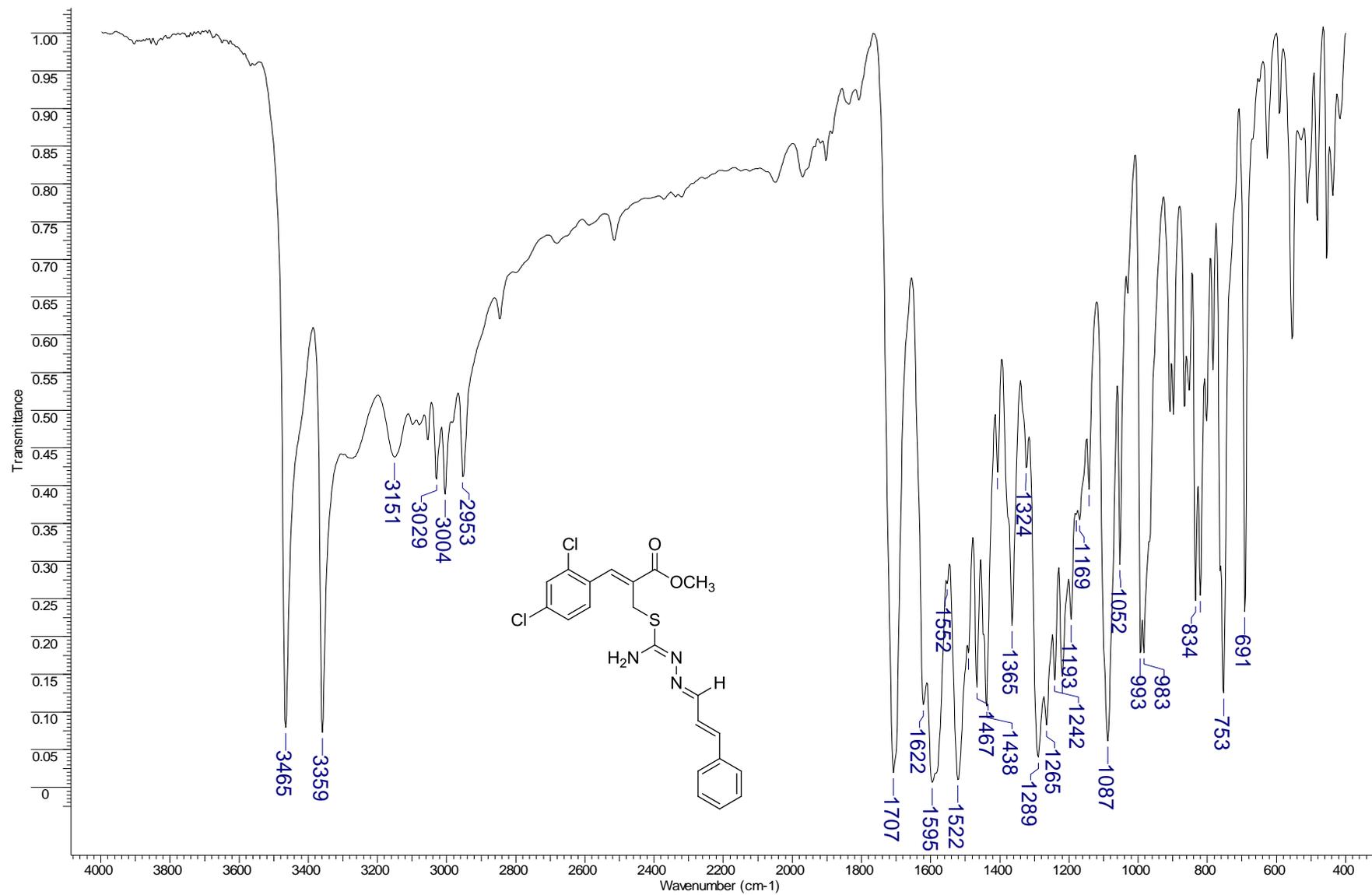


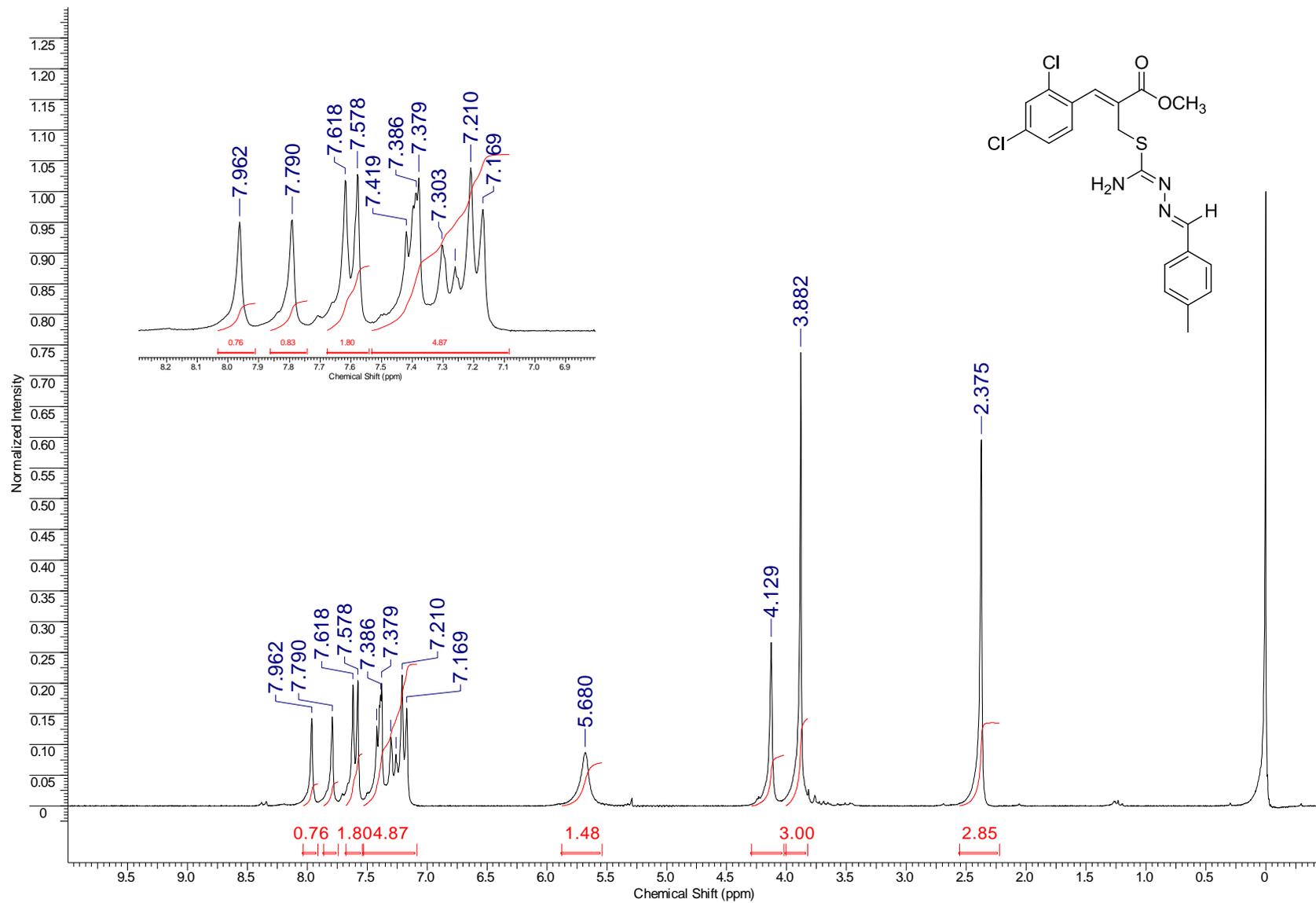
Espectro de IV (KBr) do composto **54I**.



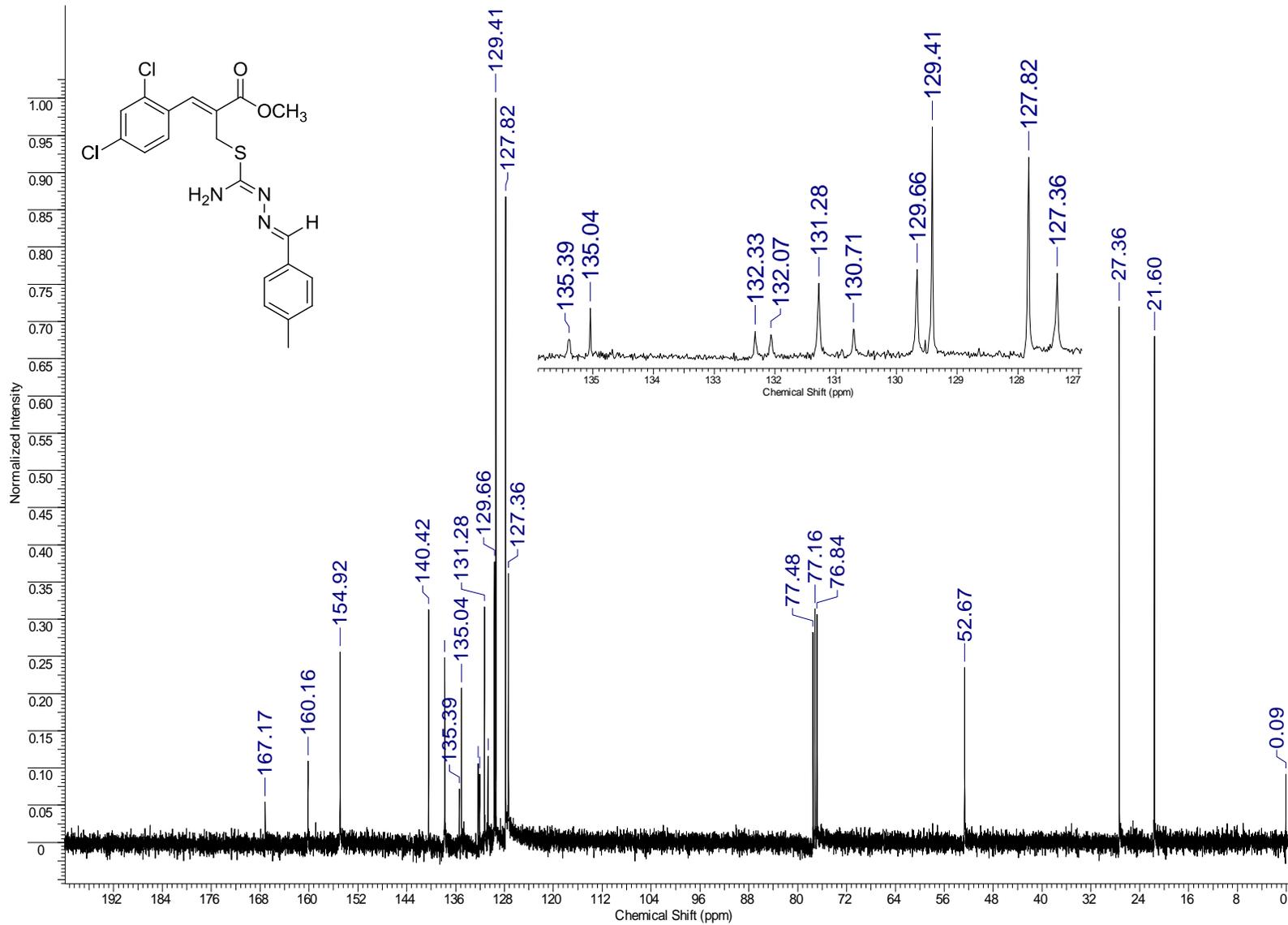


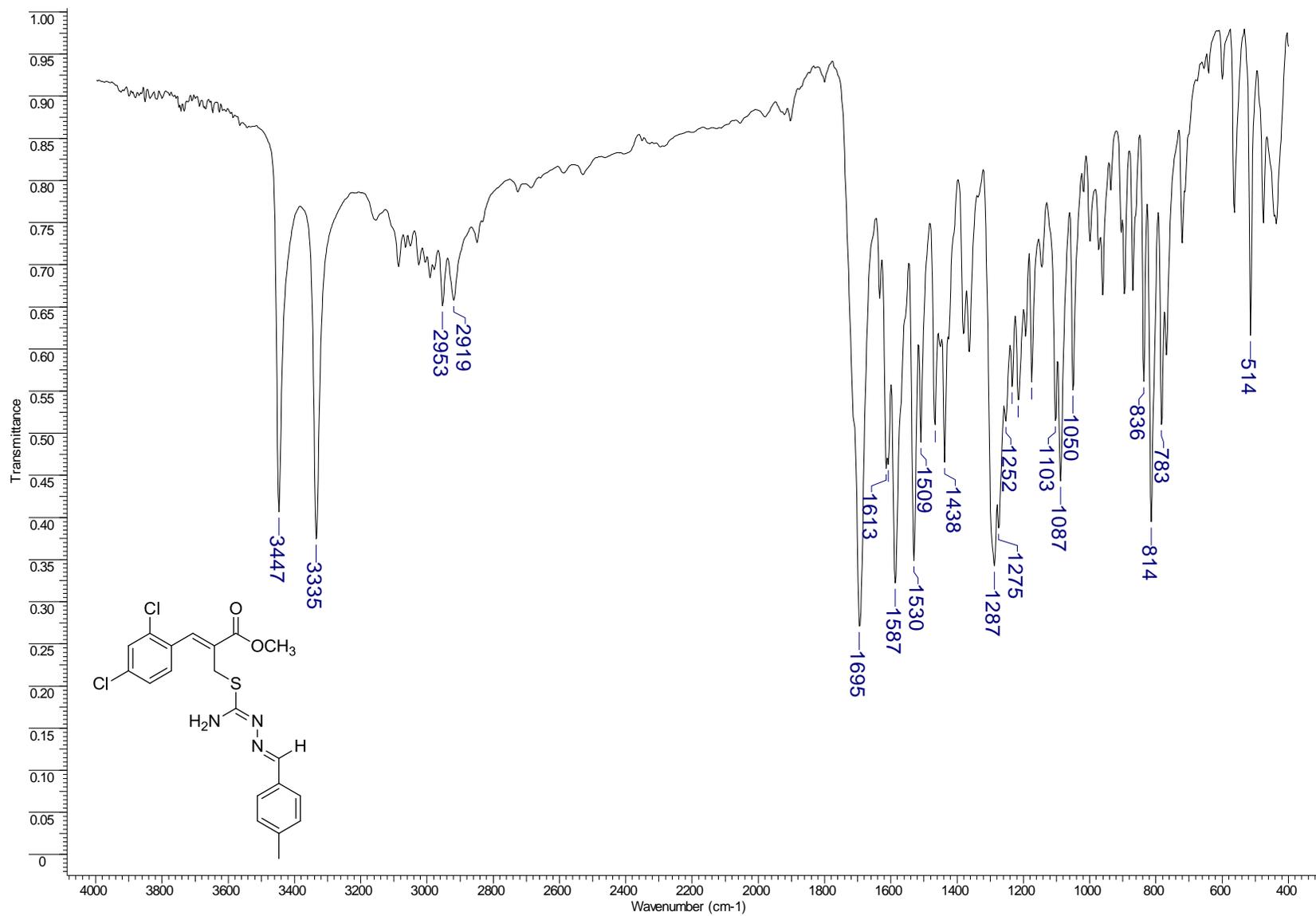
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **54m**.



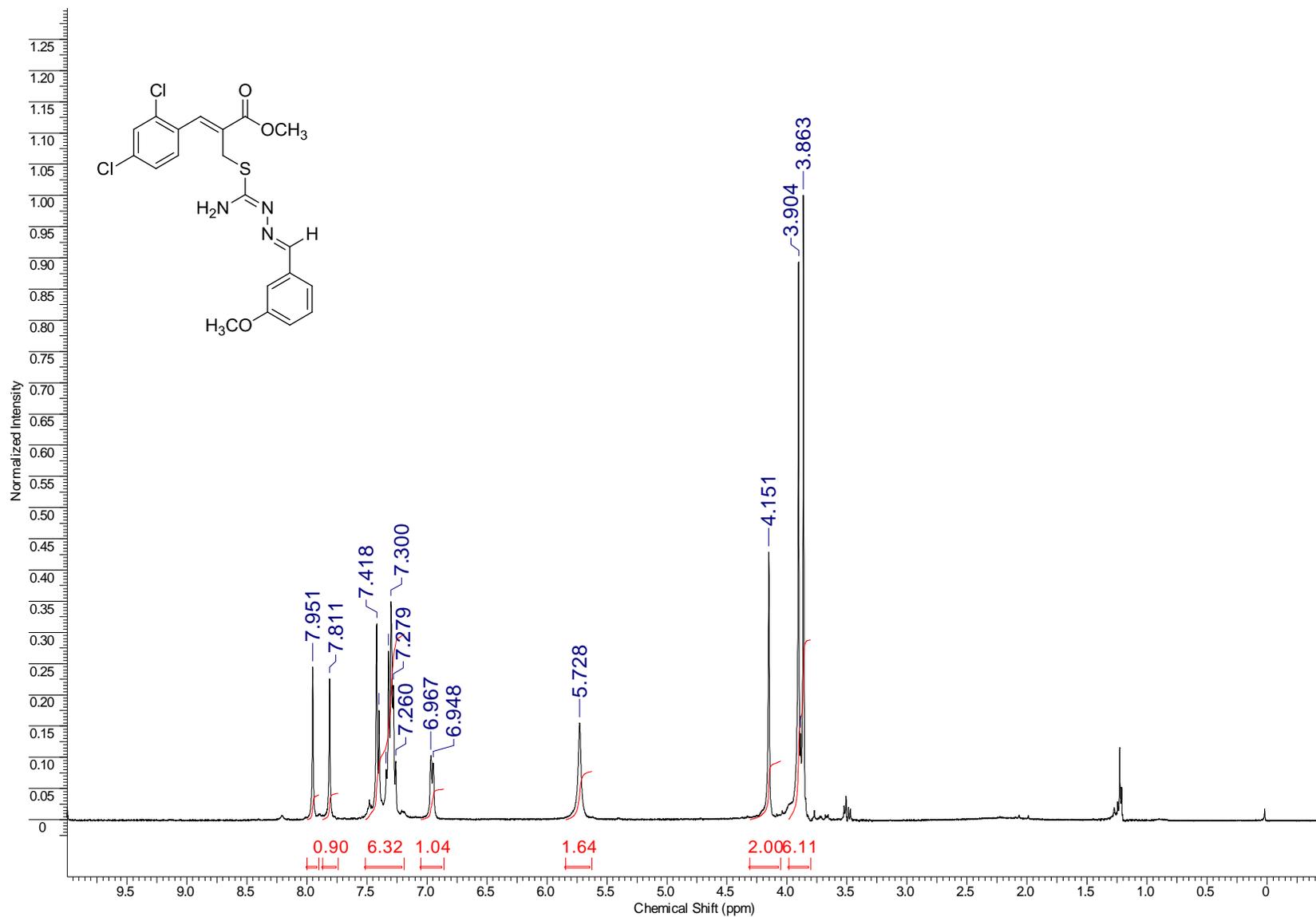


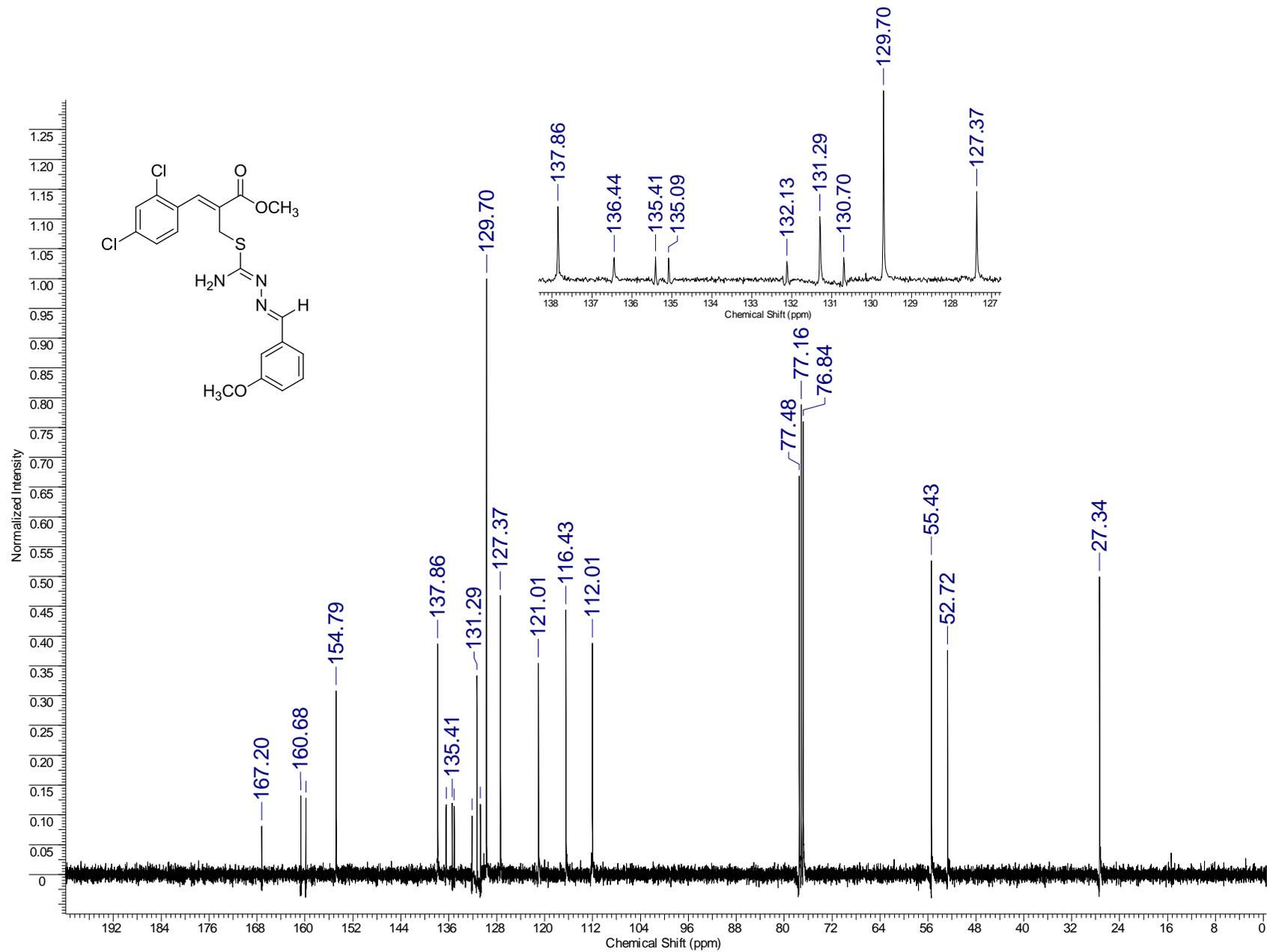
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **54n**.



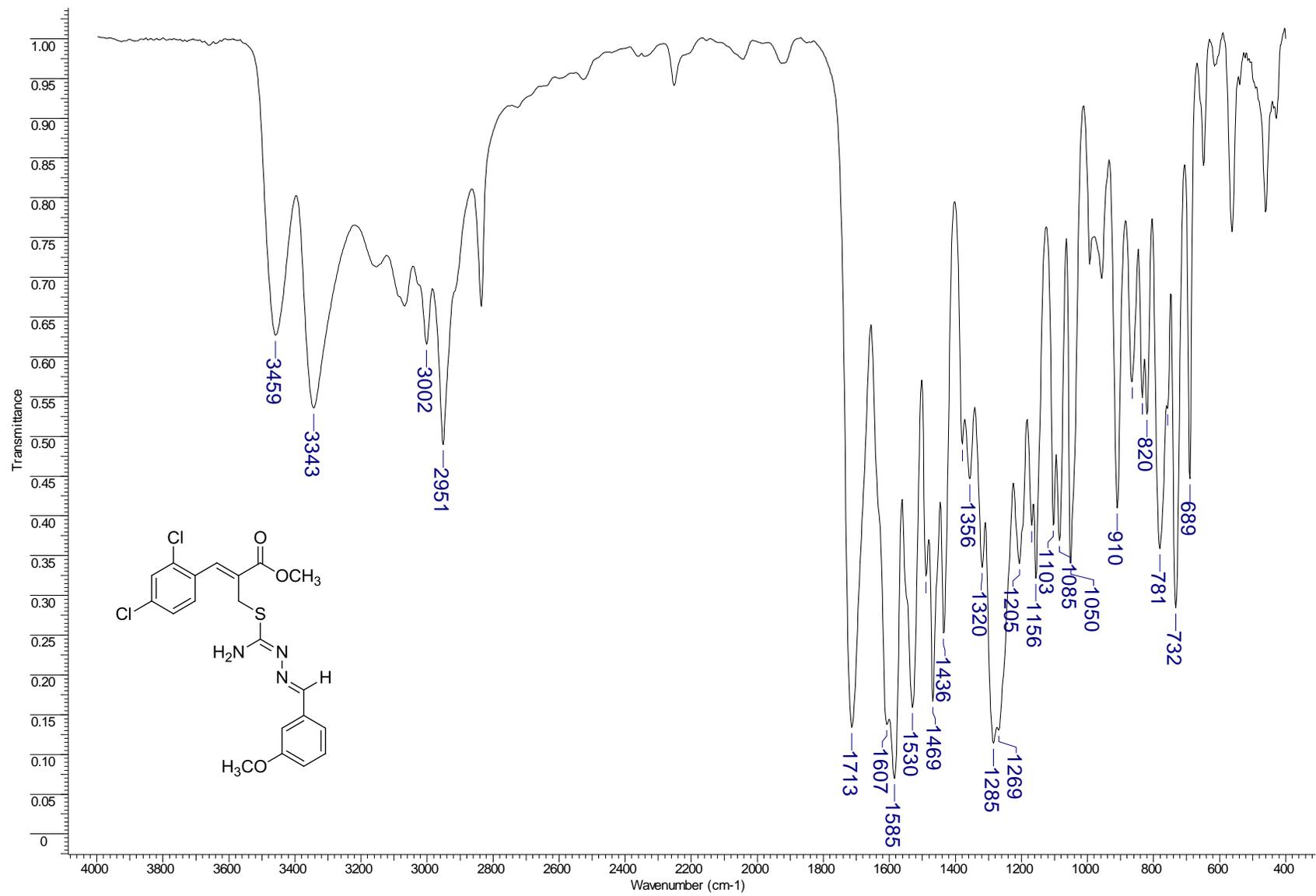


Espectro de IV (KBr) do composto **54n**.

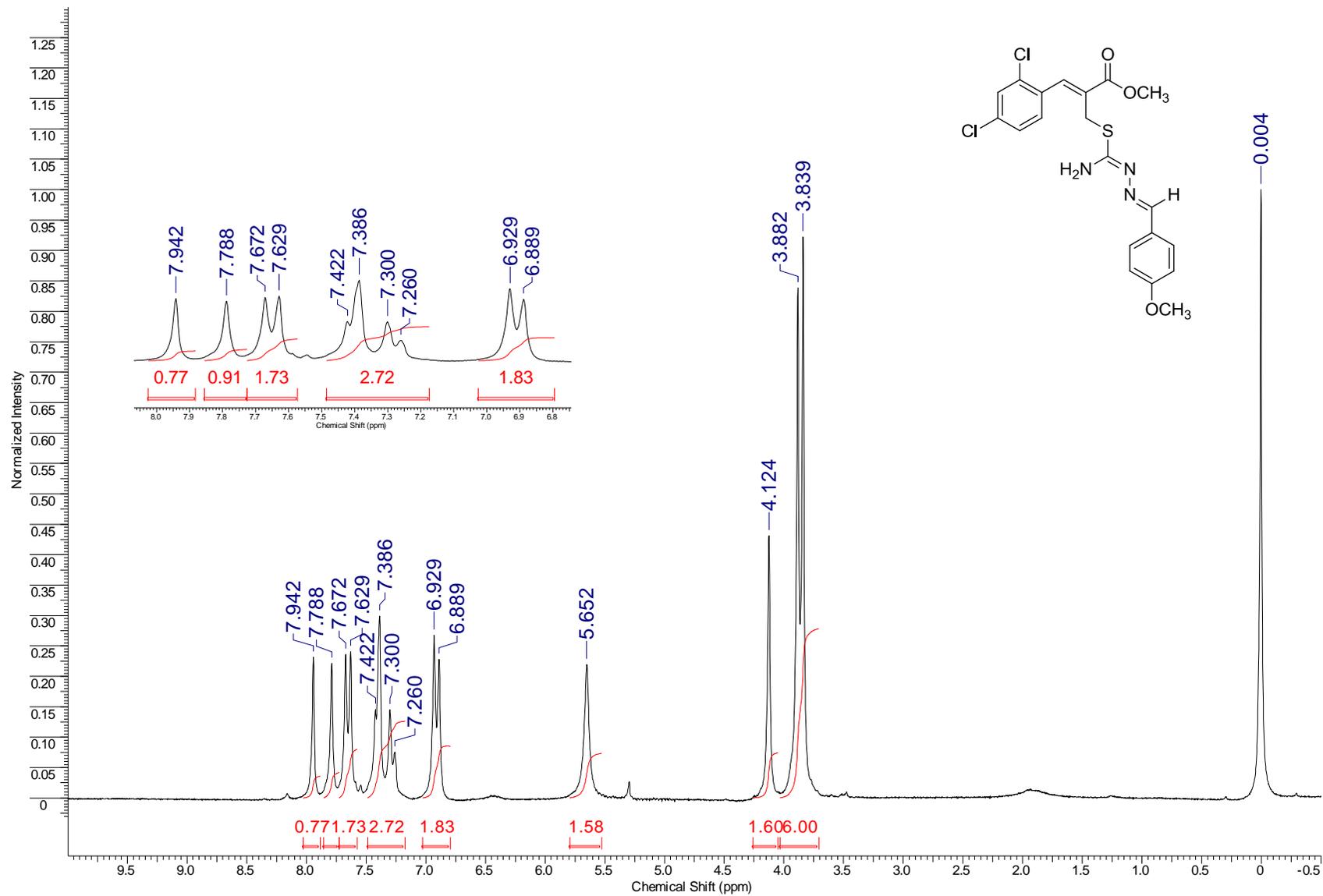


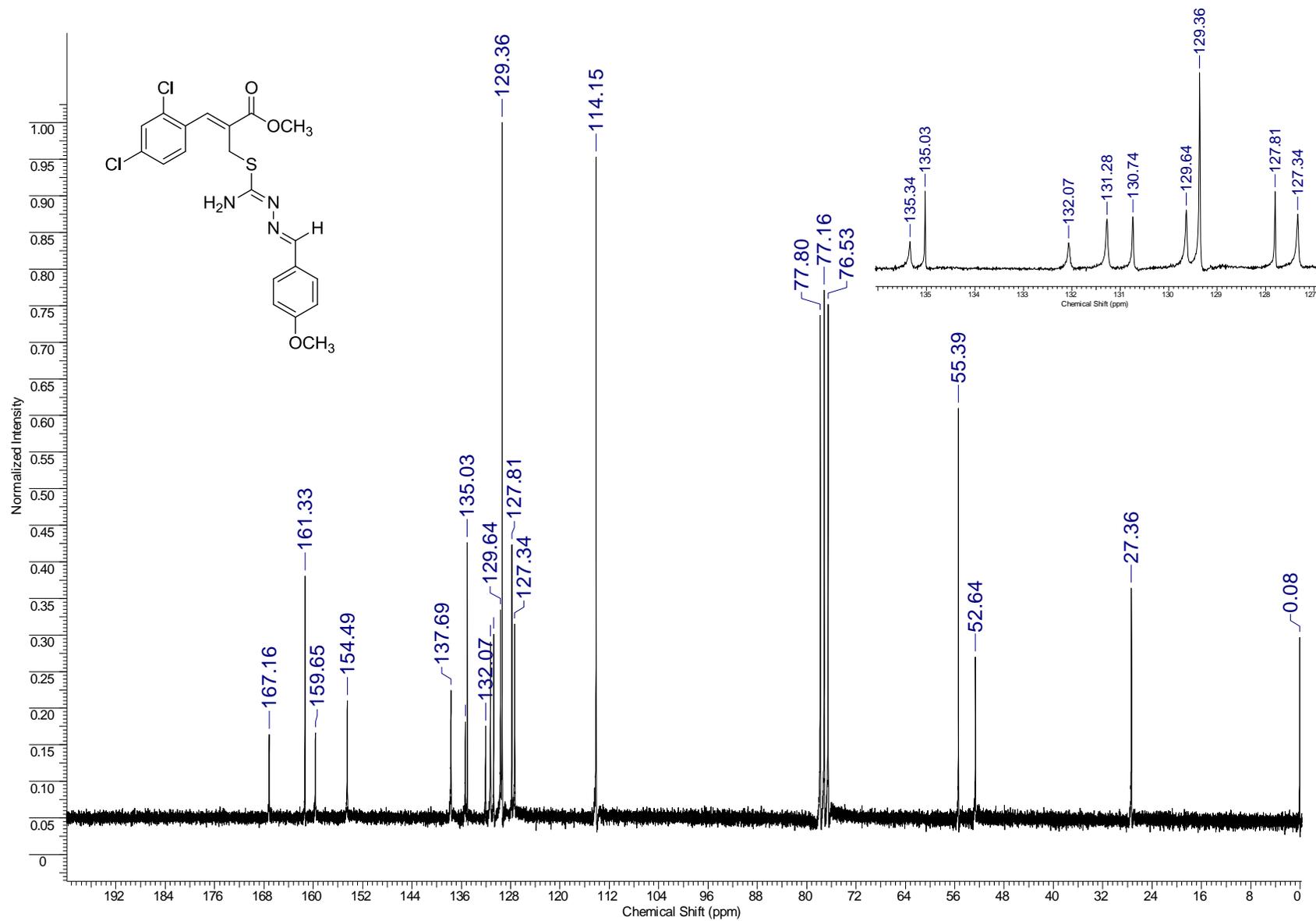


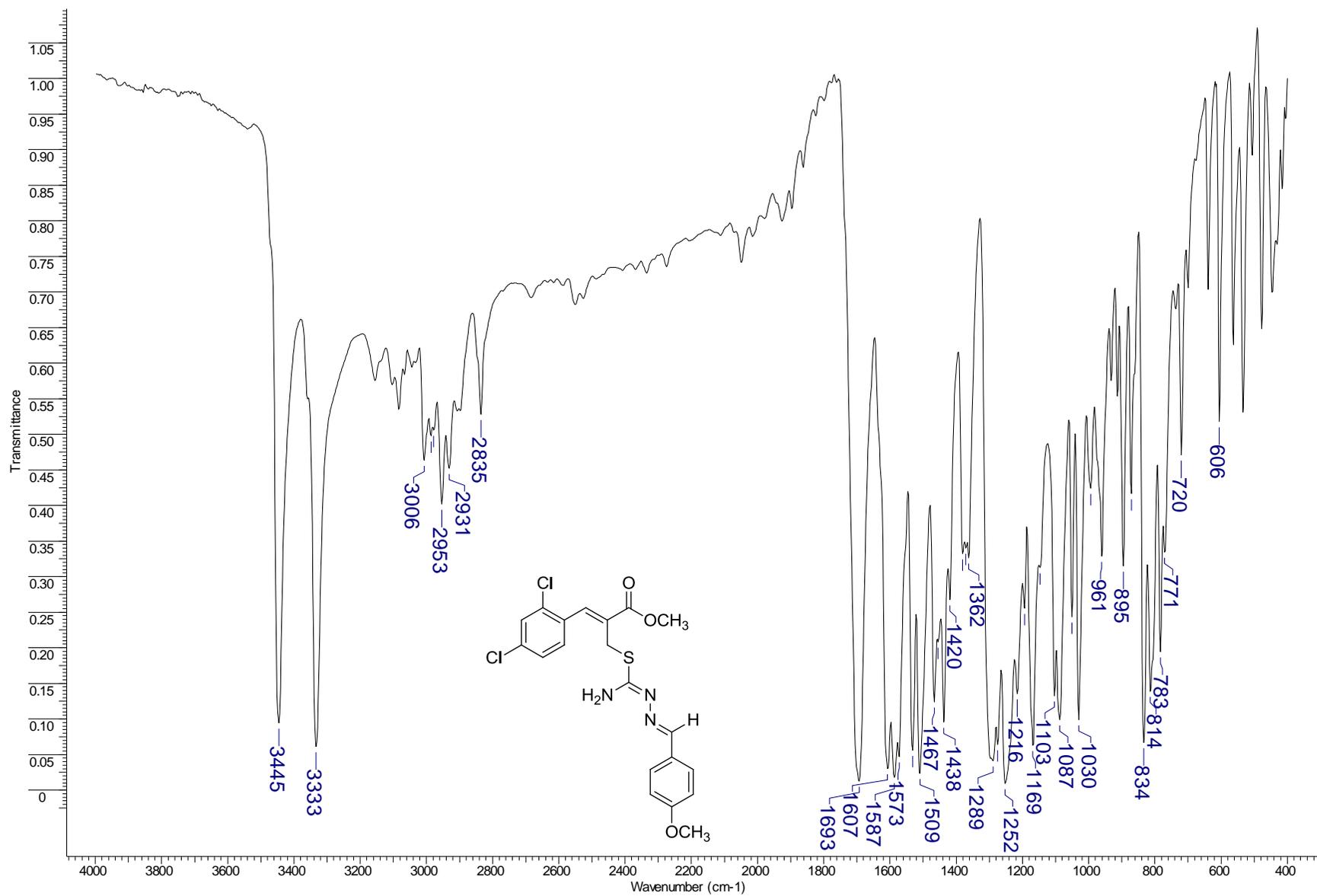
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **54o**.

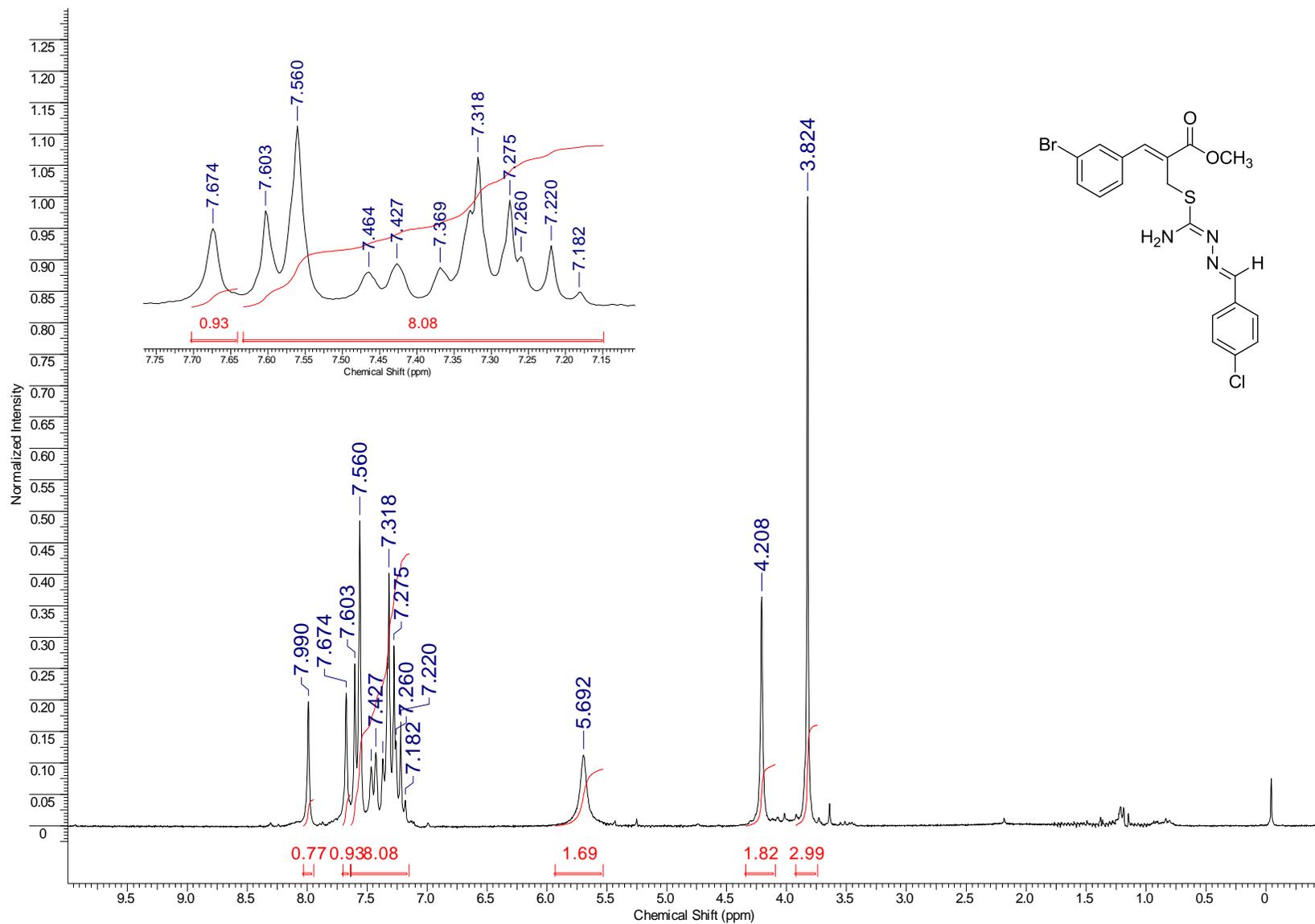


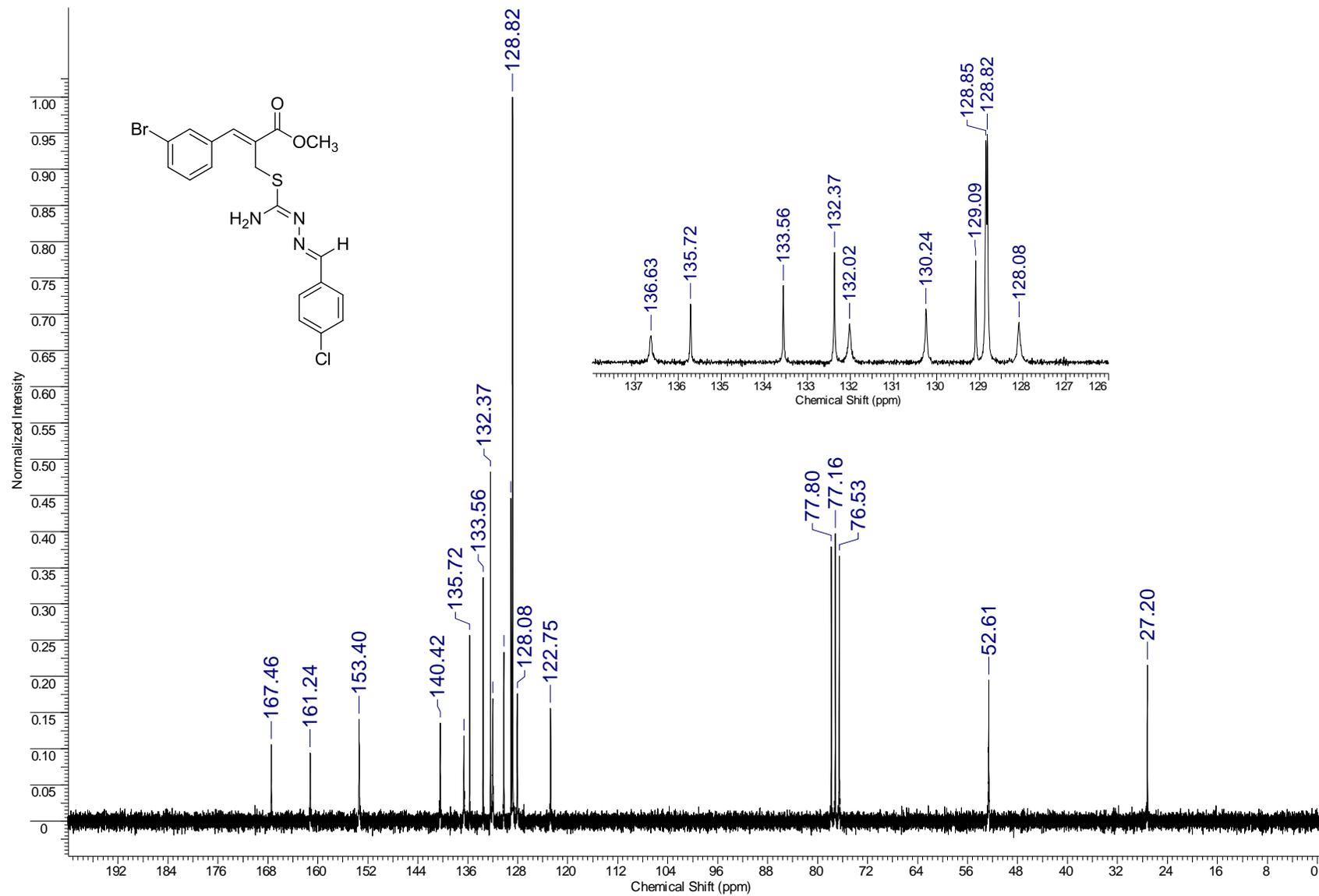
Espectro de IV (KBr) do composto **54o**.



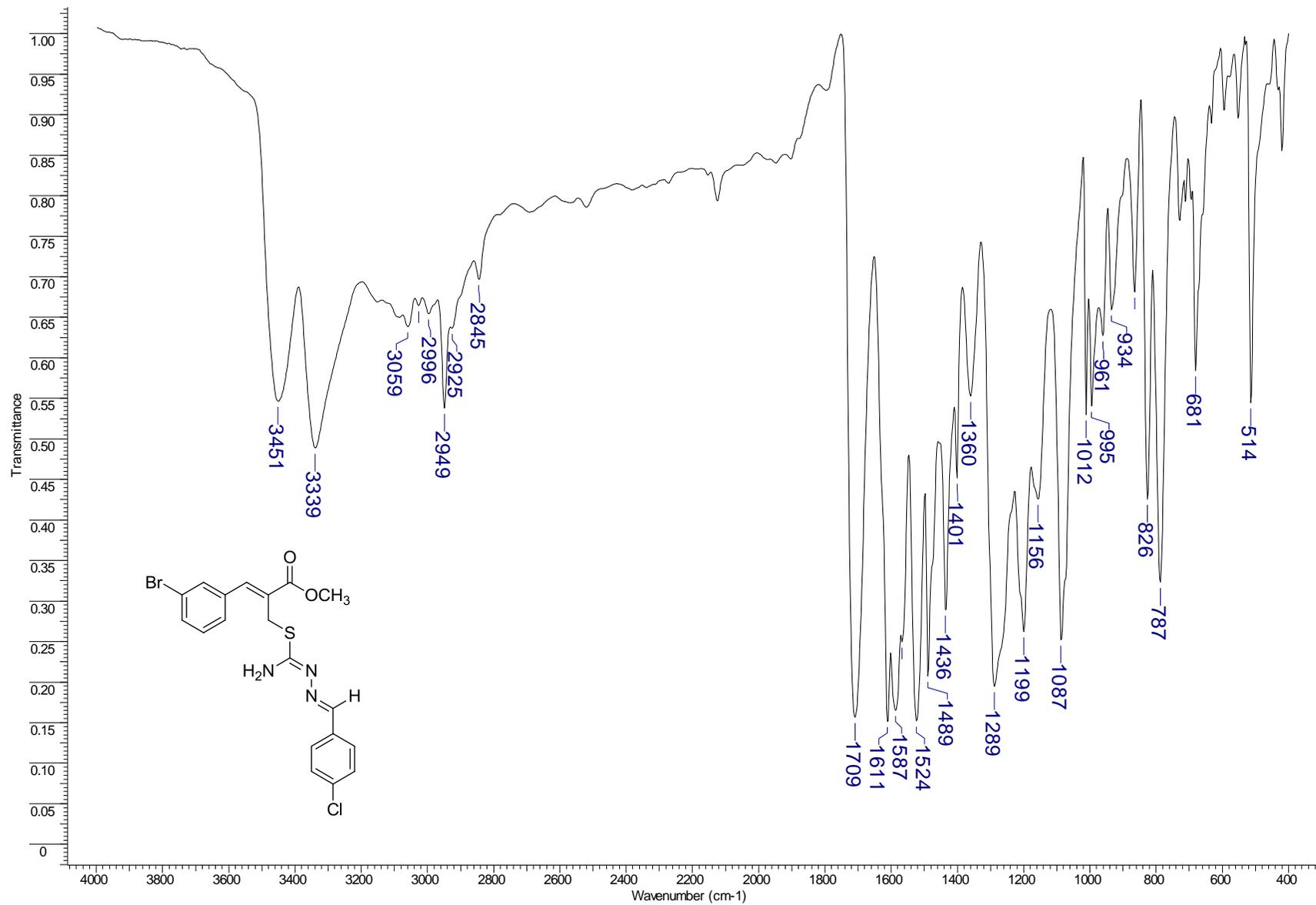


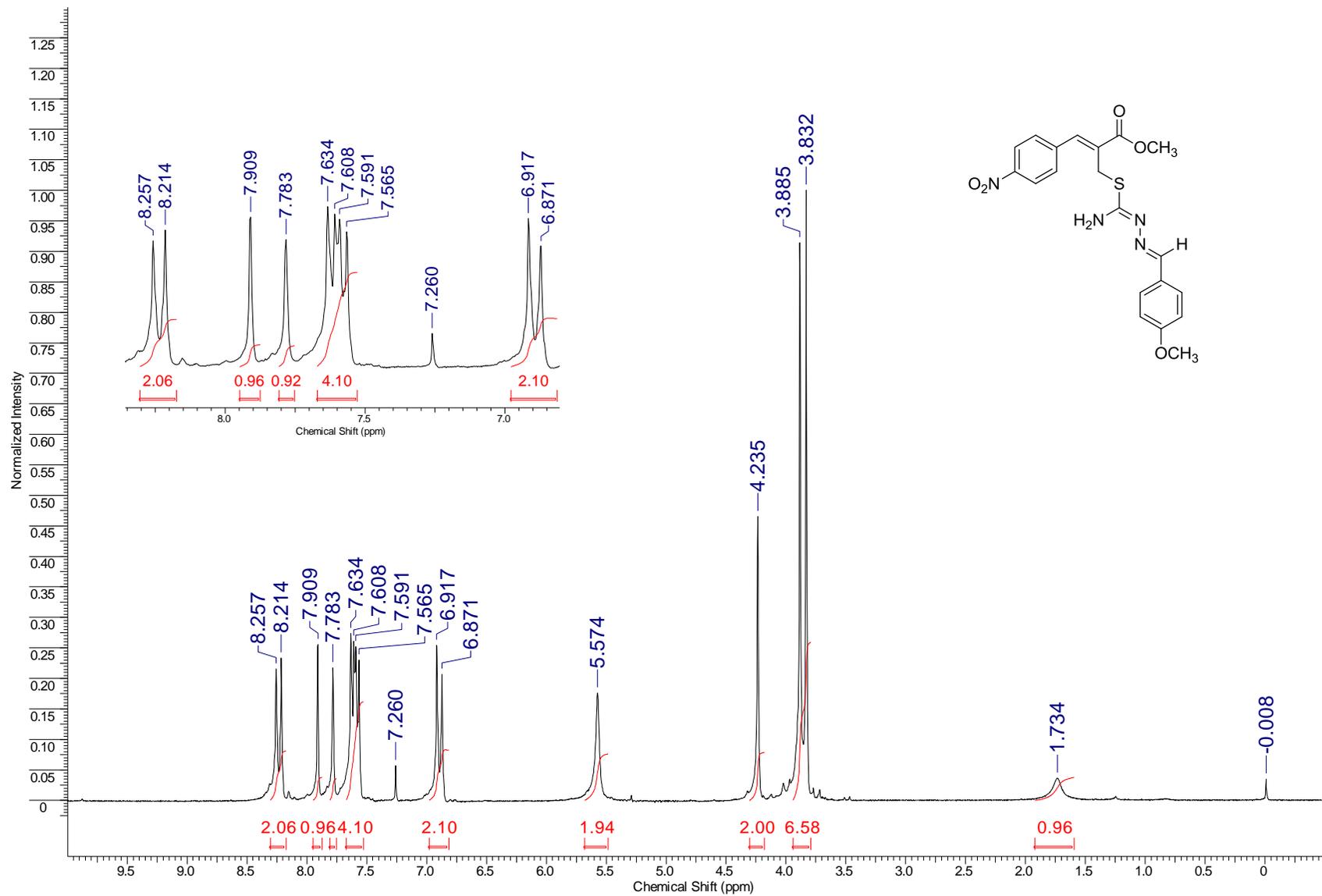


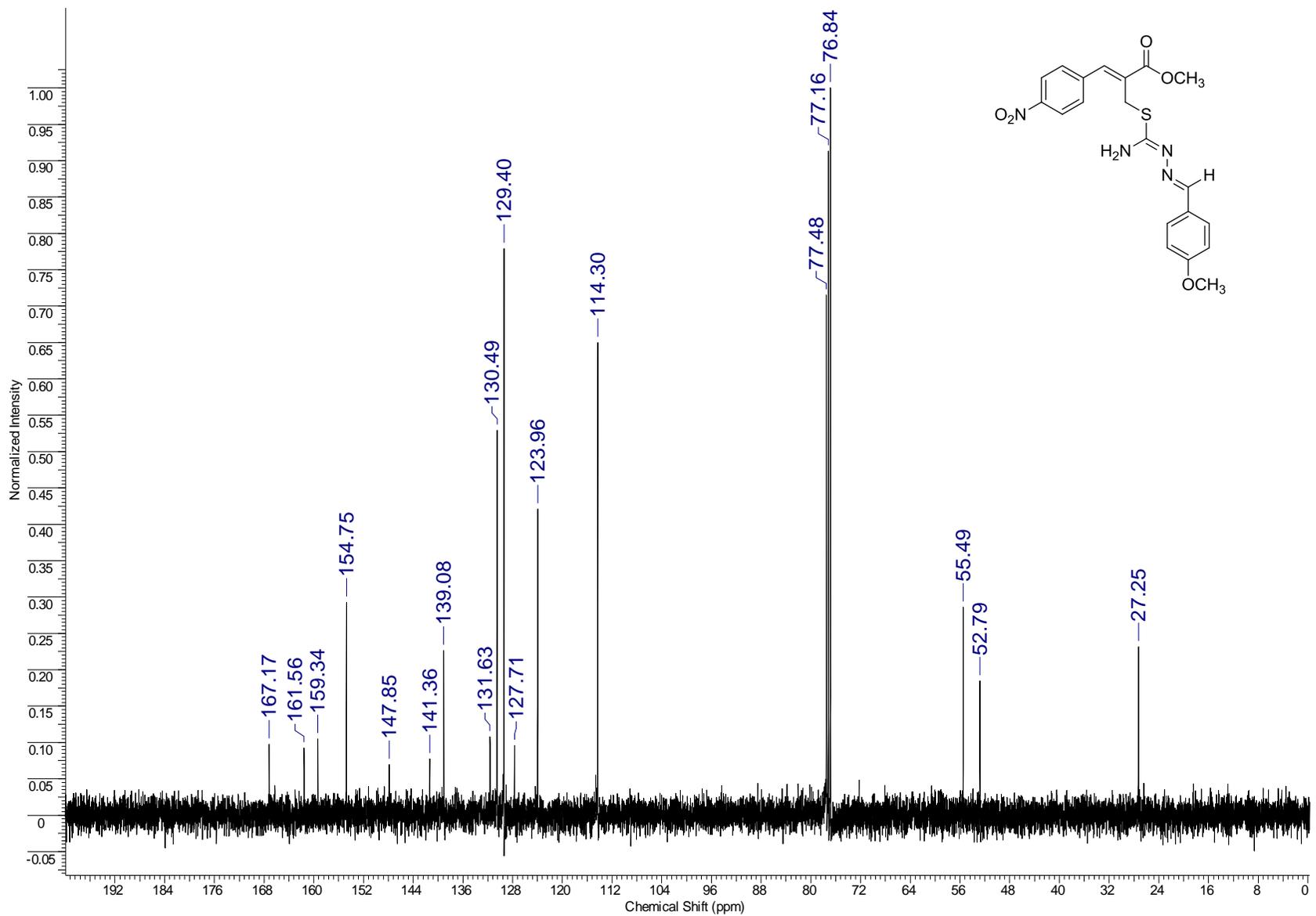


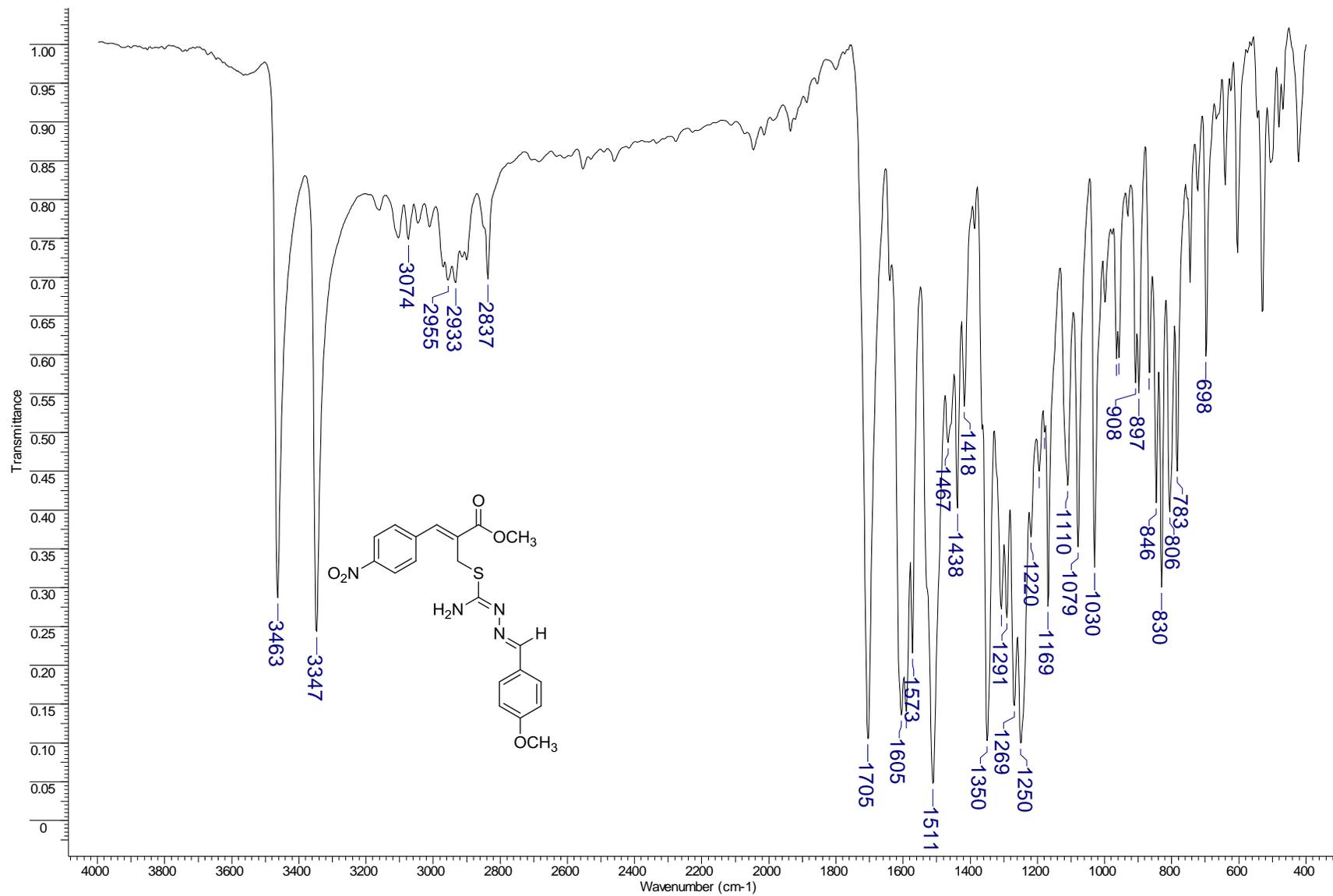


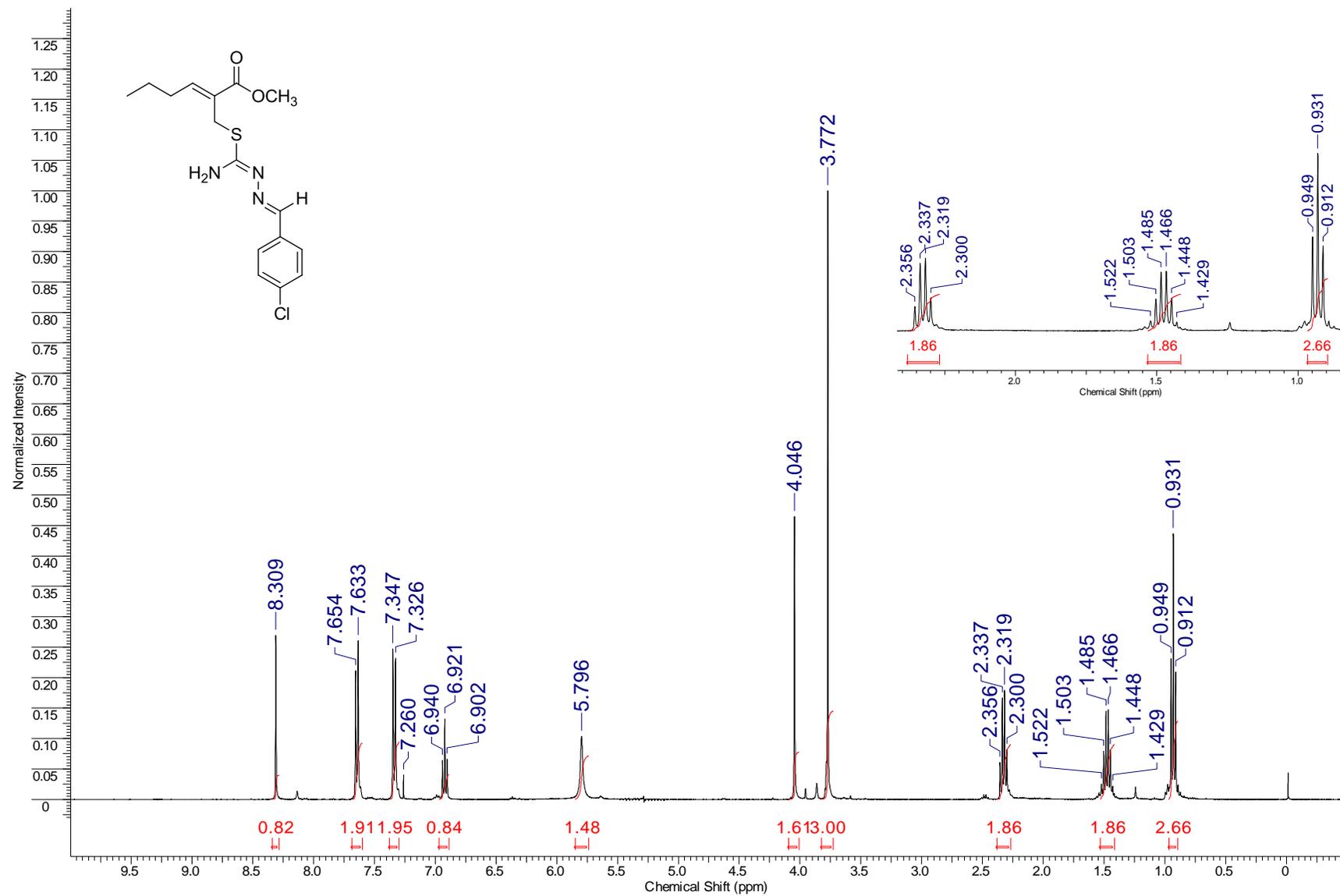
Espectro de RMN de ^{13}C (80 MHz, CDCl_3) do composto **54q**.

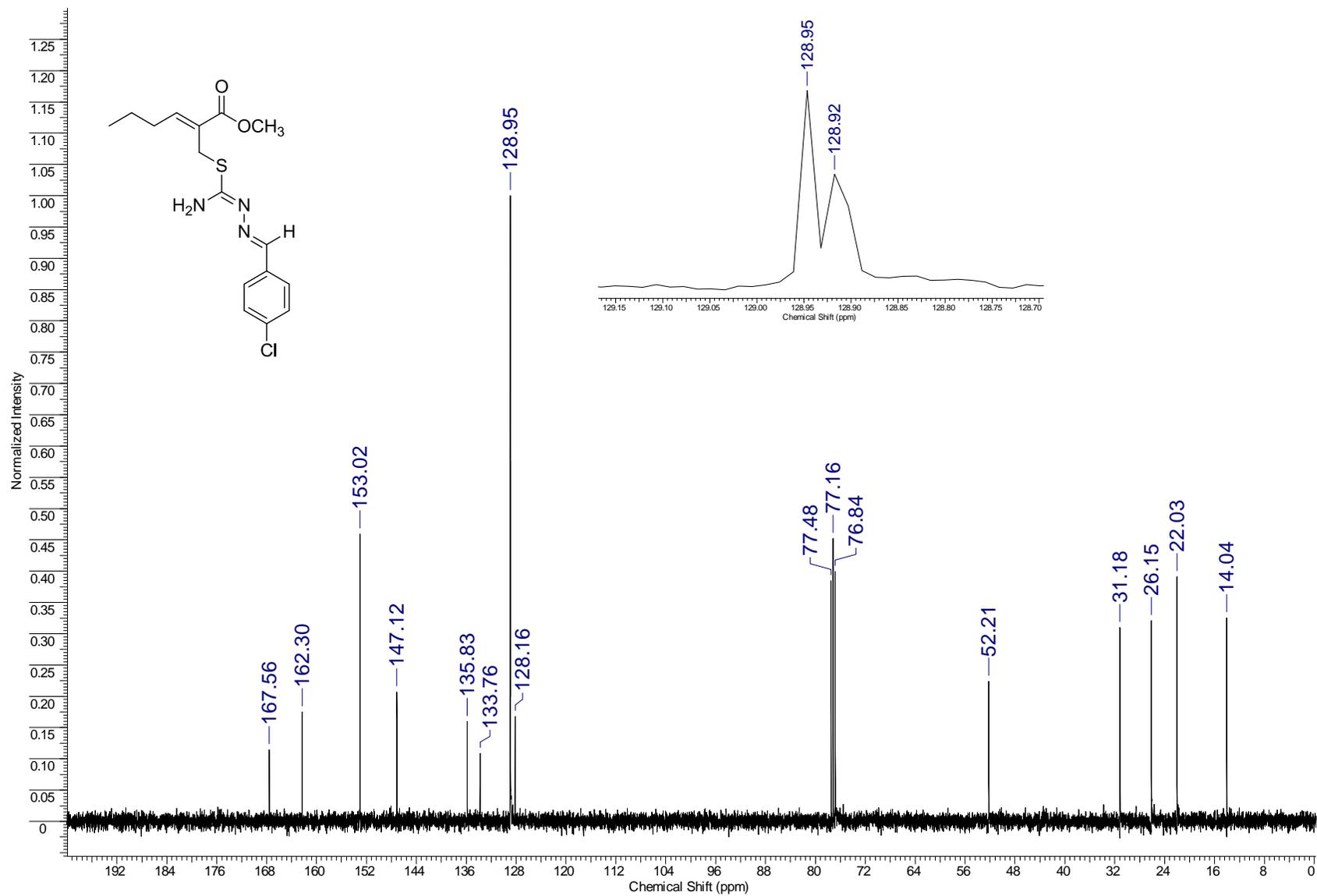


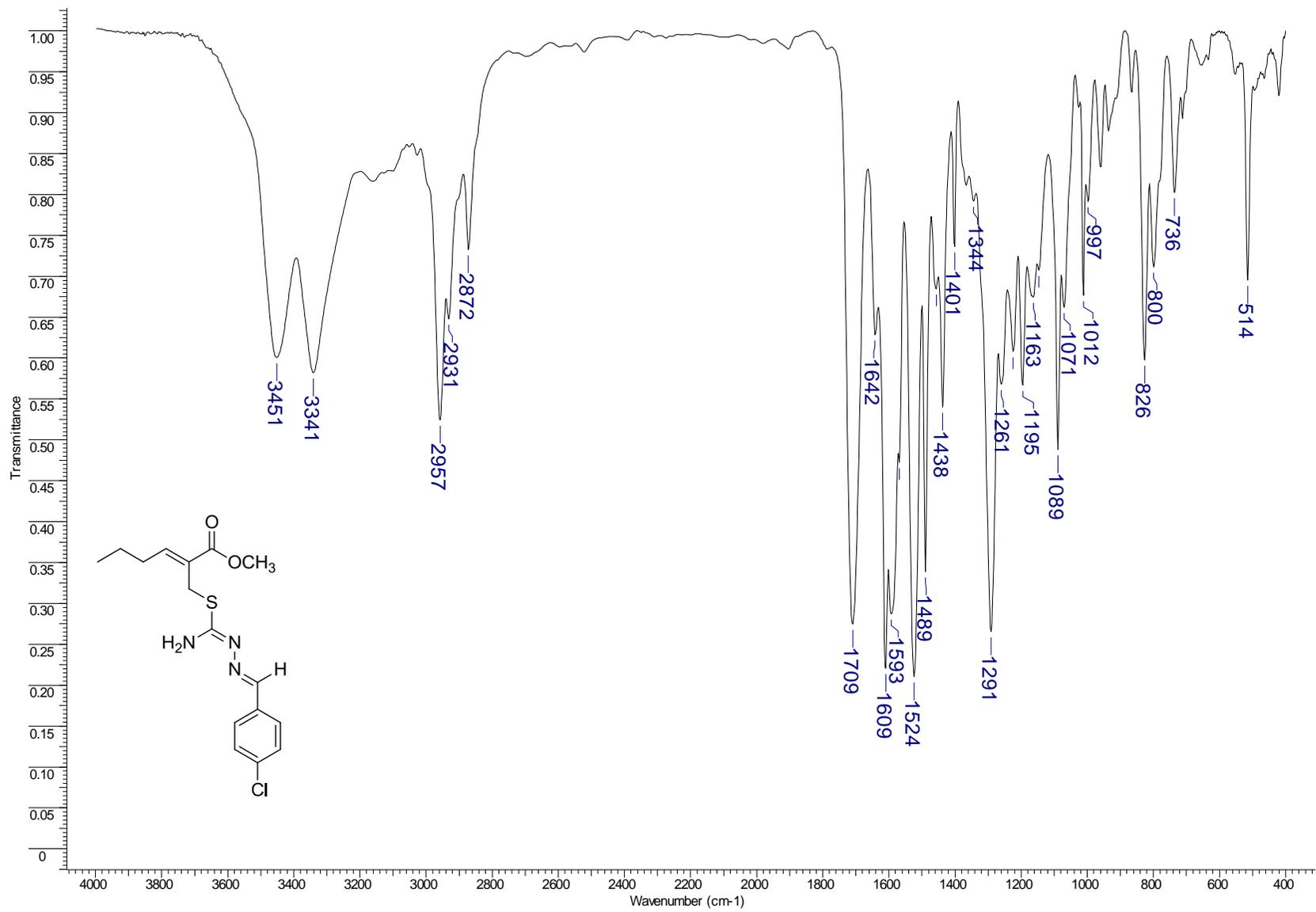


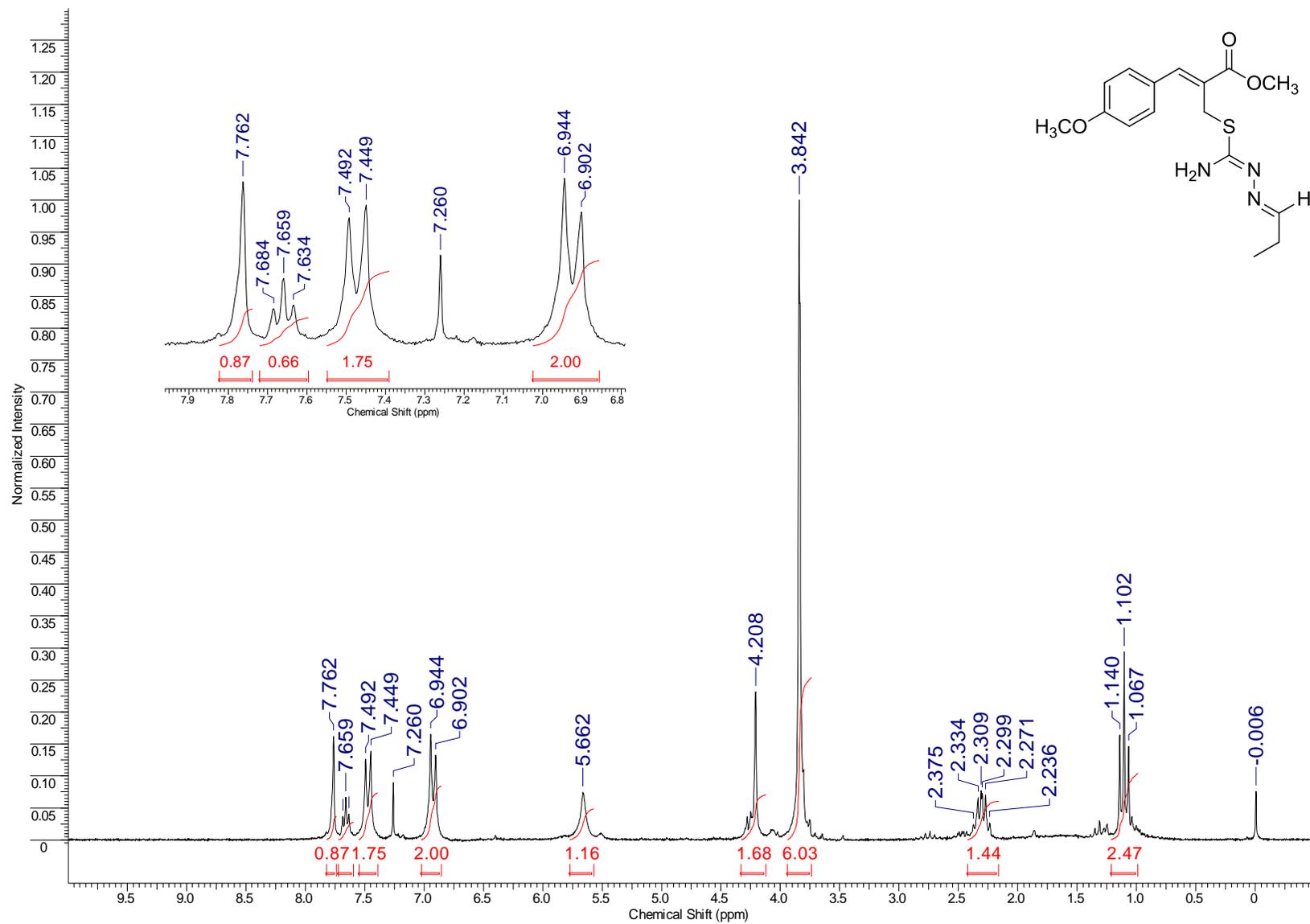


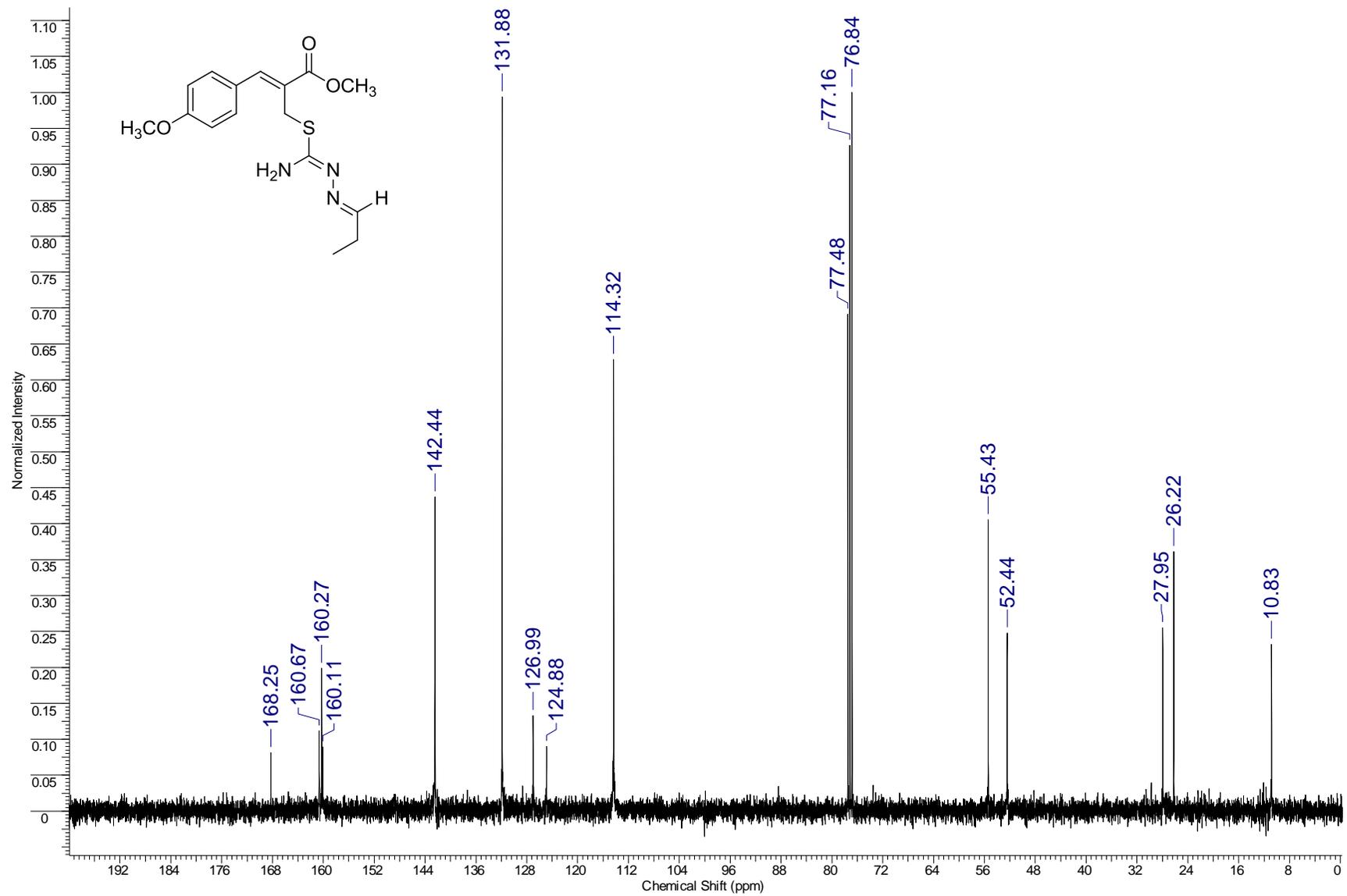




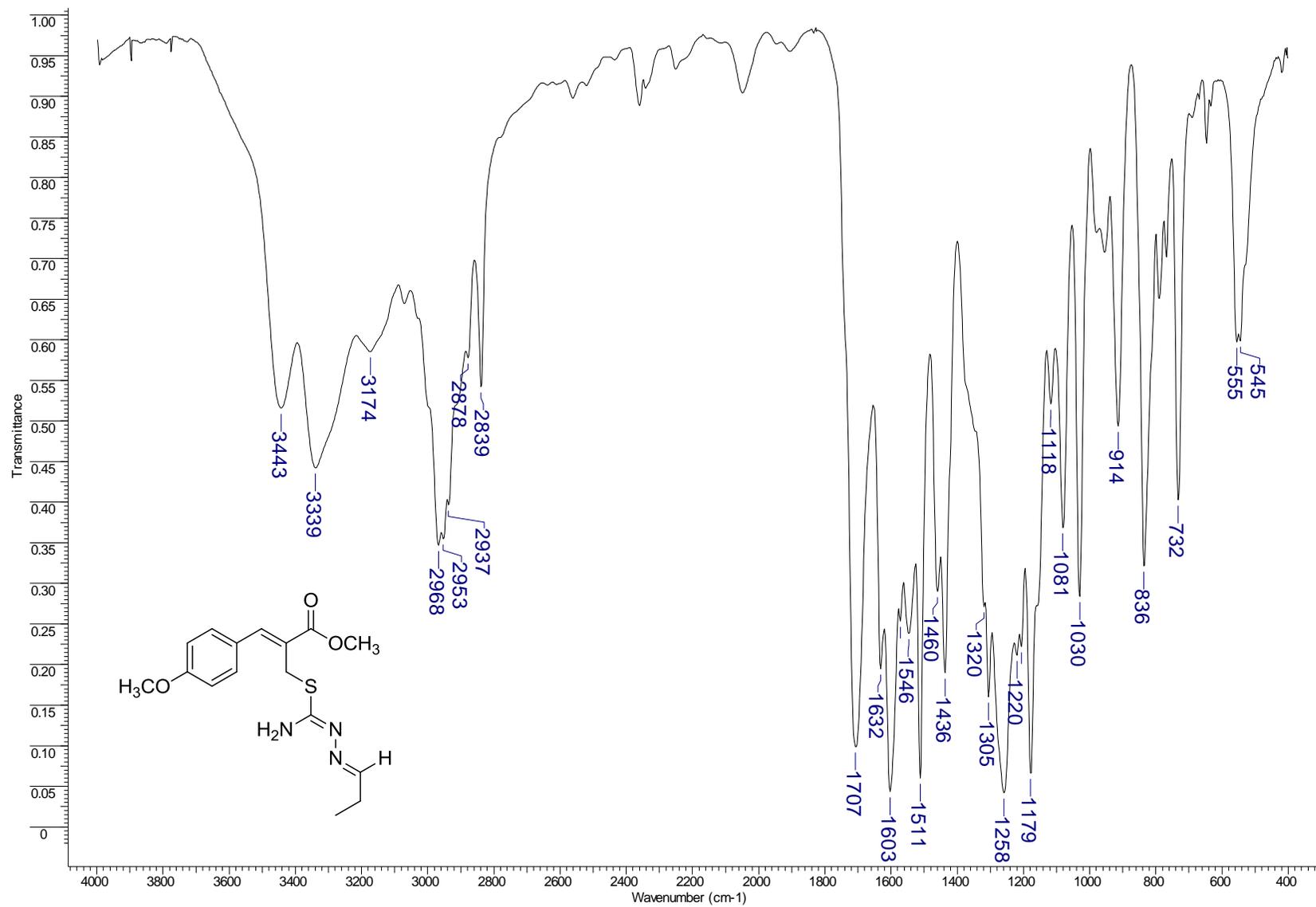


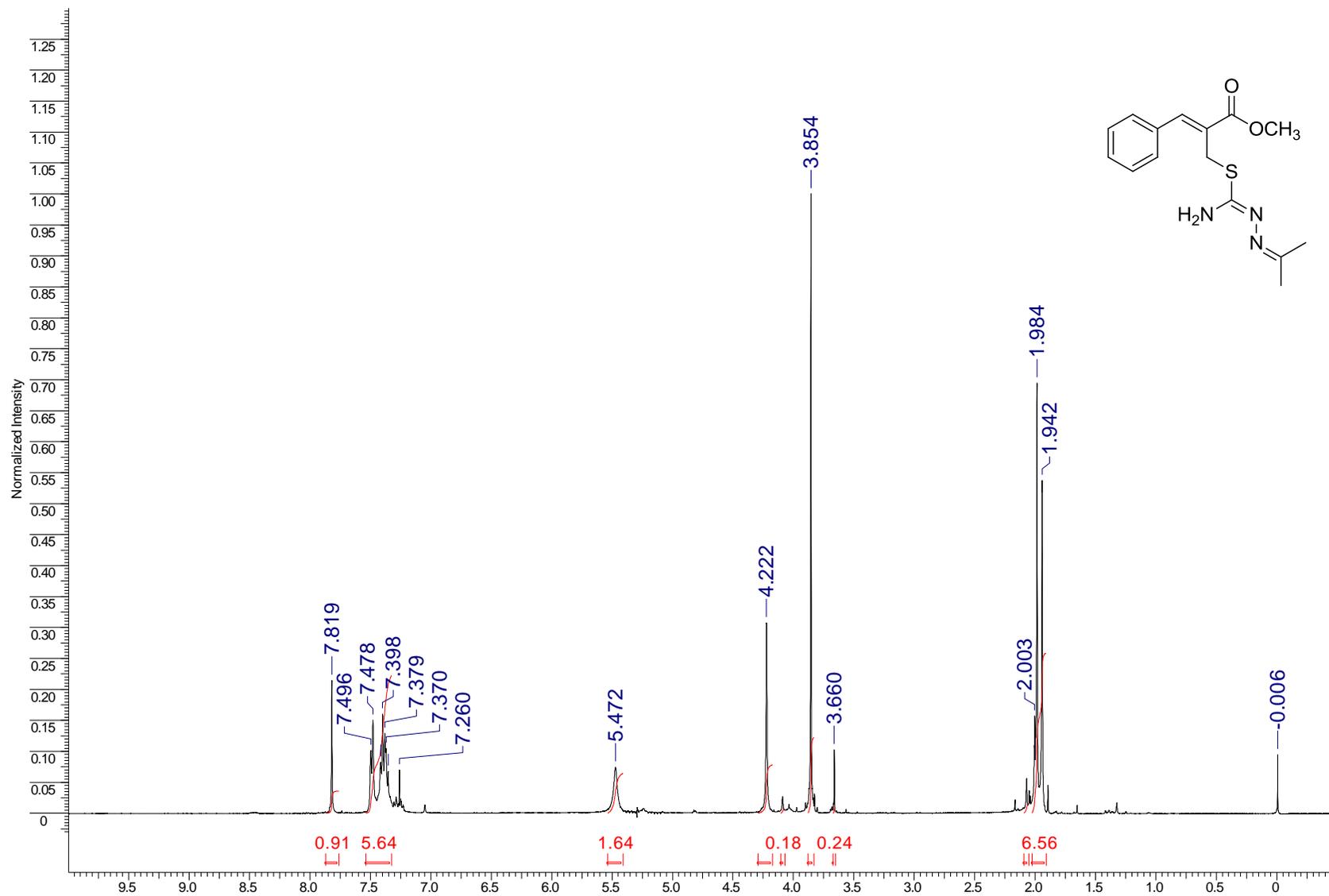


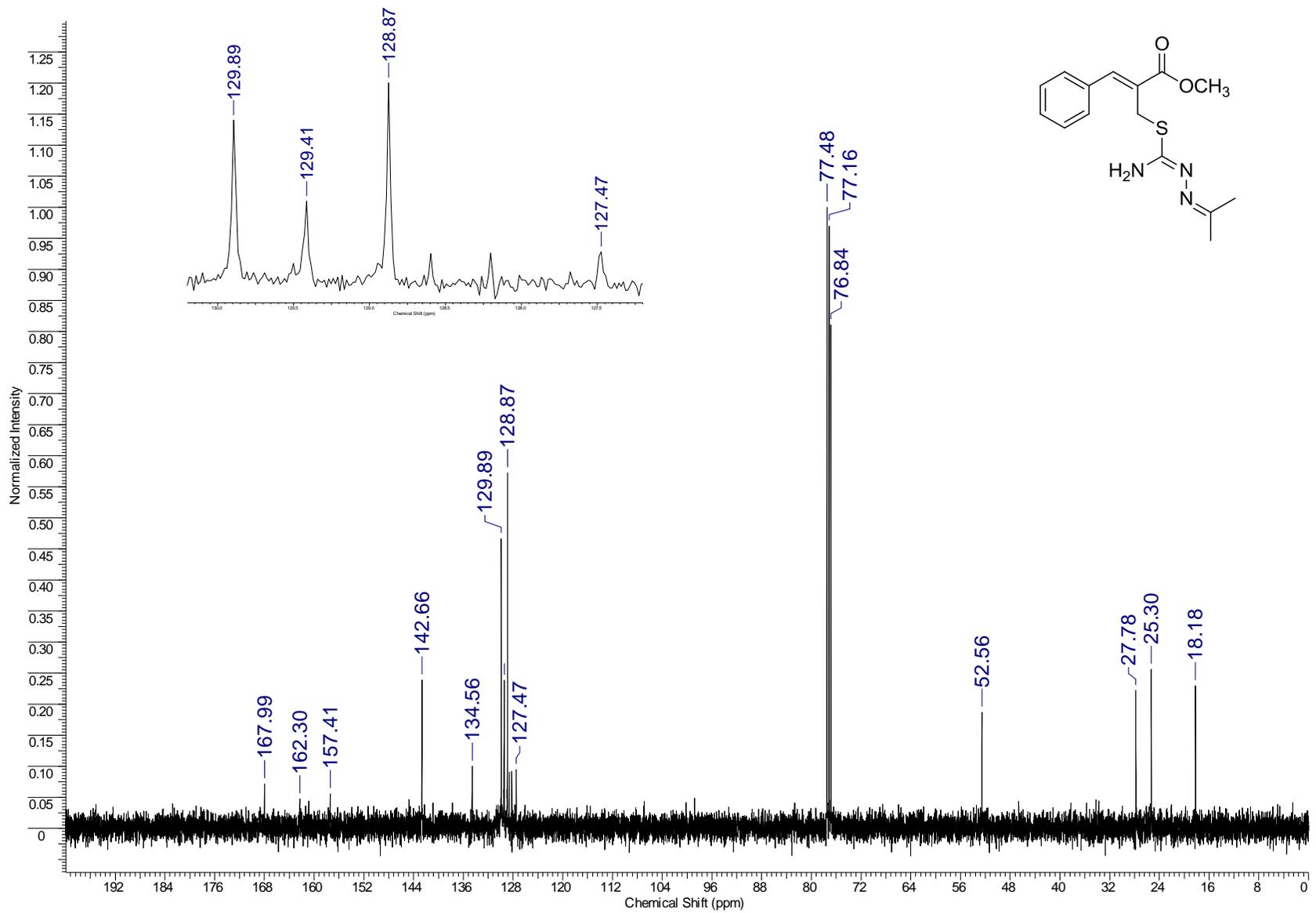


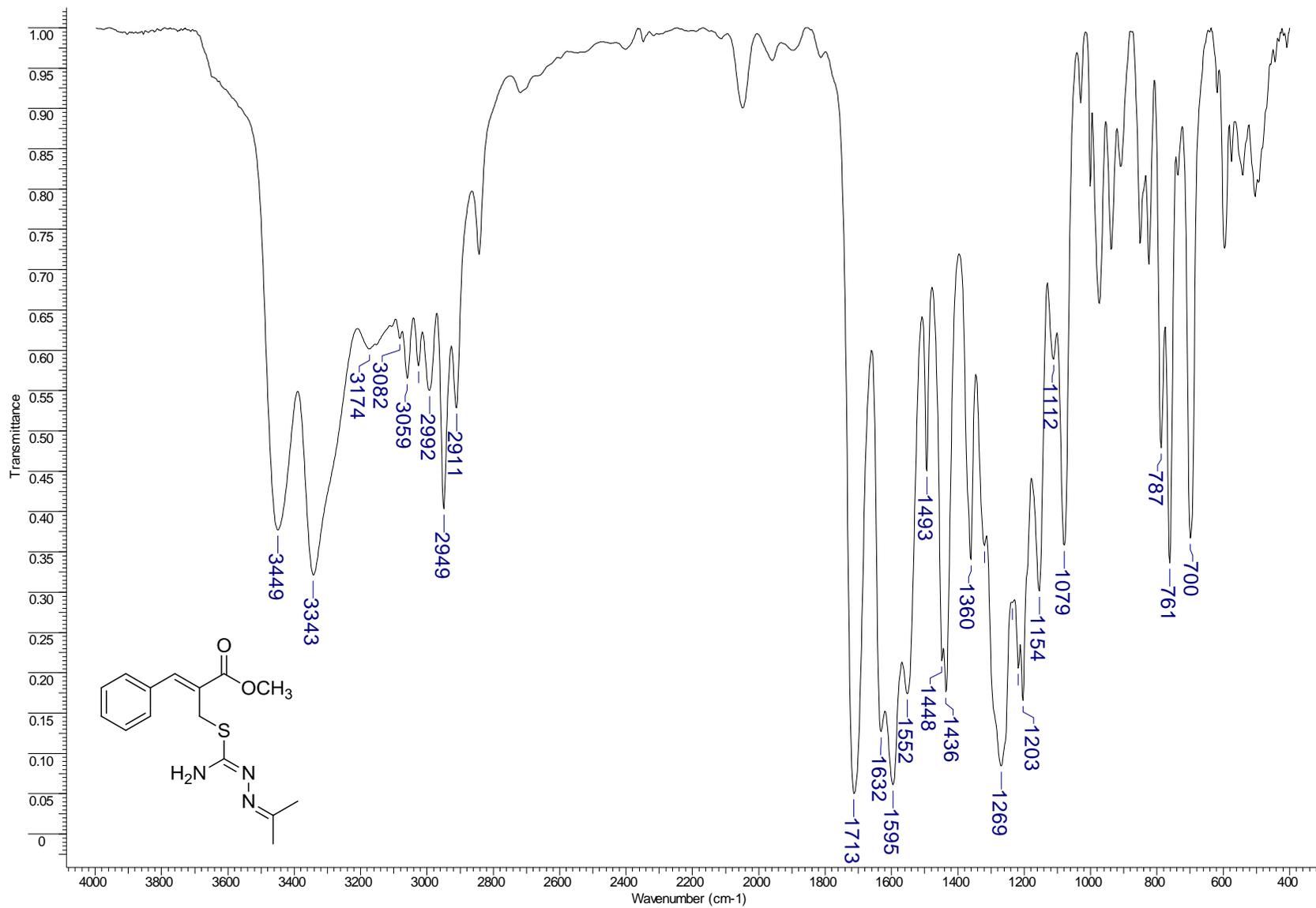


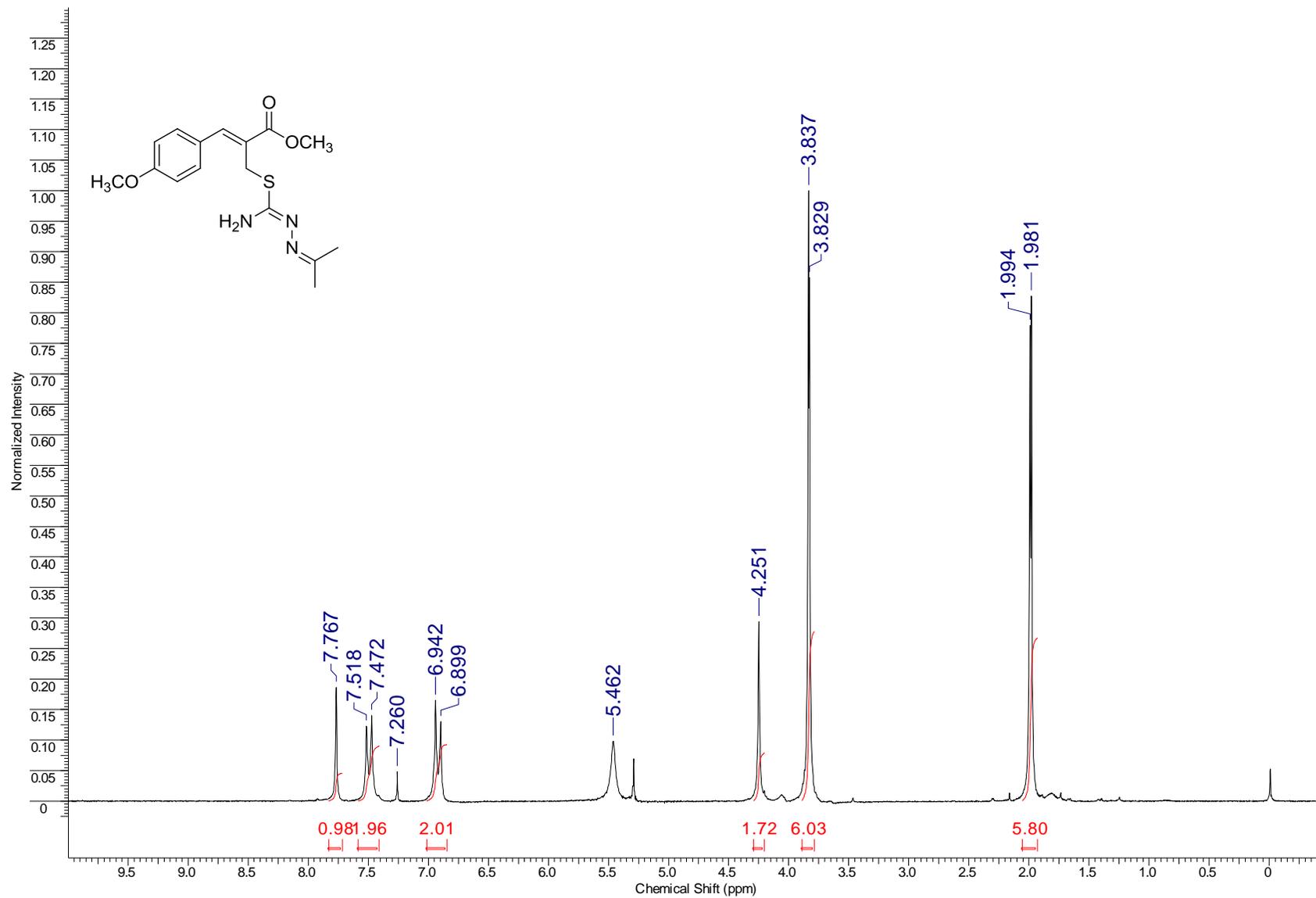
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **54t**.



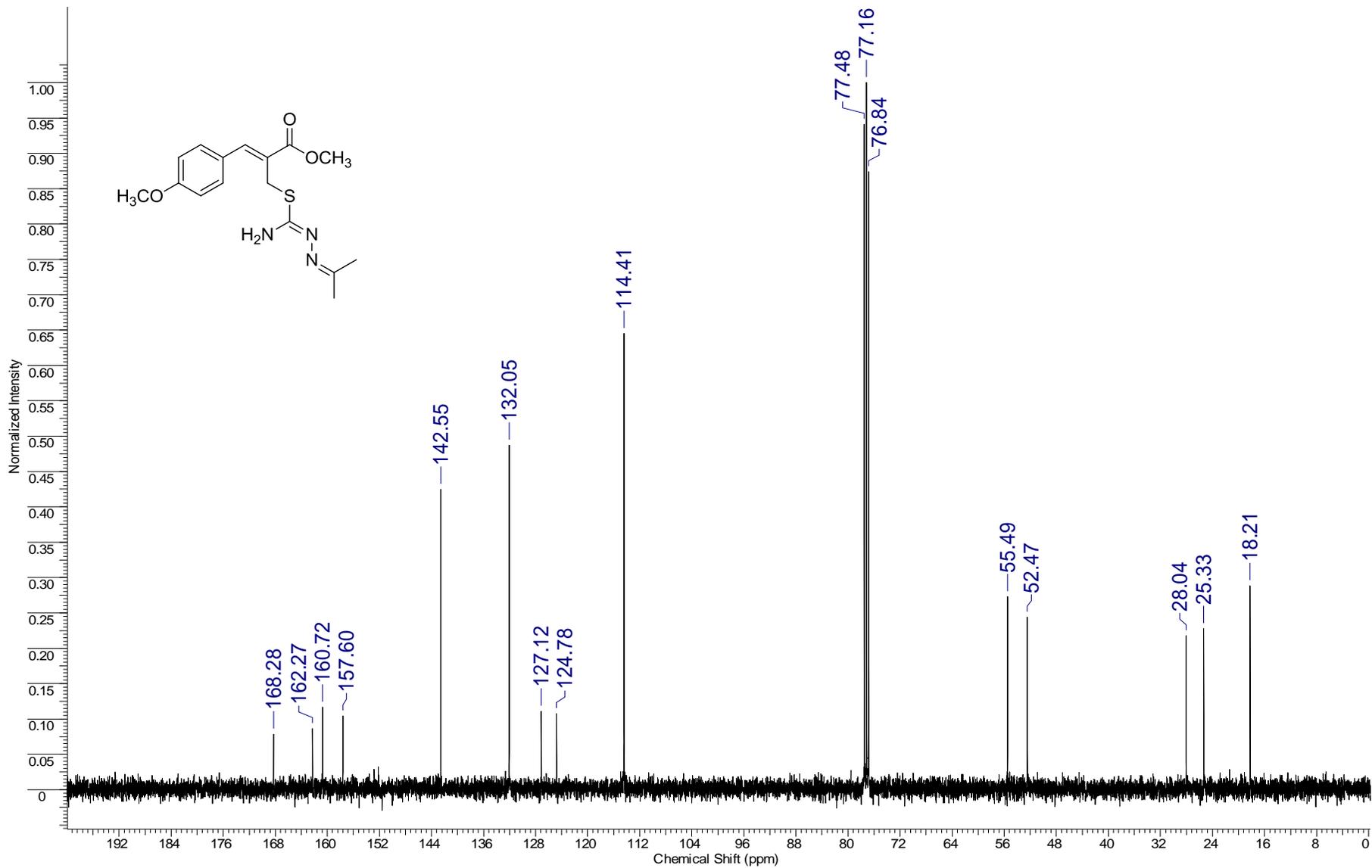




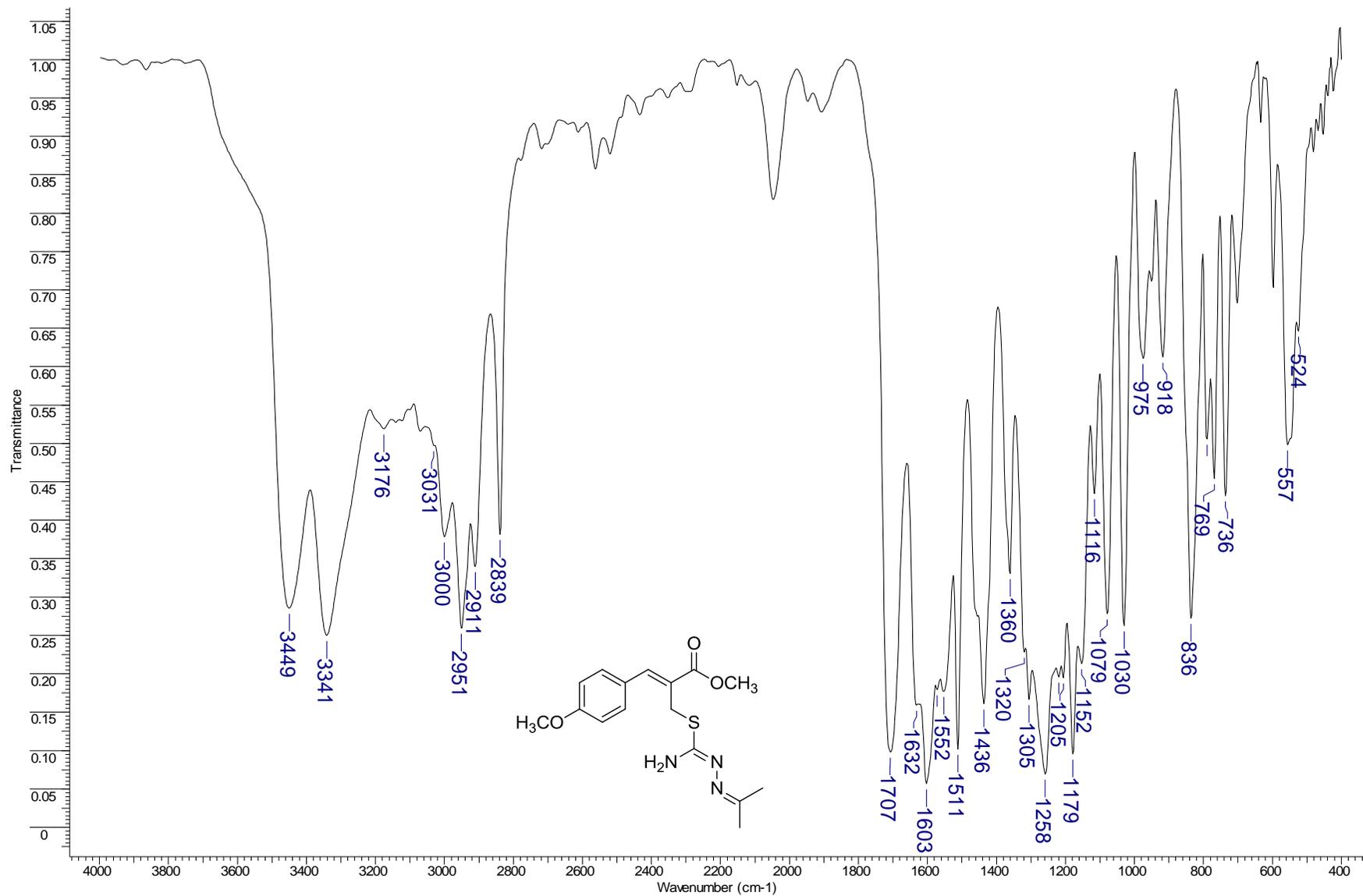


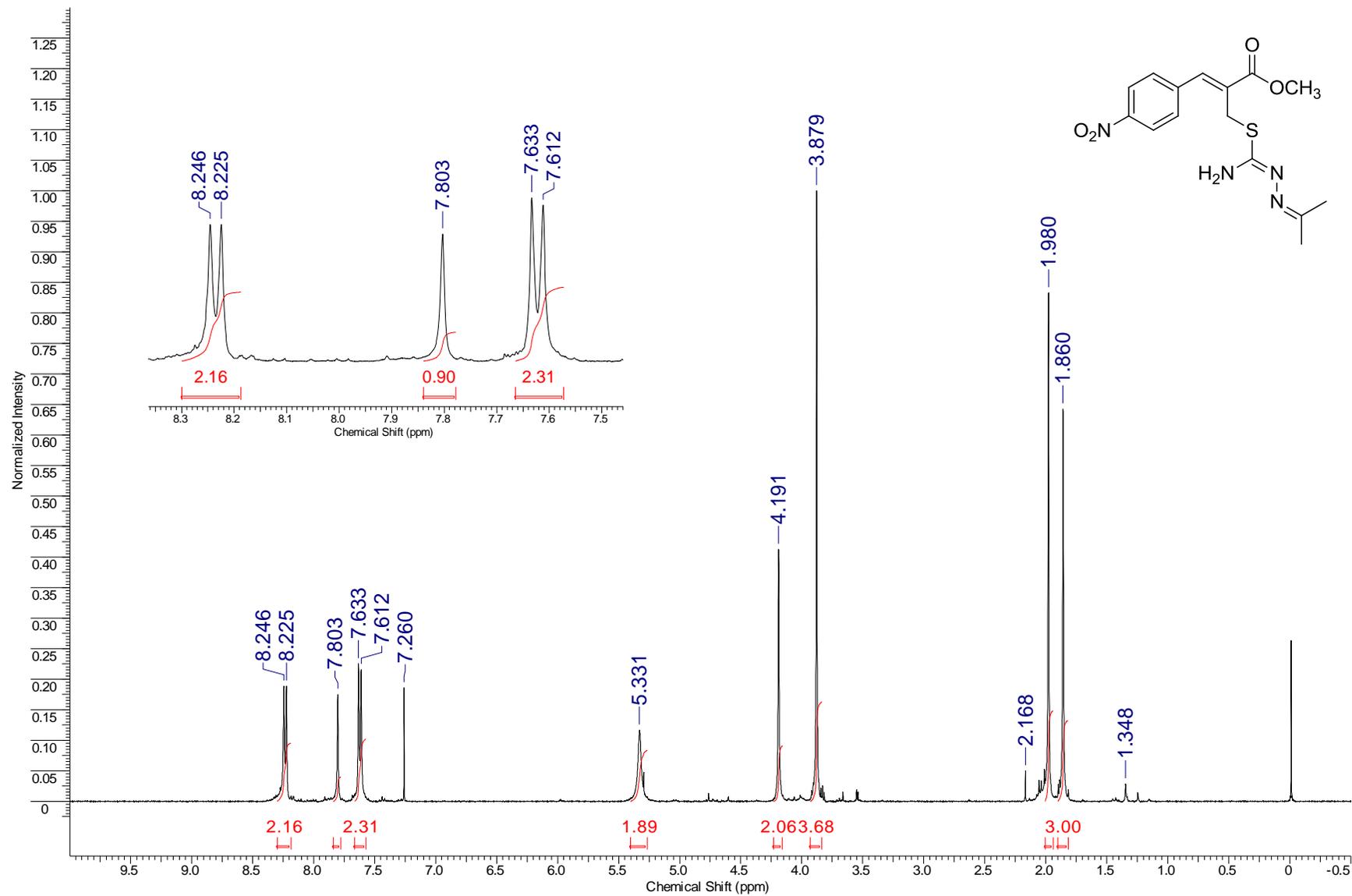


Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **61b**.

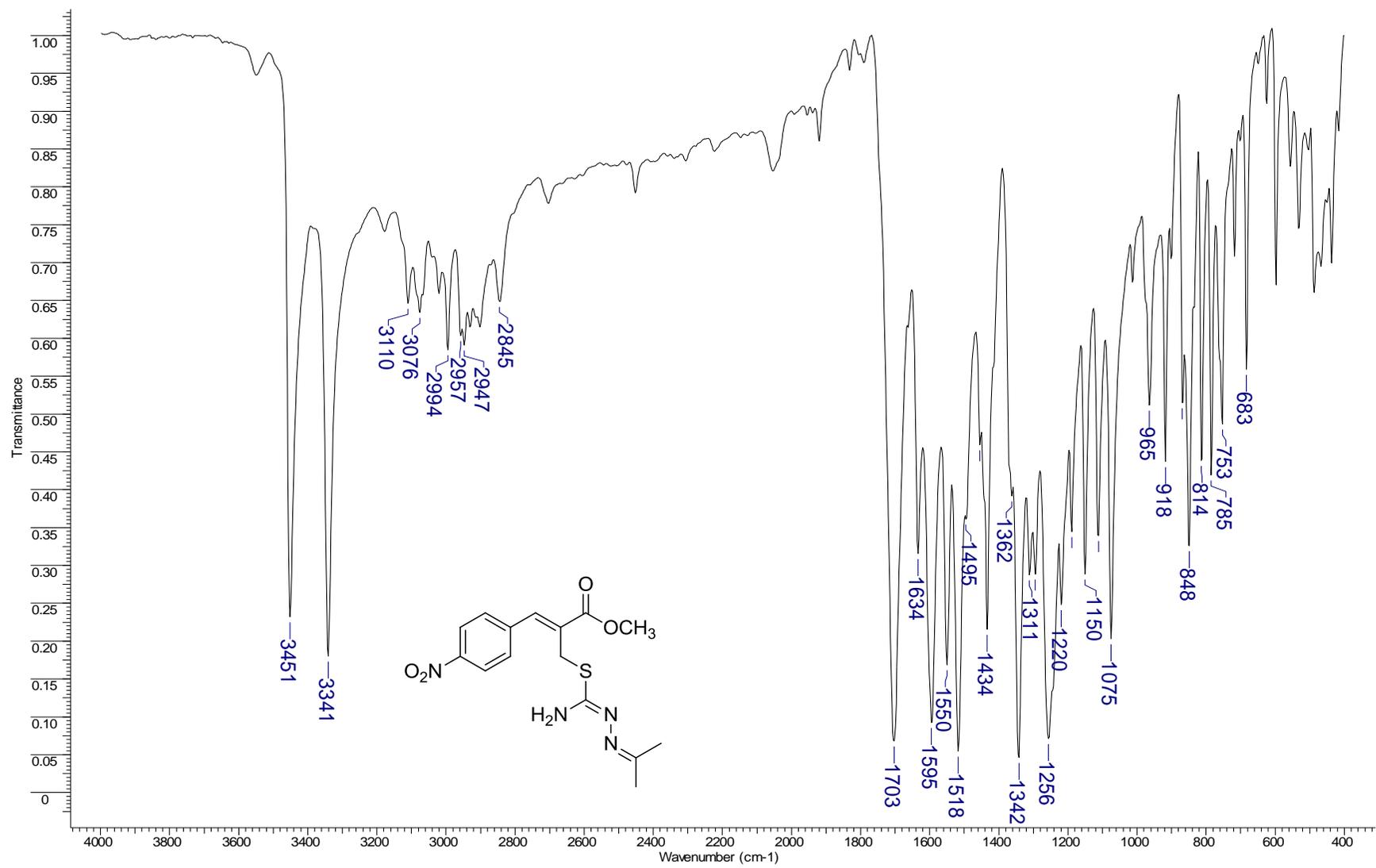


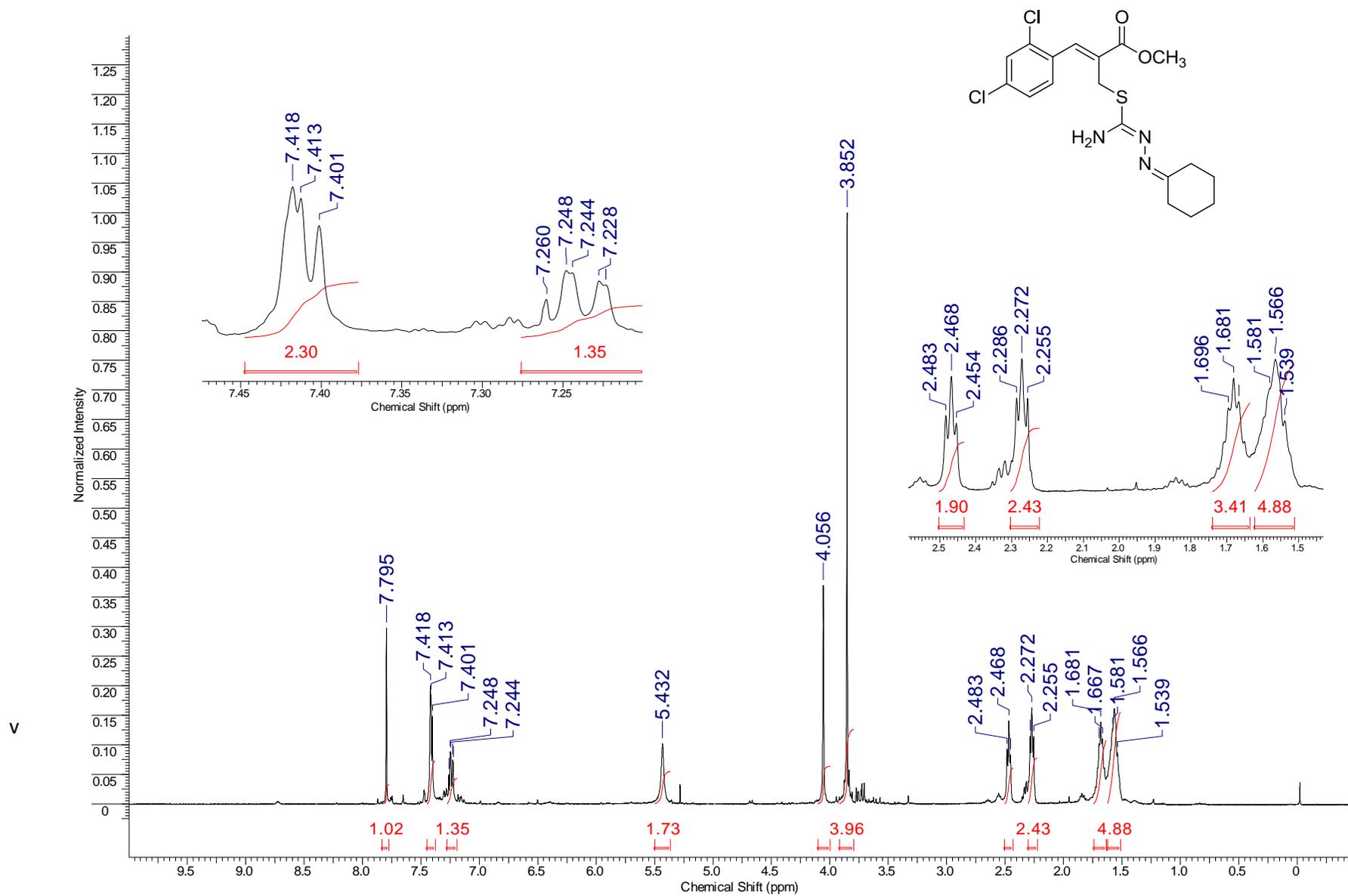
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **61b**.

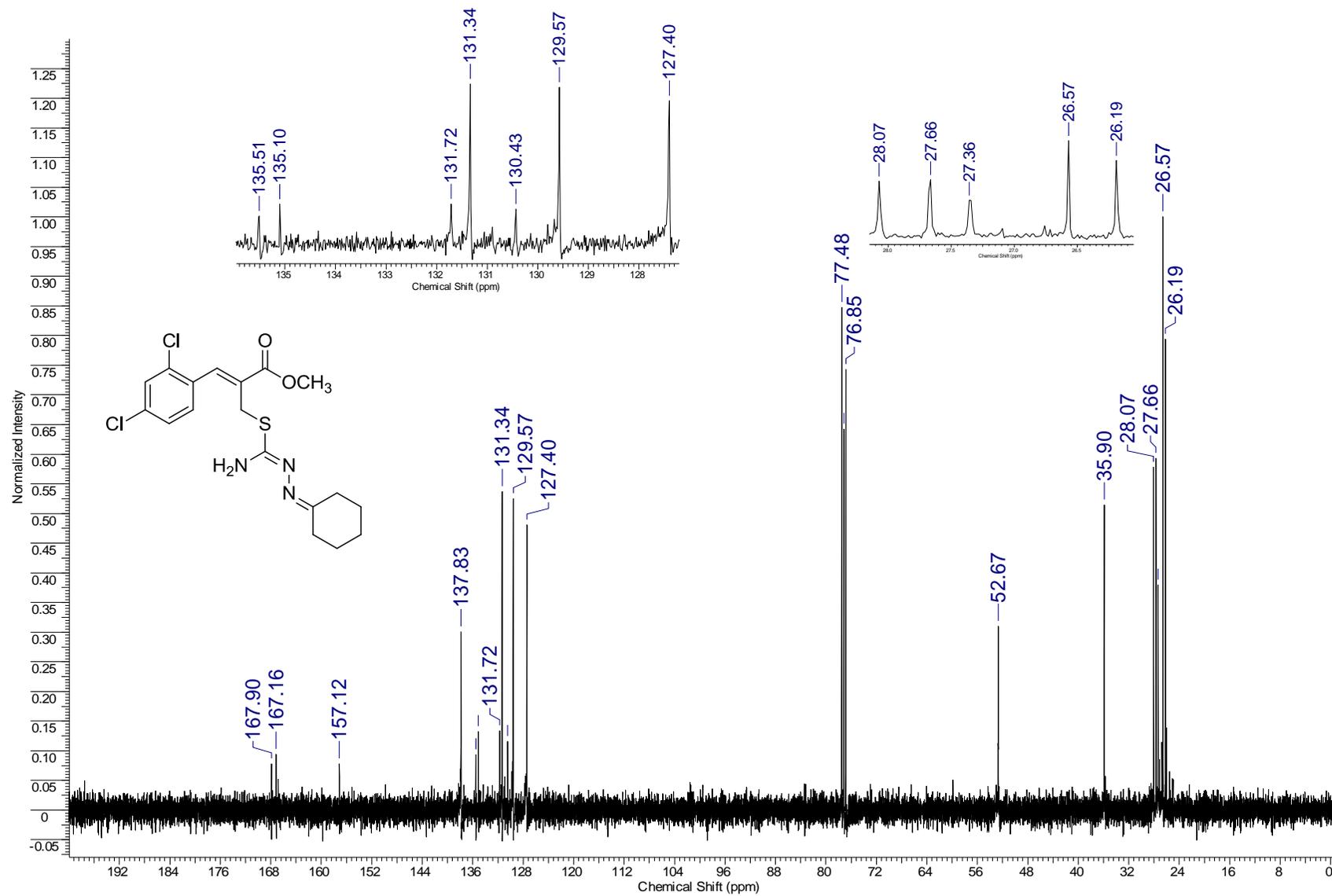




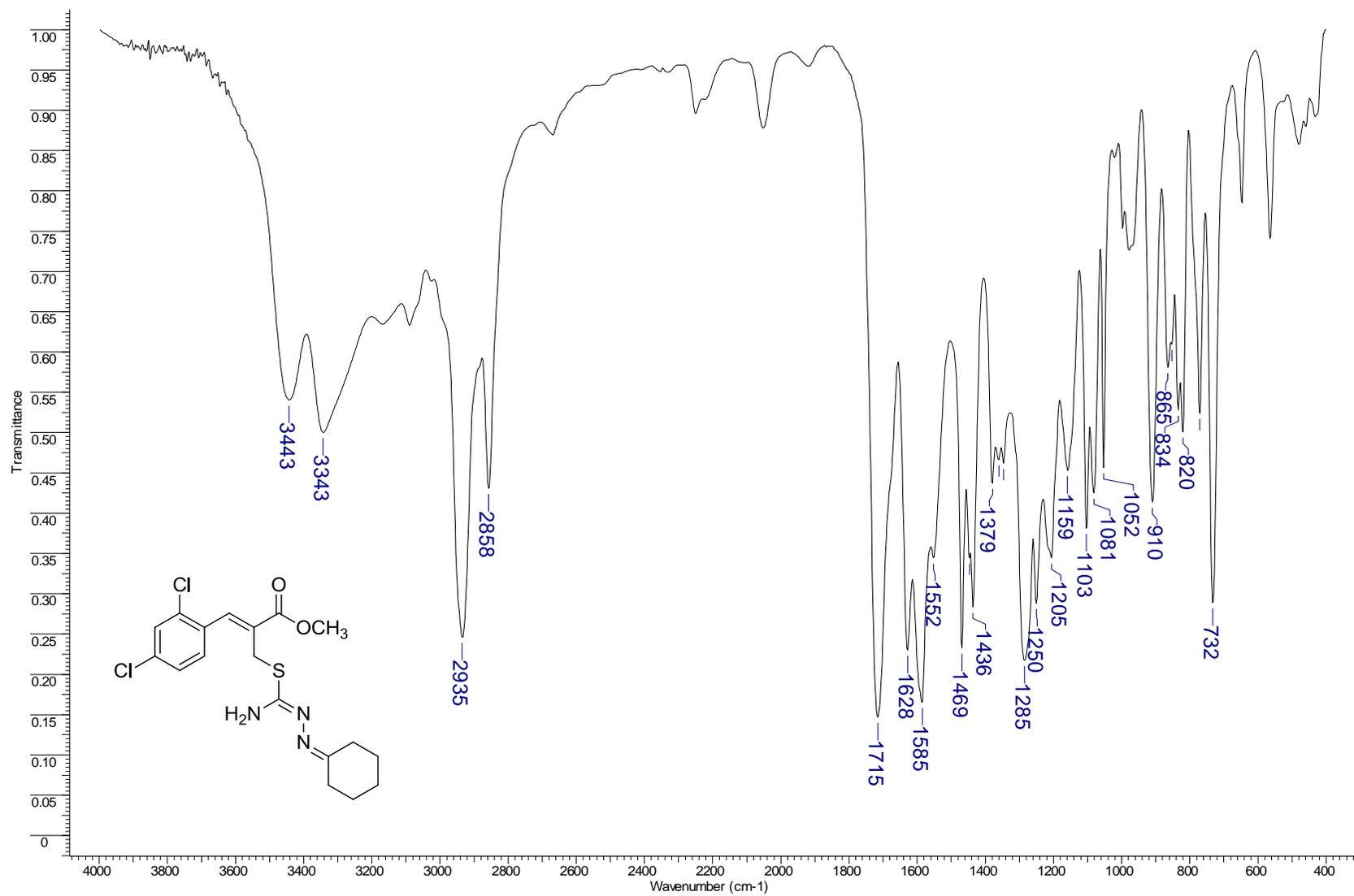
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **61c**.

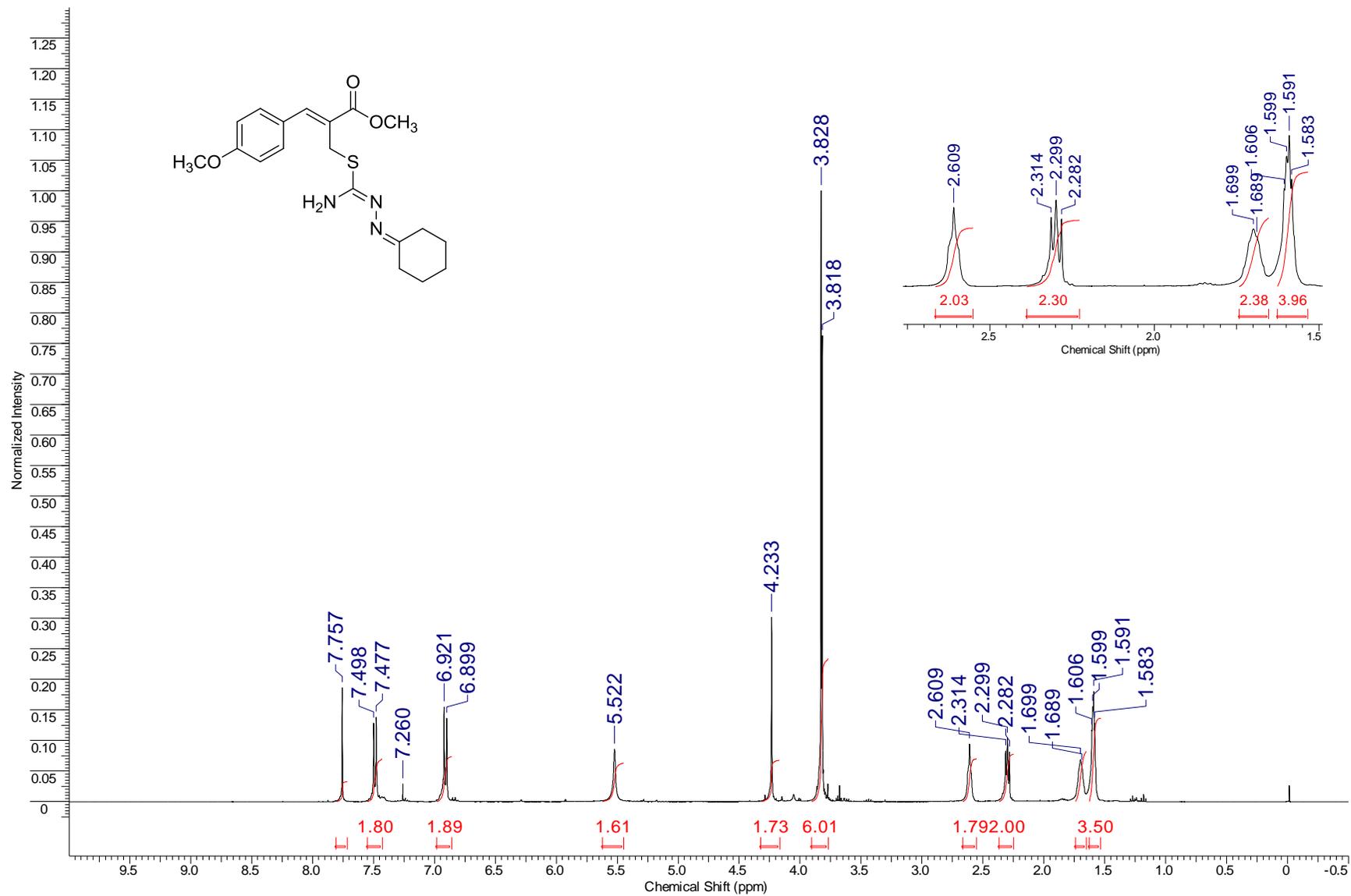


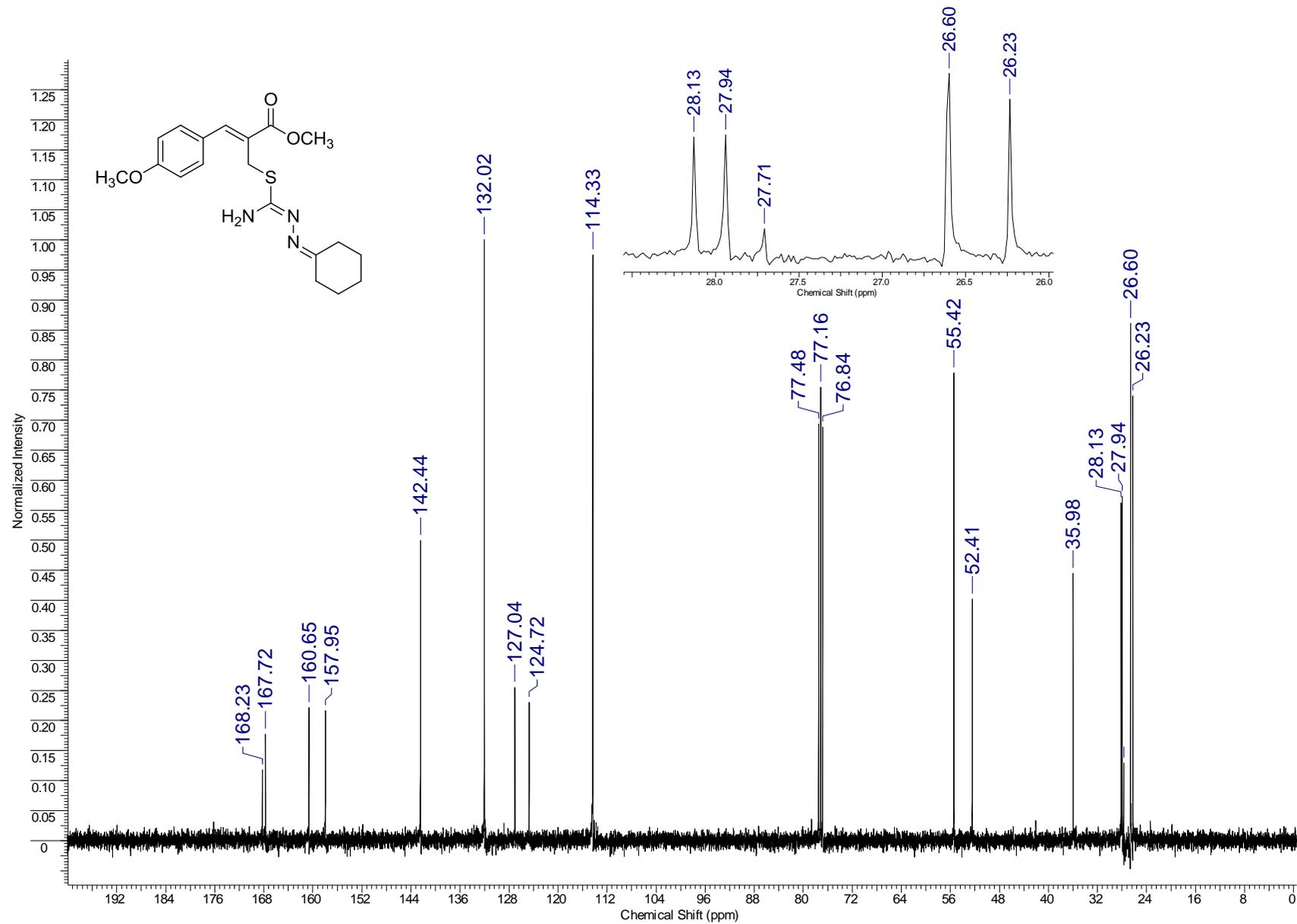


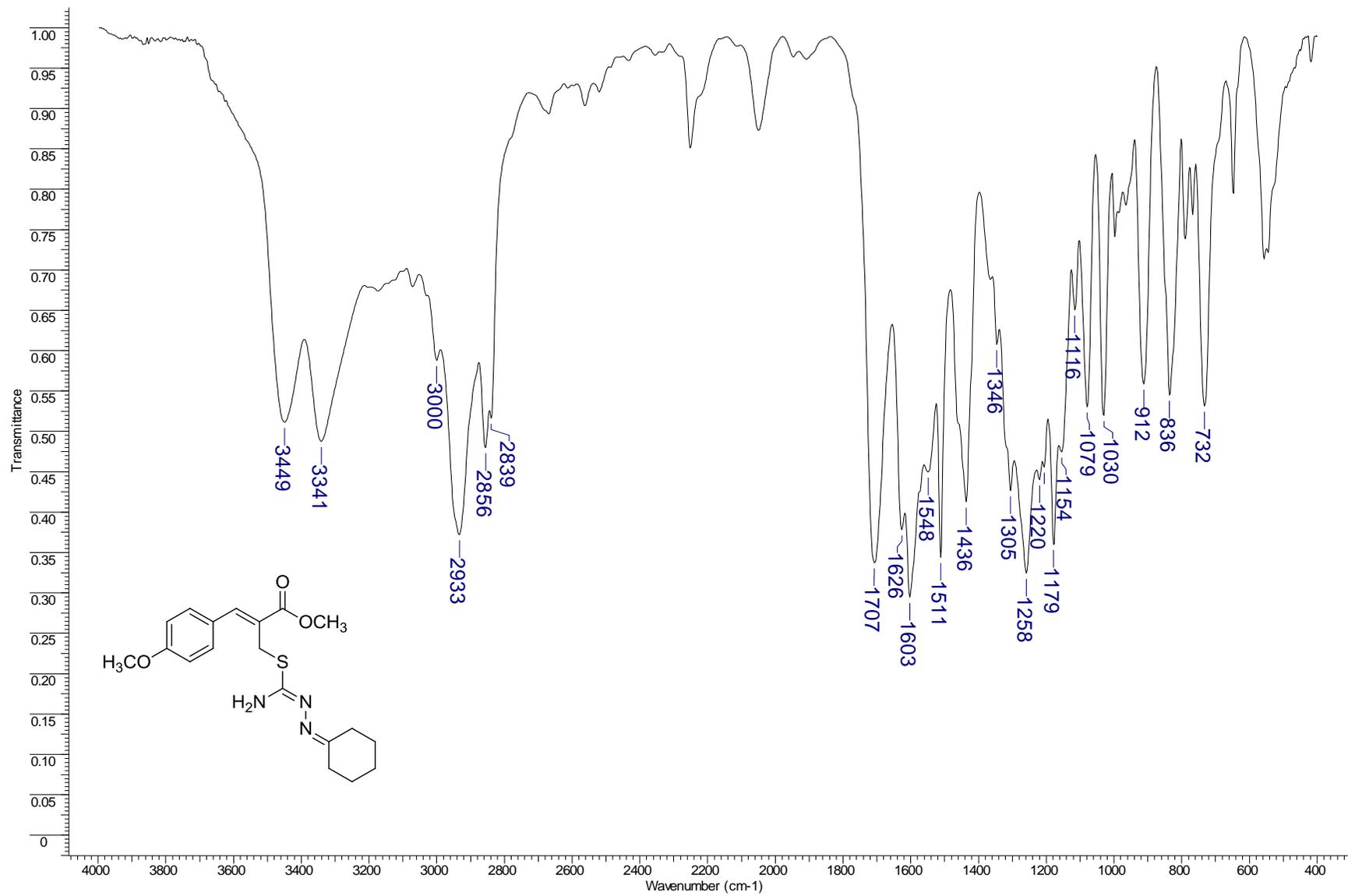


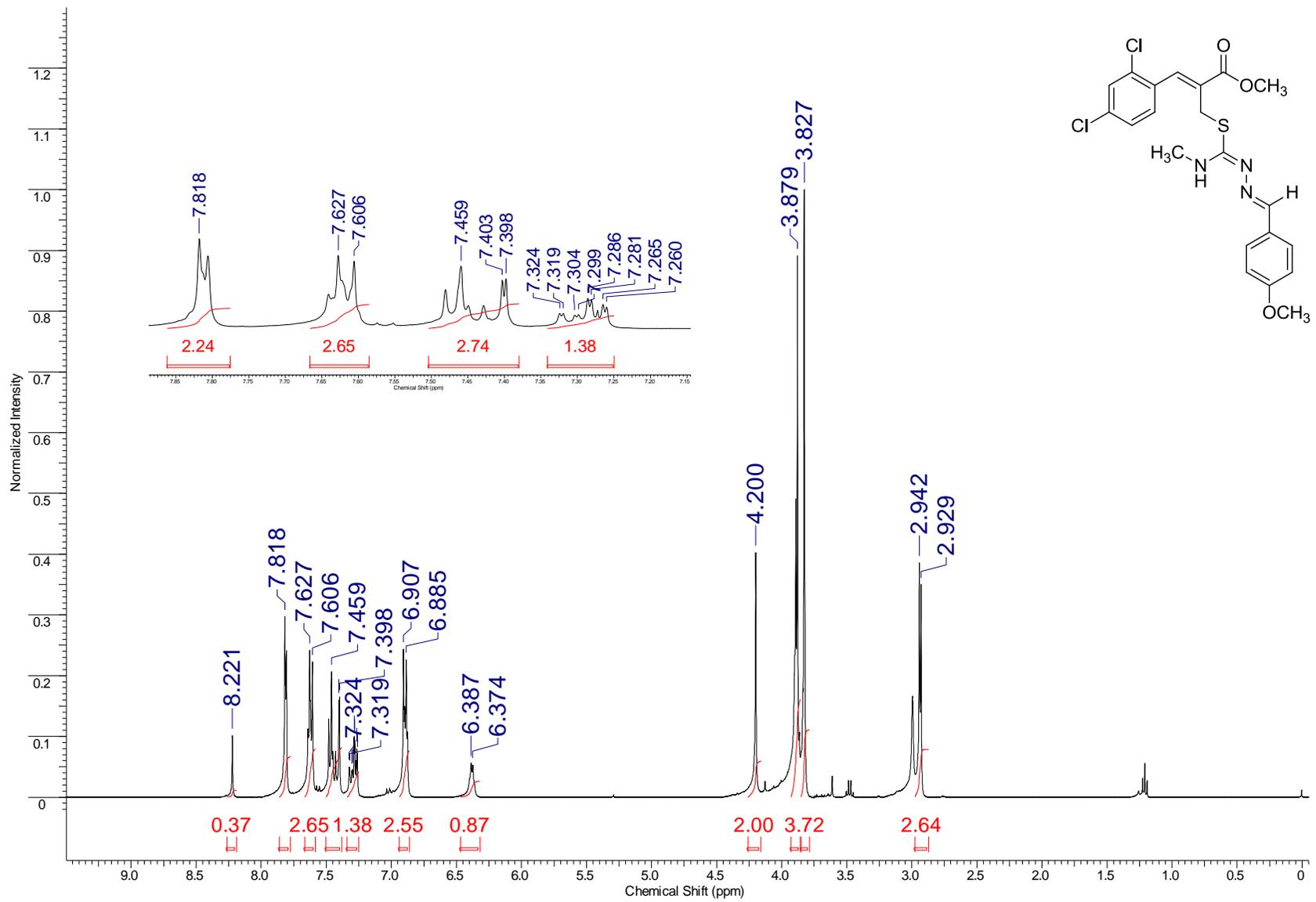
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **61e**.



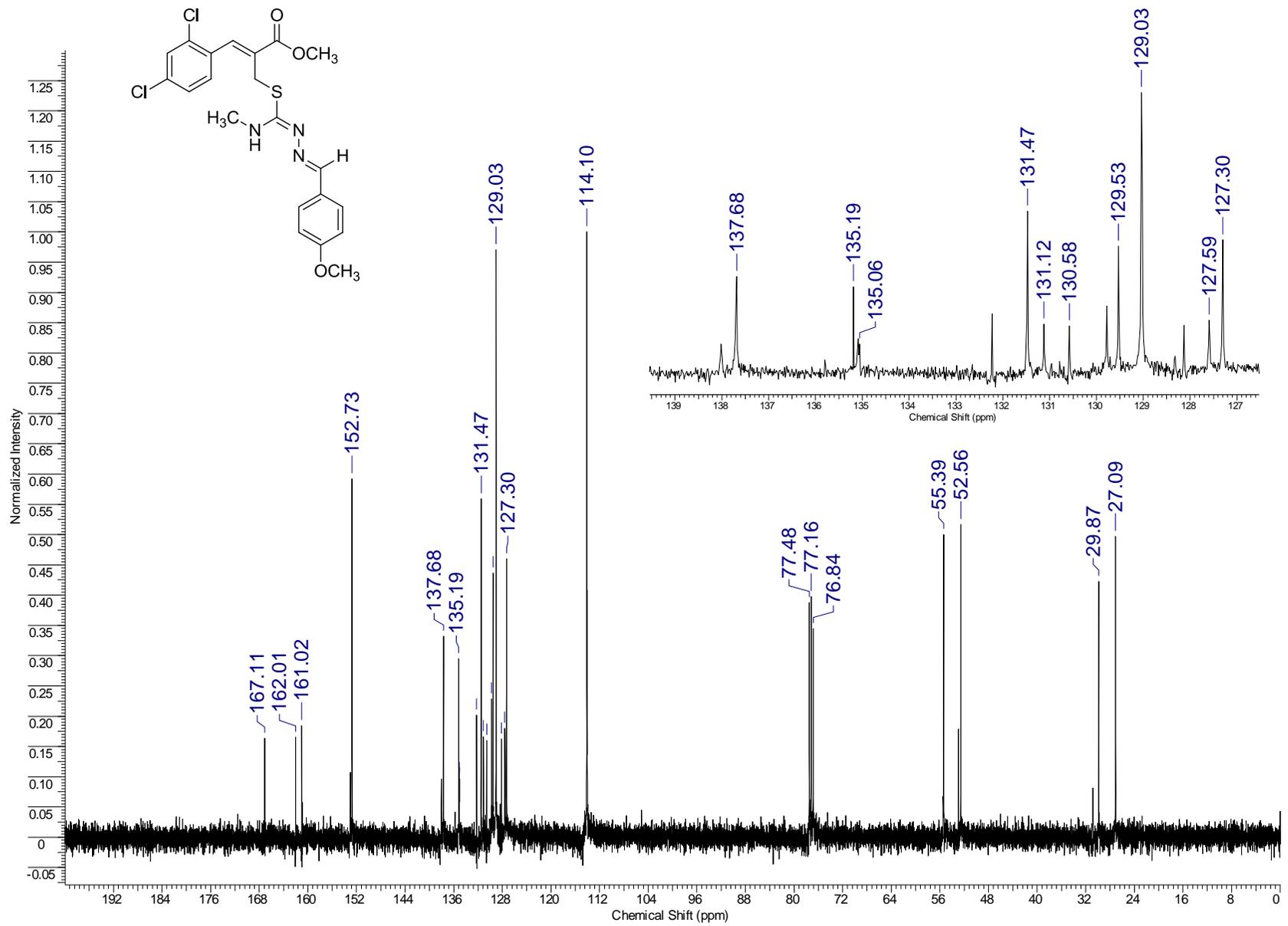








Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **78**.



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **78**.

